

## DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE ET SUIVI DES PERSONNES À RISQUE

Les médecins du Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia se sont réunis pour définir les options d'investigation et de traitement issues des standards éprouvés dans la littérature. En oncogénétique, les indications de référence et de test ainsi que les options de dépistage et prévention ont été révisées en tenant compte des données probantes.

Le document qui en découle est une aide guidant notre pratique. Cependant, le jugement est toujours de mise selon les conditions médicales particulières ou l'opinion du patient.

Il est important que la prise en charge soit organisée, coordonnée et conduite par un médecin travaillant dans une équipe multidisciplinaire prenant en charge les formes héréditaires de cancer.

**La participation à un essai clinique est toujours favorisée lorsque la patiente y est éligible.**

**Les recommandations données dans ces lignes directrices concernent principalement le cancer du sein et de l'ovaire.**

D'autres recommandations de prévention pour d'autres organes peuvent être nécessaires pour les porteurs et porteuses de certaines mutations et leurs apparentés non testés.

Nous vous laissons le soin de consulter les documents et sites de références cités ou de vous adresser aux équipes ayant effectué les tests génétiques.

## TABLE DES MATIÈRES

1- Indications de référence	p. 2
2- Indications de test génétique	p. 3-4
3- Suivi des personnes à risque	p. 5-11
A. Choix de suivi	
o Habitudes de vie	p. 5
o Dépistage du cancer du sein	p. 5-6
▪ Considérations sur le dépistage en imagerie	p. 6
o Dépistage du cancer de l'ovaire	p. 6
B. Dépistage selon le risque	p. 7-11
a. Risque personnel	p. 7
b. Risque familial,	p. 7-8
c. Mutations	p. 8-10
d. Non-porteuses	p. 10
e. VUS	p. 11
C. Tableau des variants et indications de test- IARC	p. 11
4- Prévention	p.12
5- Cancer de l'ovaire	p.13-15
6- Rédaction et Références	p.15-16

## INDICATIONS DE RÉFÉRENCE EN GÉNÉTIQUE

### 1. Membre d'une famille où une mutation a été identifiée

### 2. Personne atteinte ou ayant un apparenté de 1er ou 2e degré présentant \*:

- cancer du sein <45 ans
- cancer du sein triple négatif
- cancer de l'ovaire ou des trompes
- cancer du sein chez l'homme
- $\geq 2$  cancers primaires du sein chez une même personne
- $\geq 2$  personnes avec cancer du sein, du même côté de la famille, dont au moins un diagnostiqué <50 ans.
- NCCN suggère de considérer aussi:
  - o cancer du pancréas
  - o cancer métastatique de la prostate

### 3. Personne présentant une histoire personnelle ou familiale du même côté de la famille avec $\geq 3$ des suivants, surtout si survenus <50 ans :

- cancer du sein, sarcome, tumeur cérébrale, carcinome surrénalien, leucémie (*Li-Fraumeni possible*)
- cancer du côlon, cancer de l'endomètre, cancer de la thyroïde, cancer du rein, manifestations cutanées, macrocéphalie, polypes hamartomateux (*Cowden possible*)
- cancer du sein lobulaire infiltrant, cancer gastrique diffus (*CDH1 possible*)
- cancer du sein, cancer gastro-intestinal ou polypes hamartomateux, ovarien sex chord tumors, cancer du pancréas, tumeurs testiculaires des cellules de Sertoli, pigmentation cutanée (*STK11 possible*)

*\*Note : il est toujours préférable de tester en premier une personne atteinte dans une famille où aucune mutation n'a été identifiée.*

#### Priorité de référence (Hôpital du Saint-Sacrement) :

- o Priorité 1 :
  - décision chirurgicale à modifier selon statut génétique
  - thérapie ciblée possible selon statut BRCA
  - personne atteinte du cancer du sein ou de l'ovaire avec état de santé précaire
  - membres d'une famille où une mutation a déjà été identifiée
- o Priorité 2 :
  - porteuse de mutation envisageant une mastectomie préventive
  - personne atteinte avec indication de test
- o Priorité 3 :
  - autres personnes avec cancer du sein et histoire familiale
- o Priorité 4 :
  - personnes sans cancer, mais avec une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire
- o Priorité 5 :
  - personnes désirant un calcul du risque de cancer du sein ou de l'ovaire.

## INDICATIONS DE TEST EN GÉNÉTIQUE

De façon générale une personne présentant un risque de mutation de  $\geq 10\%$ .

### 1- Personne non atteinte avec mutation familiale connue

Si une **mutation familiale** \* est déjà identifiée dans BRCA ou un autre gène de susceptibilité au cancer du sein.

- \*mutation inclut :
  - variant délétère ("*deleterious mutation*")
  - variant probablement délétère ("*genetic variant suspected deleterious*")
  - variant avec signification clinique ("*variant with clinical signification*")
- dans ces familles, on teste :
  - Personne atteinte ou non
  - Tester le parent peut éviter de tester les enfants lorsque le parent est trouvé non porteur
  - Si le parent refuse le test, les enfants peuvent être testés

### 2- Personne atteinte de cancer du sein avec $\geq 1$ des points suivants :

- Cancer du sein  $\leq 45$  ans
- Cancer du sein 45-50 ans avec :
  - un autre cancer primaire du sein à n'importe quel âge
  - $\geq 1$  apparenté avec un cancer du sein
  - $\geq 1$  apparenté avec un cancer de la prostate Gleason  $\geq 7$
  - une histoire familiale inconnue ou limitée.
- Cancer du sein triple négatif (ER-, PR-, HER2-)
- Cancer du sein à n'importe quel âge et (au moins un):
  - $\geq 1$  proche parent avec un cancer du sein  $\leq 50$  ans
  - $\geq 1$  proche parent avec un cancer de l'ovaire à n'importe quel âge (inclure cancer des trompes, cancer du péritoine)
  - $> 2$  diagnostics de cancer du sein à n'importe quel âge
  - un proche parent avec cancer du sein chez l'homme
  - NCCN suggère de considérer aussi:
    - un proche parent<sup>1</sup> avec cancer métastatique de la prostate
    - un proche parent<sup>1</sup> avec cancer du pancréas
- Ascendance juive Ashkénaze

### 3- Personne atteinte

- Cancer de l'ovaire ou des trompes
- Cancer du sein chez l'homme
- Ascendance juive Ashkenaze.
- NCCN suggère de considérer aussi la présence de :
  - cancer du pancréas
  - cancer métastatique de la prostate
  - cancer de la prostate Gleason  $> 7$  et :
    - $\geq 1$  apparenté<sup>1</sup> avec cancer de l'ovaire ou du pancréas ou de prostate métastatique ou du sein  $< 50$  ans; ou
    - $> 2$  apparentés<sup>1</sup> avec cancer du sein ou de la prostate.

**4- Personne ne répondant pas aux critères ci-haut, mais dont un apparenté de 1er ou 2e degré présente :**

- cancer du sein <45 ans
- cancer des ovaires
- cancer du sein chez l'homme
- >2 cancers primaires du sein chez une même personne
- >2 personnes avec cancer du sein, du même côté de la famille, dont au moins un diagnostiqué <50 ans.
- NCCN<sup>1</sup> suggère de considérer aussi :
  - cancer du pancréas
  - cancer métastatique de la prostate

<sup>1</sup>N.B.: Proche parent (NCCN) = parenté 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degrés

**5- Personne non atteinte et si aucune personne atteinte ne peut être testée, le test peut être considéré si :**

- >1 apparenté de 1er ou 2e degré répond aux critères de test énoncés ci-haut

*L'interprétation du test est plus difficile et peut être moins utile dans ces cas.*

**À retenir :**

**Si aucune mutation n'a été identifiée dans une famille, il est toujours préférable de tester en premier une personne atteinte dans cette famille.**

## SUIVI DES PERSONNES À RISQUE

### IMPORTANT

- Considérer les avantages et inconvénients à court et long terme
- Considérer l'espérance de vie (5 ou 10 ans idéalement) et l'état de santé
- Dépistage individualisé après 75 ans
- Offrir du support pour la prise de décision
- Tenir compte du choix de la patiente
- Toujours tenir compte de l'histoire familiale dans le suivi
- Pour les personnes à risque, le dépistage se fait annuellement
- Aucune donnée probante pour l'alternance aux 6 mois des examens de dépistage

Les patients avec une mutation prouvée ou un risque calculé devraient être référés en génétique pour établir un plan de dépistage

### **A. QUELS SONT LES CHOIX DE SUIVI**

- Les habitudes de vie
- Le dépistage
- La prévention

### • **LES HABITUDES DE VIE**

*à discuter avec toutes les personnes :*

- limiter la consommation d'alcool
- avoir un poids santé
- être active physiquement
- utiliser judicieusement les hormones
- ne pas fumer

### • **DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN**

- Examen clinique des seins (ECS)
  - recommandé par les experts internationaux pour les femmes à risque
- Vigilance aux signes de cancer :
  - à discuter avec toutes les personnes femmes et hommes
- Mammographie
- IRM
- Échographie
  - n'est pas reconnue comme un examen de dépistage, mais peut être nécessaire, en complément d'anomalies cliniques ou à l'imagerie ou
  - en cas de contre-indication à l'IRM

## **CONSIDÉRATIONS SUR LE DÉPISTAGE EN IMAGERIE**

### **DÉPISTAGE PAR IRM**

- le niveau de risque minimum pour une indication d'IRM en dépistage varie de 20% à 30% selon les pays et les organismes.
- l'âge pour débiter et terminer les IRM de dépistage varie selon le gène atteint, les pays, et les organismes internationaux.
- considérer la possibilité des dépôts de gadolinium au cerveau, surtout chez les jeunes patients. Le dépistage par IRM demeure recommandé tout de même par tous les organismes internationaux.

#### **Recommandations sur l'utilisation de l'IRM dans le diagnostic et le traitement du cancer du sein et pour la surveillance active chez les femmes à risque – MSSS 2016**

##### IRM indiquée si:

- mutation BRCA chez la patiente ou des apparentés
- syndromes à haut risque de cancer du sein (ex. Li-Fraumeni, Cowden) chez la patiente ou dans la famille proche
- patientes avec un risque supérieur à 20-25% selon un modèle reconnu de calcul du risque
- patientes qui ont subi une irradiation thoracique entre 10 et 30 ans; surveillance à commencer à partir de 8 ans après les traitements
- au moins 3 apparentés de 1er ou 2e degré avec cancer du sein
- au moins deux apparentés de 1er ou 2e degré avec cancer du sein ou de l'ovaire et au moins un des facteurs suivants :
  - un apparenté avec cancer du sein bilatéral
  - un apparenté avec cancer du sein <40 ans
  - un homme apparenté avec cancer du sein
  - un apparenté avec cancer du sein et de l'ovaire
- au Québec le dépistage par IRM cesse à 69 ans

### **DÉPISTAGE PAR MAMMOGRAPHIE**

- jamais avant 30 ans
- pas chez les porteuses de mutation TP53
- consensus pour les femmes à risque de 40 ans et plus
- incertitude concernant les 30-40 ans si IRM faite, l'intervalle du dépistage après 50 ans, et l'âge d'arrêt du dépistage.

Les patients avec une mutation prouvée ou un risque calculé devraient être référés en génétique pour établir un plan de dépistage.

#### **• DÉPISTAGE DE CANCER DE L'OVAIRE**

Voir section cancer de l'ovaire

## **B. DÉPISTAGE SELON LE RISQUE**

### **a. Les femmes ayant un risque personnel :**

- i. Les femmes ayant une **histoire personnelle de cancer du sein**
  - Une mammographie + ECS annuellement sont recommandés
  - IRM seulement si indiquée (ex. mutation BRCA, calcul de risque le justifiant)
  - pas d'imagerie pour un sein reconstruit.
- ii. Les femmes ayant **des antécédents de lésion à risque** comme la néoplasie lobulaire (NL; aussi appelé carcinome lobulaire in situ (CLIS)) ou l'hyperplasie canalaire atypique (HCA)
  - Une mammographie + ECS annuellement sont recommandés
  - IRM si indiquée (par exemple, porteuse BRCA)
- iii. Les femmes **ayant subi une irradiation thoracique pour Hodgkin** entre l'âge de 10 et 30 ans
  - Une mammographie et une IRM + ECS annuellement sont recommandées 8 ans après les traitements, mais pas avant 30 ans pour la mammographie et 25 ans pour l'IRM.
- iv. Les femmes avec **densité élevée**.
  - Dépistage habituel si c'est le seul facteur de risque

### **b. Les personnes ayant un risque familial : les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire sans mutation familiale identifiée**

Le suivi est annuel si non spécifié. Il faut tenir compte de l'importance de l'histoire familiale. Si disponible, le calcul de risque peut préciser le suivi. Dans certains cas le dépistage habituel aux 2 ans peut être considéré.

#### **i. Suivi selon le risque, si disponible : (projet PERSPECTIVE) [18]**

- Risque **près de la population générale** (<15%):<sup>1</sup>
  - PQDCS; mammographie aux 2 ans pour les femmes de 50-69 ans;
  - Examen clinique des seins chaque 1-2 ans.
- Risque **intermédiaire** (15-25%):<sup>1</sup>
  - Mammographie aux 1-2 ans dès 40 ans;
  - Mammographie annuelle, si densité mammaire >75%,
  - Échographie à considérer comme complément si densité mammaire >75%
  - Examen clinique des seins annuellement;
  - Aucun traitement préventif.
- Risque **élevé** (>25 %):<sup>1</sup>
  - Mammographie annuelle débutant à 35 ans si l'IRM est aussi faite;
  - Considérer la résonance magnétique débutant à 30 ans;
  - Examen clinique des seins;
  - Considérer la chimioprévention;

- Discussion sur la mastectomie préventive selon histoire familiale si risque < 30%.

<sup>1</sup> Les % ont été mis à jour avec PERSPECTIVE I&I

ii. **suivi selon l'importance de l'histoire familiale et correspondance des niveaux de risque cités en A avec l'histoire familiale d'après une étude australienne [20].**

- Risque **près de la population générale : Dépistage PQDCS**
  - Sans histoire familiale
  - 1 apparenté 1e ou 2e degré avec cancer du sein > 50 ans
  - 2 apparentés 1e ou 2e degré avec cancer du sein >50 ans, mais des différents côtés de la famille
  - 1 apparenté 2e degré avec cancer du sein peu importe l'âge
- Risque **intermédiaire : Mammo annuelle**
  - 1 ou 2 apparentés 1e degré avec cancer du sein < 50 ans (sans facteurs de risque élevé)
  - 2 apparentés 1e ou 2e degré du même côté de la famille avec cancer du sein ou ovaire (sans facteurs de risque élevé)
- Risque **élevé : Mammo annuelle + IRM**
  - 3 ou + apparentés de 1e ou 2e degré du même côté de la famille avec cancer du sein ou ovaire
  - 2 ou + apparentés 1e ou 2e degré du même côté de la famille avec cancer du sein ou ovaire
  - incluant au moins 1 des *facteurs de risque élevé* suivants:
    - cancer bilatéral,
    - diagnostic <40 ans ,
    - cancer ovaire et sein chez la même personne,
    - cancer du sein chez l'homme.

c. **Les porteurs et porteuses de mutation génétique**

- i. Les **porteurs et porteuses de mutation au niveau des gènes conférant un risque élevé de cancer du sein et de l'ovaire** (BRCA1/2, TP53, PTEN, CDH1, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PM52, EPCAM) et leurs apparentés 1<sup>er</sup> degré non testés:

Les patients avec une mutation prouvée ou un risque calculé devraient être référés en génétique pour établir un plan de dépistage. Néanmoins, les grandes lignes ci-bas peuvent être suivies.



- **BRCA1 et BRCA2 chez la femme**
  - ECS annuel
  - Mammographie de 30 à 74 ans
  - IRM de 30 à 69 ans
  
- **BRCA1 et BRCA2 chez l'homme**
  - Vigilance aux changements des seins
  - ECS aux 6-12 mois dès 35 ans
  - Dépistage de cancer de la prostate dès 40-45 ans selon histoire familiale (recommandé pour BRCA2; à discuter pour BRCA1; les porteurs BRCA font des cancers de prostate plus agressifs et doivent être traités en conséquence)
  
- **TP53**
  - IRM de 20 à 69 ans
  - Pas de mammographie sauf si IRM impossible
  - ECS
  
- **PTEN**
  - IRM dès 30 ans jusqu'à 69 ans
  - Mammographie dès 35 ans jusqu'à 74 ans
  - ECS
  
- **CDH1**
  - Mammographie de 30 à 75 ans
  - IRM à considérer de 30 à 69 ans
  - ECS
  
- **STK11**
  - IRM dès 20-25 à 29 ans et/ou mammographie de 30 à 69 ans
  - Mammographie de 25-30 à 75 ans
  - ECS
  
- **MLH1/MSH2/MSH6/PMS2/EPCAM**
  - pas de recommandation spécifique pour le sein parce que pas de lien clair avec augmentation de risque pour cancer du sein, à adapter à l'histoire familiale et personnelle,
  - mais référer pour le côlon/endomètre/ovaires
  
- ii. **Les porteuses de mutations au niveau de gènes conférant un risque modéré de cancer du sein ou de l'ovaire** (PALB2, ATM, CHEK2, NBN, NFI) et leurs apparentés de 1er degré non testés:

Les patients avec une mutation prouvée ou un risque calculé devraient être référés en génétique pour établir un plan de dépistage. Néanmoins, les grandes lignes ci-bas peuvent être suivies.

- **PALB2**
  - IRM de 30 à 69 ans
  - Mammographie de 30 à 75 ans
  - ECS

- **ATM**
  - IRM à considérer à 40 ans
  - Mammographie dès 40 ans
  - ECS
- **CHEK2**
  - IRM à considérer à 40 ans ou avant selon histoire familiale
  - Mammographie à 40 ans
  - ECS
- **NBN**
  - IRM à considérer à 40 ans
  - Mammographie à considérer à 40 ans
  - ECS
- **NF1**
  - IRM à considérer entre 30 et 50 ans
  - Mammographie de 30 à 50 ans (PQDCS ensuite)
  - ECS

iii. **Les porteuses de mutations conférant un risque modéré de cancer de l’ovaire**

- **BRIP1**: pas de recommandation sein, selon histoire familiale et personnelle
- **RAD51C**: pas de recommandation sein, selon histoire familiale et personnelle
- **RAD51D**: pas de recommandation sein, selon histoire familiale et personnelle

iv. **Les porteuses de mutations d’autres gènes<sup>1</sup> :**

- **BARD1**: augmentation possible du risque de cancer du sein sans recommandations de suivi, selon histoire familiale et personnelle
- **MUTYH homozygote**: pas de recommandation sein, selon histoire familiale et personnelle
- **MUTYH hétérozygote**<sup>2</sup>: pas de recommandation sein, selon histoire familiale et personnelle
- **POLD1** : pas de recommandation sein, selon histoire familiale et personnelle
- **FANCC** : pas de recommandation sein, selon histoire familiale et personnelle
- **RECQL**: pas de recommandation sein, selon histoire familiale et personnelle

<sup>1</sup> autres suivis possibles

<sup>2</sup> pour **MUTYH hétérozygote** pas de recommandation claire pour le suivi colorectal non plus

d. **Les femmes non porteuses de la mutation familiale identifiée**

- Suivi de la population générale, sauf :
  - antécédent personnel de cancer du sein ou de lésion à risque
  - histoire familiale pertinente de l'autre côté de la famille
  - selon risque calculé selon un modèle

e. Les personnes présentant un **VUS** (variant de signification indéterminée) peu importe le gène

- Suivi adapté à l'histoire familiale et aux autres facteurs de risque :
  - antécédent personnel de cancer du sein ou de lésion à risque
  - histoire familiale pertinente de l'autre côté de la famille
  - selon risque calculé selon un modèle

NOTE : ne pas tester les apparentés, voir le **Tableau des variants**

### C. **TABLEAU DES VARIANTS**

#### **Indications de tester et recommandations de suivi associées avec chaque classe de variants**

Résultat	Classe	Indication de tester les apparentés en clinique	Recommandations de suivi	Tester les apparentés pour la recherche	Probabilité d'être pathogène
Positif pour une mutation délétère ("Positive for deleterious mutation")	5	Tester les apparentés	Suivre les lignes directrices de surveillance pour personnes à risque	Non indiqué	>99%
Variant génétique suspecté délétère ("Genetic variant, suspected deleterious")	4	Tester les apparentés	Suivre les lignes directrices de surveillance pour personnes à risque	Peut être utile pour reclassifier les variants	95%-99%
Variant génétique de signification indéterminée (VUS) ("Genetic variant of uncertain significance")	3	Ne pas tester les apparentés	Suivi adapté à l'histoire familiale et autres facteurs à risque	Peut être utile pour reclassifier les variants	5%-94.9%
Variant génétique, polymorphisme ("Genetic variant, favor polymorphism")	2	Ne pas tester les apparentés	Traiter comme un résultat d'aucune mutation détectée	Peut être utile pour reclassifier les variants	0.1%-4.9%
Aucune mutation détectée ("No mutation detected")	1	Ne pas tester les apparentés	Traiter comme un résultat d'aucune mutation détectée	Non indiqué	<0.1%

International Agency for Research on Cancer (IARC)  
 Centre International de Recherche sur le Cancer  
 Plon et al. Human Mutation, 29: 1282-1291 (2008)

## PRÉVENTION DU CANCER DU SEIN

Il existe divers moyens de diminuer le risque de cancer du sein qui offrent une efficacité différente.

MOYENS	% de baisse du risque de cancer du sein
Mastectomie préventive	90-95%
Ovariectomie préventive	50%**
Tamoxifène *	49%
Raloxifène (post-ménopause)*	49%

\*non reconnu en prévention primaire au Canada

\*\* le bénéfice de l'ovariectomie préventive pour la diminution du risque de cancer du sein semble moins clair pour les porteuses BRCA1 que pour les porteuses de mutation BRCA2

### MASTECTOMIE PRÉVENTIVE<sup>1</sup>

La mastectomie préventive est une option offerte aux femmes lorsqu'elle est indiquée, mais n'est pas obligatoire et la femme demeure responsable de faire ce choix.

L'âge requis pour effectuer la mastectomie préventive doit être évalué en fonction de l'histoire familiale, la mutation génétique et du désir de la patiente.

Elle est indiquée si le risque à vie de développer un cancer du sein est >30%

- **À discuter et envisager** pour BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN
- **À considérer** selon histoire familiale pour PALB2, ATM, CDH1
- **Évidence insuffisante, à gérer selon histoire familiale** pour CHEK2, NBN, NF1, STK11
- Autres cas: non indiquée

<sup>1</sup> La mastectomie préventive peut se faire avec ou sans reconstruction. Pour plus d'information, consulter le livret « Envisager une mastectomie préventive avec ou sans reconstruction » produit par le Réseau ROSE et disponible sur [https://reseaurose.ca/files/2016/10/Mastectomie\\_VF.pdf](https://reseaurose.ca/files/2016/10/Mastectomie_VF.pdf)

Il est bon de rappeler que **les bonnes habitudes de vie** peuvent avoir un rôle même modeste dans la prévention du cancer. Les études récentes semblent démontrer un effet des habitudes de vie qui serait significatif chez les personnes à risque.

**NOTE:** Voir la section cancer de l'ovaire pour la prévention du cancer de l'ovaire

## CANCER DE L'OVAIRE

### QUI TESTER :

- Toutes patientes avec un cancer épithélial de l'ovaire :
- Séreux haut grade
- Séreux bas grade
- Cellules claires, endométrioïdes
- SAUF: mucineux et borderlines

Même si les mutations dans BRCA1/2 sont les plus fréquentes, des panels multigènes peuvent révéler des mutations dans d'autres gènes de susceptibilité (ex. Lynch, RAD).

### DÉPISTAGE

- Aux 6-12 mois, idéalement après les règles
- Échographie pelvienne/endovaginale
- CA125
- Examen gynécologique
- Vigilance quant aux signes/symptômes

Mais :

- Bénéfice non démontré
- Faux positifs, stress
- Élévation CA125
- Kystes ovariens

*Certains pays ne le recommandent pas*

### RÉDUCTION DE RISQUE

#### **Chirurgie prophylactique**

##### **a- BRCA 1 et 2**

**- salpingo-ovariectomie bilatérale et analyse avec protocole SEE-FIM <sup>1</sup>**

- À partir de l'âge de 35 ans ou lorsque la famille est complétée
- Considérer :
  - L'âge des cas de cancers ovariens dans la famille
  - Le type de mutation (BRCA1 ou BRCA2)
  - L'impact de la chirurgie sur la qualité de vie
  - <3% des cancers ovariens reliés à BRCA1 surviennent avant 40 ans
  - 10-21% des patientes porteuses de BRCA1 développe un cancer ovarien avant 50 ans.
  - <3% des cancers ovariens reliés à BRCA2 surviennent avant 50 ans

##### **b- Pour les gènes à pénétrance modérée pour le cancer ovarien (5%-10%) :**

- **RAD51C, RAD51D : 11%**
- **BRIP : 5.8%**
  - Chirurgie peut être faite plus tardivement, 45-50 ans.
  - Pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

Indication de chirurgie claire pour les gènes à pénétrance haute (BRCA1/2) et intermédiaire (BRIP, RAD).

- Avantages de la chirurgie :
  - Réduit le risque de cancer des trompes/ovaires/péritoine par >95%.
  - Réduit le risque de cancer du sein par >50 ans si faite avant la ménopause.
  - Cesser les évaluations radiologiques après la chirurgie.
- Désavantages de la chirurgie :
  - Risques chirurgicaux.
  - Ménopause induite.
  - Conséquences sur la qualité de vie
  - Augmentation des risques d'ostéoporose et de maladies cardiaques.

### **IMPORTANT**

Le protocole SEE-FIM doit être réalisé pour l'évaluation histopathologique des spécimens et permet de trouver fortuitement des cancers séreux de haut grade dans 4%-5% des cas [2].

- Considérer la salpingectomie bilatérale suivie de l'ovariectomie en deux temps afin de réduire le risque de cancer ovarien (provenant des trompes) tout en préservant la fonction ovarienne. Toutefois, cette approche nécessite deux chirurgies, ne diminue pas le risque de cancer du sein, il y a risque de laisser de l'épithélium tubaire sur les ovaires [3], ne prévient pas les cancers non séreux de l'ovaire, et il y a un risque d'endommager la fonction ovarienne.
- Considérer la SOB+hystérectomie [4,5] pour éliminer les risques de cancer de l'endomètre et du col, éviter les suivis échographiques et les biopsies de l'endomètre peut être intéressant en présence d'autres problèmes utérins (prolapsus, fibromes symptomatiques), et facilite l'hormonothérapie. Toutefois, la chirurgie est plus complexe, augmente le temps opératoire, augmente le risque de complications chirurgicales, et peut nécessiter une conversion en laparotomie.

#### **c- pour les porteuses du syndrome de Lynch**

- Hystérectomie + SOB suggérée

#### **d- pour les variants de signification indéterminée(VUS), mais avec histoire familiale positive.**

- Indications de chirurgie moins claires, à évaluer selon l'importance de l'histoire familiale

#### **e- histoire familiale sans mutation génétique**

- Au cas par cas si histoire familiale seule

## **TRAITEMENTS**

Les études SOLO-1 et SOLO-2 ont démontré des avantages de survie chez les patientes avec cancer de l'ovaire et mutations dans BRCA1/2 lorsque traitées avec l'olaparib en traitement de consolidation [6,7].

### **RÉFÉRENCES SPÉCIFIQUES de la Dre Marie Plante**

1. Bennett IC, Muller J, Cockburn L, Joshua H, Thorley G, et al. (2010) Outcomes of multimodality breast screening for women at increased risk of familial breast cancer. *World J Surg* 34: 979-986.
2. Zakhour M, Danovitch Y, Lester J, Rimel BJ, Walsh CS, et al. (2016) Occult and subsequent cancer incidence following risk-reducing surgery in BRCA mutation carriers. *Gynecol Oncol* 143: 231-235.
3. Ayres C, Ratnayake G, McNally O, Quinn M (2017) Challenging Salpingectomy as a Risk-Reducing Measure for Ovarian Cancer: Histopathological Analysis of the Tubo-Ovarian Interface in Women Undergoing Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 27: 703-707.
4. Havrilesky LJ, Moss HA, Chino J, Myers ER, Kauff ND (2017) Mortality reduction and cost-effectiveness of performing hysterectomy at the time of risk-reducing salpingo-oophorectomy for prophylaxis against serous/serous-like uterine cancers in BRCA1 mutation carriers. *Gynecol Oncol* 145: 549-554.
5. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, et al. (2016) Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol* 2: 1434-1440.
6. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, et al. (2017) Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 1274-1284.
7. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. (2018) Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 379: 2495-2505.

## **RÉDACTION**

Le présent document a été préparé et révisé par les Drs Jocelyne Chiquette et Marie Plante en collaboration avec le Dr Baïba Lace. Il a été approuvé lors d'une réunion tenue le 11 juin 2019 et à laquelle étaient présents les médecins du CMS, Dr Marie Plante, Dr Baïba Lace, des conseillères en génétique et des infirmières en oncogénétique.

M. Jean-Charles Hogue a fourni son expertise en rédaction médicale et en recherche de la littérature.

## RÉFÉRENCES GÉNÉRALES

- 1- *NICE guidelines- Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer*- Mars 2017 révisé janvier 2018
- 2- *American Society of Breast Surgeons – Consensus Guideline on Hereditary Genetic Testing for Patients With and Without Breast Cancer – february 2019*
- 3- *Society of Gynecologic Oncology Canada - Optimiser le dépistage des mutations des gènes brca dans le contexte du cancer de l’ovaire* -2018
- 4- *Cancer Care Ontario/Magnetic Resonance Imaging Screening of Women at High Risk for Breast Cancer*- Janvier 2018
- 5- *MSSS- Recommandations sur l’utilisation de l’IRM dans le diagnostic et le traitement du cancer du sein et pour la surveillance active chez les femmes à risque*- 2016
- 6- *ACMG- practice guidelines 2015*
- 7- *NCCN Guidelines Version 3.2018- Breast Cancer Screening and Diagnosis*- October 4, 2018, National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018
- 8- *NCCN Guidelines Version 3.2019- Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and/or Ovarian Cancer* - January 18, 2019® © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019
- 9- *NCCN version 1.2019- Breast Cancer Risk Reduction* December 11, 2018© National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018
- 10- *NCCN Guidelines Version 1.2018- Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal*- July 12, 2018, National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018
- 11- *INCA –France – Les consultations d’oncogénétique* -2019, *Le point sur les prédispositions génétiques liées aux cancers du sein et/ou de l’ovaire – 2017*, *Prise en charge et Chirurgies prophylactiques* - avril 2009
- 12- *BC Cancer Agency – 2019*
- 13- *Australia- [www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au) 2019*
- 14- *Cancer care Ontario*
- 15- *Alberta Health Services- 2011 et 2012*
- 16- *Clin Cancer Res. 2011 Mar 1;17(5):1082-9. Gonzalez-Angulo AM et al Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer.*
- 17- *Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v103–v110, 2016, S. Paluch-Shimon1, F. Cardoso2, C. Sessa3, J. Balmana4, M. J. Cardoso2, F. Gilbert5 & E. Senkus6, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening*
- 18- *Current Oncology, Vol 23, No 6 (2016)- J. Gagnon, E. Lévesque, the Clinical Advisory Committee on Breast Cancer Screening and Prevention, B.M. Knoppers, J. Simard, Recommendations on breast cancer screening and prevention in the context of implementing risk stratification: impending changes to current policies*
- 19- *Can Fam Physician 2016;62:e572-7 - Ruth Heisey MD, June C. Carroll MD Identification et prise en charge des femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein*
- 20- *World J Surg (2010) 34: 979-986 , Muller J, Cockburn L, Joshua H, Thorley G, Baker C, Wood N, Brazier J, Jones M, Dunn N, Gattas M. Outcomes of multimodality breast screening for women at increased risk of familial breast cancer.*