

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE CMS/CHU 2021

### SYNTHÈSE

#### INDICATIONS DE RÉFÉRENCE EN ONCOGÉNÉTIQUE

1. Membre d'une famille où une mutation a été identifiée :
  - personne atteinte ou non, homme, femme ou transgenre;
2. Personne atteinte ayant des indications de test génétique<sup>1</sup> (voir section indications de test);
3. Personne présentant une histoire familiale<sup>2</sup> présentant des critères de test génétique<sup>1</sup> (voir section indications de test).

<sup>1</sup>Référence au CMS pour les cancers du sein et en génétique médicale au CHUL pour tous syndromes de prédisposition aux cancers incluant le syndrome sein-ovaire

<sup>2</sup>Note : il est toujours préférable de tester en premier une personne atteinte dans une famille où aucune mutation n'a été identifiée.

Notez que des critères de priorisation sont utilisés lorsqu'une demande de consultation est reçue.

#### INDICATIONS GÉNÉRALES DE TEST GÉNÉTIQUE

1. Mutation familiale connue
2. Personne rencontrant critères de test, mais ayant eu test incomplet dans le passé
3. Histoire personnelle de cancer avec critères de test
4. Histoire familiale avec critères de test
5. Autres considérations pour test

**Pour plus d'informations et les références, voir le document complet des lignes directrices de génétique et de dépistage ainsi que la synthèse des lignes directrices de dépistage du cancer du sein du CMS/CHU de Québec-Université Laval 2021.**

INDICATIONS DE TEST GÉNÉTIQUE - PERSONNE ATTEINTE

Histoire personnelle de cancer avec critères de test :

**A. Cancer du sein avec :**

- a. **Cancer du sein triple négatif (ER-, PR-, HER2-)** peu importe l'âge;
- b. **Cancer du sein chez l'homme** à n'importe quel âge;
- c. **Cancer du sein ≤ 45 ans;**
- d. **Cancer du sein 45-50 ans avec 1 des points suivants :**
  - i. un autre cancer primaire du sein à n'importe quel âge;
  - ii. ≥ 1 proche parent\* avec un cancer du sein, ovaire, pancréas ou prostate à n'importe quel âge;
  - iii. une histoire familiale inconnue ou limitée.
- e. **Cancer du sein à n'importe quel âge et 1 des points suivants :**
  - i. ascendance juive ashkenaze;
  - ii. mutation familiale connue;
  - iii. ≥ 1 proche parent\* avec un cancer du sein ≤ 50 ans;
  - iv. ≥ 1 proche parent\* avec :
    - un cancer de l'ovaire à n'importe quel âge (inclure cancer des trompes, cancer du péritoine);
    - cancer du pancréas;
    - cancer de la prostate métastatique, intracanalair/criforme ou groupe haut risque (*voir NCCN guidelines for Prostate Cancer*);
    - ≥ 3 diagnostics de cancer du sein au total incluant la patiente et proches parents (1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> degré du même côté de la famille).
  - v. une histoire familiale inconnue ou limitée peut être considérée.

**B. Cancer épithélial de l'ovaire (incluant les trompes et le péritoine)** peu importe l'âge;

**C. Cancer exocrine du pancréas** peu importe l'âge;

**D. Cancer de la prostate** à n'importe quel âge avec les caractères suivants: (*voir NCCN guidelines for Prostate Cancer*)

- a. Métastatique, histologie intracanalair/criforme, ou groupe à haut risque ou à très haut risque;
- b. N'importe quel groupe de risque pour prostate NCCN avec histoire familiale suivante:
  - i. ascendance juive ashkenaze;
  - ii. ≥ 1 proche parent\* avec cancer du sein ≤ 50 ans ou cancer ovaire, pancréas, prostate métastatique ou intracanalair/criforme à n'importe quel âge;
  - iii. ≥ 2 proches parents\* avec cancer sein ou prostate (tout grade) à n'importe quel âge;

**E. Présentant une mutation somatique identifiée sur la tumeur** qui a des impacts cliniques si elle est aussi identifiée de façon germinale;

**F. Présentant les critères des syndromes** : ex. syndrome de Li-Fraumeni ou syndrome de Cowden;

**G. Pour aider à la décision de thérapie systémique**, ex. patiente métastatique qui serait éligible à inhibiteur de PARP si mutation BRCA identifiée

\*Proche parent= 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> degré selon NCCN

#### INDICATIONS DE TEST GÉNÉTIQUE - HISTOIRE FAMILIALE

##### Histoire familiale avec critères de test :

- Personne **atteinte ou non\*** avec un parent de 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> degré répondant aux critères déjà mentionnés sauf celui de l'aide à la décision de thérapie systémique
  - considérer les parents de 1<sup>er</sup> degré seulement, pour les cas de cancer du pancréas ou de la prostate, en l'absence d'une histoire familiale additionnelle
- Personne **atteinte ou non\*** ne rencontrant pas les critères précédents, mais présentant une probabilité d'être porteur de mutation de > 5 % selon les modèles de risque suivants: Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk (ancien BOADICEA)
- Mutation familiale connue

*\*NOTE: si aucune personne atteinte ne peut être testée, le test peut être considéré pour une personne non atteinte, mais l'interprétation du test est plus difficile et peut être moins utile pour la famille dans ces cas.*

#### INDICATIONS DE TEST GÉNÉTIQUE - AUTRES

##### Considérations possibles de test :

- Plusieurs cancers primaires du sein, le 1<sup>er</sup> diagnostiqué entre 50 et 65 ans;
- Ascendance juive ashkenaze;
- Personne atteinte ou non ne rencontrant pas les critères précédents, mais présentant une probabilité d'être porteur/porteuse de mutation de 2.5 à 5 % selon les modèles de risque suivants: Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk.

**Utilité improbable du test : Cas où la probabilité de trouver une mutation ayant une utilité clinique est < 2.5% = Test non indiqué**

- femme avec cancer du sein après 65 ans sans proche parent avec cancer du sein, de l'ovaire, du pancréas ou de la prostate;
- homme avec cancer localisé de la prostate avec Gleason < 7 et sans proche parent avec cancer du sein, de l'ovaire, de la prostate ou du pancréas;

#### TESTS DISPONIBLES EN ONCOGÉNÉTIQUE

##### CMS:

- Panel seins-gynéco:
  - ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FANCC, FANCM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, PALB2, PMS2, POLD1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RECQL, TP53 (24 gènes) et STK11 ajouté au panel en mars 2021 (25 gènes);
- Mutation familiale déjà identifiée<sup>1</sup>.

##### CHUL:

- Les mêmes tests;
- Autres panels et tests en fonction d'autres cancers et syndromes.

<sup>1</sup> Si la mutation familiale est associée au cancer colorectal, les membres de la famille seront adressés au CHUL

#### NIVEAUX DE RISQUE DE CANCER DU SEIN 2021 ASSOCIÉS À UNE INDICATION D'IRM EN DÉPISTAGE

Gènes de risque élevé : BRCA1, BRCA2, PALB2

Gènes de risque élevé associés aux syndromes : CDH1, PTEN, TP53, STK11

Gènes de risque modéré : ATM, BARD1, CHEK2, NF1, RAD51C, RAD51D

CLASSIFICATION DES GÈNES SELON RISQUE CANCER SEIN/OVAIRE D'APRÈS NCCN 2021						
RISQUE DE CANCER DU SEIN				RISQUE DE CANCER DES OVAIRES		
>60% Très élevé	41-60% Élevé	15-40% Modéré	À Préciser	>10% Élevé et très élevé	3-10% modéré	Aucun risque
BRCA1 BRCA2 TP53	PALB2 PTEN CDH1 STK11	ATM CHEK2 NF1 RAD51C RAD51D	BARD1 (TN) BRIP1 (TN)  <i>Faible risque&lt;2:</i> FANCC FANCM POLD1 RECQL MUTYH MSH1 (et autres gènes de Lynch)	BRCA1 BRCA2 BRIP1 MLH1 MSH2 MSH6 RAD51C RAD51D STK11	EPCAM < 10% PALB2 3-5% PMS2 3%	BARD1 CDH1 CHEK2 NF1 PTEN TP53
			<i>Incertain:</i> NBN (sauf 675 del5 ?)		à préciser ATM	<i>Incertain</i> NBN

**NOTE :** risque cancer du sein >2 = indication IM en dépistage (peut varier selon les études publiées)

#### RÉSUMÉ DES CHANGEMENTS 2021 :

- PALB2 maintenant à risque élevé sein et ovaire;
- RAD51C, RAD51D, BRIP1 maintenant à risque élevé cancer ovaire;
- BARD1, RAD51C, RAD51D s'ajoutent maintenant à la catégorie de risque modéré de cancer du sein;
- NF1 voit les recommandations s'appliquer uniquement aux femmes présentant une neurofibromatose clinique;
- NBN en flottement pour risque : risque à préciser ?? reste-t-il modéré ?

#### LES RECOMMANDATIONS DONNÉES DANS CES LIGNES DIRECTRICES CONCERNENT PRINCIPALEMENT LE CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE.

D'autres recommandations de dépistage et 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 ou de vous adresser aux équipes ayant effectué les tests génétiques.

Il est important de se garder à jour pour effectuer le meilleur suivi.

**Pour plus d'informations et références, voir le document complet des lignes directrices de génétique et la synthèse des lignes directrices de dépistage du cancer du sein du CMS/CHU de Québec-Université Laval 2021.**

Vous trouverez dans les pages suivantes un résumé des recommandations de suivi (dépistage et prévention) pour les porteuses de mutation génétique, les non-porteuses et celles présentant un variant de signification indéterminée (VUS) ainsi qu'un point sur la radiothérapie et un tableau récapitulatif pour le dépistage des personnes avec syndrome de Li-Fraumeni.

**Notez que les femmes ayant eu une mastectomie totale avec ou sans reconstruction n'ont pas besoin d'IRM ni de mammographie de dépistage du ou des côtés opérés.**

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE CMS/CHU 2021

### SYNTHÈSE

TABLEAU SYNOPTIQUE DES GÈNES DU PANEL SEINS-GYNÉCO

GÈNE	DÉPISTAGE SEIN	MASTECTOMIE PRÉVENTIVE	SOB PRÉVENTIVE	AUTRES CANCERS
ATM	M + IRM 40 ans	Selon HF	Selon HF	Pancréas 5-10% Côlon, prostate ?
BARD1	M + IRM 40 ans	Selon HF		?
BRCA1	IRM 25-29 ans Mammo 30-75 ans	À envisager	Recommandée 35-40 ans	Pancréas <5% Prostate, endomètre séreux
BRCA2	IRM 25-29 ans Mammo 30-75 ans	À envisager	Recommandée 40-45 ans	Pancréas 5-10% prostate, mélanome
BRIP1	?	? Selon HF	45-50 ans	?
CDH1	M + IRM 30 ans	Selon HF	----	Estomac (voir NCCN)
CHEK2	M + IRM 40 ans	Selon HF	-----	Côlon (voir NCCN)
FANCC	? Selon HF	?	?	?
FANCM	? Selon HF	?	?	?
Lynch-MLH1	Selon HF		avec hystérectomie	Côlon, utérus, pancréas*
Lynch-MSH6	Selon HF		avec hystérectomie	Côlon, utérus, pancréas*
Lynch-PMS2	Selon HF		avec hystérectomie	Côlon, utérus, pancréas*
Lynch-EPCAM	Selon HF		avec hystérectomie	Côlon, utérus, pancréas*
Lynch-MSH2	Selon HF		avec hystérectomie	Côlon, utérus, urinaire, pancréas*
MUTYH	Selon HF			colorectal (voir NCCN)
NBN	? Sauf 675 del5 ?	? Selon HF		
NF1	M+IRM 30-50 ans si NF Clinique	Selon HF		
PALB2	M+IRM 30 ans	À discuter	Selon HF	pancréas
POLD1	?	?	?	colorectal
PTEN	M + IRM 30-35 ans	À discuter	Hystérectomie seule à discuter sans SOB	Thyroïde, côlon, endomètre
RAD51C *	Selon HF	Selon HF	45-50 ans	?
RAD51D *	Selon HF	Selon HF	45-50 ans	?
RECQL	? Selon HF	?	?	?
STK11 <i>Dans panel X mars 2021</i>	M+IRM 30 ans	?	Risque CO > 10% Pas de données HSOB	Côlon, utérus, etc., voir NCCN pancréas 11-36%,
TP53	IRM seule dès 20 ans SANS Mammo	À discuter et envisager  Éviter RAD		Cerveau, ostéosarcome, sarcome, cortico-surrénalome, côlon, estomac leucémie, pancréas 5-10%, peau etc.

LÉGENDE	RISQUE ÉLEVÉ CANCER DU SEIN ET OVAIRE : IRM recommandée	RISQUE MODÉRÉ CANCER DU SEIN : IRM à considérer
	RISQUE ÉLEVÉ CANCER DU SEIN : IRM recommandée	RISQUE ÉLEVÉ CANCER OVAIRE

\*voir NCCN colorectal

HF= Histoire Familiale

SOB= Salpingo-ovariectomie bilatérale

#### Les personnes 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.

#### 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** ci-dessous :

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%

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

#### RADIOTHÉRAPIE et mutations génétiques

Les principaux organismes soit ASCO 2020, ASTRO 2020, NCCN 2021 recommandent l'utilisation de la radiothérapie lorsqu'elle est indiquée chez les porteuses de mutation de manière hétérozygote, incluant ATM.

La seule exception est **pour les porteuses de mutation TP53 où la radiothérapie doit être évitée** et ainsi la mastectomie totale sera recommandée. Les avantages d'une radiothérapie sur la paroi si indiquée doivent être pesés et discutés, le cas échéant.

Chez les **porteuses de mutation TP53**, les radiations diagnostiques doivent être évitées si d'autres modalités comme l'échographie et l'IRM peuvent être utilisées.

#### PRÉVENTION

**LES HABITUDES DE VIE** à discuter avec toutes les personnes :

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

**NOTE:** les bonnes habitudes de vie auraient un impact plus grand chez les personnes à haut risque :

#### MASTECTOMIE PRÉVENTIVE

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

- **À discuter et envisager** pour BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, PTEN
- **Évidence insuffisante, à gérer selon histoire familiale** pour ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, NBN?, NF1, RAD51C, RAD51D, STK11
- Autres cas: non indiquée
- Les femmes ayant eu une mastectomie totale bilatérale avec ou sans reconstruction n'ont pas besoin d'IRM ni de mammographie de dépistage

#### SALPINGO-OVARIECTOMIE BILATÉRALE (SOB) PRÉVENTIVE

**Indication de chirurgie claire pour les gènes à pénétrance haute (BRCA1, BRCA2) et intermédiaire (BRIP, RAD51C, RAD51D).**

**IMPORTANT :** Le protocole SEE-FIM doit être réalisé pour l'évaluation histopathologique des trompes et permet de détecter fortuitement des cancers séreux de haut grade dans 4%-5% des cas.

**HYSTÉRECTOMIE + SOB préventives** et analyse avec protocole SEE-FIM

**pour les porteuses du syndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)**

#### EXAMENS DE DÉPISTAGE CHEZ PERSONNE AVEC SYNDROME LI-FRAUMENI

#### SYNTHÈSE Tableau récapitulatif-ADULTE.

Imagerie	Fréquence	Commentaires
IRM sein	Annuelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM de l'âge de 20 ans à 65 ans*</li> <li>- Pas de mammographie en dépistage</li> <li>- Mastectomie préventive à discuter</li> </ul>
IRM cérébrale	Annuelle	1ere avec gadolinium mais pas les subséquentes
IRM pancorporelle	Annuelle	Sans gadolinium
Colonoscopie-gastroscopie		<p>NCCN recommande ces examens aux 2 à 5 ans à partir de l'âge de 25 ans ou 5 ans avant le cas familial le plus jeune (prendre le critère qui arrive en 1<sup>er</sup>).</p> <p>Cependant, autres guidelines (ref Hanson et Frebourg) recommandent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colonoscopie : Seulement si ATCD de radiothérapie abdominale ou histoire familiale de cancer colo-rectal.</li> <li>- Gastroscopie : pas recommandée. Recommandé de faire le dépistage du H Pylori et éradiquer si positif.</li> </ul>
Échographie abdomen		Recommandations variables (en général, pas recommandé chez les adultes)
Examen cutané	Annuelle	Recommandation variable Recommandation de protection solaire
Examen physique	Annuelle	Recommandation variable discuter avec le patient des symptômes d'alerte pour lesquels ils devraient consulter
Examen sanguin		Non-recommandée

#### Références :

- \* Lignes directrices Génétique et Dépistage cancer du sein CMS/CHU 2021
- NCCN guidelines
- Uptodate
- Hanson H. et Al. UKCCG Consensus Group guidelines for the management of patients with constitutional *TP53* pathogenic variants. J Med Genet 2020 Jun 22;58(2): 135-139. PMID 32571901
- Frebourg T. et al. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet 2020 Oct 28 (10): 1379-1386. PMID 32457520