

## 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. 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 héréditaire de cancer [1].

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

## 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
- Offrir du support pour la prise de décision
- Toujours tenir compte de l'histoire familiale dans le suivi

Quels sont les choix de suivi ?

1. Le dépistage
2. La prévention
3. Les habitudes de vie (à discuter avec toutes les personnes)

Quels sont les moyens de dépistage pour le cancer du sein ?

- examen clinique des seins (ECS)
- Mammographie
- IRM
- Échographie si nécessaire
- Vigilance aux signes de cancer (à discuter avec toutes les personnes femmes et hommes)

A- Les femmes ayant un risque personnel

1. Les femmes ayant une histoire personnelle de cancer du sein
  - a. Une mammographie + ECS annuellement sont recommandés
  - b. IRM seulement si indiquée : porteuse de mutation génétique ou risque >20-25%
2. 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)
  - a. Une mammographie + ECS annuellement sont recommandés
  - b. IRM seulement si indiquée : porteuse de mutation génétique ou risque >20-25%
3. Les femmes ayant subi une irradiation thoracique pour Hodgkin entre l'âge de 10 et 30 ans
  - a. 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.
4. Les femmes avec densité élevée
  - a. Dépistage habituel si c'est le seul facteur de risque

B- Les personnes ayant un risque familial

Le suivi est annuel si non-spécifié. Il faut tenir compte de l'histoire familiale.

1. Les porteurs-porteuses de mutation au niveau des gènes conférant un risque élevé de cancer du sein et de l'ovaire et leurs apparentés 1<sup>er</sup> degré non testés:
  - BRCA1 et BRCA2  
Femmes BRCA :  
ECS  
Mammographie de 30 à 74 ans  
IRM de 25-69 ans  
Vigilance aux changements des seins  
  
Hommes BRCA :  
Vigilance aux changements des seins  
ECS vers 35 ans  
Dépistage de cancer de la prostate dès 45 ans (recommandé pour BRCA2; à discuter pour BRCA1; les porteurs BRCA font des cancers de prostate plus agressifs et doivent être traités en conséquence)
  - TP53/ Li-Fraumeni (suivis à faire pour autres sites aussi)  
IRM de 20 à 69 ans  
Pas de mammographie (sauf si contre-indication à l'IRM)  
ECS

- PTEN/Cowden (suivis à faire pour autres sites aussi)  
IRM de 30-35 ans (ou 10 ans avant le plus jeune cas) à 69 ans  
Mammographie de 30-35 ans (ou 10 ans avant le + jeune cas) à 69 ans  
ECS
  - CDH1 (suivis à faire pour autres sites aussi)  
IRM à considérer de 25 à 29 ans et/ou mammo de 30 à 69 ans  
Mammographie de 30-75 ans  
ECS
  - STK11 (suivis à faire pour autres sites possibles de cancer non inclus)  
IRM de 20-25 à 29 ans et/ou mammo 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, mais référer pour le côlon/endomètre/ovaires
2. Les porteuses de mutations conférant un risque modéré de cancer du sein ou de l'ovaire et leurs apparentés de 1<sup>er</sup> degré non testés:
- Les porteuses de mutations conférant un risque modéré de cancer du sein :
    - 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 (suivis à faire pour autres sites possibles de cancer non inclus)  
IRM à considérer à 40 ans ou avant selon histoire familiale  
Mammographie à 40 ans ou avant selon histoire familiale  
ECS
    - NBN  
IRM à considérer à 40 ans  
Mammographie à considérer à 40 ans  
ECS
    - NF1 (pas de risque accru après 50 ans-NCCN 2017)  
IRM à considérer entre 30 et 50 ans  
Mammographie de 30 à 50 ans (PQDCS ensuite)

## ECS

- Les porteuses de mutations conférant un risque modéré de cancer de l'ovaire :
  - BRIP1- pas de suivi particulier seins; voir suivi ovaires
  - RAD51C- pas de suivi particulier seins; voir suivi ovaires
  - RAD51D- pas de suivi particulier seins; voir suivi ovaires
- 3. Les femmes ayant une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire sans mutation identifiée ou non-éligibles au test génétique ou présentant une mutation autre que celles citées en 1 ou 2.

Suivi selon le niveau de risque:

- Risque faible ou près de la population générale (<17%): suivre le PQDCS; mammographie aux 2 ans pour les femmes de 50-69 ans; et examen clinique des seins chaque 1-2 ans.
- Risque intermédiaire (17-30%): mammographie aux 1-2 ans dès 40 ans; si densité mammaire  $\geq 75\%$ , mammographie annuelle, considérer l'échographie comme complément, et examen clinique des seins annuellement; aucun traitement préventif.
- Risque élevé ( $\geq 30\%$ ): mammographie annuelle débutant à 35 ans si l'IRM est aussi fait; considérer la résonance magnétique débutant à 30 ans; examen clinique des seins; considérer la chimioprévention; discussion sur la mastectomie préventive.

À NOTER: les personnes non-porteuses d'une mutation identifiée dans leur famille ont le risque de cancer de la population générale (sauf en de très rares cas) et le suivi de la population générale leur convient.

## PRÉVENTION

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

\*non-reconnus en prévention primaire au Canada

\*\*bénéfice moins clair pour les porteuses BRCA1 pour la diminution du risque de cancer du sein

### MASTECTOMIE PRÉVENTIVE

Indiquée si risque à vie  $>30\%$

- À discuter 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

Âge: selon histoire familiale

## VARIANTS DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (VUS)

- La recommandation de l'IARC entérinée par l'ESMO et le NCCN est de ne pas tester les apparentés en clinique et de faire un suivi adapté à l'histoire personnelle et familiale [2].

## INDICATIONS DE TESTS GÉNÉTIQUES

- Mutation familiale identifiée dans BRCA ou un autre gène de susceptibilité au cancer du sein.

- Personne atteinte ou non
- Tester le parent peut éviter de tester les enfants lorsque le parent est non-porteur
- Si le parent refuse, les enfants peuvent être testés

*Il est toujours préférable de tester en premier une personne atteinte dans une famille où aucune mutation n'a été identifiée*

### Personne atteinte :

- Cancer du sein  $\leq 45$  ans
- Cancer du sein triple négatif (ER-, PR-, HER2-)
- Cancer du sein deux fois chez la même personne
- 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)
  - $\geq 2$  proches parents avec un cancer du sein et/ou du pancréas à n'importe quel âge
  - cancer du pancréas à n'importe quel âge
  - faisant partie d'une population à risque
- Cancer de l'ovaire
- Cancer du sein chez l'homme
- Juif Ashkénaze
- Histoire personnelle et/ou familiale d'au moins trois cas (particulièrement si  $< 50$  ans) parmi les suivants (peut inclure plusieurs primaires chez le même individu): cancer du sein, cancer du pancréas, cancer de la prostate (Gleason  $\geq 7$ ), mélanome, sarcome, cancers surrenaliens, tumeurs cérébrales, leucémie, cancer gastrique diffus, cancer du colon, cancer de l'endomètre, cancer de la thyroïde, cancer du rein, manifestations dermatologiques, macrocéphalie, et/ou polypes gastrointestinaux hamartomateux.

### Personne non-atteinte

- mutation familiale connue

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

- un proche parent a eu au moins 2 cancers primaires
- 2 parents avec cancers du sein du même côté de la famille, dont un cancer fait avant 50 ans
- 1 parent avec cancer de l'ovaire
- 1 parent homme avec cancer du sein
- Un parent 1<sup>e</sup> ou 2<sup>e</sup> degré avec cancer du sein à ou avant 45 ans
- histoire familiale avec 3 cas de cancer suivants ou plus (particulièrement avant 50 ans) (peut inclure plusieurs primaires chez le même individu): cancer du sein, cancer du pancréas, cancer de la prostate (Gleason  $\geq 7$ ), mélanome, sarcome, cancers surrenaliens, tumeurs cérébrales, leucémie, cancer gastrique diffus, cancer du colon, cancer de l'endomètre, cancer de la thyroïde, cancer du rein, manifestations dermatologiques, macrocéphalie, et/ou polypes gastrointestinaux hamartomateux.

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

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

## CANCER DE L'OVAIRE

Qui tester:

- Patientes opérées pour un cancer de l'ovaire
- Séreux haut grade
- Séreux bas grade, cellules claires, endometrioides
- SAUF: mucineux et borderlines

Réduction du risque:

- Dépistage
  - Bénéfice non démontré
  - Faux positifs, stress
  - Élévation CA125, kystes ovariens
  - Il est possible d'effectuer (aux 6-12 mois): échographie pelvienne/endovaginale, CA125, examen gynécologique, vigilance quant aux signes/symptômes.
- Chirurgie prophylactique (salpingo-ovariectomie bilatérale et analyse avec protocole SEE-FIM)
  - À partir de l'âge de 35 ans pour porteuses BRCA1 et 40 ans pour porteuses BRCA2 ou lorsque la famille est complétée, ou
  - à partir de 45-50 ans (RAD51C, RAD51D, et BRIP1),
  - syndrome de Lynch : l'hystérectomie est aussi recommandée
  - ou selon discussion avec la patientes pour l'âge (possibilité de salpingectomie suivie d'ovariectomie ultérieure)
  - Prendre en considération l'âge des cas de cancers ovariens dans la famille et le type de mutation (BRCA1 ou BRCA2)

- À discuter avec le gynéco-oncologue selon les avantages, inconvénients et risques.

## **RÉDACTION**

Le présent document a été préparé et révisé par le Dr Jocelyne Chiquette, en collaboration avec les Drs Louise Provencher, Marie Plante, Regen Drouin, et Baïba Lace. Il a été approuvé lors d'une réunion tenue le 25 mai 2017 et à laquelle étaient présents les médecins du CMS.

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

## RÉFÉRENCES

1. (2009) Institut National du Cancer (INCa). Recommandations professionnelles. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédispositions génétiques. Cancer du sein. Boulogne-Billancourt: Institut National du Cancer (INCa).
2. (2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/Familia High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 1.2017. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network.