

LE CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE



13 Octobre

**JOURNÉE NATIONALE
DU CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE**

EUROPA



DONNA
FRANCE

ASSOCIATION CONTRE
LE CANCER DU SEIN

Sommaire

LE CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE

- Introduction 4

QU'EST CE QUE LE CANCER ?

- Les caractères communs à tous les cancers ? 6

QU'EST-CE QU'UNE MÉTASTASE ?

- Définition de la maladie métastatique 8
- Les métastases : quels signes d'alerte et quels examens ? 9

LES TRAITEMENTS DE LA MALADIE MÉTASTATIQUE ?

- La chimiothérapie 11
- L'hormonothérapie 15
- Les thérapies ciblées 17
- La chirurgie 23
- La radiothérapie 25

QU'EST-CE QU'UN ESSAI THÉRAPEUTIQUE ?

ET VOTRE QUALITÉ DE VIE ?

ON VOUS A DIT « PULSION DE VIE » : QU'EN PENSEZ-VOUS ?

ET VOS PROCHES ?

- Glossaire 38
- EUROPA DONNA FRANCE : qui sommes-nous ? 40
- Les objectifs d'EUROPA DONNA FRANCE 41



Le cancer du sein métastatique

Cette brochure est née du constat qu'un diagnostic de métastases*, qu'il s'agisse d'une récurrence d'un cancer ou bien d'une annonce de métastases d'emblée, vous laisse dans un état de profonde détresse. Vous comprenez qu'il s'agit d'un fait grave, mais quelle réalité se cache derrière ?

> Introduction

Aujourd'hui, nous vivons dans un monde de surinformation, la contrepartie étant que l'on entend et lit un peu « tout et n'importe quoi », et qu'il est parfois difficile de se retrouver dans ces nombreuses informations parfois contradictoires. Nous vous proposons ici de faire le point, certes pas de manière exhaustive, car la recherche est toujours en marche et des nouvelles avancées thérapeutiques se profilent chaque jour. Il s'agit d'une réflexion conjointe et pluridisciplinaire sur ce que signifie et implique ce diagnostic de métastases.

Nous avons pris le pari de partager l'information, de communiquer, pour vous donner les armes pour prendre part au processus thérapeutique, pour exercer votre capacité d'acteur.

Pourquoi un tel but ? Sans doute parce que les métastases transforment

le cancer en maladie chronique, et ce processus a inévitablement un retentissement sur la vie, avec ce sentiment de précarité qui l'accompagne, nous obligeant à affronter l'inacceptable, la mort qui se profile à l'horizon. L'incertitude envahit la pensée, la question du temps devient primordiale. Ce temps qui ne nous appartient plus déjà, comment se le réapproprier ?

Il faut assimiler le choc qu'engendre ce terme de métastases, se soumettre aux contrôles divers, accepter les traitements proposés, et surtout faire face aux effets secondaires qui attaquent le sentiment d'intégrité corporelle.

Sans compter avec l'esprit qui s'emballe, cette finitude rendue possible, et tous ces traitements qui paraissent si lourds, et ces termes

médicaux qui composent une ronde infernale. Parfois l'esprit se dérobe, même s'il lui faut ensuite s'adapter. Ainsi pouvons-nous dénier une réalité si bouleversante qui se révèle être parfois une défense psychique efficace ? Bien sûr, nous savons, mais une mise à l'écart provisoire de cette menace nous offre peut-être un temps de répit pour accepter et trouver en nous les ressources essentielles pour affronter la réalité.

D'autres réactions sont également possibles : de la colère à la dépression en passant par la résignation. Toutes sont légitimes, toutes sont salutaires, toutes sont différentes parce que le vécu psychologique des femmes atteintes de cancer du sein, atteintes de métastases, est une vérité subjective, chaque expérience étant singulière, unique et non transposable.

Ce qui devrait, en revanche, être impératif, c'est ce pacte de non-abandon que tout malade est en droit d'attendre et d'espérer. À savoir une écoute, une attention de la part des soignants et des proches. Certes, évoquer la gravité de sa maladie, et encore plus sa mort, peut effrayer l'entourage, y compris médical, et donc se heurter à des résistances ou à une position de refus. Ceci ne suppose nullement, et en aucun cas, de vous laisser seule face à une telle réalité. N'oubliez pas que votre équipe médicale

est là, prête à vous aider. N'hésitez pas à parler sans gêne ni embarras de ce qui vous manque ou vous trouble, notamment votre vie sexuelle, part si importante de votre qualité de vie.

Elle doit être là pour entendre aussi bien votre abattement que votre désillusion, votre colère que votre angoisse, mais avec les outils adaptés à chacune. Elle sera à vos côtés pour remonter la pente et retrouver cette estime de soi que cette nouvelle attaque, cette trahison, met souvent à mal. A chacune d'entre vous, avec sa personnalité, d'en réinventer le mode d'emploi !

Au fond, ce que nous espérons tous et toutes face à une telle réalité, c'est guérir, bien sûr. Mais malheureusement, c'est la seule chose que ne peuvent nous promettre les médecins. Ce qu'ils peuvent proposer, en revanche, ce sont les meilleures thérapeutiques possibles pour lutter contre la maladie et pour vivre dans des conditions permettant des moments de plaisir, parce que prendre conscience que l'on peut en mourir peut mobiliser des défenses insoupçonnées. N'être jamais dans le deuil de sa vie avant l'heure, parce que savoir que l'on dispose d'un temps de vie peut se révéler riche d'investissements et témoigner d'une prodigieuse pulsion de vie.

**AU FOND,
CE QUE NOUS
ESPÉRONS TOUS
ET TOUTES FACE
À UNE TELLE
RÉALITÉ, C'EST
GUÉRIR, BIEN SÛR.**

Qu'est-ce que le cancer ?

Il n'y a pas un cancer mais de multiples maladies différentes qui portent le même nom. Il est difficile de faire admettre cette réalité d'emblée, car pour tout le monde le cancer est associé à la mort et l'évolution est toujours la même quoi que l'on fasse. Pourtant certains cancers guérissent toujours alors que pour d'autres l'évolution fatale reste inexorable quels que soient les traitements, et sans que personne ne puisse en prévoir l'échéance.

> Les caractères communs à tous les cancers ?

LE DÉRÈGLEMENT DE LA CELLULE

Il existe un cadre commun aux cancers: le dérèglement initial d'une cellule. La cellule est l'élément de base de notre organisme.

Les cellules assemblées forment des tissus: osseux, musculaire, conjonctif, glandulaire, épithélial... qui constituent nos organes (les poumons, le côlon, les seins...).

Nos cellules se développent, croissent et meurent chaque jour. Elles sont sous le contrôle de facteurs multiples (gènes, hormones, facteurs de croissance, enzymes...) qui concourent à cet équilibre. Elles se renouvellent régulièrement: une cellule « mère » se divise en deux

cellules « filles » définissant par là même le cycle cellulaire. Chaque tissu a son rythme propre, certains tissus se renouvelant plus rapidement que d'autres. Cette division cellulaire assure leur reproduction à l'identique, et les cellules conservent ainsi leurs rôles et leurs particularités propres, permettant à chaque tissu et à chaque organe d'assurer sa ou ses fonctions.

L'organisme reconnaît les cellules anormales et les élimine. Ainsi une cellule fille non conforme sera détruite par différents mécanismes. L'un de ces mécanismes s'appelle l'apoptose ou mort cellulaire programmée.

ONCOGÈNE ET ANTI-ONCOGÈNE

Le cancer est donc lié à une prolifération cellulaire anormale où les phénomènes de défense de l'organisme ne fonctionnent plus. Sous l'action de stimuli, des gènes vont induire des phénomènes de croissance illimitée des tissus. Ces gènes font partie des oncogènes*. Il existe par ailleurs dans l'organisme des gènes anti-oncogènes qui empêchent les cancers d'apparaître en réprimant en permanence les facteurs susceptibles de les déclencher. Ces gènes suppressifs de tumeurs peuvent également être mutés et c'est en général un déséquilibre entre oncogènes et anti-oncogènes qui entraîne l'émergence d'un cancer. Le cancer est donc une maladie où des gènes sont malades sans pour autant

que la majorité des cancers soient génétiques au sens héréditaire du mot.

Les conséquences sont souvent que les cellules cancéreuses ont un cycle cellulaire accéléré avec un temps de doublement rapide. Une cellule cancéreuse mère donne deux cellules cancéreuses filles et ainsi de suite. Cette prolifération est continue, les cellules sont devenues immortelles. D'un point de vue biologique, le cancer n'est cependant pas une maladie d'apparition brutale. À partir du jour où la première cellule est devenue anormale, il faut entre trois et sept ans pour que se forme un cancer d'un centimètre cube.

*voir glossaire pages 38/39



Qu'est-ce qu'une métastase ?

> Définition de la maladie métastatique

Les cellules cancéreuses peuvent franchir la membrane basale*, souvent grâce à l'action d'enzymes qui la détruisent en partie et permettent ainsi leur dissémination hors du tissu d'origine. Leur capacité à se détacher les unes des autres, bien supérieure à celle des cellules normales, facilite cette dissémination.

Les cancers sont également capables de fabriquer leurs propres vaisseaux sanguins, pour assurer leur apport énergétique. On parle d'angiogenèse* ou de néo-angiogenèse*. En général, les cancers sont richement vascularisés.

Les cellules cancéreuses disséminent dans l'organisme, en empruntant la circulation lymphatique ou sanguine. C'est par cette dissémination à distance que se forment les métastases, par la reproduction à distance dans un autre organe d'une tumeur fille de la tumeur originelle. Ces cellules doivent donc parvenir à se fixer sur la paroi d'un vaisseau sanguin, puis proliférer, puis franchir la paroi du vaisseau pour envahir le tissu avoisinant.

La métastase, issue de la tumeur doit alors développer un nouveau circuit

vasculaire pour s'alimenter, et croître en utilisant souvent les facteurs de croissance du tissu local.

Bon nombre de cellules cancéreuses sont détruites dans la circulation, par les défenses naturelles de l'organisme, les cellules du système immunitaire, mais certaines passent au travers des mailles du filet. Ce sont généralement les plus résistantes et les plus agressives.

Il peut donc se produire une généralisation de la diffusion des cellules cancéreuses à différents organes.

Les métastases peuvent apparaître à différents moments de la maladie. Il est rare qu'on les découvre d'emblée, en même temps que la tumeur initiale. Elles peuvent parfois se manifester plusieurs mois ou années après la survenue du cancer. Des cellules cancéreuses peuvent probablement « dormir » dans un organe, pour se réveiller à un moment ou à un autre sous l'action de facteurs en grande partie indéterminés. Le cancer peut donc diffuser très précocement à distance de la tumeur initiale et produire des micro-métastases indétectables par les moyens actuels.

En se développant, ces métastases détournent à leur profit le métabolisme* de l'organisme, elles entravent le fonctionnement normal de l'organe où elles sont localisées. En cas de métastases hépatiques, le foie ne peut plus épurer certains déchets de

l'organisme ; le poumon, s'il est atteint, n'assume plus les échanges entre le sang et l'air... C'est pour ces multiples raisons qu'elles peuvent altérer certaines fonctions vitales et entraîner le décès de la personne atteinte.

> Les métastases : quels signes d'alerte et quels examens ?

QUELS SIGNES D'ALERTE ?

Le cancer du sein est un cancer où les cellules cancéreuses peuvent se fixer dans n'importe quel tissu du corps. Les os restent le site le plus fréquent des métastases. On peut observer des métastases cutanées (au niveau de la peau), ganglionnaires, au niveau des poumons et de la plèvre, du foie, du cerveau... est la base essentielle de leur découverte.

En effet le diagnostic sera évoqué :

- Devant des signes cliniques persistants, d'apparition récente,

exprimés par les patientes: « j'ai mal au dos, j'ai une boule qui est apparue, je tousse, j'ai mal à la tête... ».

- Lors d'un examen médical systématique: un ganglion anormal, une augmentation de volume du foie, un poumon qui respire moins bien que l'autre... autant de signes qui alertent le médecin.
- Devant un bilan biologique perturbé.

QUELS EXAMENS ?

Une fois le diagnostic évoqué il faut l'étayer: dans un premier temps, scanner thoracique, abdominal, scintigraphie osseuse. Si ces examens sont normaux on aura recours au TEP-scan*. On dosera les marqueurs tumoraux*: CA 15/3, éventuellement l'ACE. Fortement élevés, ils sont évocateurs de métastases. L'IRM*

est également souvent utile pour les lésions osseuses ou cérébrales.

On propose de plus en plus souvent de biopsier les métastases pour les analyser, connaître leurs caractéristiques (hormonosensibilité* ou non, présence de HER2*) et ainsi mieux guider les traitements.

*voir glossaire pages 38/39

LES MÉTASTASES : UNE MALADIE CHRONIQUE ?

Au moyen de différents traitements, on peut maîtriser l'évolution des métastases, ralentir le processus de diffusion à l'ensemble du corps, mais on ne peut plus parler de guérison au vrai sens du mot. Un jour ou l'autre le cancer aura à nouveau tendance à se manifester et chaque évolution de la maladie nécessitera une nouvelle prise en charge. Le cancer du sein métastasé est une maladie chronique avec des évolutions variables d'une patiente à l'autre.

La question est souvent posée de savoir quelle est l'espérance de vie en situation métastatique. Les chiffres ne sont pas agréables à lire ou à entendre. Dans le jargon médical on parle de médiane de survie, ce qui signifie que 50% d'une population concernée est en vie à un moment donné. Pour le cancer du sein métastasé, la médiane de survie est actuellement de l'ordre de 2 à 3 ans. Certaines patientes sont en vie plus de 10 ans après le diagnostic de métastases ; mais cela veut dire aussi que certaines peuvent décéder en quelques mois.



Les traitements de la maladie métastatique

Ils reposent essentiellement sur la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées. Radiothérapie et chirurgie sont parfois nécessaires, de même que tous les traitements symptomatiques qui contrôlent la douleur, améliorent la qualité de vie et augmentent la tolérance aux traitements.

Ces différentes thérapies sont proposées seules, en association ou de manière séquentielle selon les caractéristiques de chaque tumeur, des traitements antérieurs éventuels et bien sûr adaptés à chacune. Ces stratégies de traitement doivent être décidées en équipe, en tenant compte aussi de votre avis, sachant qu'il s'agit d'une succession de traitements qui sont efficaces un temps plus ou moins limité.

> La chimiothérapie

SON BUT : DÉTRUIRE LES CELLULES TUMORALES

On peut utiliser des mono-chimiothérapies (un seul médicament) ou des poly-chimiothérapies (plusieurs médicaments). Les choix sont donc proposés en fonction de l'état de la patiente, du profil évolutif de la tumeur et des chances attendues de réponse au traitement proposé. Il existe différentes molécules et protocoles. On va les choisir en fonction d'une

probabilité statistique d'efficacité, en sachant qu'à l'échelon individuel c'est toujours 100% : le traitement marche ou il ne marche pas. On ne peut le savoir qu'après deux ou trois cures : il faut donner à ces médicaments le temps d'être actifs, et ne pas en changer trop vite.

LES DIFFÉRENTES SITUATIONS

- Les métastases disparaissent complètement : on parle alors de réponse complète.
- Elles peuvent diminuer de volume : au-delà de 50% on parle de réponse partielle.
- Elles se stabilisent : la chimiothérapie bloque la prolifération tumorale mais ne fait pas diminuer le volume de la tumeur.

Une stabilisation de longue durée est parfois aussi satisfaisante qu'une réponse complète mais de courte durée, ce qui n'est pas toujours simple à comprendre.

Il existe de nombreux médicaments de chimiothérapie et de nombreuses

associations. Les médicaments les plus utilisés en situation métastatique sont les taxanes (docetaxel, paclitaxel) les anthracyclines (doxorubicine, epirubicine, anthracycline liposomale...) le cyclophosphamide, la vinorelbine, la gemcitabine, la capecitabine, l'éribuline ... certains de ces produits pouvant être également associés aux thérapeutiques ciblées. Un protocole efficace et bien supporté sera maintenu le plus longtemps possible. S'il devient inefficace, s'il existe une progression, il sera changé. Il en est de même si le traitement est trop toxique. Les études tendent à montrer que traiter les patientes « en continu » améliore le temps de vie sans rechute, et la qualité de vie.

LES MODES D'ADMINISTRATION: VOIE VEINEUSE OU ORALE

La grande majorité des chimiothérapies s'administrent par perfusion dans les veines. On propose aux patientes la pose d'un cathéter veineux central* associé à une chambre de perfusion sous-cutanée. Cette pose se fait généralement sous anesthésie locale. Le rythme d'administration est fonction des protocoles.

Quelques médicaments peuvent être administrés par voie orale. Ils restent de vrais médicaments de chimiothérapie ; une voie sous-cutanée a été développée pour le trastuzumab.

Il faut savoir que ce n'est pas parce qu'une chimiothérapie est bien tolérée qu'elle est inefficace, il n'y a pas de parallèle entre efficacité et toxicité.

*voir glossaire pages 38/39

LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

La chimiothérapie s'attaque aux cellules cancéreuses ainsi qu'à toutes les cellules de l'organisme qui se multiplient rapidement. Les tissus sains se réparent spontanément alors que les tissus tumoraux ont perdu cette aptitude à la réparation.

La chimiothérapie peut induire :

- Un arrêt des règles chez les femmes jeunes, pouvant aller jusqu'à une ménopause précoce, avec souvent les symptômes qui en découlent.
- Des nausées et des vomissements. Il existe actuellement des médicaments puissants pour les prévenir. La plupart du temps les patientes ne vomissent plus, elles peuvent être nauséuses pendant quelques jours après le traitement.
- Des irritations au niveau de la bouche (les mucites) voire des aphtes. Des mesures préventives (bains de bouche) en réduisent la survenue.
- Des épisodes de diarrhée et de constipation, cette dernière étant également provoquée par les médicaments prescrits contre les vomissements.
- Une chute de cheveux (l'alopecie) et des poils (poils pubiens, cils et sourcils). Lors de l'administration de la chimiothérapie, on peut proposer le port d'un casque, car le

froid entraîne une constriction des vaisseaux du cuir chevelu. Cette protection est efficace une fois sur deux, mais peut être également difficilement supportée. En cas d'échec, on propose une perruque (prothèse capillaire).

- La fatigue : elle survient pendant et après les injections et peut durer plusieurs jours. Il arrive qu'elle persiste une dizaine de jours après le traitement. Elle est le plus souvent provoquée par la chute des globules rouges, et un état d'anémie. Celle-ci peut être corrigée par l'érythropoïétine, un produit de stimulation de la moelle osseuse, source de ces globules.
- La chimiothérapie fait également chuter le nombre de globules blancs qui participent à la lutte contre les infections. S'ils sont trop bas on peut proposer un traitement sous-cutané permettant de les faire remonter (G-CSF ou GM-CSF). Cette stimulation peut induire des douleurs osseuses. C'est pourquoi la numération globulaire est surveillée avant chaque séance de chimiothérapie. En cas de chute importante on parle d'aplasie*. En cas de fièvre, il s'agit d'une aplasie fébrile qui nécessitera systématiquement la mise sous antibiotiques, parfois accompagnée d'une hospitalisation.

*voir glossaire pages 38/39

Certains médicaments (par exemple les taxanes) ont des effets indésirables particuliers :

- toxicité au niveau des ongles,
- survenue d'œdème (gonflement) des extrémités,
- éruption cutanée,
- réactions allergiques,
- toxicité au niveau des nerfs se manifestant par des fourmillements (paresthésies) voire une diminution de la sensibilité des extrémités,
- survenue d'un syndrome mains pieds (une rougeur au niveau de la

paume des mains et de la plante des pieds, qui peut s'accompagner d'une grande sécheresse cutanée évoluant jusqu'à des crevasses douloureuses). Dans ce cas une hydratation cutanée est essentielle,

- toxicité cardiaque qui, pour certains médicaments, nécessite régulièrement la réalisation d'une échographie ou d'une scintigraphie cardiaque afin de surveiller la force avec laquelle le cœur se contracte.

Les effets secondaires sont multiples. Chaque femme réagit différemment et c'est à l'équipe médicale de s'adapter et d'optimiser le traitement.



> L'hormonothérapie

Elle est proposée lorsque la tumeur est hormono-dépendante. C'est le traitement de choix chez les femmes âgées et chez les patientes dont la tumeur est d'évolution lente. Il s'agit en fait d'un traitement anti-hormonal actif chez les patientes atteintes de cancer exprimant des récepteurs aux œstrogènes.

AVANT LA MÉNOPAUSE

Les ovaires sécrètent des œstrogènes. On prescrit donc le Tamoxifène, une molécule administrée par voie orale, qui prend la place des œstrogènes sur les récepteurs hormonaux. Elle freine la croissance des cellules tumorales au niveau du sein et des métastases.

Le Tamoxifène a un mode d'action différent selon les tissus de l'organisme : c'est un antioestrogène au niveau des cellules du cancer du sein mais, paradoxalement, il a une action de type œstrogénique au niveau de l'os normal (ce qui est positif par rapport à l'ostéoporose) et au niveau du vagin (ce qui favorise une bonne sécrétion vaginale). Cette action est également favorable pour le cœur.

Les effets indésirables du Tamoxifène sont essentiellement des bouffées de chaleur, parfois des phénomènes dépressifs et une prise de poids. Son action œstrogénique favorise un peu le risque de phlébite et l'épaississement de la muqueuse utérine (endomètre), voire de cancer de l'endomètre.

Les analogues de la LHRH sont parfois utilisés car, en induisant une ménopause artificielle réversible, ils bloquent la production des œstrogènes par les ovaires. On observe donc une ménopause d'installation brutale avec les symptômes qui y sont associés. Ils sont administrés par injection sous-cutanée tous les 1 ou 3 mois. Des études ont montré une plus grande efficacité lorsqu'on associe analogues de la LHRH et Tamoxifène.

APRÈS LA MÉNOPAUSE

On peut également utiliser le Tamoxifène. Cependant les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, letrozole,

exemestane) sont le plus souvent employés. L'aromatase est une enzyme qui permet la transformation des

androgènes* en œstrogènes. Chez la femme ménopausée les androgènes sont produits par les glandes surrénales et les ovaires. Les inhibiteurs de l'aromatase vont donc empêcher cette transformation au niveau même de la tumeur et des métastases. Ce sont également des médicaments par voie orale.

Les effets indésirables les plus fréquents : douleurs articulaires (arthralgies) et musculaires (myalgies). Le risque d'ostéoporose et de fracture est également important. Les patientes peuvent parfois se plaindre de diarrhée et de sécheresse vaginale et d'une diminution de la libido.

L'HORMONOTHÉRAPIE EN PRATIQUE

On utilise généralement les hormonothérapies les unes après les autres. Ainsi une hormonothérapie active peut devenir inefficace au bout d'un certain temps ; une autre molécule pourra être alors active. On utilise ainsi une séquence d'hormonothérapie avant de passer à une chimiothérapie. L'hormonothérapie peut également être utilisée en traitement d'entretien, après une chimiothérapie en alternant si besoin chimiothérapie et hormonothérapie.

Des études ont mis en évidence une plus grande efficacité thérapeutique (amélioration de la survie sans progression) en associant l'hormonothérapie avec des thérapies ciblées appelées : Anti CDK 4/6.

On peut également utiliser une molécule appelée fulvestrant..., un antiœstrogène pur, sans action œstrogénique sur l'os et l'utérus à la différence du Tamoxifène. Elle est efficace lorsque Tamoxifène ne contrôle plus l'évolution tumorale. Elle est administrée par voie intramusculaire une fois par mois.

D'autres hormonothérapies ont été utilisées antérieurement : les progestatifs et les œstrogènes à forte dose ainsi que les androgènes.

Elles sont cependant moins prescrites, en raison de leurs effets indésirables.

Ces molécules agissent en interférant avec le cycle cellulaire qui normalement permet d'obtenir deux cellules filles à partir d'une cellule mère. Elles bloquent des points de transition (checkpoint). Elles empêchent le passage du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S. Il existe 3 molécules : le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib.

Le palbociclib et le ribociclib ont comme effets indésirables principaux la chute des globules blancs, la fatigue et parfois une chute des cheveux ainsi que des nausées, avec l'abémaciclib on note moins de toxicité hématologique (moins de chute des globules) mais davantage de diarrhées.

Une nouvelle piste a été étudiée en associant l'hormonothérapie avec des inhibiteurs de m TOR - Il existe une voie permettant la prolifération des cellules cancéreuses : La voie PI3K / AKT/ mTOR. Cette voie est une voie importante nécessaire à la survie et à la prolifération de la tumeur. Cette voie permet d'empêcher l'activité de l'hormonothérapie. Il existe des molécules capables de bloquer cette voie et de rendre à nouveau l'hormonothérapie efficace. Il existe

donc des inhibiteurs de mTOR comme l'évérolimus. Des essais ont démontré une survie sans rechute plus importante en utilisant cette molécule en association avec l'hormonothérapie lorsque celle-ci n'était plus active.

Des études cliniques sont en cours avec d'autres inhibiteurs de cette voie et notamment des inhibiteurs PI3K. Les premiers résultats sont intéressants mais la toxicité de certaines de ces molécules est importante.

> Les thérapies ciblées

Au-delà de l'espoir thérapeutique qu'apportent les thérapies ciblées dans le cancer du sein, un certain nombre d'interrogations subsiste pour les principales personnes concernées que sont les patientes.

QU'APPELLE-T-ON THÉRAPIE CIBLÉE ?

Tout traitement dont le mécanisme d'action est connu et dont la cible est connue et identifiée est en théorie une « thérapie ciblée ».

Ainsi, certaines chimiothérapies agissent précisément au niveau des cellules en division, qu'elles soient cancéreuses ou non.

Depuis plusieurs années, les progrès importants réalisés en biologie ont permis de trouver des cibles plus caractéristiques des cancers en général (cibles non spécifiques) ou de certains cancers (cibles spécifiques) comme le cancer du sein. Depuis, certains cancers se définissent de plus en plus par l'existence d'une cible thérapeutique spécifique.

CIBLES NON SPÉCIFIQUES

Ce ciblage n'en demeure pas moins général. Une des propriétés importantes des cancers est la capacité à constituer un réseau de vaisseaux sanguins qui va lui apporter l'énergie nécessaire pour s'accroître et se disséminer. Cette synthèse de nouveaux vaisseaux appelée angiogenèse est médiée par la protéine VEGF. Il existe actuellement un anticorps monoclonal, le bevacizumab dont le but est de détruire ce réseau vasculaire. Le bevacizumab est actuellement utilisé en association

avec une chimiothérapie (le paclitaxel) dans le traitement des cancers du sein métastasé triple négatifs.

Il apparait judicieux d'empêcher les cellules qui ont tendance à métastaser de se développer dans l'organe où elles se trouvent. Certains médicaments empêchent la progression de la métastase osseuse. Certains médicaments ciblant l'os empêchent la progression des métastases osseuses (biphosphonates et denosumab).

CIBLES SPÉCIFIQUES

Il s'agit cette fois de cibles essentiellement présentes sur ou dans les cellules cancéreuses, ce qui leur confère un « avantage » par rapport aux cellules normales. Ces cellules cherchent en quelque sorte à survivre, soit en captant toutes les sources d'énergie leur permettant de proliférer, soit en recherchant la capacité de devenir en quelque sorte « immortelles ». Ces cibles sont très souvent des protéines qui ont des fonctions de récepteurs*, le plus souvent de récepteurs à des facteurs de croissance. Depuis plusieurs années il a été montré que ces différents récepteurs pouvaient interagir entre eux en formant de véritables réseaux de communications comparables à des routes. Comme tout réseau de routes, il existe aux intersections des points de contrôle importants.

Dans les cellules ces croisements sont assurés par d'autres protéines qui sont actuellement de nouvelles cibles identifiées.

Par ailleurs la connaissance de certaines formes héréditaires de cancers a permis d'identifier des anomalies spécifiques devenues elles-mêmes de nouvelles cibles. C'est le cas des cancers du sein associés aux mutations BRCA1* et BRCA2*, des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN*.

La grande différence est donc qu'au lieu d'utiliser les mêmes traitements pour tous, les cibles spécifiques permettent de sélectionner les patients qui en bénéficieront.

*voir glossaire pages 38/39

Les cibles spécifiques se recherchent sur la tumeur alors que les autres

cibles sont surtout présentes autour des cellules tumorales.

LES THÉRAPIES CIBLÉES SPÉCIFIQUES UTILISÉES ACTUELLEMENT DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE

On distingue essentiellement deux grandes familles : les thérapies ciblées antihormonales et les thérapies ciblées antiHER2.

Les thérapies ciblées antihormonales empêchent les cellules cancéreuses qui possèdent des récepteurs aux œstrogènes, d'être stimulées par les œstrogènes de l'organisme, soit en entravant leur fixation (inhibition compétitive par le Tamoxifène ou le fulvestrant) soit en empêchant leur production (inhibiteurs de l'aromatase). D'autres approches sont en cours de validation ou sont déjà commercialisées comme nous l'avons déjà évoqué et notamment l'association avec des inhibiteurs de mTOR (évérolimus) et l'association avec des anti CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib, abémaciclib). Ces associations prennent le pas sur la chimiothérapie pour traiter les patientes avec un cancer du sein hormono-dépendant d'évolution lente.

Les thérapies ciblées anti-HER2 visent le récepteur HER2 présent en quantité importante dans près de 20% des cancers métastatiques. Des anticorps spécifiques (trastuzumab) ou des petites molécules (lapatinib, neratinib) permettent de bloquer son action.

Des nouveaux anticorps permettent de bloquer de façon différente ce récepteur qui peut s'associer à d'autres récepteurs (pertuzumab). La combinaison d'un anticorps associé à une chimiothérapie permet également de cibler la chimiothérapie au niveau de ces cellules (TDM1) et il est de plus en plus évident que l'utilisation de deux thérapies différentes ciblant ce récepteur soient plus efficaces qu'une seule.

Lorsqu'elles sont stimulées, les voies estrogéniques et la voie HER2 vont donc déclencher toute une série de réactions en cascade dans la cellule cancéreuse, mais ces voies se croisent et des nouveaux traitements ciblent certaines protéines présentes à ces croisements comme la protéine mTOR* (RAD001).

Enfin, certains cancers du sein n'ont ni récepteurs hormonaux, ni récepteurs HER2. Ces cancers dits « triples négatifs » sont plus souvent présents dans les formes génétiques et familiales. Des nouveaux traitements ciblant certaines protéines de la réparation de l'ADN amènent des espoirs thérapeutiques importants, sans toutefois qu'une cible précise soit aujourd'hui clairement identifiée.

*voir glossaire pages 38/39

Pour les cancers métastasés associés à une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 sont apparues des molécules dédiées appelées inhibiteurs de PARP. Les cellules cancéreuses qui portent les mutations BRCA1 ou BRCA2 ne peuvent plus se réparer. Elles ont perdu la fonction de réparation de l'ADN qui est un des rôles de BRCA1 et de BRCA2. Mais il existe au sein des cellules d'autres protéines qui possèdent des propriétés de réparation comme la protéine PARP. Le but est donc de

bloquer cette autre voie de réparation des cellules cancéreuses et ainsi de favoriser leur mort. L'olaparib, un inhibiteur de PARP, a été approuvé dans le traitement des cancers de l'ovaire métastatique présentant la mutation BRCA et son efficacité a également été démontrée chez des patientes avec un cancer du sein métastaté et associé à BRCA. D'autres inhibiteurs de PARP (veliparib, talazoparib, niraparib) sont en cours d'études.

IMMUNOTHÉRAPIE

Les cancers du sein sont en règle générale peu sensibles à l'immunothérapie, ils sont dits peu immunogènes. Cependant les cancers du sein triple négatifs et ceux surexprimant HER2 semblent plus sensibles à ces traitements.

Les tumeurs sont constituées d'un compartiment de cellules cancéreuses et d'un compartiment non tumoral associant des cellules immunitaires, des fibroblastes, des cellules nerveuses, des cellules endothéliales. La croissance et la diffusion tumorale sont les conséquences de l'interaction entre les cellules cancéreuses et les cellules non tumorales. Les immunothérapies concernent plus particulièrement les cellules immunitaires de l'environnement tumoral.

Les lymphocytes T peuvent reconnaître les cellules tumorales et les inhiber, mais la fonctionnalité des lymphocytes T peut être inhibée par

la « programmed cell death protein 1 (PD-1 ou PDCD1) » à la surface du lymphocyte et de son ligand PD-L1 à la surface de la cellule tumorale. PD-1 est à l'origine d'un signal inhibiteur, inhibant transitoirement ou définitivement les capacités cytotoxiques des lymphocytes T et pouvant induire leur apoptose.

Les molécules développées s'appellent des inhibiteurs de checkpoint immunitaires. Ce sont des anticorps qui vont agir en enlevant le frein exercé par les cellules tumorales sur la réponse immunitaire dans sa phase primaire ou sa phase effectrice. Ces agents (pembrolizumab, atezolizumab...) montrent une activité modeste (20 à 25% de taux de réponse, mais avec de longs répondeurs) dans le cancer du sein, surtout dans le sous-type triple négatif. On découvre de nouvelles toxicités et notamment des maladies auto-immunes.

LES THÉRAPIES CIBLÉES SONT-ELLES MOINS TOXIQUES ?

En général les thérapies ciblées spécifiques sont moins toxiques car elles visent des cibles présentes surtout au niveau des cellules cancéreuses. Il arrive que ces cibles soient également présentes au niveau des cellules normales d'où des toxicités particulières comme la présence de récepteurs HER2 au niveau des cellules du cœur ou des récepteurs

aux estrogènes au niveau des cellules osseuses et articulaires.

En tout cas les traitements ciblés spécifiques permettent d'améliorer « l'index thérapeutique », c'est-à-dire d'augmenter fortement les effets positifs (contrôle de la maladie) par rapport aux effets négatifs (ou toxiques).



LES THÉRAPIES CIBLÉES SONT-ELLES UTILISÉES PAR VOIE ORALE OU VOIE INJECTABLE ?

LES DEUX VOIES SONT UTILISÉES

Les anticorps* sont administrés actuellement par voie intraveineuse et certains sont en cours de développement par voie sous-cutanée. Le rythme d'administration est d'une injection toutes les trois à quatre semaines en moyenne. D'autres molécules, généralement plus petites, sont souvent utilisées par voie orale.

LES THÉRAPIES CIBLÉES PEUVENT-ELLES ÊTRE ASSOCIÉES ?

OUI, il semble même que certaines thérapies ciblées soient encore plus actives en association que prises séparément. En fait, si l'on revient à l'image de notre croisement de routes,

LES THÉRAPIES CIBLÉES PEUVENT-ELLES ÊTRE UTILISÉES SANS CHIMIOTHÉRAPIE ?

OUI, mais souvent c'est l'association d'une thérapie ciblée qui fragilise la cellule, la rendant sensible à la chimiothérapie qui va la détruire plus facilement et donne de meilleurs résultats. Nous avons également vu que certains traitements ciblés

Le traitement par thérapies ciblées est-il moins long ?

NON, c'est même souvent l'inverse, en attendant de pouvoir guérir les patientes grâce à ces thérapies ciblées. Plus la cible est spécifique de la maladie et plus le ou les traitements qui la ciblent seront probablement utilisés longtemps.

plus on bloque de routes (à défaut de bloquer un carrefour) moins la cellule sera à même d'envoyer des signaux de survie.

étaient directement jumelés à des chimiothérapies (les deux sont accrochés ensemble) pour délivrer de façon spécifique la chimiothérapie au niveau d'une cellule. Il s'agit de la chimiothérapie « vectorisée ».

> La chirurgie

La chirurgie, tout comme la radiothérapie, est fondamentalement un traitement local qui va retirer la tumeur. Son efficacité est maximale lorsque le cancer est localisé et/ou que la métastase est unique. En cas de métastases, la chirurgie peut être nécessaire, parfois pour éviter et traiter les complications graves de la maladie.

AU NIVEAU DU SEIN

On peut retirer la tumeur initiale même lorsque le cancer est diagnostiqué d'emblée en situation métastatique. La chirurgie sera une tumorectomie voire, si cela est nécessaire, une mastectomie. On retire ainsi un volume tumoral qui pourrait continuer à envoyer des cellules cancéreuses ailleurs. Des travaux récents tendent à démontrer que cela peut améliorer la survie en situation métastatique. De plus, certaines femmes sont soulagées d'être débarrassées de cette tumeur qu'elles sentent sous leurs doigts. Ces traitements sont toujours discutés en

équipe pluridisciplinaire en tenant compte de l'avis de la patiente.

On peut opérer également lorsqu'il existe une rechute au niveau de la paroi thoracique, parfois plusieurs années après l'ablation du sein : cette situation est rare et la chirurgie est alors nécessaire.

La chirurgie peut s'intégrer dans une stratégie de réduction tumorale en association avec la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapeutiques ciblées.

AU NIVEAU DES MÉTASTASES

On peut opérer des métastases, par exemple au niveau du foie ou des poumons, après que les traitements médicaux en aient détruit la grande majorité ou bien quand la métastase est unique et accessible à la chirurgie. Ceci est vrai pour les métastases d'emblée ou pour celles qui surviennent des années après le diagnostic de la tumeur initiale.

Dans ces cas on pense que, pour tirer le maximum de bénéfice de l'exérèse chirurgicale, il faut que la maladie métastatique soit contrôlée le plus possible par les traitements médicaux. On n'apportera pas de bénéfice aux patientes si on propose d'opérer lorsque la maladie est évolutive ou qu'il y a de trop nombreuses localisations métastatiques.

CAS PARTICULIER DES MÉTASTASES OSSEUSES

Certaines métastases sur les os longs des membres risquent d'entraîner une fracture toujours très douloureuse et invalidante, comme par exemple au niveau du col du fémur. On peut alors proposer une chirurgie avant que la fracture ne se produise (enclouage osseux, prothèse).

Certaines métastases vertébrales, non menaçantes pour le système nerveux mais très douloureuses, peuvent bénéficier d'une injection de ciment (vertébroplastie) dans la ou les vertèbres atteintes.

Une métastase vertébrale comprimant la moelle ou une racine nerveuse peut provoquer une paralysie. Il faut alors opérer rapidement pour libérer le système nerveux et consolider la stabilité de la colonne vertébrale par une fixation métallique pouvant être associée à la vertébroplastie.

Dans tous ces cas (au moins 10 jours après la chirurgie), on complétera par la radiothérapie pour agir sur les cellules tumorales restantes.

Au niveau du cerveau, lorsque la lésion est unique et accessible à la chirurgie, cette dernière sera pratiquée en première intention.

Et les métastases cérébrales ?

Au niveau du cerveau, lorsque la lésion est accessible à la chirurgie, sans risque de séquelles, cette dernière sera pratiquée en première intention.

Une irradiation complémentaire pourra également être proposée.

> La radiothérapie

On estime que 20 à 30 % des patientes traitées pour un cancer du sein développent des métastases, et que 5 % des cancers du sein sont métastatiques d'emblée. Ces patientes se voient parfois proposer un traitement par radiothérapie.

La radiothérapie est un traitement local et régional qui agit aussi bien sur la tumeur initiale, les aires ganglionnaires, mais également sur les métastases et qui s'intègre aux autres traitements (traitements systémiques, chirurgie) **pour lutter contre la tumeur initiale ou secondaire pour la détruire, soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie des patientes.** La radiothérapie est largement utilisée dans le traitement des cancers

puisque plus de 190 000 patients en bénéficient chaque année en France. Celle-ci se sert des radiations pour détruire progressivement les cellules cancéreuses en modifiant la structure de leur ADN les empêchant ainsi de se multiplier, tout en épargnant le plus possible les tissus sains avoisinants. Les cellules tumorales détruites sont ensuite « digérées » par des macrophages (type de globules blancs de notre système immunitaire).

QU'EST-CE QUE LA RADIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE NORMOFRACTIONNÉE OU HYPO-FRACTIONNÉE ?

La radiothérapie conventionnelle consiste à délivrer de petites doses de rayonnement sur plusieurs séances de traitement, pour que les tissus sains environnants puissent se réparer tout seul entre-temps. Les cellules cancéreuses n'ayant pas la faculté réparatrice des cellules normales, la tumeur rétrécit au fur et à mesure du traitement.

Avant le début du traitement, le médecin réalise un examen complet

afin d'évaluer l'extension de la maladie et d'établir un plan de traitement optimal. Ce plan détaille le nombre de séances prévues et précise d'autres éléments, comme la dose de rayonnement, de façon à garantir que la tumeur reçoit la dose nécessaire, tout en épargnant autant que possible les tissus sains ou les organes adjacents. Dans la plupart des cas, le plan de traitement prévoit 5 séances par semaine, hors week-ends, pendant un certain nombre de semaines.

Les conditions varient en fonction du type de la tumeur et du plan de traitement, pour chaque patient.

QU'APPORTE LA RADIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE EN CAS DE MÉTASTASES ?

En cas de métastases osseuses, cérébrales, cutanées ou ganglionnaires, **la radiothérapie permet de lutter contre la douleur, la compression ou encore le saignement, avec un effet rapide et constant**, même si parfois une recrudescence des symptômes se produit lors des premières séances. La patiente éprouve un soulagement rapide, une meilleure mobilité et une meilleure qualité de vie. Le choix du nombre de séances et des doses d'irradiation sont fonction de la position de la tumeur, l'intensité des symptômes, du retentissement fonctionnel de celle-ci sur la vie quotidienne, de la mobilité et de l'état général.

La radiothérapie externe permet aussi de réduire les risques de fractures au niveau des métastases en facilitant la reconstruction osseuse de ces zones décalcifiées par le cancer ; cette consolidation osseuse est obtenue dans les 3 à 6 mois qui suivent la radiothérapie. Un traitement par biphosphonates peut être associé à la radiothérapie pour majorer cet effet.

Avant la première séance de radiothérapie, un examen par imagerie est réalisé afin de déterminer par l'image l'emplacement exact de la région à traiter.

Enfin, en cas de métastases cérébrales, la radiothérapie permet d'atténuer les signes neurologiques (troubles de l'équilibre, maux de tête, troubles de l'élocution) et de lutter contre les paralysies, améliorant ainsi la qualité de vie des patientes. Il s'agit soit d'une irradiation sur la totalité du cerveau (en cas de métastases multiples) plus ou moins complétée par des doses supplémentaires sur la ou les lésions résiduelles. L'irradiation entraîne souvent un œdème cérébral* précoce, c'est pourquoi un traitement à base de cortisone est généralement prescrit en association avec la radiothérapie pour prévenir cet œdème qui peut majorer les symptômes liés à la maladie métastatique tels que les maux de tête, nausées, ou vomissements. Des troubles de la mémoire peuvent apparaître des années après le traitement. Soit, s'il existe une atteinte cérébrale limitée, certaines techniques de radiothérapie localisées au niveau de chaque métastase peuvent être proposées comme alternative de l'irradiation sur l'ensemble du cerveau.

*voir glossaire pages 38/39

QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES DE LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE ?

Ils dépendent de la région irradiée :

- **La peau** : celle-ci peut devenir rouge, comme lorsque l'on a un coup de soleil, au bout de 3 ou 4 semaines de traitement. Parfois la peau est sèche, brunie ou plus rarement desquamée. Il est possible de sentir aussi des picotements ou un échauffement. Il est important de noter que la peau retrouve sa coloration d'origine au bout de 2 à 4 mois après la fin du traitement.

Il n'existe pas de traitement préventif mais, en cas de douleur, le médecin peut prescrire un médicament ou une pommade.
 - **Au niveau abdominal et du bassin** : les effets secondaires comprennent essentiellement des diarrhées et/ou des douleurs, des brûlures à la miction ou des envies fréquentes d'uriner.
 - **Au niveau de la colonne vertébrale** : l'atteinte de la moelle épinière par les rayons est exceptionnelle. Elle peut provoquer des douleurs à type de décharges électriques, des troubles de la sensibilité, voire des troubles moteurs pouvant aller jusqu'à la paralysie.
 - **Au niveau cérébral** : une alopecie est très fréquemment observée en fin de traitement. La repousse débute environ 3 mois après la fin de l'irradiation.
 - **La fatigue** : l'accumulation de fatigue n'est pas signe d'une aggravation de la maladie, elle n'est pas non plus toujours présente et elle est parfois liée à la chimiothérapie que la plus grande partie des patientes reçoivent et aux déplacements itératifs.
- **Au niveau thoracique** :
 - Des troubles œsophagiens - gêne et douleurs à la déglutition, voire rétrécissement de la trachée peuvent apparaître. En effet, au bout de 4 à 5 semaines de traitement, il est possible de ressentir une difficulté pour avaler. Il existe des traitements à demander auprès du médecin. La gêne pour avaler peut provenir du fait que la paroi de l'œsophage peut être un peu irritée par le traitement.
 - Des troubles pulmonaires comme la toux, voire des difficultés respiratoires peuvent très rarement surgir suite à des séances de radiothérapie.

Demandez conseil à votre médecin

N'oubliez pas que vous pouvez compter sur votre médecin si vous avez des questions sur la radiothérapie, en complément de vos lectures. Il est

là pour vous parler des risques et des effets secondaires, et plus important encore, il comprend les peurs et les pensées qui vous assaillent pendant les séances de traitement.

QU'EST-CE QUE LA RADIOTHÉRAPIE DE PRÉCISION ?

La radiothérapie a connu, ces 20 dernières années, des évolutions technologiques majeures, avec l'apparition de techniques de «haute» et «très haute précision», grâce à la mise au point d'appareils complexes de plus en plus précis. La radiothérapie de précision a fait son apparition notamment grâce à une nouvelle conception de l'irradiation qui utilise non plus un ou deux faisceaux, mais de nombreux faisceaux permettant de mieux cibler les zones à traiter, selon différents axes et avec une précision extrême. Celle-ci est couplée à des logiciels de plus en plus performants et des systèmes d'imagerie qui permettent d'évaluer avec exactitude la position et la forme de la tumeur, en temps réel à chaque séance de traitement, et donc une meilleure définition des volumes à irradier.

Ces techniques innovantes comprennent la radiothérapie guidée par l'image, la radiothérapie stéréotaxique ou radiochirurgie, et la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ou RCMI.

Elles ont pour avantages :

d'augmenter les doses visant la tumeur et donc d'améliorer l'efficacité du traitement, en un nombre réduit de séances de traitement défini selon la taille de la tumeur et sa localisation, tout en diminuant les doses que les organes ou les tissus alentours reçoivent, ce qui permet de mieux les protéger et de limiter les effets secondaires.

Elles s'adaptent à chaque patiente, son anatomie, sa tumeur ou ses métastases.

QUELS SONT LES BÉNÉFICES DE LA RADIOTHÉRAPIE DE PRÉCISION ?

La radiothérapie de précision présente un intérêt majeur concernant les métastases. Elle peut les atteindre et les détruire en administrant de hautes doses tout en épargnant les tissus sains, et ce quels que soit leur emplacement

au sein de l'organe touché et de leur localisation corporelle : métastases osseuses, métastases situées au niveau des poumons et de la plèvre, du foie, cutanées (au niveau de la peau), ganglionnaires,

de la moelle osseuse ou encore du cerveau... sans plus avoir besoin de recourir nécessairement à la chirurgie. Elle permet ainsi d'améliorer de façon significative les chances de survie, ou

encore de lutter plus efficacement et plus durablement contre les douleurs dues par exemple aux métastases osseuses ou cérébrales.

EST-IL POSSIBLE DE FAIRE DE LA RADIOTHÉRAPIE DEUX FOIS AU MÊME ENDROIT ?

Ces nouvelles techniques de haute précision permettent parfois d'irradier une deuxième fois au même endroit en toute sécurité, en cas de récurrence, ou encore sur des sites différents. En effet, leur précision extrême permet la prise en charge de patientes ayant déjà suivi une radiothérapie par le passé :

les tissus sains, qui risquent d'avoir déjà reçu la dose maximale de rayonnement au cours du premier traitement, sont alors épargnés autant que possible. C'est également une alternative non invasive pour les patientes qui ne peuvent pas ou qui refusent de subir une intervention chirurgicale.

QU'APPORTE LA RADIOTHÉRAPIE DE PRÉCISION EN CAS DE CANCER DU SEIN OLIGOMÉTASTATIQUE ?

La maladie oligométastatique ou peu métastatique est définie comme une maladie avec un faible volume et un nombre limité de lésions métastatiques (jusqu'à 5 métastases,

pas nécessairement dans le même organe). Pour les patientes qui en sont atteintes, la radiothérapie de précision à hautes doses peut permettre de détruire ces métastases.

QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES DE LA RADIOTHÉRAPIE DE PRÉCISION ?

La radiothérapie de précision est un traitement généralement bien toléré. Ses effets secondaires sont généralement limités à la zone ciblée par les rayons.

Comme la radiothérapie conventionnelle, elle peut causer des rougeurs de la peau, semblables à un coup de soleil, qui peuvent être traitées avec des crèmes hydratantes et qui disparaissent généralement rapidement après la fin du traitement. Une radiothérapie de précision au

niveau de la tête ou du cerveau peut provoquer des maux de tête (céphalées), accompagnés parfois d'une inflammation des muqueuses au niveau du nez, de la bouche ou de la gorge, ou encore de nausées et de vomissements. Dans ce cas, bon nombre de patientes se sentent mieux lorsqu'elles mangent des aliments faciles à avaler et digérer. Il est notamment recommandé d'éviter les aliments épicés, trop gras ou les crudités, et aussi de faire plusieurs petits repas au cours de la journée.

Après les premières séances de radiothérapie de précision, les patientes peuvent aussi se sentir fatiguées pendant quelques jours, avoir mal à la tête ou constater une baisse d'appétit en fonction du site irradié. Ces effets secondaires s'estompent généralement avec le temps.

D'autres effets indésirables peuvent apparaître à plus ou moins long terme mais les techniques de radiothérapie de précision permettent de les diminuer de façon considérable, permettant à de nombreuses patientes de continuer à vivre presque normalement malgré leur traitement contre le cancer.

Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ?

Comme vous l'avez compris, la prise en charge d'un cancer métastatique sous-entend non seulement un enjeu majeur de résultats et d'efficacité mais également de stratégie vu la complexité du choix des traitements.

Afin de pouvoir définir au mieux les stratégies de traitement, la médecine est obligée d'évaluer ces stratégies entre elles de façon scientifique.

Cette évaluation passe par la réalisation d'essais thérapeutiques au cours desquels on compare une stratégie classique à une stratégie nouvelle (pouvant être un nouveau traitement, une nouvelle association, une nouvelle modalité d'administration), afin d'intégrer au plus vite, en cas de supériorité de cette dernière, les progrès évalués dans la pratique quotidienne.

Et votre qualité de vie ?

Vous avez reçu l'annonce de la récurrence métastatique de votre cancer du sein comme une déflagration mentale. Elle signifie pour vous que vous allez devoir recommencer les traitements dont vous avez eu tant de mal à vous extraire et dont vous gardez intact le souvenir.

Il en est peut-être résulté une baisse de la confiance envers l'équipe soignante, et il est possible que vous ayez l'envie de vous tourner vers des médecines alternatives

ou parallèles. Ce type de soins peut vous être bénéfique, mais il ne doit pas venir contrecarrer l'action des médecines validées car, à ce moment précis, le délai pour entreprendre une thérapeutique adaptée est souvent court. Votre qualité de vie passe alors au premier plan de vos préoccupations, car vous connaissez pertinemment les épreuves que vous allez devoir traverser et vous avez compris que votre temps de vie peut être raccourci. Tout doit donc être mis en œuvre pour limiter vos

souffrances, que celles-ci soient dues à la maladie elle-même ou aux effets secondaires des traitements. L'arrivée dans les pharmacies d'un grand nombre de médicaments destinés à améliorer votre confort d'existence vous aidera à mieux affronter cette situation.

LES STATISTIQUES RÉCENTES MONTRENT UNE AMÉLIORATION FORTE DE LA SURVIE DES MALADES

Il faut que vous soyez bien consciente que jamais, dans aucune civilisation, à aucune époque, les médecins n'ont eu à leur disposition un arsenal thérapeutique aussi efficace et opérant

qu'aujourd'hui. D'autre part, les statistiques récentes montrent une amélioration forte de la survie des malades atteints d'un cancer du sein métastatique. Une relation médecin-malade, fondée sur la confiance mutuelle, est donc la condition « sine qua non » à un meilleur vécu de cette maladie qui devient de plus en plus souvent une maladie chronique, avec des temps de rémissions plus ou moins longs, et dans laquelle les souffrances sont de mieux en mieux contrôlées.

SOUFFRANCE ET SOINS DE SUPPORT

La sédation de la douleur est impérative, et prioritaire. On sait que les cancers du sein entraînent des algies (douleurs), en particulier osseuses, que vous redoutez particulièrement. Les médecins ont bien compris que la douleur est « subjective », c'est-à-dire que seule la personne souffrante est apte à parler d'elle, et qu'elle est « individuelle », c'est-à-dire qu'elle « correspond à ce que la patiente dit d'elle ». Dès lors, tout symptôme désagréable peut provoquer une douleur dite « psychogène » exacerbant ses autres composantes. Fort heureusement, l'usage des traitements les plus actifs que sont les morphiniques s'est répandu dans ces dernières années. Ces médicaments, bien utilisés, provoquent des améliorations très sensibles du ressenti des douleurs. Lorsque votre médecin n'estime pas suffisant le soulagement obtenu, il pourra vous adresser à l'algologue du centre antidouleur, qui aura les moyens, grâce à d'autres techniques, d'encore mieux calmer vos douleurs.

La fatigue est, avant la douleur, la première plainte que vous exprimez lorsque vous êtes atteinte d'un cancer du sein métastatique. Trop souvent négligée, elle est pourtant un signal déclencheur de votre mal-être.

Elle doit être reçue sur le plan physique et entendue, puis analysée avec soin, car son origine généralement multifactorielle, permet d'appréhender de façon précoce de possibles complications.

Il est donc impératif, lorsque vous ressentez une asthénie (fatigue), que vous en référiez à votre médecin, afin que celui-ci puisse s'obstiner à en chercher l'origine.

On sait aussi que près du quart d'entre vous, traversent une dépression plus ou moins forte ou des angoisses fréquentes. Celles-ci peuvent exacerber votre manière de ressentir la souffrance et s'y imbriquer étroitement. A l'inverse, certaines manifestations que vous éprouvez, comme des douleurs thoraciques ou des difficultés respiratoires, peuvent entraîner des décompensations psychiques.

Si, dans cette optique, les médicaments psychotropes peuvent vous être utiles, il semble évident que c'est ici qu'une approche psychothérapeutique prend toute sa valeur.

Les troubles alimentaires sont un autre symptôme pouvant exacerber votre mal-vivre.

Les problèmes de nutrition accompagnant les cancers sont fréquents. Il en résulte parfois un amaigrissement ou à l'inverse une prise de poids, comme à l'issue de certaines chimiothérapies. Fort heureusement la recherche diététique a fait des grands progrès et les nutritionnistes appliquent leurs découvertes dans le champ de la cancérologie. Il ne faut pas hésiter à faire appel à eux. La prise en compte récente de ces phénomènes, leur évaluation, ont engendré un nouveau regard sur ce type de soins qu'on appelle désormais : les soins de support.

Un trop grand nombre de patientes ne guériront pas, même si elles peuvent vivre longtemps avec la maladie.

Nombre de molécules et de techniques innovantes ont pourtant été générées, qui prennent maintenant leur essor afin de mieux vous soulager dans les différentes épreuves que vous traversez. Que ce soit l'ensemble des modes psychothérapeutiques, les nouvelles méthodes manuelles de kinésithérapie, tels le biofeedback* ou la stimulation électrique transcutanée, l'acupuncture ou bien les recherches actuelles sur la sédation des maux que vous ressentez au moyen de l'hypnose ou de la sophrologie, tous ces procédés concourent à un même but : vous aider à surpasser le mal-être inhérent à cette maladie.



*voir glossaire pages 38/39

On vous a dit « pulsion de vie » : qu'en pensez-vous ?

« Le cancer, mon cancer, s'est réveillé, il dormait aux tréfonds de mon corps, de ma vie, et comme les volcans islandais, il crache à nouveau. Je ne peux plus faire confiance à ce corps, il m'a encore trahie et la médecine, elle, m'a déçue. Certes le cancer nous prend plus ou moins en otage, je le savais - pensez-vous - mais l'espoir de m'échapper hors du périmètre dangereux m'a nourrie jusque-là... et voilà que j'y suis ramenée de force. »

Une maladie sans début et sans fin, mais marquée d'épisodes variés et variables, attendus ou imprévus, qui entretiennent cette désagréable impression que ni vous-même ni vos médecins ne maîtrisez vraiment la situation. Et pourtant tout le monde y met du sien !

Alors, métastase, quand tu nous tiens... à nous deux... mais à plusieurs !

Pas plus aujourd'hui qu'hier, il n'est question de survie, mais toujours de vie. Donc pas question d'oublier sentiments et partages, plaisirs et désirs, encore moins la manière de les exprimer. La maladie métastatique ne doit pas annuler la pulsion de vie.

Dire l'amour sans le faire peut permettre de passer un cap de douleur ou d'inconfort, un temps provisoire où caresse rimera avec tendresse, féminité avec volupté. Si certains moments du traitement, certaines positions vous rendent plus fragiles et surtout plus anxieuses, n'hésitez pas à le dire, à expérimenter pour en inventer d'autres peut-être plus favorables. Oubliez les cicatrices, les marques, les manques, faites plutôt la paix avec ces signatures de la maladie. N'hésitez surtout pas à formuler vos craintes : mises en mots, elles vous paraîtront moins impossibles à dépasser. Elles permettront surtout à votre partenaire de comprendre la situation sans se vivre comme rejeté, voire indésirable, ce qui renforcerait ce même sentiment chez vous, et un cercle vicieux aurait tôt fait de s'installer.

Essayons plutôt de le remplacer par ce fameux cercle vertueux très à la mode de nos jours, mais où la vertu ne sera pas l'abstention mais bien la découverte ou la redécouverte de la relation amoureuse. Et si le cœur et la tête doivent s'associer au corps pour le soutenir, la rencontre amoureuse n'y perdra rien de sa valeur, réassurance

mais aussi capital-bonheur : prendre et donner de l'amour et du plaisir, c'est vivre pleinement en reléguant la maladie à l'arrière-plan. N'oubliez jamais que métastase ou pas, vous n'avez pas perdu votre place dans la société, pas plus que votre passeport pour le monde des événements amicaux et amoureux. Vous êtes toujours digne d'être aimée, d'être désirée et désirante, tout comme aux différents temps de l'avant. Hier encore tout vous semblait peut-être résolu, simple et évident, vous aviez le sentiment d'avoir déjà connu cette négociation, ce retour au calme et voilà qu'aujourd'hui la tempête s'est à nouveau levée : voilà qu'il vous faut « retravailler », rassembler vos forces contre cette nouvelle agression et rebâtir cette confiance en vous, en votre corps.

Nouvelle agression médicale ou chirurgicale aussi, avec son impact sur d'éventuelles décisions. Comme vous le savez, ovariectomie, hystérectomie (ablation des ovaires, de l'utérus) rendent toute maternité impossible, mais à l'inverse suppriment la nécessité d'une contraception. Il en va de même pour certains traitements non chirurgicaux mais, selon les thérapeutiques et les périodes,

une méthode contraceptive peut s'avérer nécessaire. Le stérilet reste le choix le plus logique. De toute manière, n'hésitez pas à parler de vos interrogations : il n'y a pas de question bête, selon la formule bien connue, même si la réponse n'est pas toujours celle que vous attendiez...

« Pourquoi moi, pourquoi maintenant ? », angoisse et perte de confiance peuvent vous rendre plus fragile dans vos rapports avec l'entourage. Ne vous croyez pas obligée de cacher vos moments de « marée basse » ni vos larmes. Il n'y a aucune honte à cela, vous y avez droit, comme de rechercher une épaule d'ami ou d'amant pour retrouver votre équilibre.

Donc nulle honte si cette lutte pour vous reconquérir est traversée de moments de découragement, ou même de colère : quoi de plus compréhensible, et peut-être même de nécessaire ! La colère, la rage de vivre, n'est-elle pas un bon moteur, le meilleur peut-être pour prouver à vous-même, aux autres et à « l'autre » que, comme l'a écrit Fellini, « il n'y a ni début ni fin, il n'y a que l'amour infini de la vie. »

Et vos proches ?

A l'angoisse suscitée par le mot « métastase », vient s'ajouter celle de l'annonce de cette réalité à vos proches. Dire, nommer ce Réel, revient à le rendre vrai. C'est l'entendre de nouveau. Ce qui vous plonge dans un effroi vous poussant souvent à retarder cette annonce, comme pour mieux la digérer ou parfois la refouler. Comment le dire ? Quels mots employer sans transmettre trop d'angoisse ? Comment minimiser la situation ? Et puis les enfants ? Avec quels mots adaptés à leur âge ? Autant de questions qui se bousculent et bloquent bien souvent la mise en mots. La pensée semble comme « gelée ».

Il faut parfois du temps pour que le « dégel » s'opère et que la vérité puisse être verbalisée. D'autres fois encore, elle est jetée à la figure des proches aussi violemment qu'elle a été entendue, prenant quasi la forme d'une « vengeance », témoin a minima de la colère et de l'injustice d'être frappée par cet essaimage de cellules cancéreuses. La perte du contrôle du corps entraînant une perte du contrôle de soi... pour un temps. Encore une fois, toutes ces réactions sont légitimes.

Car on l'aura dès lors bien compris : il n'y a pas de recette miracle, pas de mots plus doux, pas de moment propice. Chacune en regard de son histoire va apprivoiser cette réalité, l'intégrer, la faire sienne avec le temps qui lui est propre et qui est différent à chacune, que l'on soit patiente, proche, adulte, enfant...

Les effets délétères du silence et des non-dits ne sont plus à prouver. Les enfants notamment sont demandeurs de cette « vérité avec des mots gentils ».

**IL Y A DES
ÉPREUVES QUI
AIDENT À GRANDIR :
AUTANT VOUS QUE
VOS PROCHES.**

Votre maladie fait partie de leur vie, et ils doivent en savoir quelque chose afin que leur imaginaire très prolifique ne déborde d'angoisse. Ils peuvent entendre beaucoup de choses si tant est qu'elles baignent dans un espace d'amour et de bienveillance. Il n'y a pas de bons ou de meilleurs mots, tout comme il n'y en a pas de mauvais : il y a une réalité à partager. Il en va de même d'ailleurs pour nos parents, nos aînés. Eux aussi, dans un désir de protection, sont parfois mis à l'écart de ce qui se joue pour vous.

Or, en respectant leur rythme, ils peuvent également entendre cette cruelle réalité. Imaginons la trahison ressentie si la vérité vient d'ailleurs ! Et ce, que l'on ait 6 ou 75 ans ! Faites-leur confiance sur leur capacité à faire face, voire même à vous soutenir et vous aider. Il y a des épreuves qui aident à grandir : autant vous que vos proches.

Et c'est bien là que la vie peut se poursuivre, étayée par les traitements ! Ceux-ci sont garants de la tentative de reprise de contrôle de ces cellules devenues folles, bataillon de l'armée pour repousser l'ennemi, le maîtriser si ce n'est pour vaincre. Ils fournissent un cadre pour penser l'avenir et de

fait permettent également d'apaiser les angoisses, de laisser la place à l'espoir, à la vie et ses droits, ses joies, ses désirs, ses projets. Ces traitements vous permettent, à vous comme à vos proches, de vivre et de poursuivre la route malgré cette nouvelle réalité médicale. Le « dégel » laisse place au possible, à la création d'une vie différente mais satisfaisante. Le désir de vie qui vous anime est présent et vous soutient à travers ces épreuves, ainsi que vos proches.

Cette brochure pourra vous aider à comprendre, à questionner, à échanger aussi bien avec vos proches qu'avec les équipes qui vous accompagnent.



Glossaire

ADN : il s'agit de l'acide désoxyribonucléique qui est situé dans les chromosomes. C'est une grande molécule, dont la structure et les propriétés chimiques permettent de stocker l'information génétique qui détermine le développement et le fonctionnement d'un organisme. Cette information est transmise de génération en génération avec la plus grande fidélité (hérédité).

ANGIOGENÈSE : processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) à partir des vaisseaux existants. L'angiogenèse est notamment impliquée dans la croissance des tumeurs malignes et le développement des métastases.

ANTICORPS : protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique. Les anticorps sont sécrétés par des cellules dérivées des lymphocytes B: les plasmocytes.

APLASIE : atrophie d'un tissu ou d'un organe.

BIO FEEDBACK : technique de kinésithérapie permettant, à l'aide d'appareils de mesure, de contrôler par rétro réaction des fonctions corporelles.

BIPHOSPHONATES : médicaments indiqués dans le traitement de l'ostéoporose et dans certains cas de métastases osseuses en aidant à la reminéralisation.

CATHETER VEINEUX CENTRAL : tubulure implantée dans une grosse veine et laissée en place un temps assez long, voire à vie, pour permettre des prélèvements sanguins et des perfusions (site implantable).

DENOSUMAB : Médicament qui est utilisé dans la prise en charge de l'ostéoporose et la perte osseuse liée à certains cancers..

DYSPNÉE : difficulté respiratoire.

DÉCOMPENSATION PSYCHIQUE : état psychique caractérisé par une altération plus ou moins importante de la conscience et de la perception de la réalité.

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) : il s'agit d'une protéine membranaire qui favorise la croissance des cellules. Chez environ 20% des femmes souffrant d'un cancer du sein, il y a une modification génétique du gène HER2 qui implique une production accrue de la protéine HER2 sur la surface de la cellule cancéreuse. On parle alors de cancer du sein HER2 positif. Celui-ci est une forme particulièrement agressive traité avec des thérapies ciblées.

HORMONOSENSIBILITÉ : se dit d'une tumeur dont la croissance est stimulée par une hormone spécifique.

INHIBITEUR DE RANK LIGAND : dans certains cas de cancers métastatiques, les cellules tumorales viennent se loger dans le tissu osseux. Elles y libèrent des facteurs qui vont stimuler la sécrétion du RANK Ligand. Cette molécule est connue pour son rôle dans la résorption osseuse pouvant générer des complications telles que des douleurs, des fractures ou le recours à la chirurgie.

IRM (imagerie par résonance magnétique) : technique radiologique utilisant les propriétés d'ondes de radiofréquence dans un champ magnétique.

MARQUEURS TUMORAUX : un marqueur tumoral est une substance que l'on dose dans le sang et qui correspond à la présence ou au développement d'une tumeur maligne.

MEMBRANE BASALE : membrane imperméable sur laquelle se développent les épithéliums et qui les sépare du tissu conjonctif sous-jacent. Elle est perméable et représente une barrière physiologique très importante, en particulier dans le domaine de la pathologie tumorale.

MÉTABOLISME : c'est l'ensemble des transformations moléculaires et énergétiques qui se déroulent de manière ininterrompue dans les cellules de tout organisme vivant.

MÉTASTASE : localisation secondaire d'une tumeur. Sa présence est un facteur de gravité de la maladie.

MUTATION : ce terme est utilisé pour désigner une modification irréversible de l'information génétique et héréditaire.

MULTI-FACTORIEL : sous la dépendance de plusieurs facteurs.

NEO-ANGIOGENÈSE : formation de nouveaux vaisseaux entraînée par l'expansion d'une tumeur.

ONCOGÈNE : Les oncogènes sont une catégorie de gènes dont l'expression favorise la survenue de cancers.

PROTEINE mTOR : c'est une enzyme qui régule la croissance cellulaire.

PSYCHOTROPE : substance qui agit par action chimique sur le système nerveux central et provoque des modifications psychiques.

RÉCEPTEUR HORMONAL : molécule qui reconnaît et capte les hormones dans le sang. Certaines cellules cancéreuses en possèdent. Leur recherche est réalisée sur un fragment de tissu de la tumeur.

STÉNOSE : modification anatomique qui se traduit par un rétrécissement d'une structure (canal, vaisseau).

TEP SCAN : examen isotopique qui consiste à injecter un produit légèrement radioactif dans le corps qui va se fixer sur les métastases.

Europa Donna France : qui sommes-nous ?

Nous sommes la branche française d'une coalition européenne contre le cancer du sein regroupant 47 pays, partageant tous les objectifs indiqués sur la page suivante. Nous bénéficions des patronages du ministère de la Santé, de la Ligue nationale contre le cancer et de l'Institut National du Cancer.

Nous regroupons des femmes atteintes ou non de cancer du sein qui se sentent concernées par la lutte pour une meilleure prise en charge de la maladie : dépistage, traitement, recherche et soutien psychosocial.

Notre objectif principal est l'information de toutes les femmes, malades ou non, car nous pensons qu'une femme informée se soignera mieux quand elle est malade et saura mieux réagir.

Notre association apporte aussi solidarité et soutien.

Nos délégations : Angers, Nantes, Lyon, Lille, Bordeaux, Nîmes et Paris organisent régulièrement des réunions.

Nous disposons d'un accueil téléphonique: **01 44 30 07 66**, ouvert tous les jours de 8h à 20h, et d'un site internet: www.europadonna.fr

Nous avons publié des brochures : « *Tout ce que vous devez savoir sur le dépistage du cancer du sein* », « *Hormonothérapie et cancer du sein* » et « *Histoire familiale et cancer du sein* ».

Nous éditons également un bulletin d'information intitulé « *Les Nouvelles d'Europa Donna* ».

Nous luttons ensemble contre ce qui est un vrai problème de santé publique: 54 000 nouveaux cas en France chaque année.

Les 3 engagements d'Europa Donna France : Militer – Informer – Soutenir

> Les objectifs d'EUROPA DONNA FRANCE

- Promouvoir la diffusion et l'échange d'informations précises et d'actualité sur le cancer du sein dans toute l'Europe.
- Encourager la surveillance des seins.
- Exiger un dépistage de qualité et un diagnostic précoce.
- Militer pour l'obtention des meilleurs traitements.
- S'assurer d'un soutien psychosocial pendant le traitement.
- Plaider pour la formation appropriée de tous les soignants.
- Connaître les bonnes pratiques et promouvoir leur développement.
- Demander l'évaluation régulière de la qualité des équipements médicaux et techniques.
- S'assurer que toutes les femmes sont parfaitement informées des options thérapeutiques qui leur sont proposées, y compris la possibilité d'entrer dans un essai clinique, et de leur droit à demander un deuxième avis.
- Soutenir le progrès dans la recherche contre le cancer du sein.



COALITION EUROPÉENNE CONTRE LE CANCER DU SEIN