

# SYNDROME DU CANCER HÉRÉDITAIRE DU SEIN ET DE L'OVAIRE

## QUI ET QUAND RÉFÉRER EN GÉNÉTIQUE ?

*JOCELYNE CHIQUETTE, MD*

***Formation préparée par le Centre ROSE***



Centre des maladies du sein  
Deschênes-Fabia

Financée par  **FONDATION  
CANCER DU SEIN  
DU QUÉBEC**



# Programme de formation continue

## Centre ROSE

Comité de rédaction et de révision des programmes de formation continue du Centre ROSE:

- **Jocelyne Chiquette**, M.D., omnipraticienne-sénologue, Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia, Centre de recherche du CHU de Québec
- **Lysanne Castonguay**, M.Sc., conseillère en génétique, CHU de Québec
- **Michel Dorval**, Ph.D., professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université Laval, Centre de recherche du CHU de Québec
- **Karine Bouchard**, M.Sc., coordonnatrice du Centre ROSE, Centre de recherche du CHU de Québec
- **Sophie Dubé**, B.Sc., assistante, Centre de recherche du CHU de Québec
- **Lise Fillion**, professeure titulaire, Faculté des sciences infirmières, Université Laval, Centre de recherche du CHU de Québec

# Centre ROSE

Le Centre ROSE offre du soutien et de l'information aux familles à risque de cancer du sein. Il appuie également le travail des intervenants œuvrant auprès de celles-ci. Les activités du Centre ont été rendues possibles grâce à une subvention de la Fondation du cancer du sein du Québec.

*\* Les médecins et infirmières qui assistent à cette formation devront utiliser leur jugement clinique en plus des informations contenues dans cette formation. L'équipe du Centre ROSE n'assume aucune responsabilité résultant de l'utilisation du contenu de cette formation.*



# PLAN DE LA FORMATION

- Génétique et développement du cancer
- Cancer héréditaire du sein et de l'ovaire
- L'identification et la référence des familles à risque
- Qui et quand tester
- Comment et où référer

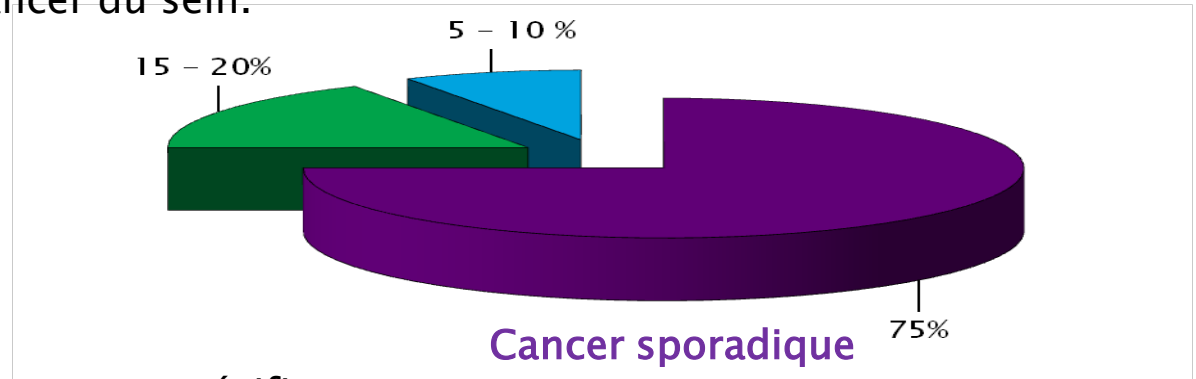
# Causes du cancer du sein : classement d'un point de vue génétique

## Cancer familial

Interaction de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux, chacun contribuant à l'augmentation du risque de développer un cancer du sein.

## Cancer héréditaire

Mutation dans un gène conférant une susceptibilité accrue de développer un cancer du sein.



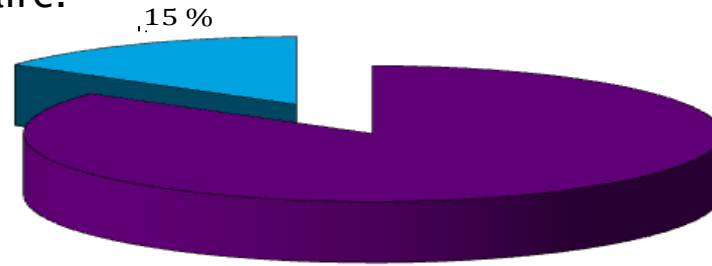
## Cancer sporadique

Aucune cause spécifique connue, avec peu ou pas d'antécédents de cancer dans la famille.

# Causes du cancer de l'ovaire: classement d'un point de vue génétique

## Cancer héréditaire

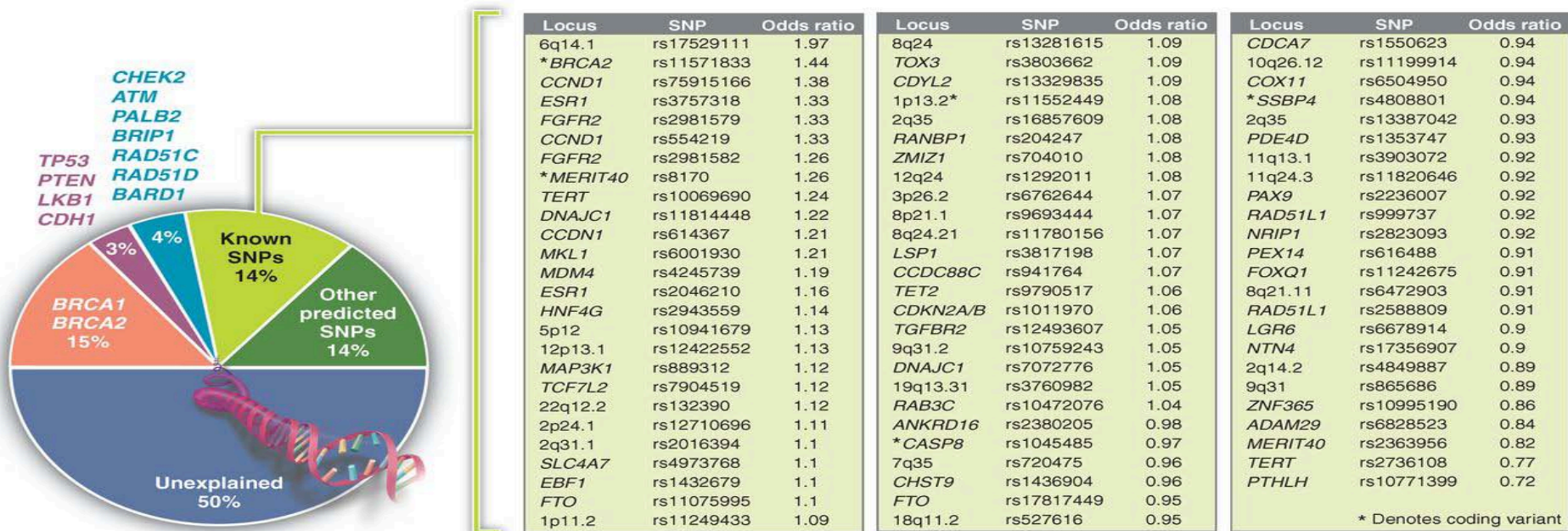
Mutation dans un gène conférant une susceptibilité accrue de développer un cancer de l'ovaire.



85% **Cancer sporadique**

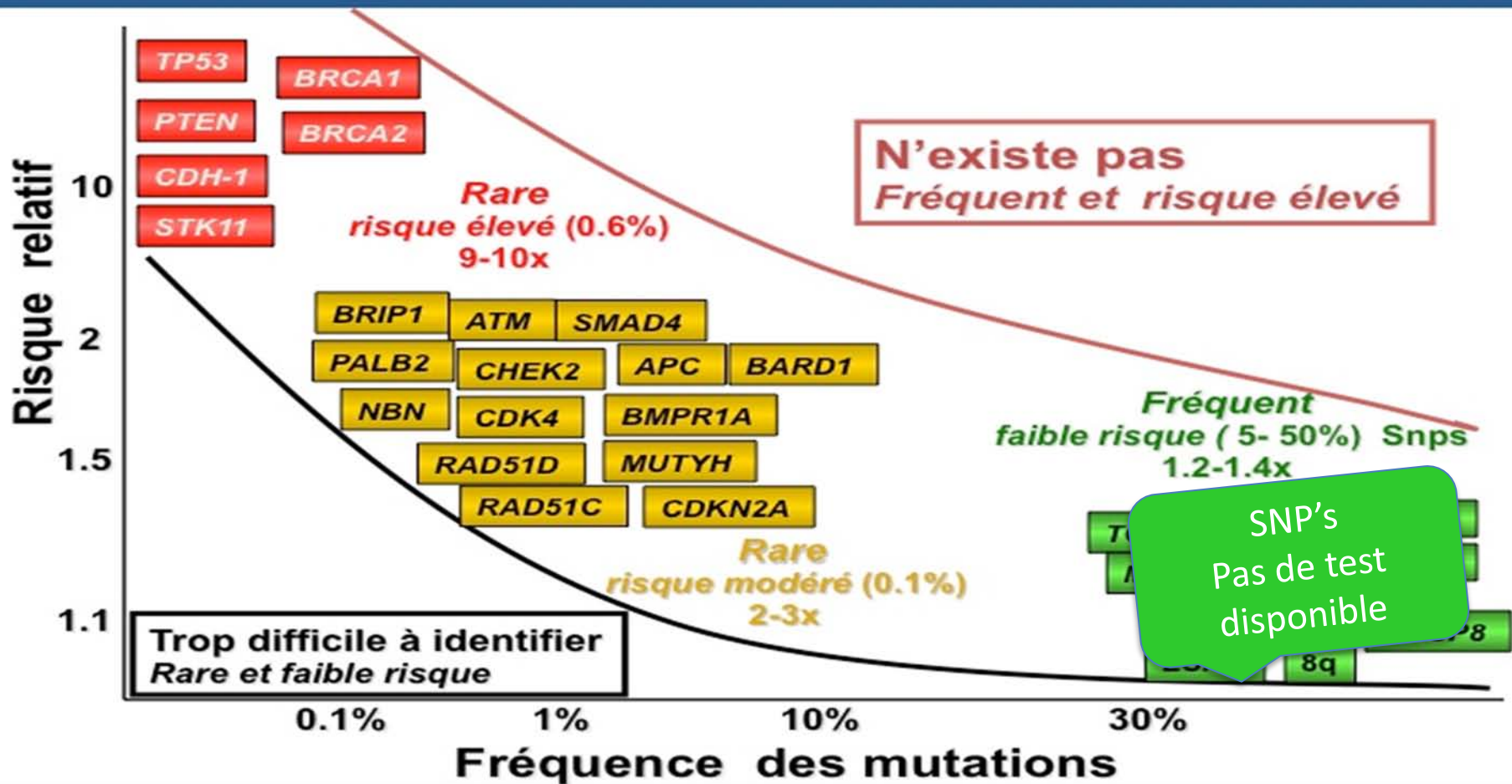
Aucune cause spécifique connue, avec peu ou pas d'antécédents de cancer dans la famille.

# Fig. 1 Variations génétiques qui prédisposent au cancer du sein



F J Couch et al. Science 2014;343:1466-1470

# GÈNES DE PRÉDISPOSITION AU CANCER DU SEIN



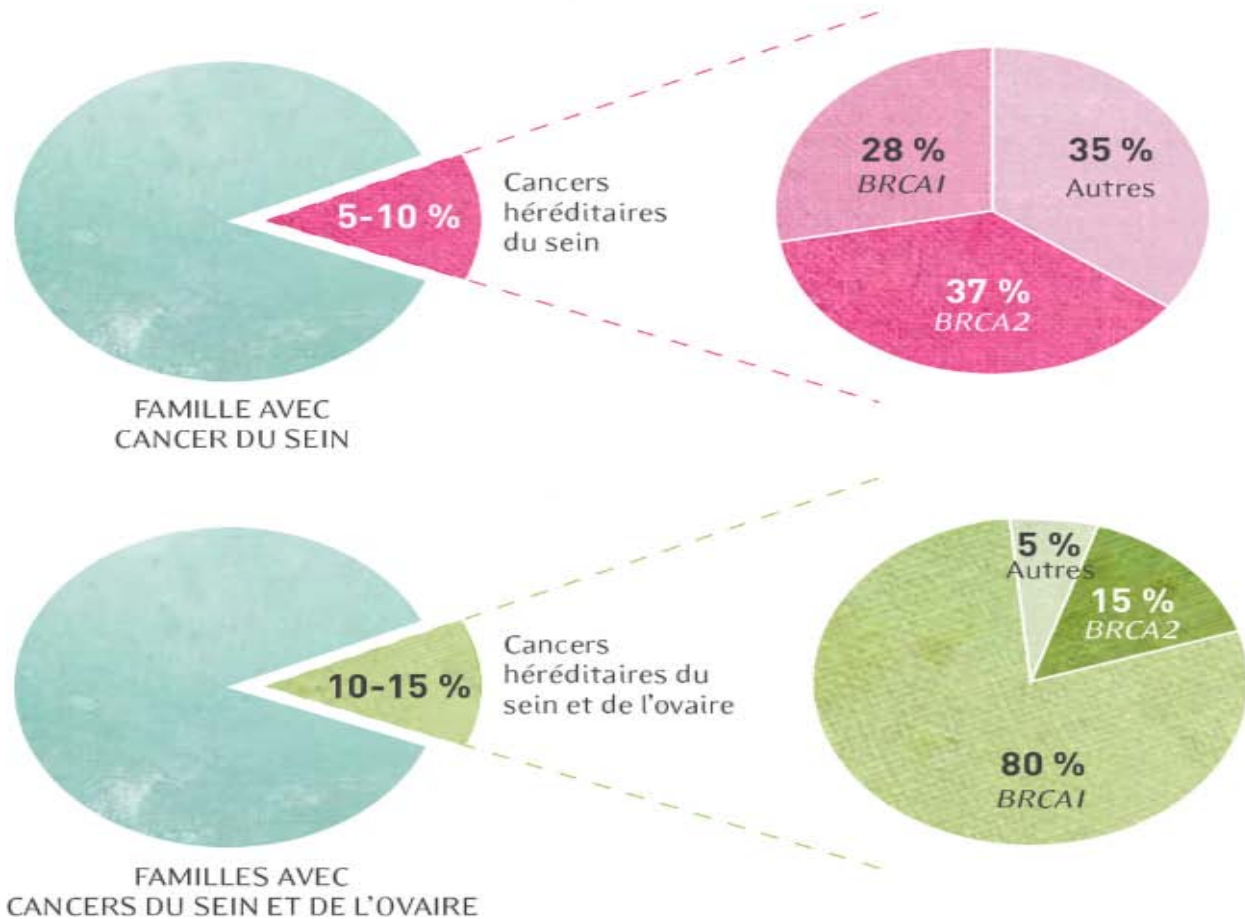


## Figure 5

### Cancers héréditaires du sein et de l'ovaire

Sources : American Society of Clinical Oncology, 2004; Hofstatter et collab., 2011; Offit et collab., 2004; Olopade et collab., 2008

Capture Forme libre



# Gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Chacune de nos cellules a...

2 copies du gène *BRCA1*

- Une copie provenant du père
- Une copie provenant de la mère

2 copies du gène *BRCA2*

- Une copie provenant du père
- Une copie provenant de la mère

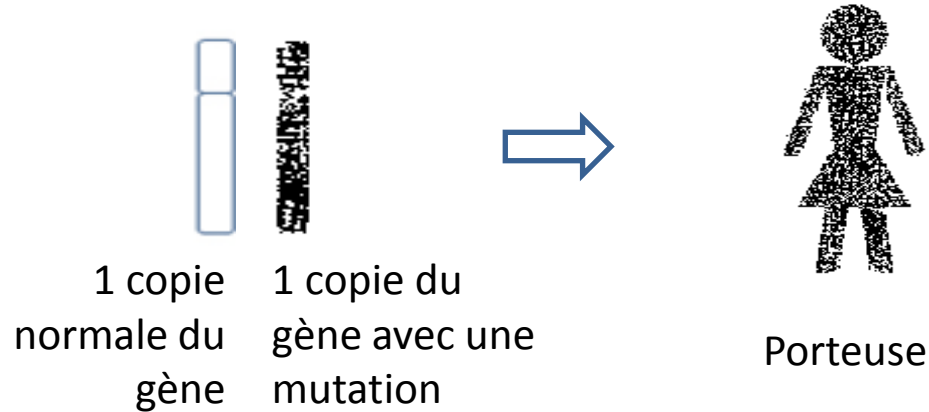


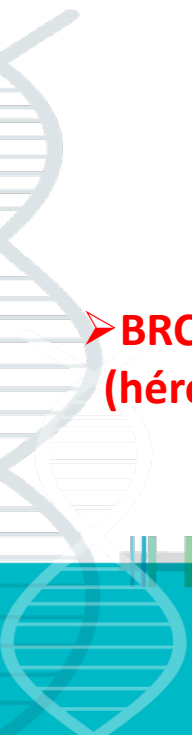
"Tous droits réservés © 2011 - 2013 Coramh |  
Illustrations - Marie-Hélène Lambert"

# Gènes *BRCA1* et *BRCA2*

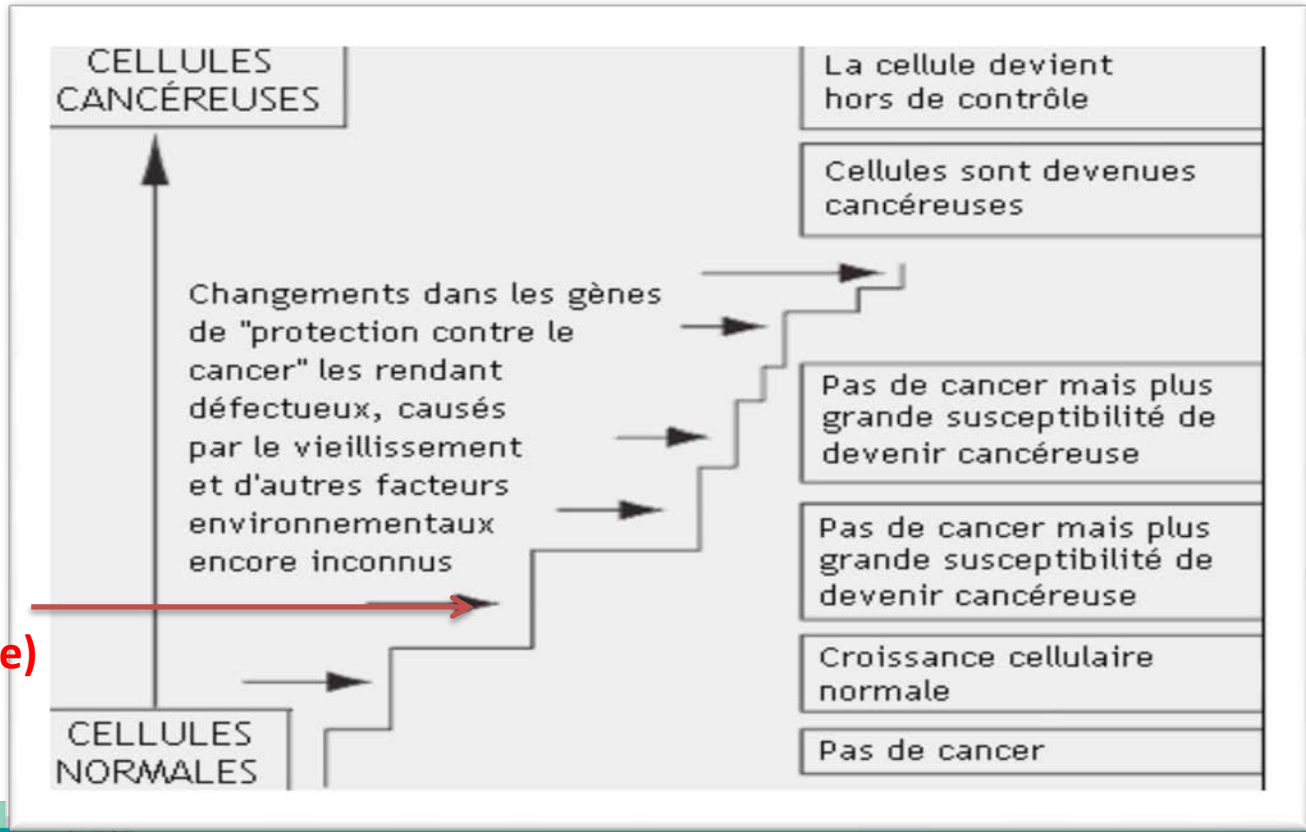
Qu'est-ce qu'une **mutation**?

Un défaut dans l'une des deux copies d'un gène qui fait que cette copie ne fonctionne pas correctement.



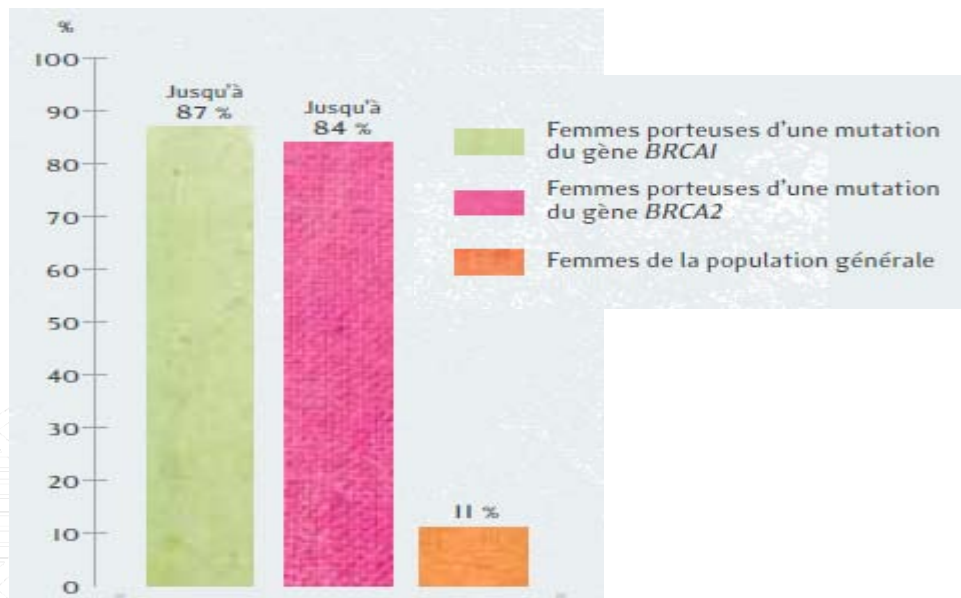


➤ **BRCA**  
(héréditaire)

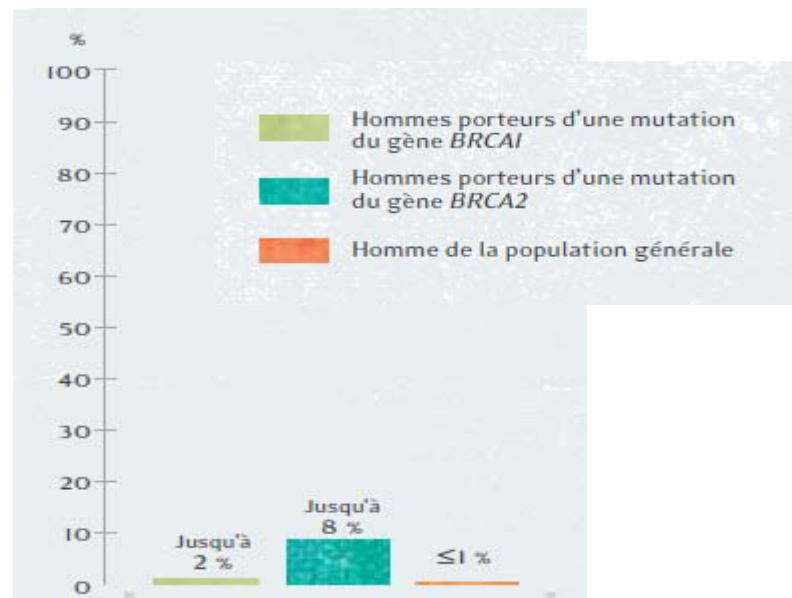


# Gènes *BRCA1* et *BRCA2*

## Risque de développer un cancer du SEIN



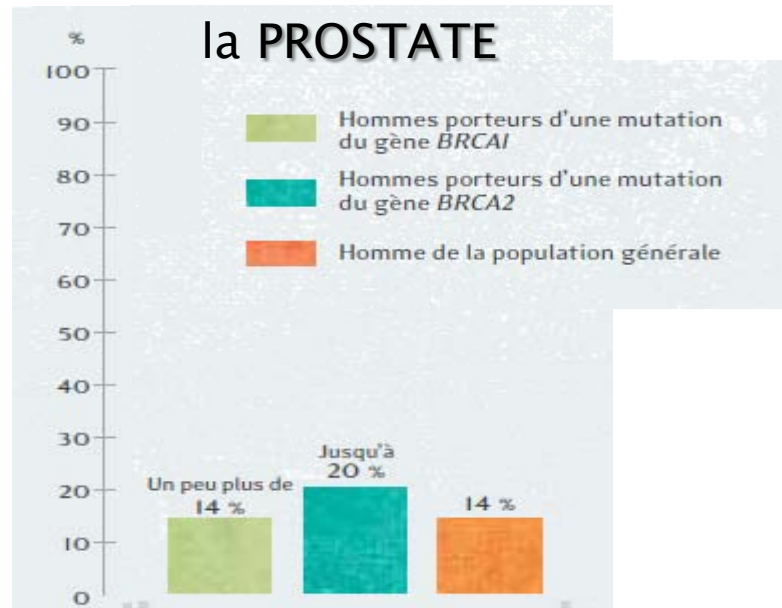
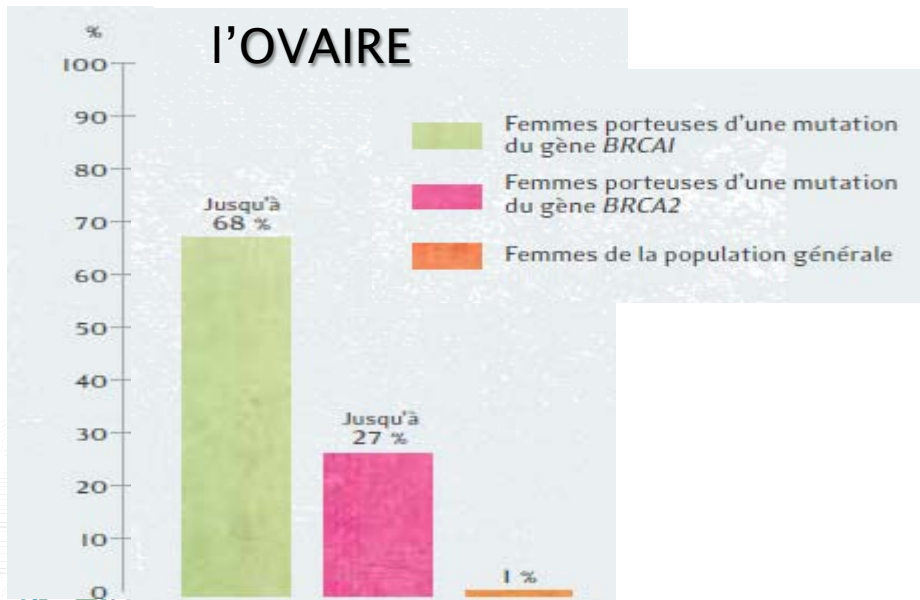
Femmes



Hommes

# Gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Risque de développer un cancer de...



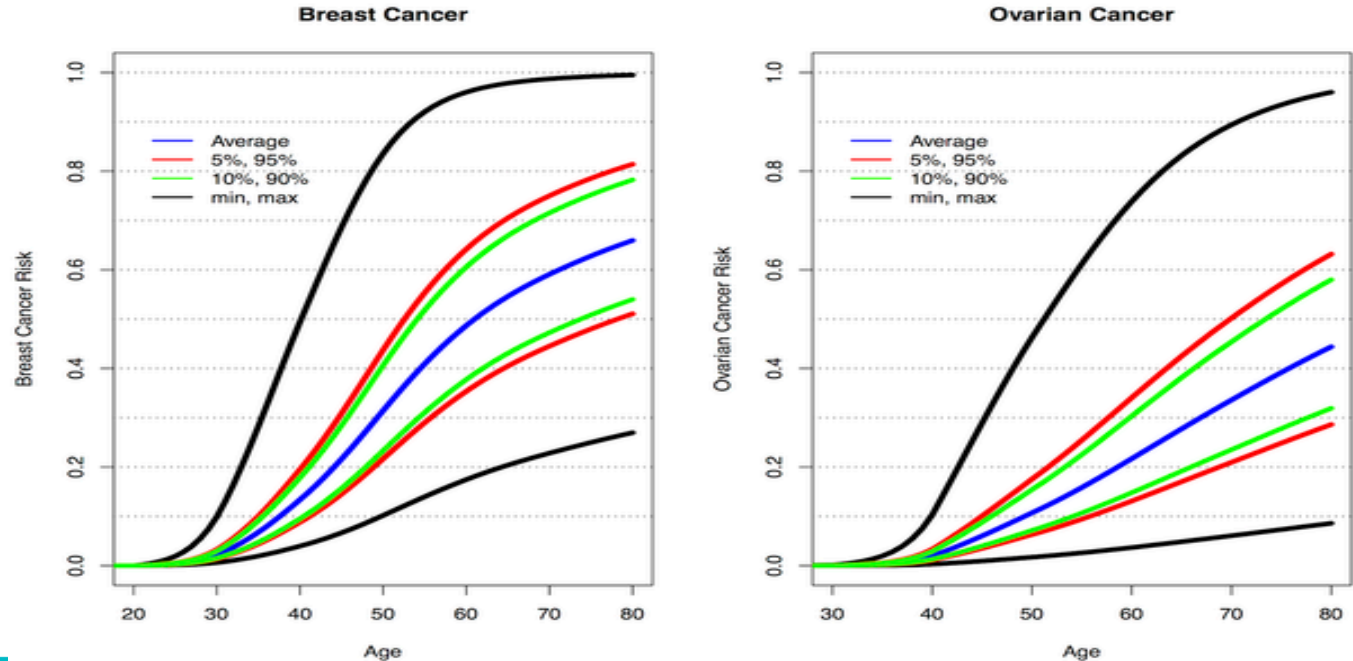
Femmes

Hommes

# Gènes *BRCA1* et *BRCA2*

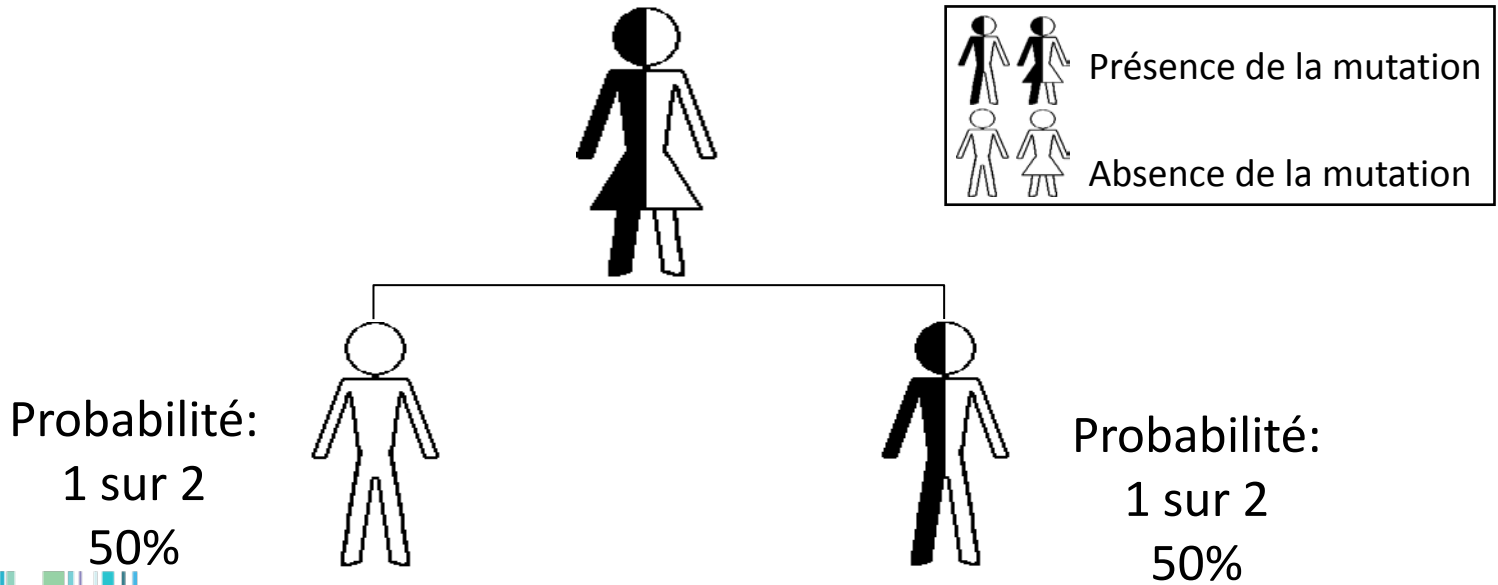
Pourquoi ces écarts de variation dans le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire?

Figure 3. Predicted breast and ovarian cancer absolute risks for BRCA1 mutation carriers at the 5th, 10th, 90th, and 95th percentiles of the combined SNP profile distributions.



Couch FJ, Wang X, McGuffog L, Lee A, et al. (2013) Genome-Wide Association Study in BRCA1 Mutation Carriers Identifies Novel Loci Associated with Breast and Ovarian Cancer Risk. PLoS Genet 9(3): e1003212. doi:10.1371/journal.pgen.1003212

# Gènes *BRCA1* et *BRCA2*





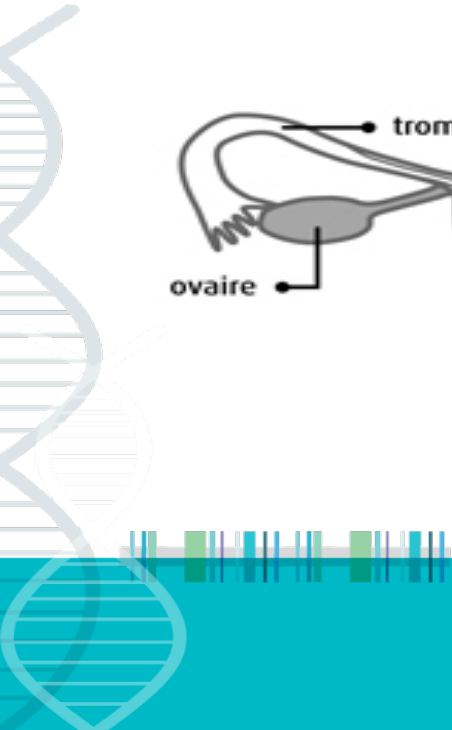
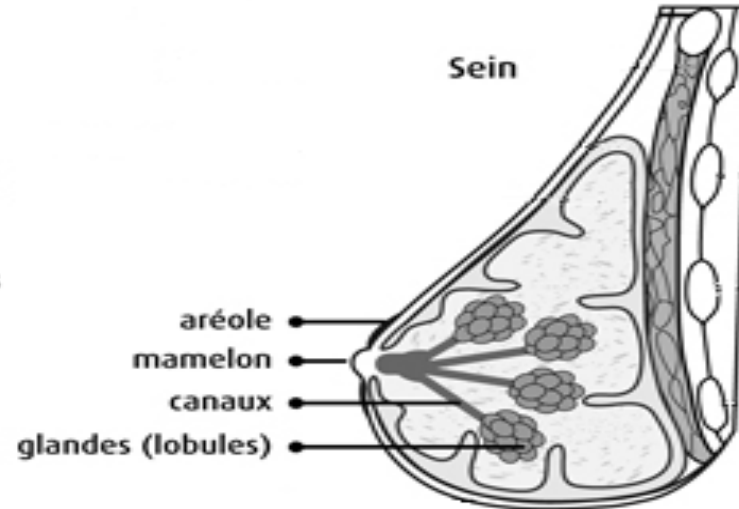


# Comment identifier les familles à risque

1. Caractéristiques des tumeurs
2. Caractéristiques familiales

# Gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Qu'est-ce qui caractérise les tumeurs associées?



# Référence en génétique-2014

## *Caractéristiques des tumeurs*

- **Cancer du sein diagnostiqué à < 45 ans**  
( *Alberta < 40 ans, NCCN et France < 45 ans, Myriad < 50 ans* )
- **Cancer du sein triple négatif**
- **Cancer séreux de l'ovaire , des trompes et primaire péritoine**
- **Cancer du sein chez l'homme ( + 1 autre cas )**
- **Cancer sein et ovaire chez la même personne**
- **Cancer du sein bilatéral ( surtout si < 50ans)**

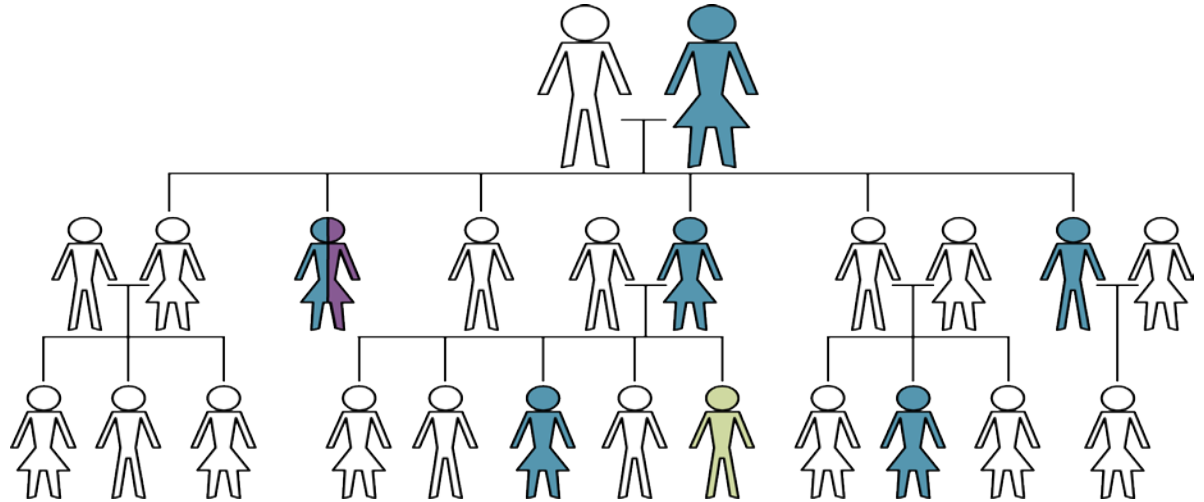
# Référence en génétique-2014

## *Caractéristiques familiales*

- Mutation familiale identifiée BRCA ou autre
- Multiples cas de cancer du sein ou ovaires dans la famille (surtout < 50 ans) dont 2 au 1e degré
- Cancer du sein chez l'homme ( + 1 autre cas )
- Cancer sein et ovaire chez la même personne
- Cancer du sein bilatéral ( surtout si < 50 ans)
- Origine juive ashkenaze
- Autres cancers ou conditions suggestives de maladies héréditaires: Li-Fraumeni , Cowden , etc..

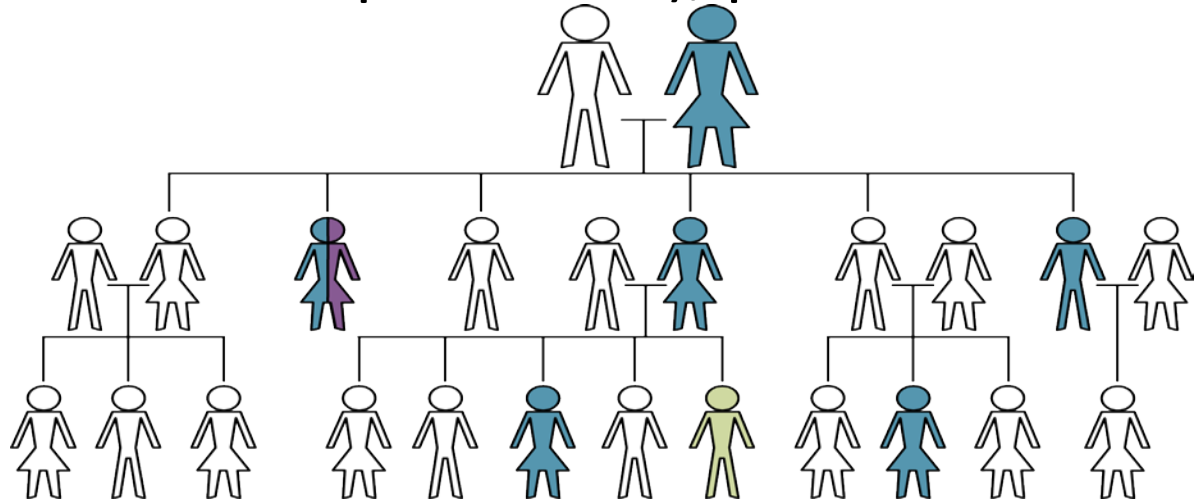
# Caractéristiques d'une famille ayant une susceptibilité héréditaire de développer certains cancers

- ✓ **Plusieurs individus** avec un cancer, sur plus d'une génération



# Caractéristiques d'une famille ayant une susceptibilité héréditaire de développer certains cancers

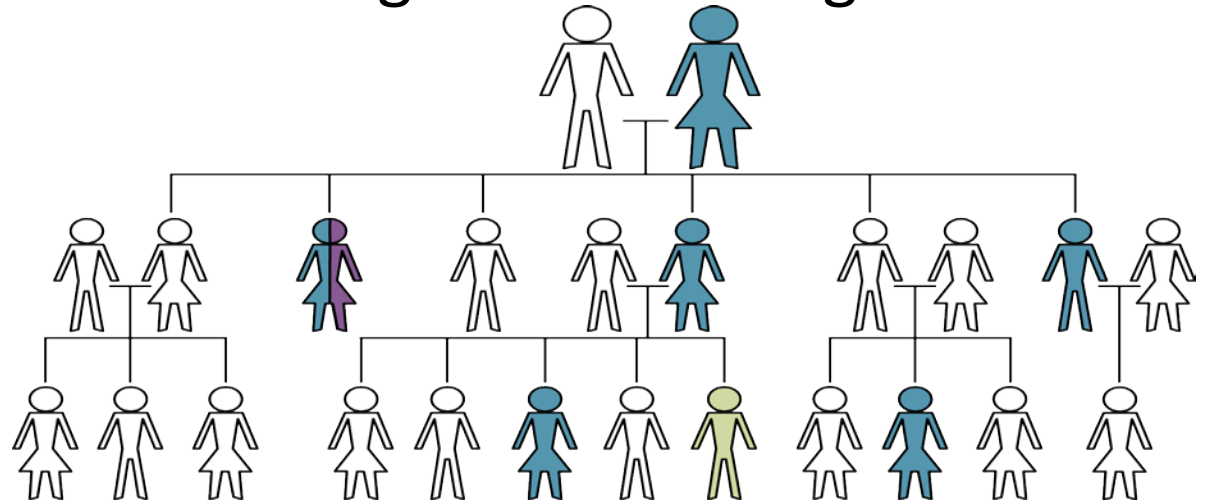
- ✓ **Types de cancers dans la famille:** sein et/ou ovaire (incluant cancer tubaire ou péritonéal), prostate et pancréas





# Caractéristiques d'une famille ayant une susceptibilité héréditaire de développer certains cancers

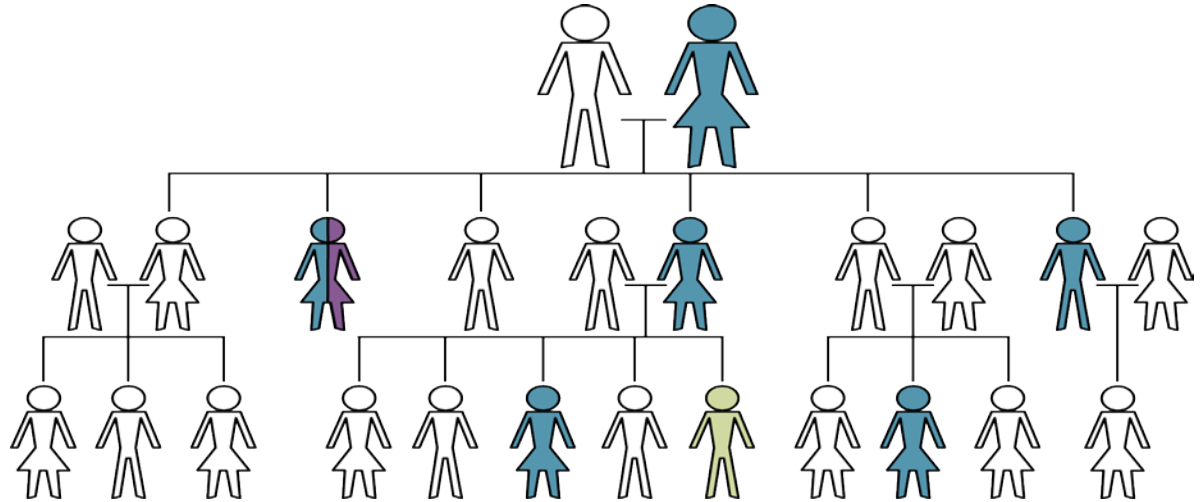
- ✓ **Double diagnostic de cancer** chez le même individu, que ce soit dans le même organe ou des organes différents





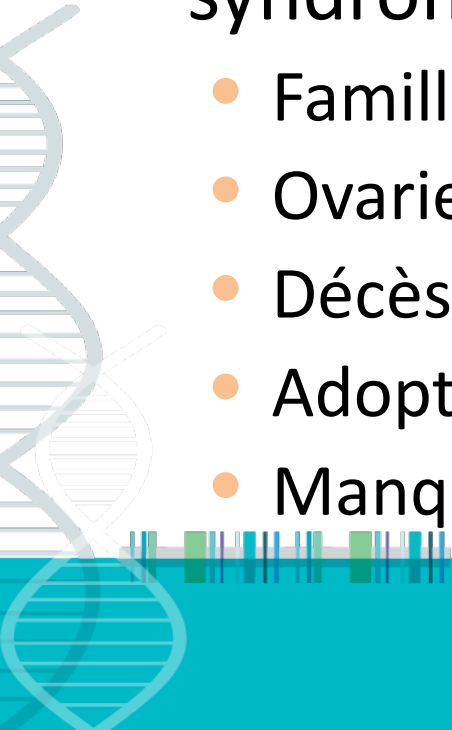
# Caractéristiques d'une famille ayant une susceptibilité héréditaire de développer certains cancers

- ✓ Diagnostic de cancer du sein chez un **homme**.



# Histoire familiale limitée

- Facteurs pouvant compliquer l'identification d'un syndrome héréditaire du sein et de l'ovaire:
  - Familles comprenant un nombre limité de femmes
  - Ovariectomie chez une/plusieurs femmes
  - Décès des femmes avant 35 ans
  - Adoptions dans la famille
  - Manque de communication familiale



# Exemple d'outil simplifié

## UN SCORE SIMPLE<sup>3</sup> PERMETTANT D'ORIENTER VERS UNE CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE

Afin de définir pour quelles femmes une consultation d'oncogénétique est indiquée, il existe un score d'utilisation simple qui prend en compte tous les antécédents familiaux.

Mutation de BRCA1/2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire avant 70 ans <sup>4</sup>	4

**Additionnez chaque cas de la même branche parentale.**

Résultat :

5 ou + : excellente indication  
4 ou 3 : indication possible  
2 ou 1 : utilité médicale faible

*Cancer du sein: Le médecin traitant acteur du dépistage du cancer du sein, 2013*

<http://www.e-cancer.fr/publications/84-outils-medecins-traitants/713-le-medecin-traitant-acteur-du-depistage-du-cancer-du-sein>

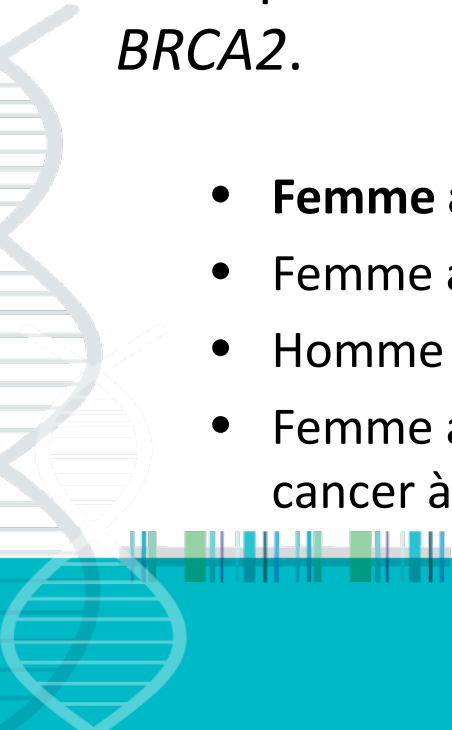
# Admissibilité au test génétique *BRCA*

- Mutation connue dans la famille
- Probabilité d'avoir une mutation dans les gènes *BRCA* de plus de 10%
- Calculé à partir de modèles de prédiction du risque
  - BOADICEA <http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/>
  - Manchester <http://jmg.bmj.com/content/42/7/e39.full>
  - Brcapro <http://bcb.dfci.harvard.edu/bayesmendel/brcapro.php>
  - Myriad <https://myriadpro.com>

# Qui tester en premier dans une famille?

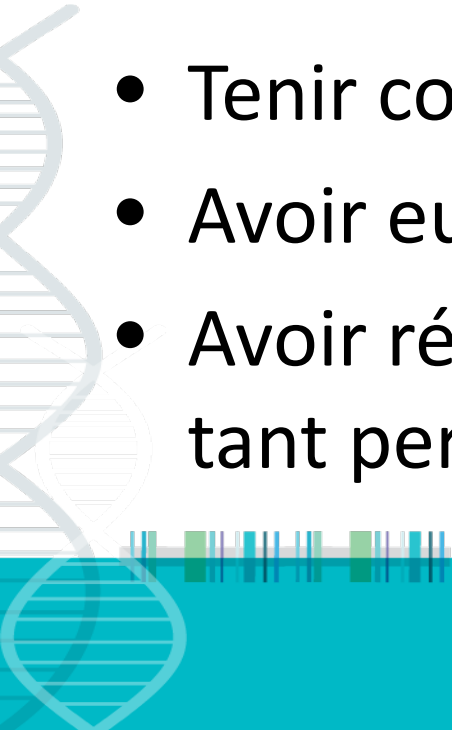
Le premier test génétique s'effectue chez la personne la plus susceptible d'avoir une mutation dans son gène *BRCA1* ou *BRCA2*.

- **Femme avec cancer** > femme sans cancer
- Femme avec cancer de l'ovaire > femme avec cancer du sein
- Homme avec cancer du sein > femme avec cancer du sein
- Femme ayant eu un cancer à un jeune âge > femme ayant eu un cancer à un âge avancé



# Quand tester?

- Préféablement pas en urgence
- Tenir compte du contexte familial actuel
- Avoir eu un conseil génétique
- Avoir réfléchi aux avantages et inconvénients tant personnels que familiaux



# Autres tests génétiques possibles...

- Gènes conférant une susceptibilité **élevée**:
    - *PTEN* (Syndrome de Cowden)
    - *TP53* (Li-Fraumeni) si cancer du sein avant 36 ans et BRCA -
    - *STK11* (Syndrome de Peutz-Jeghers),
    - *CDH1* (Cancer héréditaire gastrique diffus)
  - Gènes conférant une susceptibilité **modérée**:
    - *MLH1/MSH2/MSH6/PMS2* (Syndrome de Lynch),
    - *PALB2, CHEK2, ATM...*
- ▶ 2014: myRisk
- ▶ Teste 25 gènes associés au cancer du sein et de l'ovaire
  - ▶ Panels d'autres compagnies disponibles aussi



# Référence du médecin

## Comment référer pour le syndrome de cancer héréditaire du sein et de l'ovaire

- Faxez/envoyez une demande dans un centre spécialisé en génétique
- Ajouter ces informations optimiseront la prise en charge de votre patient(e):
  - **Mutation identifiée chez un membre de la famille**
  - Cancer chez l'individu (âge au diagnostic)\*
  - Statut des récepteurs hormonaux et HER2-neu\*
  - **Niveau d'urgence du test**
  - **Individu en soins palliatifs / présence de métastases**
  - Histoire familiale pertinente maternelle ET paternelle
  - *\*Copie du rapport de pathologie du cancer si possible*
- Avisez qu'un questionnaire d'histoire familiale sera envoyé avant l'entrevue





# Les cliniques d'oncogénétique

## Les ressources dans la région de Québec :

### **Service d'oncogénétique**

Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia (CMS)

CHU de Québec – Hôpital du Saint-Sacrement

Tél. : 418 682-7511, poste 4621

[www.centredesmaladiesdusein.ca](http://www.centredesmaladiesdusein.ca)

### **Service de génétique médicale**

Département de pédiatrie et de biologie médicale

CHU de Québec – CHUL

Tél. : 418 525-4444, poste 47130

[www.chuq.qc.ca/fr/les\\_soins/autres\\_soins/medecine\\_genetique.htm](http://www.chuq.qc.ca/fr/les_soins/autres_soins/medecine_genetique.htm)

## Les ressources dans la région de Sherbrooke :

### **Service de génétique médicale**

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke - Hôpital Fleurimont

Tél. : 819 820-6828

[www.usherbrooke.ca/dep-pediatrie/fr/cliniques/genetique/](http://www.usherbrooke.ca/dep-pediatrie/fr/cliniques/genetique/)

## Les ressources dans la région de Montréal :

### **Département de génétique médicale**

Hôpital général juif

Tél. : 514 340-8222, poste 3965

[www.jgh.ca/fr/genetiquesinformationsgenerales](http://www.jgh.ca/fr/genetiquesinformationsgenerales)

### **Département de génétique médicale**

Hôpital général de Montréal

Tél. : 514 934-1934, poste 44067

<http://cusm.ca/clinique/cancer-hereditaire-adulte-clinique-hgm-g>

### **Clinique de médecine génique**

Hôtel-Dieu de Montréal

Tél. : 514 890-8151

[www.chumontreal.qc.ca/patients-et-soins/departements-et-services/genetique-et-clinique-des-cancers-familiaux](http://www.chumontreal.qc.ca/patients-et-soins/departements-et-services/genetique-et-clinique-des-cancers-familiaux)

### **Clinique génétique**

Hôpital Charles-Le Moyne

Tél. : 450 466-5000, poste 3563

# Résultats possibles

## Mutation connue dans la famille

Absence de mutation  
**NON-PORTEUR**

**AUCUNE MUTATION**  
Probabilité de  
développer un cancer  
similaire à la  
population

Présence de mutation  
**PORTEUR**

Probabilité **AUGMENTÉE**  
de développer un  
cancer



# Résultats possibles

## Aucune mutation connue dans la famille

Polymorphisme  
(Normal)

Variant de signification incertaine

Mutation  
PORTEUR

AUCUNE MUTATION  
Probabilité de  
développer  
un cancer calculée à  
partir de l'histoire  
familiale

Probabilité INCONNUE  
de développer un  
cancer

Probabilité AUGMENTÉE  
de développer un  
cancer

# Tableau de catégorisation des variants

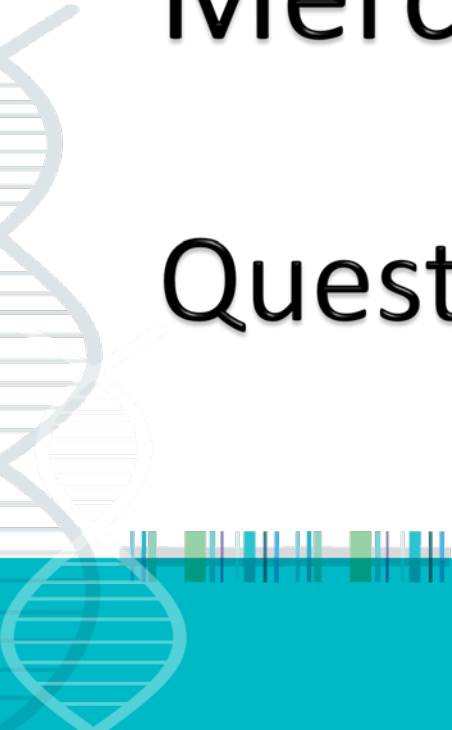
(IARC – International Agency for Research on Cancer)

## INDICATIONS DE TESTER ET RECOMMANDATIONS DE SUIVI ASSOCIÉES AVEC CHAQUE CLASSE DE VARIANTS

Résultat du test	Classe	Indication de tester apparentés en clinique	Recommandations de suivi	Tester apparentés pour la recherche*	Probabilité d'être pathogène
Mutation délétère	5	Tester apparentés	Suivre les lignes directrices de surveillance pour personnes à risque	Non indiqué	> 99%
Variant probablement délétère	4	Tester apparentés	Suivre les lignes directrices de surveillance pour personnes à risque	Peut être utile pour reclassification du variant	95 à 99%
Variant de signification indéterminée	3	Ne pas tester les apparentés	Suivi adapté à l'histoire familiale et autres facteurs de risque	Peut être utile pour reclassification du variant	5 à 94.9%
Variant en faveur d'un polymorphisme	2	Ne pas tester les apparentés	Traiter comme un résultat « Normal »	Peut être utile pour reclassification du variant	0.1 à 4.9%
Normal (ou polymorphisme)	1	Ne pas tester les apparentés	Traiter comme un résultat « Normal »	Non indiqué	< 0.1%

Merci beaucoup,

Questions ?



# Lectures suggérées / Sites Internet de référence

- **National Cancer Institute**  
[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)
- **Société Canadienne du cancer**  
Encyclopédie canadienne du cancer  
[www.cancer.ca](http://www.cancer.ca)
- **BreastCancer.org**  
[www.breastcancer.org](http://www.breastcancer.org)
- **Cancer Research UK**  
[www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org)
- **National Comprehensive Cancer Network**  
Guidelines for Genetic/Familial Risk Assessment: Breast and ovarian  
Guidelines for Breast Cancer Risk Reduction  
[www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- **GeneReviews**  
*BRCA1* and *BRCA2* Hereditary Breast and Ovarian Cancer  
[www.genetests.org](http://www.genetests.org)
- **Uptodate**, mise à jour 2014



# Références

## Sites internet:

- BreastCancer.org. <http://www.breastcancer.org/>
- National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/>
- Société canadienne du cancer (2012) Encyclopédie canadienne du cancer. <http://info.cancer.ca/cce-ecc/default.aspx?Lang=F>
- Australian Government (2012) <http://canceraustralia.gov.au/clinical-best-practice/gynaecological-cancers/familial-risk-assessment-fra-boc>

## Lignes directrices:

- National Comprehensive Cancer Network (2013) NCCN Guidelines for detection, prevention, & risk reduction: Breast cancer risk reduction. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast\\_risk.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf)
- National Comprehensive Cancer Network (2013) NCCN Guidelines for detection, prevention, & risk reduction: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf)

## Livre:

- Brunner, Suddarth (2012) Soins infirmiers en médecine chirurgie. 5e édition, ERPI.
- Petrucci N, Daly MB, Feldman GL. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer (1998) [mise à jour 2013]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. GeneReviews™ Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/GeneReviews>

## Articles scientifiques:

- Berliner, JL et al. (2013) NSGC Practice Guideline: Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. J Genet Counsel. Apr;22(2):155-163.
- Horsman D et al. (2007) Clinical Management Recommendations for Surveillance and Risk-Reduction Strategies for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Among Individuals Carrying a Deleterious BRCA1 or BRCA2 Mutation. J Obstet Gynaecol Can. Jan;29(1):45-60
- Howington L, Riddlesperger K, Cheek DJ: Essential nursing competencies for genetics and genomics: implications for critical care. Crit Care Nurse 31(5), e1-7 (2011).
- Milne RL et al. (2011) Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Ann Oncol. Jan;22
- Cohen SA, Gustafson SL, Marvin ML et al.(2012) Report from the national society of genetic counselors service delivery model task force: a proposal to define models, components, and modes of referral. J Genet Couns 21(5), 645-651 .
- Hayat Roshanai A, Lampic C, Rosenquist R, Nordin K(2010) Disclosing cancer genetic information within families: perspectives of counselees and their at-risk relatives. Fam Cancer 9(4), 669-679 .
- Farrelly A, White V, Meiser B et al. (2012) Unmet support needs and distress among women with a BRCA1/2 mutation. Fam Cancer, .
- Masny A, Ropka ME, Peterson C, Fetzer D, Daly MB: Mentoring nurses in familial cancer risk assessment and counseling: lessons learned from a formative evaluation. J Genet Couns 17(2), 196-207 (2008).