

LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE CMS/CHU

SYNTHÈSE - MISE À JOUR 2023

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 génétique¹ (voir section indications de test);
3. Personne présentant une histoire familiale² présentant des critères de test génétique¹ (voir section indications de test).

¹Référence 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

²Note : 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 GÉNÉTIQUE¹

1. Mutation familiale connue
2. Personne rencontrant critères actuels de test, mais ayant eu un test incomplet dans le passé
3. Histoire personnelle de cancer avec critères de test
4. Histoire familiale avec critères de test
5. Personnes présentant les critères des syndromes : ex. syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Cowden, syndrome de Lynch, syndrome Peutz-Jeghers, syndrome du cancer gastrique diffus héréditaire;
6. Personne présentant une mutation somatique identifiée sur la tumeur qui a des impacts cliniques si elle est aussi identifiée de façon germinale;
7. Pour aider à la décision de thérapie systémique, comme pour les patientes métastatiques HER2 négatives; (et pour aider à la décision pour les chirurgies préventives)

¹NOTE : Critères actuels septembre 2023 – Révision prévue par le RQDM en 2023

Pour plus d'information, voir le document complet des lignes directrices de génétique et de dépistage du CMS/CHU de Québec-Université Laval 2021 et les références ainsi que la synthèse des lignes directrices de dépistage du CMS/CHU de Québec-Université Laval 2023.

INDICATIONS DE TEST GÉNÉTIQUE SELON LE CANCER

A. Cancer du sein

➤ **Personne atteinte :**

a. ≤ 50 ans;

b. Peu importe l'âge :

• **Pathologie**

- i. Cancer du sein triple négatif (ER-, PR-, HER2-)
- ii. Plusieurs cancers primaires du sein (synchrone ou métachrone)
- iii. Cancer lobulaire du sein et histoire personnelle ou familiale de cancer diffus de l'estomac

• **Indications de traitement**

- i. Pour aider à la décision de traitement avec des inhibiteurs de PARP dans le contexte de cancer du sein métastatique
- ii. Pour aider à la décision de traitement adjuvant avec Olaparib chez femmes Her2 négatif et à haut risque

• **Cancer du sein chez l'homme**

• **Ascendance juive ashkenaze**

• **Histoire familiale**

- i. ≥ 1 proche parent* avec :
 - Un cancer du sein ≤ 50 ans;
 - Un cancer du sein chez l'homme;
 - 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, ou d'un groupe à haut risque ou à très haut risque (voir NCCN guidelines for Prostate Cancer).
- ii. ≥ 3 diagnostics de cancer du sein et/ ou prostate du même côté de la famille incluant la patiente

* 1^{er}, 2^e, 3^e degré du même côté de la famille

➤ **Personne avec histoire familiale :**

- Avec 1 apparenté 1^{er} ou 2^e degré qui rencontre les critères précédents (sauf celui de l'indication de traitement) que ce soit une personne atteinte ne répondant pas aux critères précédents **OU** une personne non atteinte
- Individu atteint ou non avec un risque de mutation > 5% calculé avec un modèle (Ex. : CanRisk, Tyrer-Cuzick, BRCAPro)

B. Cancer épithélial de l'ovaire (incluant les trompes et le péritoine)

a. **Personne atteinte** peu importe l'âge

b. **Personne avec histoire familiale** : ≥ 1 proche parent 1^{er} ou 2^e degré avec cancer d'ovaires, trompes et péritoine

c. **Personne non atteinte** avec un risque de mutation > 5% calculé avec un modèle (Ex. : CanRisk, Tyrer-Cuzick, BRCAPro)

C. Cancer exocrine du pancréas, à considérer pour les tumeurs neuroendocrines;

a. **Personne atteinte** peu importe l'âge

b. **Personne avec histoire familiale** : ≥ 1 proche parent 1^{er} degré avec cancer exocrine du pancréas

LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE CMS/CHU

SYNTHÈSE - MISE À JOUR 2023

- D. Cancer de la prostate** à n'importe quel âge avec les caractères suivants:
- a. Personne atteinte** avec cancer métastatique,
 - b. Personne atteinte** de cancer avec histologie à haut risque ou à très haut risque;
 - c. Avec histoire familiale suivante** (*incluant les individus atteints de prostate ne répondant pas aux critères a et b*) :
 - ≥ 1 proche parent avec
 - i. cancer du sein ≤ 50 ans
 - ii. cancer du sein triple négatif peu importe l'âge
 - iii. cancer du sein chez l'homme peu importe l'âge
 - iv. cancer ovaire peu importe l'âge
 - v. cancer du pancréas peu importe l'âge
 - vi. cancer de prostate métastatique ou haut/très haut risque à tout âge
 - ≥ 2 proches parents avec cancer sein ou prostate (tout grade) à n'importe quel âge;
 - d. ascendance juive ashkenaze;**

CRITÈRES GÉNÉRAUX

1. **Présentant une mutation somatique identifiée sur la tumeur** qui a des impacts cliniques si elle est aussi identifiée de façon germinale;
2. **Présentant les critères des syndromes** : ex. syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Cowden, syndrome de Lynch, syndrome de Peutz-Jeghers, syndrome du cancer gastrique diffus héréditaire;
3. **Pour aider à la décision de thérapie systémique**, comme pour les patientes HER2 négatives en traitement métastatique ou adjuvant (patiente HER2- et haut risque).

INDICATIONS DE TEST GÉNÉTIQUE - HISTOIRE FAMILIALE

- Mutation familiale connue
- Histoire familiale avec critères de test tels que décrits plus haut dans la section INDICATIONS DE TEST GÉNÉTIQUE

***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.*

LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE CMS/CHU

SYNTHÈSE - MISE À JOUR 2023

INDICATIONS POSSIBLES DE TEST GÉNÉTIQUE

Considérations possibles de test (*avec conseil génétique pré et post test*) :

- Personne atteinte de cancer du sein < 60 ans qui ne rencontre pas les critères, la possibilité d'être porteuse est estimée à près de 2.5%. Cependant, la plupart des mutations identifiées dans ces cas seront au niveau de gènes de risque modéré, plus fréquents chez les personnes atteintes à un âge plus avancé. Cependant, la famille peut être informée.
- Personne atteinte peu importe l'âge avec ≥ 1 apparenté (1^{er}, 2^e, 3^e degré) avec cancer de prostate de risque intermédiaire avec histologie intracanalair/criforme.
- 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 GÉNÉTIQUE

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

- femme avec cancer du sein > 60 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;

Les recommandations sont tirées de la version V1.2024 de NCCN Guidelines – Genetic /Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic – August 28, 2023

Veuillez noter que le RQDM amènera une révision des indications de test en 2023

LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE CMS/CHU

SYNTHÈSE - MISE À JOUR 2023

TESTS DISPONIBLES EN ONCOGÉNÉTIQUE *

CMS:

- Panel seins-gynéco:
 - **ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53 (19 gènes) à compter d'octobre 2023, analyse faite au CHUL.**
 - *ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FANCC, FANCM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NF1, PALB2, PMS2, POLD1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RECQL, STK11, TP53 (24 gènes) jusqu'à octobre 2023, analyses hors Québec*
- Mutation familiale déjà identifiée¹.

CHUL:

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

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

***NOTE :** en octobre 2023, l'analyse des tests génétiques dont les panels est rapatriée au Québec

INDICATION D'IRM DE DÉPISTAGE

NIVEAU DE RISQUE DE CANCER DU SEIN ASSOCIÉ AUX MUTATIONS GÉNÉTIQUES - 2023

RISQUE >20-25 % = INDICATION IRM EN DÉPISTAGE

Gènes de risque élevé : BRCA1, BRCA2, PALB2

Gènes associés aux syndromes : CDH1, PTEN, TP53, STK11

Gènes de risque modéré : ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C, RAD51D, NF1 (avant 50 ans)

LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE CMS/CHU

SYNTHÈSE - MISE À JOUR 2023

CLASSIFICATION DES GÈNES SELON RISQUE CANCER SEIN/OVAIRE D'APRÈS NCCN V.1 2024*						
RISQUE DE CANCER DU SEIN				RISQUE DE CANCER DES OVAIRES		
>60% Très élevé	41-60% Élevé	20-40% Modéré	< 20% Faible risque	>10% Élevé et très élevé	3-10% modéré	Aucun risque
BRCA1 BRCA2 TP53	PALB2 PTEN CDH1 STK11	ATM BARD1 CHEK2 NF1 RAD51C RAD51D	<i>Gènes retires du panel 2023 :</i> FANCC FANCM POLD1 RECQL MUTYH <i>Gènes du syndrome de Lynch (MLH1,MSH2,EPCAM,MSH6,PMS2)</i> <i>Données insuffisantes: BRIP1</i>	BRCA1(39-58%) BRCA2(13-29%) BRIP1(5-15%) MLH1 (4-20%) MSH2/EPCAM (8-38%) MSH6 (<1%-13%) RAD51C (10-15%) RAD51D (10-20%)	PALB2 (3-5%) PMS2 (1.3-3%)	BARD1 CDH1 CHEK2 NF1 PTEN STK11 TP53
			<i>Pas de risque:</i> NBN		2-3% ATM	

*SOURCE: NCCN Guidelines – Genetic /Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic V1.2024 – August 28, 2023

NOTE : risque cancer du sein >20-25% = indication IM en dépistage (peut varier selon les études publiées)

RÉSUMÉ DES CHANGEMENTS 2021-2023:

- 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 d'IRM s'appliquer aux porteuses < 50ans
- NBN n'est plus considéré comme augmentant le risque de cancer du sein

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 de dépistage du CMS/CHU de Québec-Université Laval 2021 et la **synthèse des lignes directrices de dépistage du cancer du sein du CMS/CHU de Québec-Université Laval 2023**.

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.

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

SYNTHÈSE - MISE À JOUR 2023

TABLEAU SYNOPTIQUE DES GÈNES DU PANEL SEINS-GYNÉCO 2023-2024

GÈNE	DÉPISTAGE SEIN	MASTECTOMIE PRÉVENTIVE	SOB PRÉVENTIVE	AUTRES CANCERS	
ATM	M ² 40 ans + IRM ² 30-35 ans	Selon HF	Selon HF	Pancréas 5-10%, prostate	
BARD1	M ² + IRM ² 40 ans	Selon HF	non	Évidence insuffisante	
BRCA1	IRM ² 25-29 ans Mammo ² 30-75 ans	À discuter	Recommandée 35-40 ans	Pancréas <5%, endomètre séreux, prostate 7-26%, Sein homme 0.2-1.2%,	
BRCA2	IRM ² 25-29 ans Mammo ² 30-75 ans	À discuter	Recommandée 40-45 ans	Pancréas 5-10%, sein homme 1.8-7.1% Prostate 19-61%, mélanome	
BRIP1	Selon HF	Selon HF	45-50 ans	Évidence insuffisante	
CDH1 (Cancer gastrique diffus héréditaire)	M ² + IRM ² 30 ans	À discuter	non	Estomac (voir NCCN)	
CHEK2	M ² 40 ans + IRM ² 30-35 ans	Selon HF	non	Côlon(voir NCCN*), prostate	
FANCC ¹	? Selon HF	?	?	?	
FANCM ¹	? Selon HF	?	?	?	
Lynch-MLH1	Selon HF	non	avec hystérectomie	Côlon, utérus, pancréas*	
Lynch-MSH6	Selon HF	non	avec hystérectomie	Côlon, utérus, pancréas*	
Lynch-PMS2	Selon HF	non	avec hystérectomie	Côlon, utérus, pancréas*	
Lynch-EPCAM	Selon HF	non	avec hystérectomie	Côlon, utérus, pancréas*	
Lynch-MSH2	Selon HF	non	avec hystérectomie	Côlon, utérus, urinaire, pancréas*	
MUTYH ¹	Selon HF	non		colorectal (voir NCCN)	
NBN ¹ risque <15%	NBN n'est plus considéré comme augmentant le risque de cancer du sein.				
NF1 (neurofibromatose)	IRM 30-50 ans (Risque cesse à 50 ans) Mammo ² 30 ans	Selon HF	non	GIST, tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques	
PALB2	M ² + IRM ² 30 ans	À discuter	Selon HF	Pancréas 2-5%, sein homme 0.9%	
POLD1 ¹	?	?	?	colorectal	
PTEN (Cowden)	IRM ² 30 ans Mammo ² 30 ans	À discuter	Hystérectomie seule à discuter sans SOB	Thyroïde, côlon, endomètre, rein	
RAD51C	RAD51C	M ² + IRM ² 40 ans	Selon HF	45-50 ans	Évidence insuffisante
RAD51D	RAD51D	M ² + IRM ² 40 ans	Selon HF	45-50 ans	Évidence insuffisante
RECQL ¹	? Selon HF	?	?	?	
STK11 (Peutz-Jeghers)	M ² + IRM ² 30 ans	À discuter	Risque CO non épithélial > 10% Pas de données HSOB	Côlon, utérus, etc., voir NCCN côlon* pancréas 11-36%	
TP53 (Li-Fraumeni)	IRM seule dès 20 ans	À discuter Éviter RAD	non	Pancréas 5 %, Côlon, estomac, cerveau, peau, ostéosarcome, sarcome, cortico-surrénalome, leucémie, 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 ¹gènes retirés du panel RQDM (CHU de Québec-Université Laval)

²IRM cesse à 69 ans en dépistage, la nécessité de poursuivre la mammographie de dépistage peut être réévaluée après 75 ans

Les personnes non porteuses de la mutation familiale identifiée

- Suivi de la population générale, sauf si:
 - antécédent personnel de cancer du sein ou de lésion à risque;
 - la mutation familiale n'explique pas l'histoire de cancer dans la famille;
 - histoire familiale pertinente de l'autre côté de la famille;
 - risque élevé selon risque calculé par un modèle tel que CanRisk.

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 par un modèle.
- 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**. Cependant, la radiothérapie n'est pas recommandée chez les porteuses de manière **homozygote** de la mutation ATM.

La seule exception est **pour les porteuses hétérozygotes 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, CDH1, PALB2, TP53, PTEN, STK11
- **Évidence insuffisante, à gérer selon histoire familiale** pour ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, NF1, RAD51C, RAD51D
- Autres cas: non indiquée
- **NOTE :** 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 (BRIP1, RAD51C, RAD51D).**
- à considérer pour PALB2
- possible selon HF pour ATM

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)