

## À PROPOS DES AUTEURS

### **Greydon Arthur, M.D.**

Le D<sup>r</sup> Greydon Arthur est en troisième année de résidence en médecine interne à l'Université de Colombie-Britannique et poursuit une carrière en oncologie médicale. Il a obtenu son diplôme de médecine et un baccalauréat spécialisé en sciences biomédicales à l'université de Calgary. Il y a exploré de nouvelles combinaisons de traitements pour surmonter les insuffisances mécaniques des thérapies ciblées contre le cancer dans les tumeurs malignes avec défaut de réparation de l'ADN et a depuis étendu ses recherches à l'étude des résultats chez les patients atteints de cancers avancés avec mutation du gène BRCA. Il continue à travailler avec des partenaires de la communauté des soins en cancérologie pour donner aux patients les moyens d'agir en développant des réseaux de retour d'information sur les soins oncologiques.

#### **Affiliations de l'auteur :**

*Département de médecine, Faculté de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada*



### **Charlotte J. Yong-Hing, M.D., FRCPC**

La D<sup>re</sup> Yong-Hing est vice-présidente de l'équité, de la diversité et de l'inclusion, et professeure clinique agrégée au département de radiologie de l'université de la Colombie-Britannique. Elle est présidente sortante de la BC Radiological Society et directrice médicale du *BC Cancer Breast Screening Program*. Elle travaille à BC Cancer Vancouver, où elle a été directrice médicale de l'imagerie mammaire de 2017 à 2024, au *BC Women's Hospital* et dans deux cliniques d'imagerie communautaires affiliées à l'université de la Colombie-Britannique. Elle copréside le comité d'équité, de diversité et d'inclusion de l'UBC Radiology, a présidé le groupe de travail sur l'équité, la diversité et l'inclusion de l'Association canadienne des radiologistes et a fondé l'association *Canadian Radiology Women* en 2018.

#### **Affiliations de l'autrice :**

*Division d'imagerie diagnostique, BC Cancer, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada  
Département de radiologie, Faculté de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada*



## Nathalie LeVasseur, M.D., FRCPC

D<sup>re</sup> Nathalie LeVasseur est professeure adjointe clinique au département de médecine, division d'oncologie médicale, à l'université de la Colombie-Britannique à Vancouver. Elle a obtenu son diplôme de médecine et a effectué son internat en médecine interne à l'Université d'Ottawa. Elle a ensuite poursuivi son internat en oncologie médicale à l'université de la Colombie-Britannique, où elle a occupé le poste de responsable des médecins résidents, avant d'obtenir une bourse de recherche clinique sur le cancer du sein auprès de la *BC Cancer Agency*. La D<sup>re</sup> LeVasseur est l'actuelle présidente de *Breast Systemic Therapy in BC*, dirige la *Breast Cancer Clinical Trials Unit* à Vancouver et fait partie du comité exécutif des IND du Groupe canadien des essais sur le cancer et du *BC Personalized Oncogenomics Steering Committee*. Ses recherches portent sur le développement de l'oncologie personnalisée, l'amélioration des résultats pour les patients et la survie.



### Affiliations de l'auteur :

Département de médecine, Faculté de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada  
Division d'oncologie médicale, BC Cancer, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada

# L'ÉVOLUTION DE L'APPROCHE DU DÉPISTAGE ET DU TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN AU CANADA : IMPLICATIONS POUR LES FOURNISSEURS DE SOINS PRIMAIRES

## Introduction

Près de 30 000 Canadiens reçoivent un diagnostic de cancer du sein chaque année, et bien que la mortalité ait diminué de plus de 55 % depuis les années 1970 grâce aux technologies modernes de dépistage et aux progrès de la thérapie systémique, on estime que 5 500 Canadiens meurent de cette maladie chaque année.<sup>1,2</sup> Les fournisseurs de soins primaires sont essentiels à toutes les étapes du parcours d'un patient atteint d'un cancer du sein, qu'il s'agisse de faciliter le dépistage de routine, d'identifier les facteurs de risque du cancer du sein, d'assurer un aiguillage rapide, et de reconnaître les toxicités aiguës ou chroniques du traitement et leur impact sur la santé physique et psychologique globale.

## Facteurs de risque du cancer du sein

Si la prévention demeure un pilier des soins du cancer, de nombreux facteurs de risque du cancer du sein sont immuables, le sexe féminin et l'âge représentant les risques les plus importants. Le risque héréditaire de cancer du sein, y compris les antécédents familiaux ou une mutation génétique connue à haut risque et le

carcinome canalaire ou lobulaire *in situ*, sont des risques immuables moins courants. L'exposition cumulative totale, endogène ou exogène, aux hormones ovariennes est également associée à un risque élevé de cancer du sein. Ainsi, des règles précoces, une ménopause tardive, la nulliparité ou un âge plus avancé lors de la première grossesse, l'absence d'allaitement, les contraceptifs oraux et les traitements hormonaux substitutifs sont autant de facteurs qui influencent le risque. En outre, l'obésité, la consommation d'alcool et les antécédents de radiations thoraciques sont connus pour augmenter le risque de cancer du sein.<sup>3</sup> Bien qu'il faille rester prudent dans la reconnaissance des facteurs de risque du cancer du sein, parmi les déterminants susmentionnés, seuls des antécédents familiaux importants, un carcinome *in situ*, une irradiation de la paroi thoracique et une mutation connue de gènes à haut risque, tels que le gène du cancer du sein (*BRCA*)1, *BRCA*2 et *PALB2*, conduisent à des recommandations de dépistage modifiées dans toutes les juridictions canadiennes.

## Mise à jour des lignes directrices pour le dépistage du cancer du sein et mise en œuvre de nouvelles modalités d'imagerie

Depuis plus de dix ans, le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GECSSP) a toujours soutenu que les personnes âgées de 50 à 74 ans présentant un risque moyen de cancer du sein devraient se voir proposer systématiquement une mammographie de dépistage tous les 2 ou 3 ans. Le GECSSP recommande de ne pas effectuer de dépistage de routine chez les personnes âgées de 40 à 49 ans, mais cette position fait depuis longtemps l'objet de débats. La position du GECSSP reconnaît que la mammographie de routine dans cette tranche d'âge a un bénéfice probable sur la mortalité par cancer du sein, le dépistage de cette population étant estimé prévenir 0,27 décès dû au cancer du sein pour 1 000 dépistages. Toutefois, ce bénéfice en termes de mortalité est contrebalancé par le problème des résultats faussement positifs.<sup>4</sup>

Les critiques soulignent les limites des essais contrôlés randomisés qui servent de base à la position du GECSSP, notamment la taille relativement petite des échantillons de patients et les longs intervalles entre les mammographies, et s'appuient plutôt sur les études d'observation des protocoles de dépistage modernes qui démontrent une réduction relative de la mortalité due au cancer du sein pouvant aller jusqu'à 40 %.<sup>5,6</sup> En outre, un examen des données nationales sur la survie au cancer du sein réalisé en 2023 a révélé que les femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein dans la quarantaine avaient une survie nette à 10 ans supérieure de 1,9 % dans les juridictions canadiennes qui proposaient des programmes de dépistage organisés pour les personnes âgées de 40 à 49 ans (84,8 %) par rapport à celles qui ne proposaient pas de tels programmes pour ce groupe démographique (82,9 %), les taux de dépistage provinciaux étant en corrélation significative avec la survie nette à 10 ANS.<sup>7</sup> Ce débat est une nouvelle fois mis en exergue par l'inclusion récente des personnes âgées de 40 à 49 ans dans les recommandations biennales de dépistage mammographique de l'*US Preventive Services Task Force*.<sup>8</sup>

Bien que les orientations des recommandations du GECSSP soient restées inchangées depuis 2011, l'accent a été mis davantage sur les valeurs des patients et la discussion bénéfices/risques individuelle. La version préliminaire de lignes directrices pour 2024 souligne que le dépistage du cancer du sein est un choix personnel et que toutes les personnes âgées de 40 à 74 ans devraient recevoir des informations sur les avantages et les inconvénients potentiels du dépistage, une mammographie étant proposée tous les 2 ou 3 ans si elles le souhaitent. Comme le résume le **Tableau 1**, l'application des recommandations du GECSSP varie d'une juridiction canadienne à l'autre. Compte tenu de l'ampleur

des données émergentes démontrant les avantages d'un dépistage précoce en termes de survie, cinq juridictions canadiennes se sont engagées, au cours de l'année écoulée, à réduire à 40 ans l'âge d'admissibilité à la mammographie de dépistage sans prescription médicale. Dans le contexte actuel du dépistage, le Manitoba et le Québec sont les seules juridictions canadiennes dotées de programmes de dépistage organisés qui n'ont pas étendu l'admissibilité aux personnes âgées de moins de 50 ans.

Avec l'arrivée de technologies d'imagerie plus sensibles, certaines populations peuvent bénéficier d'un dépistage supplémentaire du cancer du sein. La densité mammaire fait référence à la proportion de tissu fibroglandulaire par rapport à la graisse dans le sein et est classée du moins dense (A) au plus dense (D) selon l'**American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System** BI-RADS).<sup>9</sup> La densité mammaire est évaluée subjectivement lors de la mammographie et peut changer au fil du temps. Les catégories C et D sont considérées comme denses, la sensibilité de la mammographie traditionnelle ne dépassant pas 50 % dans ces cas.<sup>10</sup> En outre, une densité mammaire accrue est associée à un risque plus élevé de cancer du sein, le risque étant 1,2 fois plus élevé chez les femmes ayant des seins à densité hétérogène (BI-RADS C) et 2,1 fois plus élevé chez celles ayant des seins extrêmement denses (BI-RADS D), par rapport aux femmes ayant une densité mammaire moyenne.<sup>11</sup> Dans cette cohorte, l'échographie, la mammographie de contraste (CEM) et/ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être utilisées comme imagerie complémentaire et améliorer la sensibilité du dépistage jusqu'à 21 %, la CEM approchant la sensibilité de l'IRM mammaire à une fraction du coût.<sup>12,13</sup> Néanmoins, dans l'attente de données convaincantes sur la survie, les recommandations et l'accès à l'imagerie complémentaire chez les patientes ayant des seins denses varient d'une juridiction à l'autre.

Bien que l'âge du premier dépistage et les modalités de dépistage supplémentaires recommandées continuent d'évoluer, il est essentiel que les fournisseurs de soins primaires au Canada évaluent le risque de cancer du sein d'un patient au plus tard à l'âge de 30 ans,<sup>14</sup> discutent des avantages et des inconvénients du dépistage mammographique avec tous les patients âgés de 40 à 74 ans présentant un risque moyen de cancer du sein, et facilitent l'accès à la mammographie pour ceux qui prennent la décision individuelle de poursuivre le dépistage.

### Considérations relatives à l'orientation des patients atteints d'un cancer du sein

Dans de nombreux centres urbains, l'intégration d'un patient dans l'infrastructure multidisciplinaire locale de traitement du cancer du sein se fait automatiquement au moment du diagnostic. Dans les juridictions qui ne disposent pas de tels systèmes, il est essentiel que les

Jurisdiction	Âge 40 à 44 ans	Âge 45 à 49 ans	Âge 50 à 74 ans	Âge plus de 75 ans
<b>Colombie-Britannique</b>	Disponible tous les 2 ans	Disponible tous les 2 ans	Recommandé tous les 2 ans	Disponible tous les 2 ans
<b>Alberta</b>	Pas recommandé, disponible chaque année (ordonnance obligatoire)	Recommandé tous les 2 ans	Recommandé tous les 2 ans	Disponible tous les 2 ans (ordonnance obligatoire)
<b>Saskatchewan</b>	Disponible (ordonnance obligatoire) <sup>1</sup>	Disponible (ordonnance obligatoire) <sup>1</sup>	Recommandé tous les 2 ans	Disponible tous les 2 ans
<b>Manitoba</b>	Pas recommandé, disponible (ordonnance obligatoire)	Pas recommandé, disponible (ordonnance obligatoire)	Recommandé tous les 2 ans	Disponible tous les 2 ans
<b>Ontario</b>	Disponible (ordonnance obligatoire) <sup>2</sup>	Disponible (ordonnance obligatoire) <sup>2</sup>	Recommandé tous les 2 ans	Disponible tous les 2 ans (ordonnance obligatoire)
<b>Québec</b>	Pas recommandé, disponible tous les 2 ans (ordonnance obligatoire)	Pas recommandé, disponible tous les 2 ans (ordonnance obligatoire)	Recommandé tous les 2 ans	Disponible tous les 2 ans (ordonnance obligatoire)
<b>Terre-Neuve-et-Labrador</b>	Recommandé tous les 2 ans	Recommandé tous les 2 ans	Recommandé tous les 2 ans	Disponible tous les 2 ans
<b>Nouvelle-Écosse</b>	Recommandé tous les ans	Recommandé tous les ans	Recommandé tous les 2 ans	Disponible tous les 2 ans
<b>Nouveau-Brunswick</b>	Recommandé tous les 1 à 2 ans	Recommandé tous les 1 à 2 ans	Recommandé tous les 2 à 3 ans	Disponible tous les 2 ans (ordonnance obligatoire)
<b>Île-du-Prince-Édouard</b>	Disponible tous les ans	Disponible tous les ans	Recommandé tous les 2 ans	Disponible tous les 2 ans (ordonnance obligatoire)
<b>Territoire du Yukon</b>	Disponible tous les ans	Disponible tous les ans	Recommandé tous les 2 à 3 ans	Disponible tous les 2 ans
<b>Territoires du Nord-Ouest</b>	Pas recommandé, disponible tous les 2 ans (ordonnance obligatoire)	Recommandé tous les 2 ans	Recommandé tous les 2 ans	Disponible tous les 2 ans
<b>Nunavut<sup>3</sup></b>	Disponible tous les ans	Disponible tous les ans	Disponible tous les ans	Disponible tous les ans

**Tableau 1.** Variations des recommandations canadiennes en matière de dépistage du cancer du sein, par juridiction; d'après Greydon Arthur, M.D., Charlotte J. Yong-Hing, M.D., FRCPC, et Nathalie LeVasseur, M.D., FRCPC.

Disponible sans ordonnance, sauf indication contraire.

<sup>1</sup>À partir de janvier 2025, les personnes vivant en Saskatchewan peuvent effectuer une mammographie de dépistage sans ordonnance à partir de l'âge de 40 ans.

<sup>2</sup>À partir d'octobre 2024, les personnes vivant en Ontario peuvent effectuer une mammographie de dépistage sans ordonnance à partir de l'âge de 40 ans.

<sup>3</sup>Le Nunavut ne dispose actuellement d'aucun programme organisé de dépistage du cancer du sein.

fournisseurs de soins primaires identifient les patients dont la maladie est à un stade précoce et qui pourraient bénéficier d'une consultation en oncologie médicale avant une intervention chirurgicale.

Si la résection chirurgicale est la base du traitement du cancer du sein au stade précoce, le traitement systémique préopératoire, également connu sous le nom de traitement néoadjuvant (TNA), est utilisé dans certaines circonstances. Le TNA peut permettre d'opérer des cancers inopérables ou faciliter la chirurgie conservatrice du sein, tout en offrant des informations pronostiques basées sur la réponse clinique et pathologique.<sup>15</sup> Récemment, il a été démontré que les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) de stade II et III bénéficiaient d'une chimio-immunothérapie néoadjuvante et, à ce titre, les patients dont la tumeur primaire mesurait > 2 cm ou qui présentaient une atteinte ganglionnaire devaient être orientés vers l'oncologie médicale parallèlement à l'orientation vers la chirurgie.<sup>16</sup> De même, le traitement néoadjuvant anti-HER2 est utilisé chez les patients dont les tumeurs HER2-positives mesurent > 2 cm ou qui présentent une atteinte ganglionnaire, ce qui justifie une évaluation oncologique médicale pré-chirurgicale.<sup>17</sup> Dans le cas d'un cancer à récepteurs hormonaux (œstrogènes) positifs HER2-négatifs, le TNA est le plus souvent utilisé pour réduire le stade de la maladie et faciliter l'intervention chirurgicale dans certains cas. C'est pourquoi les chirurgiens sont souvent à l'origine de l'orientation des patients au moment de l'évaluation de leur candidature à une intervention chirurgicale.

En plus de faciliter l'orientation précoce vers les services d'oncologie médicale, les fournisseurs de soins primaires jouent un rôle essentiel dans l'évaluation du risque familial d'un patient et, dans certains cas, aident les patients à s'orienter dans le dépistage du cancer du sein héréditaire. Parce qu'ils prodiguent des soins longitudinaux et souvent multigénérationnels, les médecins de première ligne peuvent avoir une connaissance unique des antécédents familiaux d'un patient et peuvent aider à identifier les personnes présentant un risque potentiel de prédisposition génétique au cancer. Bien qu'il existe de subtiles différences interprovinciales dans les critères d'admissibilité au dépistage du cancer du sein héréditaire, les éléments suivants devraient inciter à envisager l'orientation vers un test génétique :

### Antécédents des patients

- Âge au moment du diagnostic
  - *Cancer du sein précoce (généralement avant 35 à 45 ans)*
- Plusieurs cancers du sein primaires
  - *Avec souvent l'un d'eux diagnostiqué avant l'âge de 50 ans*
- Pathologie
  - *TNBC à l'âge de 60 ans ou moins*
- Origines
  - *Ascendance juive ashkénaze*
- Cancer du sein chez l'homme
- Cancer des ovaires

### Antécédents familiaux

Les parents proches sont définis comme des parents au premier ou au deuxième degré.

- Antécédents familiaux de cancers affectant des parents proches présentant l'une des caractéristiques susmentionnées.
  - *Les parents proches sont définis comme des parents au premier ou au deuxième degré.*
- Plusieurs membres de la famille touchés
  - *2 à 3 proches avec un cancer du sein*
- Mutations connues
  - *Membre de la famille avec BRCA1, BRCA2, ou d'autres mutations génétiques à haut risque*
- Plusieurs tumeurs malignes différentes
  - *Cancer du sein et des ovaires chez des proches*

Faciliter l'accès des patients au TNA au stade précoce de la maladie et reconnaître les antécédents des patients et de leur famille suggérant une éventuelle prédisposition héréditaire au cancer du sein permet de ne pas manquer les chances d'intervention précoce, d'intensification du dépistage et de conseils génétiques.

### Évolution des modalités de traitement, des implications dans le suivi et de la surveillance

Le paysage thérapeutique du cancer du sein s'élargit rapidement, avec la reconnaissance de l'utilité de l'immunothérapie dans ce contexte et une panoplie croissante d'agents ciblés. Si la diversification de cet arsenal thérapeutique a permis d'améliorer les résultats spécifiques à la maladie et d'obtenir des profils de toxicité plus favorables, ces nouveaux agents se doublent souvent de toxicités uniques qui méritent d'être discutées.



Les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ICI) sont des anticorps monoclonaux qui bloquent la signalisation immunitaire inhibitrice dans le micro-environnement tumoral. Ce blocage peut renforcer la capacité du système immunitaire inné à reconnaître les antigènes du cancer comme étrangers et à induire une médiation cellulaire via les lymphocytes T cytotoxiques. Au cours des cinq dernières années, l'ICI pembrolizumab a joué un rôle de plus en plus important dans le domaine du traitement du cancer du sein. Le pembrolizumab a été approuvé pour la première fois par Santé Canada en 2021 pour une utilisation en association avec la chimiothérapie dans le traitement du TNBC non résecable ou métastatique chez les patients dont les tumeurs expriment la protéine du point de contrôle immunitaire, le ligand 1 de la mort cellulaire programmée (PD-L1).<sup>18</sup> Santé Canada a élargi l'approbation du pembrolizumab en 2022 pour inclure son utilisation en association avec la chimiothérapie dans le cadre du TNA, suivie d'une monothérapie adjuvante par pembrolizumab chez les patients atteints de TNBC à un stade précoce et à haut risque, quel que soit le statut PD-L1.<sup>16</sup>

Comme les ICI bloquent les signaux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires de manière indiscriminée, de nombreuses toxicités associées à l'immunothérapie résultent d'une auto-immunité iatrogène, appelée « effets indésirables liés à l'immunité » (Elim). Au cours des essais cliniques susmentionnés, des Elim de tout grade ont été signalés chez jusqu'à 26,5 % des patients, se manifestant le plus souvent par un dysfonctionnement thyroïdien (hypothyroïdie 15,8 %, hyperthyroïdie 4,3 %), une pneumonite (2,5 %) et une colite (1,8 %), bien que les Elim puissent affecter tout tissu privilégié non immunitaire et, dans de rares cas, être fatals s'ils ne sont pas détectés.<sup>16,18</sup> Pour identifier ces toxicités, il faut d'abord reconnaître que, bien que bon nombre d'entre elles surviennent dans les trois mois suivants le début du traitement par ICI, les Elim peuvent se manifester à n'importe quel moment du traitement et des Elim à apparition tardive peuvent survenir de nombreux mois après la fin du traitement.<sup>19</sup> Une fois identifiés, malgré la variabilité de la symptomatologie et des tissus touchés, le traitement consiste généralement en une combinaison d'arrêt des ICI, de thérapie à base de stéroïdes, d'une hormonothérapie substitutive dans le cas de certaines endocrinopathies auto-immunes et, rarement, d'immunosuppression intensive.<sup>20</sup> Les patients qui se présentent aux soins primaires avec de nouveaux symptômes inexplicables ou une poussée d'une maladie auto-immune existante doivent être examinés attentivement pour détecter d'éventuels Elim et justifier une discussion rapide avec leur oncologiste médical.

Les nouveaux traitements du cancer du sein vont au-delà de l'immunothérapie, et varient considérablement dans leurs modes d'action et leurs cibles moléculaires, offrant ainsi de nouvelles possibilités thérapeutiques intéressantes. Le trastuzumab est un anticorps qui cible l'oncogène HER2, situé à la surface des cellules, exprimé dans un cancer du sein sur cinq. Bien que cette technologie soit approuvée et largement utilisée au Canada depuis un certain temps, la capacité de ces anticorps à cibler les protéines de surface du cancer du sein a récemment été mise à profit pour délivrer une charge utile cytotoxique directement à la tumeur, rejoignant ainsi une classe de médicaments connue sous le nom de conjugués anticorps-médicaments (CAM). À ce jour, trois CAM ont été approuvés pour le traitement du cancer du sein métastatique : trastuzumab-déruxétécane, trastuzumab-émansine et sacituzumab-govitécan. Outre les thérapies à base d'anticorps, plusieurs inhibiteurs à petites molécules ont récemment reçu l'approbation de Santé Canada. Ces agents ciblent souvent des mécanismes communs de prolifération et de survie cellulaires, comme dans le cas des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines (CDK)4/6, ou des susceptibilités génétiques spécifiques propres à la maladie d'un patient, comme dans le cas de l'olaparib dans le cancer du sein à mutation du gène BRCA.

Comme le montre le **Tableau 2**, nombre de ces nouveaux agents sont associés à des toxicités uniques et cliniquement pertinentes. Au niveau des médecins de première ligne, il est prudent d'être conscient de ces toxicités afin de faciliter une réévaluation rapide du traitement avec l'oncologie médicale et, si nécessaire, l'orientation vers d'autres experts.

### Message à retenir pour les fournisseurs de soins primaires

Le paysage actuel des soins oncologiques dépend d'équipes multidisciplinaires bien connectées, les fournisseurs de soins primaires étant des membres essentiels de cette infrastructure, du dépistage à la survie et, parfois, aux soins palliatifs. Ensemble, en tant que prestataires de soins longitudinaux, les médecins de première ligne sont particulièrement bien placés pour aider les patients à replacer leur cancer du sein dans le contexte de plusieurs morbidités, à partager leurs connaissances sur le pronostic de comorbidités concurrentes, et à exploiter les connaissances préexistantes sur les valeurs et les motivations d'un patient afin d'orienter la discussion sur ses objectifs de soins.

Catégorie de médicaments et mode d'action	Agent(s) approuvé(s)	Indication(s) approuvée(s)	Toxicités notoire(s)
Inhibiteurs de CDK4/6 — Bloquent la signalisation du cycle des cellules prolifératives	Palbociclib, ribociclib, abemaciclib	<p>1) Traitement de première ligne (ou après progression avec traitement endocrinien) du cancer du sein localement avancé ou métastatique HR+, HER2 — en association avec un inhibiteur de l'aromatase (palbociclib, ribociclib, abemaciclib).</p> <p>2) Traitement adjuvant du cancer du sein précoce HR+, HER2 — avec atteinte ganglionnaire, avec un risque élevé de récidive de la maladie (abemaciclib).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancytopenie et risque de neutropénie fébrile (&lt; 1 % avec tous les agents répertoriés)</li> <li>• Nausées/vomissements et diarrhées (abemaciclib)</li> <li>• Allongement de l'intervalle QT et risque associé d'arythmie, y compris de torsades de pointe (ribociclib)</li> </ul>
Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire — Bloquent la signalisation immunosuppressive dans le micro-environnement tumoral	Pembrolizumab, atézolizumab	<p>1) Traitement de première ligne du TNBC localement avancé ou métastatique en association avec une chimiothérapie (pembrolizumab).</p> <p>2) Traitement néoadjuvant/adjuvant pour le TNBC &gt; T2N0 en association avec une chimiothérapie (pembrolizumab).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cutanée : éruption (souvent eczémateuse), rare risque d'effets indésirables cutanés graves</li> <li>• Gastro-intestinale : colite, hépatite</li> <li>• Endocrinienne : hyper/hypothyroïdie, hypophysite, diabète sucré (risque d'acidocétose diabétique), insuffisance surrénale</li> <li>• Respiratoire : pneumonite</li> <li>• Rénale : néphrite (AIN, glomérulonéphrite)</li> <li>• Cardiaque : myocardite auto-immune</li> <li>• Neurologique : atteintes de la NMI, méningite aseptique, neuropathie périphérique</li> </ul>
Conjugués anticorps-médicaments — Délivrent une charge utile cytotoxique à une tumeur à l'aide d'anticorps	Trastuzumab déruxtécán, trastuzumab emtansine, sacituzumab govitécan	<p>1) Traitement du cancer du sein métastatique HER2+ avec exposition préalable au trastuzumab et au taxane (trastuzumab emtansine).</p> <p>2) Traitement du cancer du sein métastatique HER2+ avec exposition préalable à une bithérapie anti-HER2 ou cancer HER2-faible avec au moins une ligne antérieure de chimiothérapie (trastuzumab déruxtécán).</p> <p>3) Traitement de 2e/3e ligne du cancer du sein métastatique triple négatif ou HR+ HER2 — après 2 à 4 lignes de chimiothérapie antérieure (sacituzumab govitécan).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysfonctionnement myocardique réversible avec réduction de la FEVG (conjugués anticorps-médicaments à base de trastuzumab)</li> <li>• Pneumonite (trastuzumab déruxtécán)</li> <li>• Neutropénie</li> <li>• Nausées/vomissements et diarrhées</li> </ul>
Inhibiteurs de PARP — Empêchent la réparation des cassures double-brin de l'ADN dans les cancers avec mutation du gène BRCA	Olaparib	<p>1) Traitement adjuvant du cancer du sein HER2 — traité par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante chez les patients présentant une mutation des cellules germinales des gènes BRCA1/2.</p> <p>2) Traitement du cancer du sein métastatique chez les patients présentant une mutation des cellules germinales des gènes BRCA1/2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs secondaires (syndrome myéloydplasique, leucémie myéloïde aiguë; &lt; 1 %)</li> <li>• Pneumonites (&lt; 1 %)</li> </ul>

Catégorie de médicaments et mode d'action	Agent(s) approuvé(s)	Indication(s) approuvée(s)	Toxicités notoire(s)
Inhibiteurs de la tyrosine kinase anti-HER2 — Bloquent la signalisation de croissance provenant du récepteur HER2.	Tucatinib, lapatinib, nératinib (inhibiteur non spécifique)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Traitement du cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique, en association avec le trastuzumab et la capécitabine (tucatinib).</li> <li>2) Traitement du cancer du sein métastatique HR+, HER2+ non adapté au trastuzumab, en association avec un inhibiteur de l'aromatase (lapatinib).</li> <li>3) Traitement adjuvant étendu du cancer du sein HR+, HER2+ après avoir terminé un traitement à base de trastuzumab, utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase (nératinib).</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatotoxicité</li> <li>• Syndrome main-pied</li> <li>• Dysfonction myocardique réversible avec réduction de la FEVG</li> <li>• Allongement de l'intervalle QT et risque associé d'arythmie, y compris de torsades</li> <li>• Diarrhées</li> </ul>
Inhibiteurs PI3K/AKT — Bloquent la voie de croissance et de prolifération PI3K	Alpélisib, capivasertib	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Traitement de deuxième ligne du cancer du sein avancé ou métastatique HR+, HER2—, avec PI3K mutée (alpélisib) ou avec mutation PTEN, PI3K, AKT (capivasertib).</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperglycémie grave, et risque d'acidocétose diabétique et d'état hyperglycémique hyperosmolaire</li> <li>• Éruption</li> <li>• Mucite, diarrhées</li> </ul>

**Tableau 2.** Indications des nouveaux agents thérapeutiques approuvés par Santé Canada depuis 2015 pour le traitement du cancer du sein et toxicités uniques pertinentes dans le contexte des soins primaires; *d'après Greydon Arthur, M.D., Charlotte J. Yong-Hing, M.D., FRCP, and Nathalie LeVasseur, M.D., FRCP.*

**Abréviations :** **AIN :** néphrite interstitielle aiguë, **AKT :** protéine kinase B, **BRCA :** gène du cancer du sein, **CDK :** kinase dépendante des cyclines, **DKA :** acidocétose diabétique, **HER2 :** récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain, **HHS :** syndrome hyperosmolaire et hyperglycémique, **HR :** récepteur hormonal, **FEVG :** fraction d'éjection ventriculaire gauche, **NMJ :** jonction neuromusculaire, **PARP :** poly(ADP-ribose) polymérase, **PI3K :** phosphoinositide 3 — kinase, **PTEN :** homologue de la phosphatase et de la tensine, **TNBC :** cancer du sein triple négatif



## Coordonnées

**Nathalie LeVasseur, M.D., FRCPC**

**Courriel :** Nathalie.Levasseur@bccancer.bc.ca

## Divulgence des intérêts financiers

**G.A. :** aucune déclaration.

**C.Y-H. :** aucune déclaration.

**N.L. :** aucune déclaration.

## Références

- Brenner DR, Poirier A, Woods RR, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *CMAJ* 2022;194:601-7.
- Caswell-Jin JL, Sun LP, Munoz D, et al. Analysis of Breast Cancer Mortality in the US – 1975 to 2019. *JAMA* 2024;331:233-41.
- Kantarjian HM, Wolff RA, Rieber AG. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. Fourth Edition. New York City: McGraw Hill; 2022.
- Thériault G, Slavtcheva N, Flemming J, et al. Breast Cancer (2024 Update) – Draft Recommendations. Canadian Task Force on Preventative Health Care; May 30, 2024 [September 22, 2024]. Disponible sur : <https://canadiantaskforce.ca/breast-cancer-update-draft-recommendations>
- Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer* 2011;117:714-22.
- Coldman A, Phillips N, Wilson C, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju261.
- Wilkinson AN, Ellison LF, Billette JM, et al. Impact of Breast Cancer Screening on 10-Year Net Survival in Canadian Women Age 40-49 Years. *J Clin Oncol* 2023;41:4669-77.
- Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB, et al. Breast Cancer: Screening – Final Recommendation Statement. U.S. Preventative Services Task Force; April 30, 2024 [September 22, 2024]. Disponible sur : <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/breast-cancer-screening#bootstrap-panel--12>
- D'Orsi C, Sickles E, Mendelson E, et al. Breast Imaging Reporting and Data System. ACR BI-RADS® Atlas, American College of Radiology; 2013 [September 22, 2024]. Disponible sur : <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>
- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:165-75.
- Butler RS, Hooley RJ. Screening breast ultrasound: update after 10 years of breast density notification laws. *AJR AM J of Roentgenol.* 2020;214(6):1424-35.
- Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan strategic anti-cancer randomized trial (J-START): A randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:341-8.
- Cheung Y, Lin Y, Wan Y, et al. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: Interobserver blind-reading analysis. *Eur Radiol* 2014;24:2394-403.
- Lee C, Monticciolo D, Moy L. Screening Guidelines Update for Average-Risk and High-Risk Women. *AJR AM J of Roentgenol.* 2020;214(2):316-323.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72.
- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:810-21.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
- Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;387:317-26.
- Nakai Y, Otsuka T, Inoue T, et al. Two cases of delayed onset of immune-related adverse events after discontinuation of nivolumab in patients with metastatic renal cell cancer. *IJU Cas Rep* 2021;4:326-9.
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39:4073-126.