

# LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN

## CMS/CHU 2021

Centre des Maladies du sein Deschênes-Fabia  
Hôpital du Saint-Sacrement  
CHU de Québec-Université Laval  
Québec, Qc, Canada

Les médecins du Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia, assistés des équipes de génétique, de radiothérapie, de radiologie et de gynéco-oncologie du CHU de Québec-Université Laval se sont réunis pour définir les indications de référence et de test en oncogénétique ainsi que les options de dépistage et de prévention pour les personnes à risque. Cette révision a été faite en tenant compte des données probantes.

Le document qui en découle est une aide guidant la 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 coordonnée par un médecin travaillant dans une équipe multidisciplinaire prenant en charge les formes héréditaires de cancer. Le médecin de famille ou IPS traitant qui assure la prise en charge doit être informé des recommandations afin de participer au dépistage des personnes à risque et collaborer à leur suivi. Le MD/IPS doit se tenir à jour pour adapter sa pratique et le suivi de sa clientèle aux nouvelles données.

**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.

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

**Vous pouvez aussi consulter les 2 documents synthèses :**

- **Lignes directrices de génétique CMS/CHU 2021**
- **Lignes directrices dépistage cancer du sein CMS/CHU 2021**

TABLE DES MATIÈRES	PAGES
Introduction.....	1
Table des matières.....	2
Indications de référence en oncogénétique.....	3
Indications de test génétique.....	4
Tests disponibles en oncogénétiques.....	7
Choix pour le suivi des personnes à risque.....	8
Dépistage du cancer du sein.....	9
- Moyens de dépistage	
- Considérations sur le dépistage en imagerie-IRM	
Recommandations sur l'utilisation de l'IRM - MSSS 2016.....	10
- Considérations sur le dépistage en imagerie-Mammographie	
Dépistage du cancer du sein - Population générale.....	11
Dépistage du cancer du sein - Personnes à risque personnel de cancer du sein- TABLEAU.....	12
Dépistage du cancer du sein - Personnes à risque personnel de cancer du sein- Détails.....	13
- Antécédent personnel de cancer du sein	
Antécédent personnel de lésion à risque.....	14
Antécédent d'irradiation thoracique ou total body irradiation (TBI).....	14
Densité mammaire.....	15
Dépistage selon le risque familial et calcul de risque - TABLEAU.....	16
Dépistage du cancer du sein selon le risque familial - Détails.....	17
Dépistage du cancer du sein selon le calcul de risque - Détails.....	19
- Étude PERSPECTIVE I & I	
- Modèle de calcul de risque	
Dépistage du cancer du sein - Mutations génétiques à risque de cancer du sein - TABLEAU.....	20
Mutations génétiques et risque de cancer du sein et des ovaires 2021 - TABLEAU.....	21
- Résumé des changements 2021	
Dépistage et prévention du cancer du sein et des ovaires selon les mutations- détails.....	22

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

Mutations conférant un risque élevé cancer sein et ovaires	22
Mutations conférant un risque élevé cancer sein	24
Mutations conférant un risque élevé cancer ovaires	25
Mutations conférant un risque modéré cancer sein	26
Mutations d'autres gènes dont le risque et les recommandations sont à préciser	28
TABLEAU synoptique des gènes du panel sein/gynéco - Dépistage et prévention	29
Suivi des personnes non porteuses de la mutation familiale	30
Suivi des personnes présentant un variant de signification indéterminée (VUS)	30
TABLEAU DES VARIANTS	
..... 30	
Radiothérapie et mutations génétiques	31
Prévention	
..... 32	
Cancer de l'ovaire	
..... 34	
Nouveautés 2021 - Informations additionnelles	37
Nouveautés 2021 - TABLEAUX	
..... 39	
- TABLEAU comparatif de classification de risque des gènes selon 3 sources 2021	
TABLEAU Risque de Cancer du sein général et par sous-type RH 2021	40
Mutations et risques reproductifs - <i>en développement</i>	41
Rédaction	
..... 41	
Références générales	
..... 42	
Références Dre Marie Plante	46
Références sites web	
..... 47	
ANNEXES	
..... 48	

## 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.

### Critères de priorisation en oncogénétique - CMS-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 ou SOB 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.

Le service de génétique du CHUL a des critères priorisation déterminés pour chaque situation clinique.

Vous trouverez en annexe les formulaires de référence du CMS

À venir : formulaire de référence du CHUL en développement

## INDICATIONS 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

### 1- MEMBRE D'UNE FAMILLE AVEC MUTATION FAMILIALE CONNUE\* DANS BRCA OU UN AUTRE GÈNE DE SUSCEPTIBILITÉ AU CANCER, QUE LA PERSONNE SOIT ATTEINTE OU NON, HOMME OU FEMME OU TRANSGENRE

\*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 ou est décédé, les enfants peuvent être testés

### 2- PERSONNE RENCONTRANT LES CRITÈRES DE TEST IDENTIFIÉS PLUS BAS MAIS AYANT EU UN RÉSULTAT NÉGATIF AVEC UN TEST PRÉCÉDENT LIMITÉ (EX. GÈNE UNIQUE, MUTATION SPÉCIFIQUE, ANALYSE FAITE SANS DÉLÉTION /DUPLICATION) ET INTÉRESSÉE À AVOIR UN PANEL MULTIGÈNES (PMG).

### 3- PERSONNE AVEC UNE HISTOIRE PERSONNELLE DE CANCER:

#### **A. cancer du sein avec 1 des points suivants :**

- a. **Cancer du sein triple négatif (ER-, PR-, HER2-) peu importe l'âge**
  - *Cancers 2020, 12, 3140; « Interestingly, 50% of the patients carrying PVs were **diagnosed over the age of 60 years.** »*
  - *JNCI J Natl Cancer Inst (2018) 110(8) « testing criteria for TNBC patients should be expanded to include testing of all breast cancer predisposition genes **regardless of age of diagnosis or family history of cancer** »*
- b. **Cancer du sein chez l'homme à n'importe quel âge**
  - *NCCN et ASCO 2020: Genetic counseling and germline genetic testing of cancer predisposition genes should be offered to all men with breast cancer.*
- c. **Cancer du sein ≤ 45 ans**
- d. **Cancer du sein 45-50 ans avec 1 des points suivants :**
  - un autre cancer primaire du sein à n'importe quel âge
  - ≥ 1 proche parent<sup>3</sup> avec un cancer du sein, ovaire, pancréas ou prostate à n'importe quel âge
  - une histoire familiale inconnue ou limitée.
- e. **Cancer du sein à n'importe quel âge et 1 des points suivants**
  - Ascendance juive Ashkénaze
  - ≥1 proche parent<sup>3</sup> avec un cancer du sein ≤50 ans
  - *une histoire familiale inconnue ou limitée peut être considérée*
  - ≥1 proche parent<sup>3</sup> avec
    - un cancer de l'ovaire à n'importe quel âge (inclure cancer des trompes, cancer du péritoine)
    - *\*cancer du pancréas ou*
    - *\*cancer de la prostate métastatique, intracanalair/cribriforme ou groupe haut risque (voir NCCN guidelines for Prostate Cancer)*

- $\geq 3$  diagnostics de cancer du sein au total incluant la patiente et proches parents (1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> degré du même côté de la famille)

\* **NOTE** : NCCN suggère de considérer le test aussi pour ces 3 derniers points, une priorisation (ex. nombre de cas dans la famille 1<sup>er</sup>-2<sup>e</sup> degré, âge au diagnostic, types de cancer) doit être faite dans le contexte actuel de ressources limitées.

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

**B. Cancer épithélial de l'ovaire**<sup>1</sup> (incluant les trompes et le péritoine) peu importe l'âge

*non-mucineux avec BRCA, mucineux et non-mucineux avec Lynch, certains cancers non épithéliaux peuvent être associés avec des syndromes plus rares*

**C. cancer exocrine du pancréas**<sup>2</sup> peu importe l'âge

**D. cancer de la prostate**<sup>2</sup> 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:
  - ascendance juive ashkenaze
  - $\geq 1$  proche parent<sup>3</sup> avec cancer du sein  $\leq 50$  ans ou cancer ovaire, pancréas, prostate métastatique ou intracanalair/criforme à n'importe quel âge
  - $\geq 2$  proches parents<sup>3</sup> avec cancer sein ou prostate (tout grade) à n'importe quel âge

**NOTE** : Une priorisation doit être faite dans le contexte actuel de ressources limitées

**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**<sup>2</sup>: 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

**NOTES:**

<sup>1</sup> les personnes traitées pour cancer de l'ovaire et des trompes au CHU sont testées par leur médecin de l'équipe de gynéco-oncologie à HDQ

<sup>2</sup> les personnes atteintes de syndromes ou de cancer autres que sein (ex. pancréas, prostate ...) doivent être référées en génétique au CHUL

Les personnes atteintes de cancer du sein sont habituellement référées au CMS mais peuvent aussi être référées en génétique au CHUL.

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

**4- HISTOIRE FAMILIALE DE CANCER**

A. Personne **atteinte ou non\*** avec un parent de 1<sup>e</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>e</sup> degré seulement, pour les cas de cancer du pancréas ou de la prostate, en l'absence d'une histoire familiale additionnelle

B. 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).

### C. 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.*

### 5- AUTRES CONSIDÉRATIONS POUR TEST

#### CONSIDÉRATIONS POSSIBLES DE TEST

- Plusieurs cancers primaires du sein, le 1<sup>e</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.

#### 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

#### 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.



## 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

**NOTE :** Des changements sont à venir concernant les tests disponibles avec le rapatriement des tests au Québec dans un avenir rapproché conformément aux travaux du Réseau québécois de diagnostic moléculaire ou RQDM, appuyés par l'INESSS.

## CHOIX POUR LE SUIVI DES PERSONNES À RISQUE

### QUELS SONT LES CHOIX DE SUIVI

#### 1. 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 :

##### *Références:*

1.« Variation in projected absolute lifetime risk of breast cancer associated with classical risk factors was greater for women with higher genetic risk (PRS313 and family history), and on average 17.5% higher in the highest vs lowest deciles of genetic risk. These findings have implications for risk prevention for women at increased risk of breast cancer.» *J Natl Cancer Inst* 2020 May 2, Combined associations of a polygenic risk score and classical risk factors with breast cancer risk  
2.In this cohort study of data on women in the UK Biobank, a healthier lifestyle with more exercise, healthy weight, low alcohol intake, no oral contraceptive use, and no or limited hormonal replacement therapy use appeared to be associated with a reduced level of risk for BC, even if the women were at higher genetic risk for BC. *JAMA Network Open*. 2020;3(4):e203760. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3760

#### 2. Le dépistage

- Dépistage du cancer du sein, voir p. 11-20
- Dépistage du cancer de l'ovaire, voir p.34-36

#### 3. La prévention : voir p.32- 33 pour le sein et p.34-36 pour l'ovaire

### 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

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- 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 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
- **SUIVRE LES MISES À JOUR DES RECOMMANDATIONS**

### DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN

#### A. MOYENS DE DÉPISTAGE

- Examen clinique des seins (ECS)  
recommandé par les experts internationaux pour les femmes à risque  
déroulement de l'ECS et vidéo sur l'ECS disponibles :  
<http://www.depistagesein.ca/examen-clinique-du-sein/>
- Vigilance aux signes de cancer :  
à discuter avec toutes les personnes femmes et hommes  
outils disponibles :  
<http://www.depistagesein.ca/etre-attentive-a-ses-seins/>  
<http://www.depistagesein.ca/nodule-douleur-ecoulement-changement-de-la-peau/>
- Mammographie et tomosynthèse à considérer (experts NCCN) - voir B. Considérations sur le dépistage par mammographie  
*Tomosynthesis can decrease call back rates and improve cancer detection but has not been sufficiently studied to determine if it improves disease-specific mortality- NCCN 2021*
- IRM mammaire- voir B. Considérations sur le dépistage par IRM
- Échographie  
**n'est pas reconnue comme un examen de dépistage**, mais peut être nécessaire, en complément d'anomalies cliniques ou d'anomalies à l'imagerie  
peut être utilisée avec la mammographie en cas de contre-indication à l'IRM

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.

**IMPORTANT : Le plan de suivi doit être adapté aux nouvelles connaissances, à l'état de santé de la personne et à son désir de le poursuivre**

#### B. CONSIDÉRATIONS SUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN EN IMAGERIE

##### 1- 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 :
  - **au Québec entre 20-25%**

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- l'âge pour débiter et terminer l'IRM de dépistage varie selon le gène impliqué, les pays, et les organismes internationaux :
  - **au Québec pas avant 25 ans (sauf Li-Fraumeni) et pas après 69 ans en dépistage**
- à faire si possible entre le jour 7 et 14 du cycle menstruel, afin d'éviter le rehaussement glandulaire de fond
- reporter pendant la grossesse (le gadolinium traverse le placenta et cause de la toxicité au fœtus) et l'allaitement (délai de 2 à 3 mois après) et ne pas remplacer par l'échographie pendant cette période. L'échographie peut être utilisée en présence de signes cliniques
- Pas indiquée chez les hommes
- Pas de données chez les transgenres
- L'échographie peut être utilisée avec la mammographie en cas de contre-indication à l'IRM
- Le dépistage par IRM demeure recommandé tout de même par tous les organismes internationaux malgré la possibilité des dépôts de gadolinium au cerveau, surtout chez les jeunes patients. Ce phénomène serait moindre avec l'utilisation de produits de contraste macrocycliques utilisés maintenant\*.

*\*NCCN 2021: In high-risk settings based on current evidence and considering the FDA safety announcement<sup>1</sup> (gadolinium-based contrast agents) we continue to recommend annual MRI in select populations after shared decision-making.<sup>1</sup> FDA Drug Safety Communication: FDA identifies no harmful effects to date with brain retention of gadolinium-based contrast agents for MRIs; review to continue*

*«only linear GBCAs have been associated with gadolinium deposition visualized on MRI.» Ochsner Journal -Volume 19, Number 1, Spring 2019*

*J AM Coll Radiol- 2020 Apr;17(4):546-550, Gadolinium DepositionDisease: A New Risk Management Threat, H Benjamin Harvey and al*

### 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

#### 2- DÉPISTAGE PAR MAMMOGRAPHIE

- jamais avant 30 ans
- **pas** chez les porteuses de mutation TP53
- reporter pendant la grossesse et l'allaitement (délai de 2 à 3 mois après) en dépistage, peut être utilisée après l'échographie si signes cliniques
- réévaluer après 75 ans selon espérance de vie, état de santé et désir de la femme

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- consensus international pour les femmes à risque de 40 ans et plus
- variation selon les pays concernant :
  - l'utilisation de la mammographie chez les 30-40 ans si IRM faite,
  - l'intervalle du dépistage après 50 ans,
  - l'âge d'arrêt du dépistage.
- Données limitées chez les hommes et les transgenres
- La tomosynthèse peut être envisagée chez les femmes à risque (recommandations d'experts NCCN) mais pas de lignes directrices claires.

*Tomosynthesis can decrease call back rates and improve cancer detection but has not been sufficiently studied to determine if it improves disease-specific mortality. NCCN 2021*

### C. GÉNÉRALITÉS

Le risque de cancer du sein est influencé par divers facteurs. En plus des mutations génétiques, l'histoire familiale, la densité mammaire, les habitudes de vie et d'autres facteurs génétiques comme le score de risque polygénique ou PRS ont un impact sur le niveau de risque.

Le meilleur calcul de risque doit intégrer tous ces facteurs dans un modèle de calcul de risque qui inclut tous les facteurs dont l'impact sur le risque est connu et fiable (ex. CanRisk [www.canrisk.org](http://www.canrisk.org) )

Actuellement le score de risque polygénique ou PRS n'est disponible qu'en recherche dans le cadre du projet PERSPECTIVE [www.etudeperspective.ca](http://www.etudeperspective.ca)

Les patients avec une mutation prouvée ou un risque calculé ont reçu un plan de dépistage et des recommandations de prévention ont été discutées, le cas échéant.

Même si aucune mutation n'explique une histoire familiale, un risque associé à cette histoire demeure et peut modifier le suivi habituel recommandé .

**Lors du suivi, le plan doit être adapté aux nouvelles connaissances, à l'état de santé de la personne et à son désir de le poursuivre.**

### DÉPISTAGE POPULATION GÉNÉRALE

DÉPISTAGE POPULATION GÉNÉRALE SANS FACTEUR DE RISQUE		
FEMMES	HOMMES	TRANSGENRES <sup>2</sup>
De 50 à 74 ans <sup>1</sup> MAMMO aux 2 ans  PQDCS 50-69 ans Ordonnance 70-74 ans	NON	De 50 à 74 ans MAMMO aux 2 ans si : - homme trans <sup>2</sup> avec seins - femme trans <sup>2</sup> avec hormonothérapie > 5 ans
Avant 50 ans Pas recommandé sans facteur de risque	NON	Avant 50 ans Pas recommandé sans facteur de risque

<sup>1</sup> Pour plus d'infos voir les dernières recommandations canadiennes sur le dépistage publiées en décembre 2018 par le GECSSP :

[Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs | Cancer du sein \(mise à jour\) \(2018\) \(canadiantaskforce.ca\)](http://canadiantaskforce.ca)

<sup>2</sup>TRANSGENRES :

<sup>2</sup>HOMME TRANS (FEMME À LA NAISSANCE)

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- La chirurgie mammaire n'est pas toujours faite et peut être incomplète le plus souvent, équivalent à une réduction mammaire plus qu'à une mastectomie totale. Ainsi, de façon générale **le dépistage est recommandé comme pour une femme.**

### <sup>2</sup>FEMME TRANS (HOMME À LA NAISSANCE)

- Le risque de cancer du sein augmente rapidement avec la prise d'hormones. **Le dépistage est recommandé avec une prise d'hormones de 5 ans** (ou moins si d'autres facteurs de risque sont présents).

**Vous pouvez aussi consulter les 2 documents synthèses :**

- Lignes directrices de génétique CMS/CHU 2021
- Lignes directrices dépistage cancer du sein CMS/CHU 2021

### DÉPISTAGE PERSONNES À RISQUE

A. DÉPISTAGE SELON RISQUE PERSONNEL DE CANCER DU SEIN			
ANTÉCÉDENTS	FEMMES	HOMMES	TRANSGENRES <sup>3</sup>
<b>Cancer sein/ovaire</b>	ECS+MAMMO ANNUEL <sup>1-2</sup>	ECS ANNUEL +MAMMO ipsilat +MAMMO controlat si mutation	ECS ANNUEL +MAMMO si : - homme trans <sup>3</sup> avec seins - femme trans <sup>3</sup> avec hormonothérapie > 5 ans
<b>Lésions à risque (HCA- NL)</b>	ECS+MAMMO ANNUEL <sup>1-2</sup>	PAS DE DONNÉES	PAS DE DONNÉES MAIS DÉPISTAGE SELON <sup>3</sup>

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

<b>Irradiation thoracique ou total body irradiation (TBI) avant 30 ans</b>  <i>À considérer dans certains cas de radiothérapie de l'abdomen supérieur en jeune âge</i>	8 ANS APRÈS RAD ECS ANNUEL +IRM, mais pas avant 25 ans +MAMMO <sup>2</sup> mais pas avant 30 ans	PAS DE DONNÉES	PAS DE DONNÉES
<b>Densité mammaire</b>	DÉPISTAGE HABITUEL si seul facteur de risque <sup>1-2</sup>	PAS DE DONNÉES	PAS DE DONNÉES

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

<sup>1</sup>IRM seulement si mutation génétique ou calcul de risque > 20-25 %

<sup>2</sup>Certains experts considèrent la possibilité de l'utilisation de la tomosynthèse chez les femmes à risque

### <sup>3</sup>TRANSGENRES :

#### <sup>3</sup>HOMME TRANS (FEMME À LA NAISSANCE)

- La chirurgie mammaire n'est pas toujours faite et peut être incomplète le plus souvent, équivalent à une réduction mammaire plus qu'à une mastectomie totale. Ainsi, de façon générale **le dépistage est recommandé comme pour une femme.**

#### <sup>3</sup>FEMME TRANS (HOMME À LA NAISSANCE)

- Le risque de cancer du sein augmente rapidement avec la prise d'hormones. **Le dépistage est recommandé avec une prise d'hormones de 5 ans** (ou moins si d'autres facteurs de risque sont présents).

## A. DÉPISTAGE SELON RISQUE PERSONNEL DE CANCER DU SEIN - DÉTAILS

### 1- Antécédent personnel de cancer du sein

#### a. Les femmes ayant une histoire personnelle de cancer du sein (ou ovaire)

- ECS annuel
- Une mammographie annuelle / *tomosynthèse à considérer*
- IRM seulement si indiquée (ex. mutation BRCA, calcul de risque le justifiant)
- pas d'imagerie pour un sein reconstruit.

JNCI J Natl Cancer Inst (2020) 112(4): djz131 Annual vs Biennial Screening: Diagnostic Accuracy Among Concurrent Cohorts Within the Ontario Breast Screening Program, Anna M. Chiarelli and al.  
 «Our study found **annual screening to be effective for women (50-74 ans) with a first-degree relative of breast and/or ovarian cancer or personal history of ovarian cancer.** Compared with biennial screening, **annual screening**

improved detection for women with a family or personal history of breast and/or ovarian cancer, supporting screening that is more frequent»

b. **Les hommes** ayant une histoire personnelle de cancer du sein :

*Pas de données probantes (études sur petits nombres de cas) et recommandations controversées*

- ECS
- Pas d'IRM
- Mammographie – données limitées :
  - possibilité de mammographie annuelle du côté opéré si mastectomie segmentaire
  - et mammographie controlatérale aussi si porteur de mutation

**RÉFÉRENCES :**

**1.ASCO 2020-** *ipsilateral annual mammogram should be offered to men with a history of breast cancer treated with lumpectomy regardless of genetic predisposition;*

*contralateral annual mammogram may be offered to men with a history of breast cancer and a genetic predisposing mutation.*

**2.NCCN 2021- Breast Cancer-** *limited data to support screening*

**3.Clinical Breast Cancer February 2021 e74-e79-** « *Mammography may be effective in screening men at high risk, especially those with multiple risk factors. **Clinical breast examination is the current standard of care** according to existing guidelines, and mammography remains controversial.»*

**4.** «*There are only **limited data** to support screening for breast cancer in men.*» Gao Y, et al **Radiology** 2019;293:282-291.

c. **Les personnes transgenres** \*ayant une histoire personnelle de cancer du sein

- ECS
- Pas d'IRM
- Mammographie – données limitées, mais il est possible de faire :
  - Mammographie annuelle
    - pour homme trans\* ayant toujours ses seins (n'ayant pas eu de mastectomie totale oncologique mais seulement plastie : réduction mammaire ou «top surgery»)
    - pour femme trans\* recevant hormonothérapie

\* **DÉFINITION DES TRANSGENRES:** Individuals assigned **male sex at birth** who desire to live as female (**transgender women**, male to female, MTF) or assigned **female sex at birth** who desire to live as male (**transgender men**, female to male, FTM) Curr Radiol Rep (2018) 6:1

**RÉFÉRENCES:**

**1.** *screening with mammography for trans men without chest reconstruction. This is not surprising, as trans men without chest reconstruction and without CSH exposure likely have the same risk for breast cancer as most cisgender women. There was also agreement that CSH exposure should be considered when determining breast screening eligibility for trans women. CMAJ OPEN, 7(3)*

**2.** «*Despite the limited evidence, the argument can be made that **screening should be made available to trans people who meet program eligibility requirements** in the same way that it is available to cisgender women.* » **Breast cancer risk and breast screening for trans people: an integration of 3 systematic reviews**, Olivia Meggetto MSc and al, 2019, CMAJ OPEN, 7(3) E598-E609

**3.** *An increased risk of breast cancer was observed in trans women (male sex assigned at birth, female gender identity) compared with cisgender men and a lower risk in trans men (female sex assigned at birth, male gender identity) compared with cisgender women. A striking finding was that in trans women the risk of breast cancer increased in a relatively short time. The absolute risk of breast cancer in transgender people remains low, and therefore **following breast cancer screening guidelines for cisgender people** seems sufficient for transgender people using hormone treatment. BMJ 2019;365:l1652*

**4.** *It is important to consider that **transgender patients' cancer screening needs will vary by "what stage of their transition"** they are in as initiation of gender-affirming hormone therapy (GAHT), non-genital gender affirming surgery (GAS), genital GAS, and surgical removal of some or all of their reproductive organs may affect cancer risk. WPATH Standards of care version 7 states, "In the absence of large-scale prospective studies, **providers are unlikely to have enough evidence to determine the***



*appropriate type and frequency of screening...Patients may find cancer screening gender affirming, or both physically and emotionally painful” Transl Androl Urol 2020;9(6):2771-2785*

## 2- Antécédent personnel de lésion à risque

- a. 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)
  - ECS
  - Une mammographie annuelle /tomosynthèse à considérer
  - IRM si indiquée (par exemple, porteuse BRCA ou risque > 20-25%)
- b. Les hommes 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)
  - Lésion rare chez l’homme, pas de données
- c. Les hommes et les personnes transgenres 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)
  - Pas de données, suivre les recommandations pour personnes trans
  - ECS
  - Dépistage annuel par mammographie possible pour
    - Homme trans n’ayant pas eu de mastectomie complète (seulement « top surgery »)
    - Femme trans avec prise d’hormones depuis 5 ans ou selon évaluation clinique

## 3- Antécédent d’irradiation thoracique ou total body irradiation (TBI) avant 30 ans

- Les femmes **ayant subi une irradiation thoracique ou TBI** (total body irradiation) entre l’âge de 10 et 30 ans
  - une IRM mammaire bilatérale annuelle, débutant à l’âge de 25 ans ou  $\geq 8$  ans de la radiothérapie, ce qui arrivera le plus tard et
  - une mammographie bilatérale annuelle/ tomosynthèse à considérer, débutant à l’âge de 30 ans ou  $\geq 8$  ans de la radiothérapie, ce qui arrivera le plus tard.
  - La surveillance est recommandée jusqu’à au moins l’âge de 60 ans.

### Informations additionnelles sur la clientèle visée:

- Les femmes ayant eu un cancer dans l’enfance, l’adolescence ou comme jeune adulte (0-30 ans), dont le traitement incluait une radiothérapie de  $\geq 10$  Gy au thorax (médiastin, poumon, aisselle ou Total Body Irradiation (TBI)),
- Pour les patientes ayant eu une radiothérapie de l’abdomen supérieur en jeune âge, incluant en partie le tissu mammaire, une discussion par rapport aux bénéfices et aux risques de la surveillance devrait avoir lieu pour que la patiente puisse prendre une décision éclairée tout en tenant compte de ses facteurs de risque additionnels.

### RÉFÉRENCES :

1. *Ann Intern Med.* 2020;173:331-341. doi:10.7326/M19-3481

2. *NCCN Recommend Annual MRI and mammography Screening (Based on Expert Consensus Opinion): Radiation to chest between ages 10 and 30 years:*

## 4- Densité mammaire

Les femmes avec **densité élevée**.

- Dépistage habituel par mammographie/tomosynthèse à *considérer*<sup>1</sup> si c’est le seul facteur de risque
- ECS, bon complément pour les seins denses

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- Les lignes directrices européennes - ECIBC's Guidelines Development Group (GDG) recommandent l'utilisation de la tomosynthèse ou de la mammographie digitale pour les femmes avec densité élevée, mais ne recommandent pas l'utilisation automatique d'examen additionnels comme l'échographie ou l'IRM.<sup>2</sup>
- Possibilité de considérer mammographie annuelle si densité > 75% (comme en Ontario)<sup>3</sup>
- Possibilité de discuter des avantages et inconvénients de l'ajout possible d'échographie dans certains cas (opinion d'experts-NCCN)<sup>4</sup> - pas de données probantes

### RÉFÉRENCES :

<sup>1</sup>«women aged 40 to 79 years with heterogeneously dense breasts and women aged 50 to 79 years with scattered fibroglandular density may benefit most from DBT (tomosynthesis), with both lower recall rates and higher cancer detection rates. » JAMA Network Open. 2020;3(7): e2011792.

<sup>2</sup><https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/dense-breast>

<sup>3</sup>The Ontario Breast Screening Program recommends **annual mammography** to women age 50–74 years at increased risk because of family history of breast or ovarian cancer or personal history of ovarian cancer or **mammographic density 75% or greater**. « For women with mammographic density 75% or greater, annual screening with digital mammography was effective for detection of breast cancers (similar sensitivity) compared to women screened biennially. However, they had **a slight increase in false-positive screens** (lower specificity) and greater risk of nonmalignant biopsies. » JNCI J Natl Cancer Inst (2020) 112(4): djz131

<sup>4</sup>**NCCN** For women with mammographically dense breast tissue (heterogeneously or extremely dense breast tissue), recommend counseling on the risks and benefits of supplemental screening. Dense breasts limit the sensitivity of mammography. Mammographically dense breast tissue is associated with an increased risk for breast cancer. Handheld or automated ultrasound can increase cancer detection rates in women with dense breast tissue, but may increase recall and increase benign breast biopsies.

INFORMATIONS ADDITIONNELLES: Études en cours sur l'ajout de l'IRM pour densité > 75%, sans recommandation en dehors des études- Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection in Women With Dense Breasts, Christopher E. Comstock, MD and al, JAMA February 25, 2020 Volume 323, Number 8

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

B. DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN SELON LE RISQUE FAMILIAL ET LE CALCUL DE RISQUE			
<b>HISTOIRE FAMILIALE SANS MUTATION</b>  <b>Recommandations générales</b>  <i>Voir aussi « Dépistage adapté selon le nombre et le type de cas dans la famille » (dans le tableau plus bas)</i>	<b>FEMMES</b>  <b>EC5+Mammo<sup>1-2</sup> annuellement</b> À 40 ans si CS 1 <sup>er</sup> degré < 50ans ou 5-10 ans + tôt que plus jeune cas si 2 CS 1 <sup>er</sup> /2 <sup>e</sup> degré, mais pas avant 30 ans  <b>NOTE : L'échographie n'est pas un examen de dépistage</b>	<b>HOMMES</b>  Données limitées Pas de recommandation	<b>TRANSGENRES<sup>3</sup></b>  Données limitées <b>Mammo annuelle à considérer pour</b> - hommes transgenre <sup>3</sup> avec seins et - femmes transgenres <sup>3</sup> sous hormonothérapie
	<b>FEMMES</b>  <b>RISQUE POPULATION GÉNÉRALE</b>  <b>PQDCS si</b> 1 CS 1 <sup>er</sup> -2 <sup>e</sup> degré > 50 ANS  2 CS 1 <sup>er</sup> -2 <sup>e</sup> degré > 50ANS, mais 1 de chaque côté de la famille  1 CS 2 <sup>e</sup> degré peu importe l'âge	<b>FEMMES</b>  <b>RISQUE MODÉRÉ</b>  <b>Mammo annuelle si</b> 1-2 CS 1 <sup>er</sup> degré < 50 ans sans facteur de risque élevé  2 cas ou+ 1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>e</sup> degré du même côté de la famille avec CS ou CO sans facteur de risque élevé	<b>FEMMES</b>  <b>RISQUE ÉLEVÉ</b>  <b>Mammo+IRM annuels si</b> 3 ou + CS/CO 1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>e</sup> degré du même côté de la famille  2 ou + CS/CO 1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>e</sup> degré et facteurs de risque élevé : - CS bilatéral - Diagnostic < 40 ans - CS+CO chez même personne - CS chez l'homme
<b>CALCUL DE RISQUE</b>	<b>RISQUE POPULATION GÉNÉRALE</b>	<b>RISQUE MODÉRÉ</b>	<b>RISQUE ÉLEVÉ</b>
Étude PERSPECTIVE I & I Score de risque polygénique (PRS) et densité mammaire inclus dans le calcul de risque <a href="http://www.etudeperspective.ca">www.etudeperspective.ca</a>	Près de population générale Risque < 15%  Mammo PQDCS	Risque intermédiaire 15-25%  Mammo aux 1-2-ans dès 40 ans Mammo annuelle si densité > 75% + écho à considérer	Risque élevé > 25 %  Mammo annuelle dès 40 ans IRM annuelle 40-69 ans
<b>RISQUE CALCULÉ PAR MODÈLE</b>			<b>IRM indiquée si risque &gt; 20-25% + mammo<sup>2</sup></b> IRM en dépistage cesse à 69 ans au Québec

<sup>1</sup>IRM seulement si mutation génétique ou calcul de risque > 20-25 %

<sup>2</sup>Certains experts considèrent la possibilité de l'utilisation de la tomosynthèse chez les femmes à risque

<sup>3</sup>TRANSGENRES :

<sup>3</sup>**HOMME TRANS (FEMME À LA NAISSANCE)**

- la chirurgie mammaire n'est pas toujours faite et peut être incomplète le plus souvent, équivalent à une réduction mammaire plus qu'à une mastectomie totale. Ainsi, de façon générale **le dépistage est recommandé comme pour une femme.**

<sup>3</sup>**FEMME TRANS (HOMME À LA NAISSANCE)**

- le risque de cancer du sein augmente rapidement avec la prise d'hormones. **Le dépistage est recommandé avec une prise d'hormones de 5 ans (ou moins si d'autres facteurs de risque sont présents).**

## B. DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN SELON LE RISQUE FAMILIAL - DÉTAILS

### 1- Les personnes ayant un risque familial :

#### a. 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.

Il est efficace chez les femmes ayant un apparenté de 1<sup>e</sup> degré avec cancer du sein ou de l'ovaire<sup>1</sup>. Si disponible, le calcul de risque peut mieux préciser le suivi.

Le dépistage par mammographie est généralement annuel et ne débute jamais avant 30 ans. Il est offert le plus souvent à compter de 40 ans ou 5 à 10 ans plus tôt que l'âge du cancer le plus précoce dans la famille (pas avant 30 ans).

Il est offert aux femmes ayant un apparenté de 1<sup>e</sup> degré ayant fait un cancer du sein avant 50 ans ou 2 apparentés de 1<sup>e</sup>/2<sup>e</sup> degré du même côté de la famille ayant fait un cancer du sein ou de l'ovaire.

Dans certains cas le dépistage habituel aux 2 ans peut être considéré.

*Voir le point d. plus bas pour une approche plus détaillée sur le suivi selon l'importance de l'histoire familiale*

#### **RÉFÉRENCES:**

*1 JNCI J Natl Cancer Inst (2020) 112(4): djz131 Annual vs Biennial Screening: Diagnostic Accuracy Among Concurrent Cohorts Within the Ontario Breast Screening Program, Anna M. Chiarelli and al, «Our study found annual screening to be effective for women with a first-degree relative of breast and/or ovarian cancer »*

#### b. Les hommes avec une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire sans mutation familiale identifiée

- Données limitées chez les hommes
- Pas de recommandation

#### **RÉFÉRENCES:**

*In our cohort, screening mammography yielded a cancer detection rate of 4.9 cancers/1000 examinations which is like the detection rate of screening mammography in a population of women at average risk, indicating that screening mammography is of value in male patients at high risk for breast cancer. Methods: In this HIPAA-compliant institutional review board-approved single-institution study, mammography records and clinical data of 827 male patients who underwent digital mammography from September 2011–July 2018 were analyzed via the electronic medical record. 664 of these men presented with masses, pain, or nipple discharge and were excluded from this study. **The remaining 163 asymptomatic men with familial and/or personal history of breast cancer or with a known mutation in BRCA- Breast Cancer Res Treat. 2019 October***

#### c. Les personnes transgenres avec une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire sans mutation familiale identifiée

- Données limitées chez les transgenres
- **Mammographie annuelle à considérer pour**
  - hommes transgenre<sup>3</sup> avec seins et
  - femmes transgenres<sup>3</sup> sous hormonothérapie

**RÉFÉRENCES:**

*Transl Androl Urol* 2020;9(6):2771-2785 : **Transmasculine** patients who have not undergone bilateral mastectomy or who have only undergone breast reduction **should follow screening guidelines for cis-females**. There is currently **no reliable evidence to guide the screening of transmasculine patients after**

**mastectomy** ..... for **transfeminine patients'** mammograms are recommended every two years in patients over 50 and who have 5–10 years of GAHT treatments. All screening should be based on shared decision making, and patients and providers may want to start screening at **an earlier age or shorter number of years of hormone exposure in patients with a significant family history**.

Mc Namara, MC and all. *Best Practices in LGBT care. Guide for primary care physicians. Cleve Clin J Med*, 2016, Jul;83 (7) 531-41 Review

Christel J M de Blok et al. *Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands; BMJ* 2019;365:l1652

**d. Suivi adapté selon l'importance de l'histoire familiale d'après une étude australienne**

- 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 : Mammographie 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 : Mammographie 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.

*Référence : 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.*

## 2- DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN SELON LE CALCUL DE RISQUE - DÉTAILS

- a. **Étude PERSPECTIVE Intégration & Implantation (I & I)**  
incluant le PRS et la densité dans le calcul de risque\*  
*Le risque à 10 ans est utilisé dans l'étude*

Trois catégories de risque sont déterminées :

- Risque **près de la population générale** (correspondant à risque à vie <15%):
  - PQDCS; mammographie aux 2 ans pour les femmes de 50-69 ans;
  - Examen clinique des seins possible chaque 1-2 ans.
- Risque **intermédiaire** (correspondant à risque à vie de 15-25%):
  - 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
- Risque **élevé** (correspondant à risque à vie >25 %):
  - Mammographie annuelle dès 40 ans
  - Considérer la résonance magnétique de 40 à 69 ans
  - Examen clinique des seins;

\***PERSPECTIVE I & I** inclut le score de risque polygénique ou PRS dans le calcul fait avec CanRisk [www.canrisk.org](http://www.canrisk.org)

PERSPECTIVE I & I utilise le risque adapté à l'âge et non le risque résiduel.

Pour plus d'information, consulter [www.etudeperspective.ca](http://www.etudeperspective.ca)

b. **Risque calculé par un modèle de calcul de risque**

Le risque de cancer du sein est influencé par d'autres facteurs en plus des mutations génétiques dont l'histoire familiale, la densité mammaire, les habitudes de vie et d'autres facteurs génétiques comme le PRS. Le meilleur calcul de risque doit intégrer tous ces facteurs dans un modèle de calcul de risque qui inclut tous ceux dont l'impact sur le risque est connu et fiable (ex. CanRisk [www.canrisk.org](http://www.canrisk.org)).

**L'indication de l'IRM en dépistage au Québec est pour les femmes ayant un risque à vie de 20-25 %.**

- Le consensus au Canada tend maintenant plutôt vers 25%.
- Le risque calculé à 5 ou 10 ans peut être utilisé aussi.
- Au Québec, l'utilisation de l'IRM en dépistage cesse à 69 ans.

*Références :*

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- o *Genetics in Medicine (2019) 21:1708–1718*
- o *Lancet Oncol. 2019 Apr;20(4):504-517*

### DÉPISTAGE PERSONNES À RISQUE

C. DÉPISTAGE CANCER DU SEIN- MUTATIONS GÉNÉTIQUES À RISQUE CANCER SEIN <sup>1,2</sup>			
GÈNES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN	FEMMES	HOMME	TRANSGENRES
	IRM ET MAMMO	MAMMO	MAMMO
RISQUE ÉLEVÉ <sup>3</sup>			
<b>BRCA1</b>	IRM 25 à 69 ans Mammographie 30 à 75 ans	Mammo possible À 50 ans si gynécomastie + HF cancer sein chez homme	Mammo possible si - homme trans avec seins - femme trans sous hormones
<b>BRCA2</b>	IRM 25 à 69 ans Mammographie 30 à 75 ans	Mammo possible à 50 ans si gynécomastie + HF cancer sein chez homme	Mammo possible si - homme trans avec seins - femme trans sous hormones
<b>PALB2</b>	IRM 30 à 69 ans Mammo 30 à 75 ans	Pas de données	Idem BRCA ?
SYNDROMES			
<b>STK11</b>	IRM 20 à 69 ans Mammographie 25-30 à 75 ans	Pas de données	Pas de données
<b>TP53</b>	IRM 20 à 69/75 ans seule <b>SANS</b> mammographie	Pas de données	Pas de données
<b>PTEN</b>	IRM 30 à 69 ans Mammographie 30-35 à 75 ans	Pas de données	Pas de données
<b>CDH1</b>	Mammographie dès 30 ans IRM à considérer dès 30 ans	Pas de données	Pas de données
RISQUE MODÉRÉ			
<b>ATM</b>	À considérer à 40 ans	Pas de données	Pas de données
<b>BARD1</b>	À considérer à 40 ans	Pas de données	Pas de données
<b>CHEK2</b>	À considérer à 40 ans	Pas de données	Pas de données
<b>NF1</b> (avec atteinte clinique Neurofibromatose)	IRM+M À 35 ans jusqu'à 50 ans Mammographie seule après 50 ans	Pas de données	
<b>RAD 51 C</b>	Selon HF	Pas de données	Pas de données
<b>RAD 51 D</b>	Selon HF	Pas de données	Pas de données

*HF= Histoire Familiale*

<sup>1</sup> Examen clinique des seins (ECS) est recommandé par les experts internationaux pour les femmes à risque.

<sup>2</sup> Certains experts considèrent la possibilité de l'utilisation de la tomosynthèse chez les femmes à risque.

<sup>3</sup> 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.

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



## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

**Gènes de risque élevé : BRCA1, BRCA2, PALB2**

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

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

Pour les autres mutations génétiques, le dépistage est généralement adapté à l'histoire familiale ou au calcul de risque. **Vous trouverez les détails pour le dépistage et la prévention adaptés aux diverses mutations dans les pages suivantes.**

**Vous pouvez aussi consulter les 2 documents synthèses :**

- Lignes directrices de génétique CMS/CHU 2021
- Lignes directrices dépistage cancer du sein CMS/CHU 2021

### MUTATIONS GÉNÉTIQUES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN ET DES OVAIRES

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 ?)		<i>à préciser</i> 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;
- **ATM, CHEK2, RAD51C, RAD51D et BARD1** sont considérés à risque modéré de cancer du sein;
- **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** a maintenant un niveau de risque moins clair et les recommandations de suivi doivent se baser uniquement sur l'histoire familiale.
- **FANCM** s'ajoute à la catégorie de risque à préciser
- **STK11** inclus dans le panel utilisé au CHU depuis mars 2021.



## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

L'histoire familiale modifie le risque à la hausse peu importe le gène où la mutation est observée, pouvant même changer le niveau de risque, de modéré à élevé par exemple.

### SUIVI SELON LE NIVEAU DE RISQUE DES GÈNES DU PANEL

Vous trouverez les détails **des recommandations pour les personnes présentant des mutations génétiques** dans les pages qui suivent.

**Les recommandations de dépistage s'appliquent aussi à leurs apparentés 1<sup>er</sup> degré non testés**

Les patients avec une mutation prouvée ou un risque calculé devraient avoir discuté d'un plan de dépistage avec un intervenant dédié. Néanmoins, les grandes lignes ci-bas peuvent être suivies. Il est important de se garder à jour pour effectuer le meilleur suivi.

### DÉPISTAGE ET PRÉVENTION SEIN – OVAIRE SELON LES MUTATIONS GÉNÉTIQUES - DÉTAILS

MUTATIONS CONFÉRANT RISQUE ÉLEVÉ SEIN <u>ET</u> OVAIRE					
GÈNES	FEMME	MASTECTOMIE PRÉVENTIVE	SOB	HOMME	TRANSGENRES
	IRM ET MAMMO			MAMMO	MAMMO
<b>BRCA1</b>	IRM 25 à 69 ans Mammo 30 à 75 ans	À ENVISAGER	35-40 ans	mammo possible à 50 ans si gynécomastie+ HF homme	mammo possible si -homme trans avec seins -femme trans sous hormones
<b>BRCA2</b>	IRM 25 à 69 ans Mammo 30 à 75 ans	À ENVISAGER	40-45 ans	mammo possible à 50 ans si gynécomastie+ HF homme	mammo possible si -homme trans avec seins -femme trans sous hormones
<b>PALB2</b>	IRM 30 à 69 ans Mammo 30 à 75 ans	À DISCUTER	SELON Histoire Familiale	Pas de données	Idem BRCA
<b>STK11</b>	IRM 20 à 69 ans Mammo 25-30 à 75 ans	Selon Histoire Familiale	Risque >10% Pas de données	Pas de données	Idem BRCA

*SOB= Salpingo-ovariectomie bilatérale*

#### **Le suivi des porteuses et porteurs de mutation au niveau des gènes conférant UN RISQUE ÉLEVÉ DE CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE - Détails :**

BRCA1, BRCA2, PALB2, STK11

- **BRCA1 et BRCA2 chez la femme**
  - Vigilance aux changements des seins
  - ECS annuel dès 25 ans
  - Mammographie / tomosynthèse de 30 à 75 ans, à évaluer après 75 ans
  - IRM de 30 à 69 ans
  - Risque cancer du sein > 60%
  - Mastectomie préventive à envisager
  - Les bénéfices de la mastectomie préventive pour les porteuses de mutation BRCA1/2 sont principalement de prévenir un futur cancer du sein **et de permettre à ces femmes d'éviter l'IRM et la mammographie annuelles**
  - Prévention médicale possible mais pas clairement indiquée au Canada sauf pour les femmes ayant déjà fait un cancer du sein (voir la section prévention)
  - Voir section Cancer Ovaire:

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- Risque cancer ovaire :
  - BRCA1 : 39-58%
  - BRCA2 : 13-29%
- Salpingo-ovariectomie bilatérale (SOB )à envisager avec analyse par protocole SEE-FIM:
  - BRCA1 entre 35 et 40 ans
  - BRCA2 entre 40 et 45 ans
- Autres cancers possibles: pancréas, (surtout BRCA2), mélanome - voir NCCN bop/BRCA
- **BRCA1 et BRCA2 chez l'homme**
  - Vigilance aux changements des seins
  - ECS aux 6-12 mois dès 35 ans
  - mammo si gynécomastie et histoire familiale de cancer du sein chez l'homme\*
  - 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)
  - **Autres cancers possibles:** prostate, mélanome, pancréas (surtout BRCA2) - voir NCCN bop/BRCA

### RÉFÉRENCES:

*\*NCCN 2021: Consider annual mammogram screening in men with gynecomastia starting at age 50 or 10 years before the earliest known male breast cancer in the family (whichever comes first)*

*There are only limited data to support screening for breast cancer in men. Gao Y, et al Radiology 2019;293:282-291.*

*Autre référence: Clin Imaging. 2020 March ; 60(1): 84–89.*

*ASCO 2020- Ipsilateral annual mammogram should be offered to men with a history of breast cancer treated with lumpectomy regardless of genetic predisposition; contralateral annual mammogram may be offered to men with a history of breast cancer and a genetic predisposing mutation. Breast magnetic resonance imaging is not recommended routinely. Genetic counseling and germline genetic testing of cancer predisposition genes should be offered to all men with breast cancer.*

*Clinical Breast Cancer February 2021 e74-e79- « Mammography may be effective in screening men at high risk, especially those with multiple risk factors. Clinical breast examination is the current standard of care according to existing guidelines, and mammography remains controversial».*

- **BRCA1 et BRCA2 chez une personne trans**

- Peu de données

### RÉFÉRENCES:

*Transl Androl Urol 2020;9(6):2771-2785 : Transmasculine patients who have not undergone bilateral mastectomy or who have only undergone breast reduction **should follow screening guidelines for cis-females**. There is currently **no reliable evidence to guide the screening of transmasculine patients after mastectomy**. ..... for transfeminine patients' mammograms are recommended every two years in patients over 50 and who have 5–10 years of GAHT treatments. All screening should be based on shared decision making, and patients and providers may want to start screening at an earlier age or shorter number of years of hormone exposure in patients with a significant family history.*

*«Despite the limited evidence, the argument can be made that screening should be made available to trans people who meet program eligibility requirements in the same way that it is available to cisgender women».*

*Breast cancer risk and breast screening for trans people: an integration of 3 systematic reviews , Olivia Meggetto MSc and al, 2019, CMAJ OPEN, 7(3) E598-E609*

- **PALB2 (déplacé de section en 2021)**

- IRM de 30 à 69 ans
- Mammographie de 30 à 75 ans/ tomosynthèse à considérer
- ECS
- Risque CS 41-60%
- Risque cancer ovaire 3-5% et évidence forte de risque accru
- Discuter de mastectomie préventive
- Salpingo-ovariectomie bilatérale (SOB) selon Histoire Familiale (HF)
- Données insuffisantes pour le risque d'autres cancers

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- Pas de données pour hommes et transgenres
- **STK11 (Peutz-Jeghers Syndrome)**
  - Mammographie de 25-30 ans à 75 ans, à évaluer après 75 ans
  - IRM à débiter entre 20 et 29 ans et jusqu'à 69 ans
  - Risque de cancer du sein: 40-60%
  - Évidence insuffisante pour mastectomie préventive, à adapter selon Histoire Familiale (HF)
  - Risque de cancer de l'ovaire (tumeurs non-épithéliales et tumeurs des cordons sexuels ou Sertoli-Leydig): > 10% - pas de données sur hystérectomie et salpingo-ovariectomie bilatérale (HSOB)
  - **Autres risques** : Voir [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf)
  - Risque de cancer colorectal, du col de l'utérus (adénocarcinome de type gastrique) et autres
  - Risque de cancer du pancréas > 15%
  - Pas de données pour hommes et transgenres

MUTATIONS CONFÉRANT RISQUE ÉLEVÉ SEIN <u>OU</u> OVAIRE			
GÈNES ASSOCIÉS À UN RISQUE ÉLEVÉ DE CANCER DU SEIN	IRM	MP	SOB
<b>TP53</b>	IRM 20 à 69/75 ans <b>SANS MAMMO</b>	À ENVISAGER	non
<b>PTEN</b>	Mammo : 30-35 à 75 ans IRM 30-69 ans	À discuter	non
<b>CDH1</b>	À considérer	Pas de données	non
GÈNES ASSOCIÉS À UN RISQUE ÉLEVÉ DE CANCER DES OVAIRES	IRM	MP	SOB
<b>RAD51C</b>	Selon HF	Selon HF	45-50 ans
<b>RAD51D</b>	Selon HF	Selon HF	45-50 ans
<b>BRIP1</b>	Selon HF	Selon HF	45-50 ans
<b>Gènes du syndrome de Lynch</b>	Pas de données	non	Hystérectomie+SOB

*HF= Histoire familiale MP= Mastectomie préventive SOB= Salpingo-ovariectomie bilatérale*

### Le suivi des porteurs et porteuses de mutation au niveau des gènes conférant UN RISQUE ÉLEVÉ DE CANCER DU SEIN - Détails :

TP53, PTEN, CDH1

- **TP53 (Li-Fraumeni)**
  - IRM de 20 à 69 ans, continuer jusqu'à 75 ans??
  - Pas de mammographie sauf si IRM impossible
  - ECS
  - Possibilité de tester les enfants avant la majorité vu risque de cancer chez l'enfant : référence CHUL
  - Risque cancer sein : > 60%
  - Pas de risque de cancer d'ovaire
  - Mastectomie préventive (MP) à discuter
  - Autres risques : sarcome, cerveau, côlon, pancréas et autres, Protocole de Toronto pour suivi autre (coloscopie, IRM pancorporelle, IRM cérébrale, etc..) voir *NCCN bop 2021*
  - Voir aussi le Tableau récapitulatif pour le dépistage des personnes avec syndrome de Li-Fraumeni dans les annexes

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- **PTEN (Cowden)**
  - IRM dès 30 -35 ans ou 5-10 ans plus tôt que le plus jeune cas (selon ce qui arrive le plus tôt) jusqu'à 69 ans,
  - Mammographie dès 30-35 ans ou 5-10 ans plus tôt que le plus jeune cas (selon ce qui arrive le plus tôt) jusqu'à 75 ans, à individualiser après 75 ans
  - ECS dès 25 ans ou 5-10 ans plus tôt que le plus jeune cas
  - Risque cancer du sein 40-60%
  - Pas de risque de cancer d'ovaire
  - Mastectomie préventive (MP) à discuter
  - Hystérectomie à discuter
  - **Autres risques** : thyroïde, côlon, endomètre, voir *NCCNbop/Cowden*
- **CDH1**
  - Mammographie de 30 à 75 ans, à individualiser après 75 ans
  - IRM à considérer de 30 à 69 ans
  - ECS
  - Risque cancer du sein : 41-60%, avec prédisposition pour les cancers lobulaires
  - Pas de risque ovaire
  - Risque cancer héréditaire diffus de l'estomac, voir *NCCN gastric cancer*

### **Le suivi des porteurs et porteuses de mutation au niveau des gènes conférant UN RISQUE ÉLEVÉ DE CANCER DE L'OVAIRE- Détails :**

gènes du syndrome de LYNCH : MLH1/MSH2/MSH6/PMS2/EPCAM, RAD51C, RAD51D, BRIP1

- **MLH1/MSH2/MSH6/PMS2/EPCAM (syndrome de Lynch)**
  - pas de recommandation spécifique pour le sein parce que données insuffisantes, risque pour cancer du sein estimé à < 15-18%, suivi à adapter à l'histoire familiale et personnelle,
  - mais référer pour le suivi côlon/endomètre/ovaires/urinaire
  - Risque élevé cancer endomètre et côlon
  - Risque cancer ovaire estimé à:
    - MLH1, MSH2, MSH6: > 10%
    - PMS2: < 3%
    - EPCAM: < 10%
  - Hystérectomie avec salpingo-ovariectomie bilatérale (SOB) à considérer
  - Risque de cancer du sein < 15% , (*MSH6 à préciser BCAC*), suivi selon Histoire Familiale (HF)
  - Risque cancer pancréas et autres, voir *NCCN guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment : Colorectal*
- **RAD51C**
  - Risque cancer ovaires > 10%
  - SOB à considérer vers 45-50 ans
  - Risque cancer du sein 15-40% incluant tumeurs triples négatives
  - Données insuffisantes pour le suivi sein, à faire selon Histoire Familiale (HF)
  - Données insuffisantes pour le risque d'autres cancers
- **RAD51D**
  - Risque cancer ovaires > 10%
  - SOB à considérer vers 45-50 ans
  - Risque cancer du sein 15-40% incluant tumeurs triples négatives
  - Données insuffisantes pour le suivi sein, à faire selon Histoire Familiale (HF)
  - Données insuffisantes pour le risque d'autres cancers

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- **BRIP1**
  - Risque cancer ovaires > 10%
  - SOB à considérer vers 45-50 ans
  - Risque cancer du sein à préciser, données insuffisantes: augmentation possible du risque de cancer du sein incluant les tumeurs triple négatives
  - Données insuffisantes pour le suivi sein, à faire selon Histoire Familiale (HF)
  - Données insuffisantes pour le risque d'autres cancers

MUTATIONS CONFÉRANT UN RISQUE MODÉRÉ CANCER DU SEIN			
GÈNES	IRM ET MAMMO	MASTECTOMIE PRÉVENTIVE	SOB
<b>ATM</b>	Mammo annuelle IRM à considérer à 40 ans	Selon HF	Selon HF
<b>BARD1</b>	Mammo annuelle IRM à considérer à 40 ans	Selon HF	NON
<b>CHEK2</b>	Mammo annuelle IRM à considérer à 40 ans	Selon HF	NON
<b>NBN</b>	? niveau de risque remis en question	?	Données limitées
<b>NF1</b> (Femme atteinte de neurofibromatose clinique)	35-50 ans et Mammo seule après 50 ans	Données insuffisantes	NON
<b>RAD51C</b>	Selon HF	Selon HF	45-50 ANS
<b>RAD51D</b>	Selon HF	Selon HF	45-50 ANS

*HF= Histoire Familiale*

*SOB= Salpingo-ovariectomie bilatérale*

### Les porteuses de mutations au niveau de gènes conférant UN RISQUE MODÉRÉ DE CANCER DU SEIN -Détails

ATM, BARD1, CHEK2, NBN<sup>1</sup>, NFI, RAD51C, RAD51D

<sup>1</sup>NBN est un cas particulier

- **ATM**
  - IRM à considérer à 40 ans
  - Mammographie dès 40 ans/ tomosynthèse
  - ECS
  - Risque CS 15-40%
  - Évidence forte pour Risque accru CO mais < 3%, à gérer selon HF
  - Risques autres: pancréas 5-10% (dépiستage si HF), prostate??
  - Pas de données pour mastectomie préventive, selon Histoire Familiale (HF)

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- Pas de données pour ovariectomie préventive, selon HF
- Aviser pour syndrome A-T si hétérozygote
- **BARD1**
  - IRM à considérer à compter de 40 ans
  - Mammographie/tomosynthèse à compter de 40 ans ou selon HF
  - ECS
  - Risque cancer sein plus évident pour les tumeurs triple négatives
  - Données insuffisantes pour définir le niveau de risque
  - Évidence insuffisante pour mastectomie préventive, à adapter selon Histoire Familiale (HF)
  - Pas de risque pour cancer ovaire
  - Données insuffisantes pour le risque d'autres cancers
- **CHEK2**
  - IRM à considérer à 40 ans ou avant selon histoire familiale
  - Mammographie à 40 ans /tomosynthèse
  - ECS
  - Risque CS 15-40%,
  - risque colorectal (*NCCN guidelines*),
  - pas de risque pour cancer ovaire
  - Évidence insuffisante pour mastectomie préventive, à évaluer selon Histoire Familiale (HF)
- **NBN** à classer dans la catégorie à préciser ?
  - Pas de recommandation claire, à évaluer selon Histoire Familiale (HF)
  - Pas de données pour le risque absolu
  - données insuffisantes pour le dépistage, à adapter à l'histoire familiale
  - Évidence limitée de risque accru de cancer ovaire, à adapter selon HF
  - Données insuffisantes pour le risque d'autres cancers

**Informations additionnelles :**  
«Les données actuelles suggèrent que le risque de cancer du sein n'est pas augmenté pour les mutations autres que 675del5 pour laquelle les évidences sont contradictoires concernant l'augmentation de risque.» **NCCN\***

**Recommandations 2019 reconsidérées vu données contradictoires\* avec les 2 études BCAC et CARRIERS** qui considèrent aucun risque ou risque inférieur à 2 (niveau pour indication IRM) pour NBN même pour la mutation 675del5.

*\*NCCN : Les recommandations de 2019 sont remises en question car les données sont insuffisantes, sauf peut-être pour la mutation 675 del5.*

*Recommandations de 2019 pour NBN:*

  - ~~IRM à considérer à 40 ans~~
  - ~~Mammographie à considérer à 40 ans~~
  - ~~ECS~~
- **NF1**

**Les recommandations s'appliquent seulement pour les femmes présentant ayant un diagnostic clinique de neurofibromatose: (nouveau 2021)**

  - IRM à considérer entre 30 et 50 ans -Données insuffisantes de risque accru après 50 ans
  - Mammographie/tomosynthèse de 30 à 50 ans \*(PQDCS ensuite) ou selon histoire familiale
  - ECS

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- Risque cancer sein: 15-40%
  - Évidence insuffisante pour mastectomie préventive, à adapter selon histoire familiale
  - Pas de risque de cancer ovaire
  - Risque d'autres cancers – référence à un spécialiste de neurofibromatose
- **RAD51C**
    - Risque cancer ovaires > 10%
    - SOB à considérer vers 45-50 ans
    - Risque cancer du sein 15-40% incluant tumeurs triples négatives
    - Données insuffisantes pour le suivi sein, à faire selon histoire familiale et calcul de risque
    - Données insuffisantes pour le risque d'autres cancers
  - **RAD51D**
    - Risque cancer ovaires > 10%
    - SOB à considérer vers 45-50 ans
    - Risque cancer du sein 15-40% incluant tumeurs triples négatives
    - Données insuffisantes pour le suivi sein, à faire selon histoire familiale et calcul de risque
    - Données insuffisantes pour le risque d'autres cancers

### Les porteuses de mutations d'autres gènes dont le risque et les recommandations sont à préciser <sup>1</sup> :

- **MUTYH homozygote**: *pas de recommandation sein, selon histoire familiale et personnelle, mais suivi colorectal voir NCCN colorectal*
- **MUTYH hétérozygote<sup>2</sup>**: *pas de recommandation sein, selon histoire familiale et personnelle voir NCCN colorectal pour suivi colorectal possible selon histoire familiale*
- **POLD1** : *pas de recommandation sein, selon histoire familiale et personnelle, suivi colorectal*
- **FANCC** : *pas de recommandation sein, selon histoire familiale et personnelle*
- **FANCM** : *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 en l'absence d'histoire familiale colorectale

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

**TABLEAU SYNOPTIQUE DES GÈNES DU PANEL SEINS-GYNÉCO**

GÈNE	DÉPISTAGE SEIN	MASTECTOMIE PRÉVENTIVE	SOB PRÉVENTIVE	AUTRES CANCERS
<b>ATM</b>	M + IRM 40 ans	Selon HF	Selon HF	Pancréas 5-10% <i>Côlon, prostate ?</i>
<b>BARD1</b>	M + IRM 40 ans	Selon HF		?
<b>BRCA1</b>	IRM 25-29 ans Mammo 30-75 ans	À envisager	Recommandée 35-40 ans	Pancréas <5% <i>Prostate, endomètre séreux</i>
<b>BRCA2</b>	IRM 25-29 ans Mammo 30-75 ans	À envisager	Recommandée 40-45 ans	Pancréas 5-10% prostate, mélanome
<b>BRIP1</b>	?	? Selon HF	45-50 ans	?
<b>CDH1</b>	M + IRM 30 ans	Selon HF	-----	Estomac (voir NCCN)
<b>CHEK2</b>	M + IRM 40 ans	Selon HF	-----	Côlon (voir NCCN)
<b>FANCC</b>	? Selon HF	?	?	?
<b>FANCM</b>	? Selon HF	?	?	?
<b>Lynch-MLH1</b>	Selon HF		avec hystérectomie	Côlon, utérus, pancréas*
<b>Lynch-MSH6</b>	Selon HF		avec hystérectomie	Côlon, utérus, pancréas*
<b>Lynch-PMS2</b>	Selon HF		avec hystérectomie	Côlon, utérus, pancréas*



## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

<b>Lynch-EPCAM</b>	Selon HF		avec hystérectomie	Côlon, utérus, pancréas*
<b>Lynch-MSH2</b>	Selon HF		avec hystérectomie	Côlon, utérus, urinaire, pancréas*
<b>MUTYH</b>	Selon HF			colorectal (voir NCCN)
<b>NBN</b>	? Sauf 675 del5 ?	? Selon HF		
<b>NF1</b>	M+IRM 30-50 ans si NF Clinique	Selon HF		
<b>PALB2</b>	M+IRM 30 ans	À discuter	Selon HF	pancréas
<b>POLD1</b>	?	?	?	colorectal
<b>PTEN</b>	M + IRM 30-35 ans	À discuter	Hystérectomie seule à discuter sans SOB	Thyroïde, côlon, endomètre
<b>RAD51C *</b>	Selon HF	Selon HF	45-50 ans	?
<b>RAD51D *</b>	Selon HF	Selon HF	45-50 ans	?
<b>RECQL</b>	? Selon HF	?	?	?
<b>STK11</b> <i>Dans panel X mars 2021</i>	M+IRM 30 ans	?	Risque CO > 10% Pas de données HSOB	Côlon, utérus, etc., voir NCCN côlon pancréas 11-36%,
<b>TP53</b>	IRM seule dès 20 ans SANS Mammo	À discuter et envisager <b>Éviter RAD</b>		Cerveau, ostéosarcome, sarcome, cortico-surrénalome, côlon, estomac leucémie, pancréas 5-10%, peau etc.

<b>LÉGENDE</b>	<b>RISQUE ÉLEVÉ CANCER DU SEIN ET OVAIRE : IRM recommandée</b>	<b>RISQUE MODÉRÉ CANCER DU SEIN : IRM à considérer</b>
	<b>RISQUE ÉLEVÉ CANCER DU SEIN : IRM recommandée</b>	<b>RISQUE ÉLEVÉ CANCER OVAIRE</b>

\*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.<sup>1</sup>

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.<sup>2,3</sup>

#### **RÉFÉRENCES :**

1J Clin Oncol 38:2080-2106. © 2020 by American Society of Clinical Oncology

### **Recommendation 6.1**

*For women with breast cancer who are treated with BCT or with mastectomy for whom postmastectomy radiation therapy (RT) is considered, RT should not be withheld because of mutation status, except for mutations in TP53 (see Recommendation 6.3). There is no evidence of a significant increase in toxicity or CBC related to radiation exposure among patients with a mutation in a BRCA1/2 or a moderate-penetrance gene (Type: formal consensus; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).*

### **Recommendation 6.2**

*For women with breast cancer who are carriers of an ATM mutation, RT should be offered when clinically indicated. Data regarding rates of toxicity between ATM mutation carriers and noncarriers are limited and inconsistent. Potential absolute risks seem to be small; however, more research is needed. Discussion with ATM carriers interested in BCT is encouraged (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).*

### **Recommendation 6.3**

*For women with breast cancer who are carriers of a germline TP53 mutation, irradiation of the intact breast is contraindicated. Mastectomy is the recommended therapeutic option. Postmastectomy RT should only be considered in patients with significant risk of locoregional recurrence (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).*

<sup>2</sup>Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome, Clin Cancer Res; 23(11); e38–e45. ©2017 AACR

*«however, medical radiation exposure should be limited to those investigations that are required for important treatment decisions».*

<sup>3</sup>Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening, S. Paluch-Shimon, F. Cardoso, and al on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v103–v110, 2016, Table 1:

*«For Li-Fraumeni - p53 : Avoid ionizing radiation, e.g. CT»*

## 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

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 même plus significatif chez les personnes à risque.

*Références:*

1. « Variation in projected absolute lifetime risk of breast cancer associated with classical risk factors was greater for women with higher genetic risk (PRS313 and family history), and on average 17.5% higher in the highest vs lowest deciles of genetic risk. These findings have implications for risk prevention for women at increased risk of breast cancer. » J Natl Cancer Inst 2020 May 2, Combined associations of a polygenic risk score and classical risk factors with breast cancer risk
2. In this cohort study of data on women in the UK Biobank, a healthier lifestyle with more exercise, healthy weight, low alcohol intake, no oral contraceptive use, and no or limited hormonal replacement therapy use appeared to be associated with a reduced level of risk for BC, even if the women were at higher genetic risk for BC. JAMA Network Open. 2020;3(4):e203760. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3760

### 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 reconnus en prévention primaire au Canada

*Santé Canada 2019 : Le **tamoxifène** est un médicament d'ordonnance utilisé pour le traitement du cancer du sein. Il doit être pris uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé.*

\*\* 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

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, 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

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 (deviendra maintenant le Réseau d'oncogénétique de l'Est du Québec) et disponible sur [https://reseaurose.ca/files/2016/10/Mastectomie\\_VF.pdf](https://reseaurose.ca/files/2016/10/Mastectomie_VF.pdf)*

Un accès est possible à des patientes accompagnatrices via le Réseau [www.reseaurose.ca](http://www.reseaurose.ca).

**Les femmes ayant eu une mastectomie totale bilatérale avec ou sans reconstruction n'ont pas besoin d'IRM ni de mammographie de dépistage.**

*Therefore, the benefit of prophylactic mastectomy for BRCA1/2 mutation carriers is primarily to prevent a future breast cancer and allow patients to avoid annual breast MRI and mammography. - ESMO*

PRÉVENTION DU CANCER DE L'OVAIRE

**NOTE:** Voir la section suivante **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**

### **Bénéfice non démontré**

En l'absence de chirurgie de réduction de risque, le dépistage peut être considéré et à débiter vers 30-35 ans

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

Inconvénients :

- Faux positifs, stress
- Élévation CA125
- Kystes ovariens

Voici ce que dit NCCN 2021 :

*For those patients who have not elected risk-reducing salpingo-oophorectomy while there may be circumstances where clinicians find screening helpful, data do not support routine ovarian screening. Transvaginal ultrasound for ovarian cancer has not been shown to be sufficiently sensitive or specific as to support a positive recommendation, but may be considered at the clinician's discretion starting at age 30–35 y. Serum CA-125 is an additional ovarian screening test with caveats similar to transvaginal ultrasound."*

*Certains pays ne le recommandent pas*

## **RÉDUCTION DE RISQUE**

### **CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE**

#### **1. Salpingo-ovariectomie bilatérale (SOB) et analyse avec protocole SEE-FIM <sup>1</sup>**

##### **A. Gènes conférant un risque élevé de cancer d'ovaire**

###### **BRCA1 et BRCA2**

- À partir de l'âge de 35-40 ans ou lorsque la famille est complétée (pour BRCA1) et à partir de 40-45 ans pour BRCA2
- 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 développent 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, BRCA2) et intermédiaire (BRIP, RAD51C, RAD51D).**

• Avantages de la chirurgie :

- Réduit le risque de cancer des trompes/ovaires/péritoine par >95%.
- Réduit le risque de cancer du sein par >50 % si faite avant la ménopause (surtout pour BRCA2).
- Cesser les évaluations radiologiques après la chirurgie.
- Contraception

• Désavantages de la chirurgie :

- Risques chirurgicaux.
- Ménopause induite.
- Conséquences sur la qualité de vie
- Augmentation des risques d'ostéoporose et de maladies cardiaques.

**<sup>1</sup>IMPORTANT**

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

• Salpingo-ovariectomie (SOB) ou salpingectomie?

- 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,
- risque de laisser de l'épithélium tubaire sur les ovaires [3],
- ne préviendrait pas les cancers non sévères de l'ovaire,
- risque d'endommager la fonction ovarienne.
- n'est pas considérée comme un traitement standard à l'heure actuelle
- Bien qu'attrayante, le bénéfice de la salpingectomie en terme de réduction de risque de cancer (trompe/ovaire/péritoine) n'a pas encore été démontré. Il ne s'agit donc pas actuellement d'un traitement standard. En contrepartie, les effets d'une ménopause précoce peuvent s'avérer très majeurs sur la qualité de vie (cf article) d'où l'importance de bien soupeser les avantages et inconvénients.

Voici ce que dit NCCN 2021

*A new sub-bullet was added: "Salpingectomy is not the standard of care and is discouraged outside a clinical trial. The concern for risk-reducing salpingectomy alone is that women are still at risk for developing ovarian cancer. In addition, in premenopausal women, oophorectomy reduces the risk of developing breast cancer by 50%."*

• Salpingo-ovariectomie (SOB) avec ou sans hystérectomie?

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

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

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. NCCN suggère de discuter l'hystérectomie complémentaire chez les BRCA1 au vu du risque potentiellement plus élevé de carcinome séreux de haut grade de l'endomètre. (cf Nahshon, gyneco oncol 2020)

### **C. Pour les porteuses de mutation dont le risque est confirmé mais le niveau à préciser (ATM, PALB2)**

- Au cas par cas selon histoire familiale

### **D. Pour les variants de signifiante 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

## **2. Hystérectomie + salpingo-ovariectomie bilatérale et analyse avec protocole SEE-FIM<sup>1</sup>**

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

- Hystérectomie + SOB recommandée

#### **<sup>1</sup>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 [2].

## **TRAITEMENTS**

Plusieurs études récentes ont démontré des avantages de survie chez les patientes avec cancer de l'ovaire et mutations dans BRCA1/2 lorsque traitées avec un inhibiteur de PARP en traitement de consolidation [6,7], d'où l'importance d'effectuer un test génétique chez toutes les patientes avec un diagnostic de cancer ovarien, particulièrement les séreux de haut grade.



NOUVEAUTÉS 2021  
INFORMATIONS ADDITIONNELLES

NOUVEAUTÉS PUBLIÉES POUR RISQUE DE CANCER DU SEIN 2021

NCCN 2021

- 1- Évidence forte pour **risque élevé** : BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, PTEN, STK11
- 2- Évidence forte pour **risque modéré** : ATM, CHEK2, NF1
- 3- Évidence limitée mais **risque modéré** : RAD51C, RAD51D
- 4- Évidence limitée et risque à préciser : BARD1 (évidence plus forte pour TN), BRIP1(possible incluant TN)
- 5- Changement de recommandation de suivi : NBN (pas de recommandation, adapté à HF), NF1(atteinte NF)

CARRIERS résultats pour l'étude des cas de la population 2021:

- 1- ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 et PALB2 **associés avec des risques augmentés de cancer du sein tous types**
- 2- BARD1, RAD51C, RAD51D **associés à risque augmenté de cancer du sein RO négatif**
- 3- BRCA1, BRCA2, BARD1, PALB2, RAD51C, RAD51D **associés aux TN**

BCAC résultats (44 études dont 14 avec Histoire Familiale) 2021

- 1- ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 **associés avec sûreté à un risque accru de cancer du sein**
- 2- BARD1, RAD51C, RAD51D, TP53 **associés de façon moins forte à un risque accru de cancer du sein**
- 3- Les 18 des 25 autres gènes ont un **risque < 2.0** et 4 ont un **risque à préciser**
- 4- ATM, CHEK2 ont un **risque plus grand de tumeurs RO+** que RO-
- 5- BARD1, BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D ont un **risque plus grand de tumeurs RO négatif** que RO+

En 2021, des changements sont observés dans le niveau de risque associé à certaines mutations génétiques ainsi que dans les recommandations de suivi et de prévention en découlant aussi.

Les recherches continues de plusieurs consortiums internationaux permettent d'améliorer les connaissances sur les gènes associés à un risque accru de cancer et leur impact clinique. Ainsi, les recommandations de suivi et de prévention varient dans le temps au fil des découvertes. **Le clinicien se doit de rester à jour afin d'adapter le suivi de sa clientèle à ces nouvelles données.**

En février 2021, 2 articles ont été publiés dans NEJM permettant de classer les gènes des panels seins-ovaires selon leur risque de cancer du sein observé dans des cohortes de femmes avec cancer du sein provenant de la population générale et aussi de familles à risque comparées avec des femmes témoins.

La 1<sup>e</sup> étude est celle du consortium européen **BCAC (Breast Cancer Association Consortium)**. Elle regroupe des femmes avec cancer du sein et des contrôles participant à 44 études de BCAC : 30 études sont populationnelles, 14 études avec des histoires familiales. 60,466 femmes avec cancer (90.3% cancers infiltrants, 6,7% cancers in situ, 2,7% inconnus) et 53,461 contrôles étaient incluses dans cette étude.

La 2<sup>e</sup> étude du consortium américain **CARRIERS (Cancer Risk Estimates Related to Susceptibility)** incluait 17 études dont 5 avec des histoires familiales. Dans la majorité des études, les femmes recrutées avaient plus de 50 ans. 39,553 femmes avec cancer du sein et 35,867 contrôles étaient incluses dans l'étude.

On observe certaines différences dans le classement des gènes dans les 2 études car les populations étudiées sont différentes, tout comme le nombre et l'âge de femmes dans les cohortes utilisées.

**NCCN 2021** fait aussi un classement différent du risque associé aux gènes et les recommandations de suivi différent. En particulier, l'impact des mutations génétiques sur le risque de cancer du pancréas est noté dans cette dernière version 2.2021.

Dans les 3 groupes soit les 2 études et NCCN, on observe que l'histoire familiale modifie le risque à la hausse peu importe le gène où la mutation est observée, pouvant même changer le niveau de risque de modéré à élevé par exemple.

Les décisions de suivi et de prévention doivent donc prendre en compte tous les facteurs de risque, incluant l'histoire familiale. Un calcul de risque intégrant tous les facteurs en plus des mutations génétiques peut être utile. BOADICEA est maintenant intégré dans le modèle CanRisk qui est approuvé pour un usage clinique au Royaume-Uni et dans l'Union Européenne. CanRisk intègre divers facteurs de risque dont la densité mammaire, l'histoire familiale et les habitudes de vie. Le score de risque polygénique ou PRS lorsqu'il sera disponible en clinique pourra aussi être inclus. Actuellement, le PRS est disponible en recherche via l'étude PERSPECTIVE [www.etudeperspective.ca](http://www.etudeperspective.ca) La démarche d'approbation pour l'utilisation de CanRisk en clinique est en cours au Canada. <https://canrisk.org>

### RISQUE ÉLEVÉ DE CANCER DU SEIN

Il y a consensus pour considérer **BRCA1 et BRCA2 dans le risque élevé**. **TP53** est aussi considéré de risque élevé par NCCN et l'étude BCAC, l'étude CARRIERS n'avait pas un nombre suffisant de cas pour en faire l'évaluation. Les autres gènes associés à des syndromes et considérés à risque élevé soit **CDH1, PTEN** et **STK11** sont très rares et n'ont pas été évalués dans les 2 études. On peut observer que **PALB2** est maintenant considéré comme un gène de risque élevé par NCCN et l'étude BCAC, cependant l'étude CARRIERS le classe dans cette catégorie seulement si une histoire familiale de cancer est associée, sinon CARRIERS considère PALB2 de risque modéré.

### RISQUE MODÉRÉ DE CANCER DU SEIN

Il y a des consensus et des divergences pour le statut de **risque modéré**. Les 2 études et NCCN s'entendent pour conférer un risque modéré aux gènes **ATM, CHEK2, RAD51C, RAD51D**. **BARD1** est considéré dans cette catégorie par les 2 études. NCCN considère que le risque est à préciser pour BARD1 et BRIP1 et que ce risque est surtout associé aux tumeurs triples négatives. **NF1** est considéré à risque modéré avant 50 ans par NCCN mais les recommandations de dépistage s'appliquent maintenant que pour les femmes présentant une neurofibromatose clinique. CARRIERS associe NF1 à un risque possible seulement pour des tumeurs RH+.

### RISQUE INCERTAIN DE CANCER DU SEIN

BCAC note un **risque incertain** pour NF1, MSH6, FANCC (association pour tumeurs TN), FANCM (association pour tumeurs ER-).

NCCN a des interrogations pour le risque associé à NBN, en particulier pour les mutations autres que 675 del 5. BCAC ne trouve pas de risque >2 à NBN et CARRIERS n'a pas associé de risque accru à NBN même pour la mutation 675 del 5.

### AUCUN RISQUE DE CANCER DU SEIN ou RISQUE INFÉRIEUR À 2 (2 =INDICATION IRM)

Il y a consensus pour ces 2 études concernant un risque de cancer du sein non significatif en clinique pour 6 gènes: **BRIP1, MLH1, MSH2, NBN, PMS2, RECQL**.

L'étude BCAC identifie 19 gènes dont le risque de cancer est estimé comme étant inférieur à 2, donc en dessous de l'indication de l'IRM en dépistage. De ces 19 gènes, 8 sont dans le panel utilisé au CMS\*:

- BRIP1, EPCAM, MLH1, MSH2, MUTYH, NBN, PMS2, RECQL.

Pour sa part, l'étude CARRIERS en identifie 16 dont 7 du panel utilisé au CMS\* :

- BRIP1, FANCC, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PMS2, RECQL.

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

NCCN considère dans cette catégorie les gènes associés au syndrome de Lynch, soit

- MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 et EPCAM et peut-être NBN sauf pour la mutation 675 del5.

**\*NOTE :** panel seins-gynéco utilisé au CMS = 24 gènes dont **POLD1 non évalué dans les 2 études ni par NCCN**

### NOUVEAUTÉS 2021 TABLEAUX

TABLEAU COMPARATIF DE CLASSIFICATION DE RISQUE DES GÈNES SELON 3 SOURCES 2021			
RISQUE DE CANCER SEIN	BCAC <sup>1</sup> Février 2021	CARRIERS <sup>2</sup> Février 2021	NCCN v 2.2021 Novembre 2020
Gènes +/analysés	12/34 gènes	12/28 gènes	15/21 gènes
RISQUE ÉLEVÉ	<b>BRCA1</b> <b>BRCA2</b> <b>PALB2</b> } > 30%	<b>BRCA1</b> <b>BRCA2</b> PALB2+HF*	BRCA1 } > 60% BRCA2 } TP53 } PALB2 } 40-60% PTEN } CDH1 } <i>STK11 (inclus en mars 2021)</i>
Relié à un syndrome	<b>TP53</b> >30% <b>CDH1</b> ** <b>PTEN</b> ** <b>STK11</b> **	<b>PTEN</b> ** <b>TP53</b> ** <b>CDH1</b> +HF*- RH+	
RISQUE MODÉRÉ	<b>ATM</b> } 17-30% <b>CHEK2</b> } <b>BARD1</b> } <b>RAD51C</b> } RH- <b>RAD51D</b> }	<b>ATM</b> - RH+ <b>PALB2</b> sans HF* <b>CHEK2</b> - RH+ <b>BARD1</b> } TN, ER- <b>RAD51C</b> } <b>RAD51D</b> }	ATM } CHEK2 } RAD51C } 15-40% RAD51D } NF1(@50 ans) }
RISQUE MODÉRÉ ?		<b>NF1</b> - RH+	<b>BARD1</b> (TN) <b>BRIP1</b> (TN)
RISQUE À PRÉCISER OU INCERTAIN	MSH6 NF1 FANCM? ER- FANCC? TN		NBN 675 del
AUCUN RISQUE ou risque < 2 (qui est le niveau pour indication IRM)	<b>18 gènes</b> <b>ABRAXAS</b> <b>AKT1</b> <b>BABAM2</b> BRIP1 EPCAM <b>GEN1</b> <b>MEN1</b> MLH1 MSH2? <b>MRE11</b> MUTYH NBN <b>PIK3CA</b>	<b>16 gènes</b> BRIP1 <b>ERCC3</b> FANCC MLH1 <b>MRE11A</b> MSH2 MSH6 NBN (incl 675 del) <b>RAD50</b> RECQL	MSH1 et autres gènes du syndrome de Lynch NBN-autres mutations que 675 del  <u>NON TRAITÉS par NCCN :</u> FANCC FANCM MUTYH POLD1 RECQL

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

	PMS2 RAD50 RECQL RINT1 XRCC2		
--	--	--	--

Les gènes *en orange* sont des gènes qui ne sont pas inclus dans le panel sein-gynéco utilisé au CMS (*STK11* inclus depuis mars 2021).

\*l'histoire familiale modifie le risque

<sup>1</sup>Breast Cancer Association Consortium

\*\*trop petit nombre pour évaluer risque

<sup>2</sup>Cancer Risk Estimates Related to Susceptibility

TABLEAU AVEC RISQUE DE CANCER DU SEIN EN GÉNÉRAL ET POUR SOUS-TYPES RH 2021				
Source	RISQUE TOUS TYPES CS	CS RO <sup>1+</sup>	CS RO <sup>1-</sup>	CS TN <sup>2</sup>
<b>BCAC</b>	<b>RISQUE ÉLEVÉ :</b> BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53  <b>RISQUE MODÉRÉ :</b> ATM, CHEK2, BARD1, RAD51C, RAD51D	ATM, CHEK2,  <i>CDH1,TP53,</i>	BRCA1,BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, BARD1	<i>n/a</i>
<b>CARRIERS</b>	<b>RISQUE ÉLEVÉ :</b> BRCA1, BRCA2  <b>RISQUE MODÉRÉ :</b> PALB2	ATM, CDH1, CHEK2	BARD1, RAD51C, RAD51D	BARD1, RAD51C, RAD51D BRCA1 BRCA2 PALB2
<b>NCCN</b>	<b>ÉVIDENCE FORTE :</b> <b>Risque élevé :</b> BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1, PTEN, STK11, TP53  <b>Risque modéré :</b> ATM, CHEK2, NF1  <b>ÉVIDENCE LIMITÉE :</b> Risque modéré : RAD51C, RAD51D  Risque à préciser : BARD1, BRIP1,  suivi selon HF : NBN	BRCA2 CHEK2	<i>n/a</i>	BARD1 BRCA1 BRCA2 BRIP1 RAD51C RAD51D

<sup>1</sup>RO= Récepteurs d'oestrogènes, RO+ =récepteurs présents, RO- =absence de récepteurs

<sup>2</sup>Tumeur triple négative : récepteurs oestrogène négatif, récepteurs progestérone négatif et HER2 négatif

## MUTATION ET RISQUES REPRODUCTIFS

### SECTION À DÉVELOPPER PAR LE SERVICE DE GÉNÉTIQUE DU CHU

## RÉDACTION

Le présent document a été préparé par les Dres Jocelyne Chiquette et Marie Plante en collaboration avec le Dr Yves Loisel et la Dre Samuel Bergeron-Gravel. Il a été révisé par l'équipe de génétique du CHU *qui est responsable de la section des risques reproductifs*. Il a été approuvé lors d'une réunion tenue le 10 mars 2021 et à laquelle étaient présents les médecins du CMS, des médecins des équipes de gynéco-oncologie et de radiothérapie et des infirmières en oncogénétique.

En juin 2021, la Dre Julie Lemieux a fourni un tableau pour le dépistage des adultes porteurs du syndrome de Li-Fraumeni disponible en annexe.

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

**Note** : mise à jour 9 juin 2021

## RÉFÉRENCES GÉNÉRALES

### LIGNES DIRECTRICES

- 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, Last updated November 2019
- 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 1.2020- Breast Cancer Screening and Diagnosis*- September 17, 2020 ® © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020
- 8- *NCCN Guidelines Version 2.2021 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic* – November 20, 2020 ® © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020
- 9- *NCCN version 1.2020 Breast Cancer Risk Reduction* May 29, 2020 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020
- 10- *NCCN version 1.2021 Breast Cancer* January 15, 2021 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021
- 11- *NCCN Guidelines Version 1.2020- Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal*- July 21,2020, © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020
- 12- *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
- 13- *BC Cancer* 2021 -  
<http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/hereditary-cancer#Syndromes>
- 14- *Australia* - [www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au) consulté février 2021
- 15- *Cancer care Ontario* : nom changé en 2021
- 16- *Alberta Health Services*- 2011 et 2012

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- 17- *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v103–v110, 2016, S. Paluch-Shimon, F. Cardoso, C. Sessa, J. Balmana, M. J. Cardoso, F. Gilbert & E. Senkus, 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- Management of Male Breast Cancer: ASCO guideline, Michael J Hasset and al, *J Clin Oncol* 38:1849-1863. © 2020 by American Society of Clinical Oncology
- 20- Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline, Nadine M Tung and al, *J Clin Oncol* 38:2080-2106. © 2020 by American Society of Clinical Oncology
- 21- Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group, Renée L. Mulder and al., *J Clin Oncol* 38:4194-4207. © 2020 by American Society of Clinical Oncology
- 22- Clinical Practice Guideline, ASTRO Radiation Therapy Summary of the ASCO-ASTRO-SSO Guideline on Management of Hereditary Breast Cancer, Mark G. Trombetta and al, *Practical Radiation Oncology*® (2020) 10, 235-242

### NOUVEAUX ARTICLES GÈNES 2021

- 23- A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer C. Hu and al, *NEJM* February 4, 2021
- 24- Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women, Breast Cancer Association Consortium (BCAC), Doug Easton and al, *NEJM* February 4, 2021
- 25- Which Genes for Hereditary Breast Cancer? Steven A. Narod, M.D. This editorial was published on January 20, 2021, at [NEJM.org](http://NEJM.org).

### CANCER TRIPLE NÉGATIF

- 26- *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.
- 27- NGS Panel Testing of Triple-Negative Breast Cancer Patients in Cyprus: A Study of BRCA-Negative Cases, Maria Zanti, *Cancers* 2020, 12, 3140; doi:10.3390/cancers12113140
- 28- Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing, Hermela Shimelis,.....Fergus Couch, *JNCI J Natl Cancer Inst* (2018) 110(8): djj106
- 29- Evaluation of BRCA1/2 mutational status among German and Austrian women with triple-negative breast cancer, Axel Muendlein and al, *J Cancer Res Clin Oncol* 2015 DOI 10.1007/s00432-015-1986-2 - Published: 15 May 2015
- 30- ANN SURG ONCOL 2013 Oct;20(10):3254-8. doi: 10.1245/s10434-013-3205-1. Epub 2013 Aug 22. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort Rachel Greenup 1, Adam Buchanan, Wendy Lorizio, Keelia Rhoads, Salina Chan, Tracey Leedom, Robin King, Jane McLennan, Beth Crawford, P Kelly Marcom, E Shelley Hwang PMID: 23975317 DOI: 10.1245/s10434-013-3205-1

### PRISE EN CHARGE HISTOIRE FAMILIALE



- 31- 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
- 32- 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.

### **DÉPISTAGE TRANSGENRES**

- 33- Cancer screening in the transgender population: a review of current guidelines, best practices, and a proposed care model, Joshua Sterling and al, Transl Androl Urol 2020;9(6):2771-2785
- 34- Breast Imaging of Transgender Individuals: A Review Emily B. Sonnenblick and al, Curr Radiol Rep (2018) 6:1 , p1-12
- 35- Breast cancer risk and breast screening for trans people: an integration of 3 systematic reviews, Olivia Meggetto and al, CMAJ OPEN 2018, 7(3) ,E598-E609,
- 36- Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands Christel J M de Blok and al, BMJ 2019;365:l1652

### **DÉPISTAGE CANCER SEIN PERSONNES À RISQUE**

- 37- JNCI J Natl Cancer Inst (2020) 112(4): djz131 Annual vs Biennial Screening: Diagnostic Accuracy Among Concurrent Cohorts Within the Ontario Breast Screening Program, Anna M. Chiarelli and al,
- 38- Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline, Nadine M Tung and al, J Clin Oncol 38:2080-2106. © 2020 by American Society of Clinical Oncology
- 39- Protocols for surveillance of women at very high risk of developing breast cancer - GOV.UK Updated 5 November 2020 © Crown copyright 2020  
<https://www.gov.uk/government/publications/breast-screening-higher-risk-women-surveillance-protocols>
- 40- Performance Measures of Magnetic Resonance Imaging Plus Mammography in the High Risk Ontario Breast Screening Program , Anna M. Chiarelli and al, JNCI J Natl Cancer Inst (2020) 112(2)

### **DÉPISTAGE CANCER SEIN HOMMES**

- 41- Breast Cancer Screening in High-Risk Men: A 12-year Longitudinal Observational Study of Male Breast Imaging Utilization and Outcomes, Gao Y, et al Radiology 2019;293:282-291.
- 42- JAMA Oncol 2020 :6(8) :1218-1230, Characterization of the cancer spectrum in men with germlineBRCA1 and BRCA2 pathogenic variants- Results from the Consortium of Investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA), Valentina Silvestri and al
- 43- Management of Male Breast Cancer: ASCO guideline, Michael J Hasset and al, J Clin Oncol 38:1849-1863. © 2020 by American Society of Clinical Oncology
- 44- Breast Cancer Screening in High-Risk Men: A 12-year Longitudinal Observational Study of Male Breast Imaging Utilization and Outcomes ,Yiming Gao,MD and al (165 hommes avec 271 mammos dépistage dans la cohorte),Radiology 2019; 293:282–291
- 45- Image-Based Screening for Men at High Risk for Breast Cancer: Benefits and Drawbacks, Ryan W. Woods, Clin Imaging. 2020 March ; 60(1): 84–89
- 46- Male Breast Cancer Risk Assessment and Screening Recommendations in High-Risk Men Who Undergo Genetic Counseling and Multigene Panel Testing , Sushma Gaddam and al , Clinical Breast Cancer February 2021 e74-e79-



- 47- Clinical Indications for Mammography in Men and Correlation With Breast Cancer, Kyungmin Shin, MD and al, Current Problems in Diagnostic Radiology 000 (2020) 17

### DENSITÉ MAMMAIRE

- 48- MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX. *Dépistage et cancer du sein : Densité mammaire. Module de formation à l'intention des professionnels de première ligne*, Québec, 2018, 17 p
- 49- Interval Breast Cancer Rates and Tumor Characteristics in Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, Johnson et al, Radiology.rsna.org n Radiology: Volume 000: Number 0—Month 2021
- 50- Screening Performance of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography in Community Practice by Patient Age, Screening Round, and Breast Density, Kathryn P. Lowry, MD1; Rebecca Yates Coley, PhD2; Diana L. Miglioretti, PhD2,3; et al, JAMA Network Open. 2020;3(7): e2011792.
- 51- JNCI J Natl Cancer Inst (2020) 112(4): djz131 Annual vs Biennial Screening: Diagnostic Accuracy Among Concurrent Cohorts Within the Ontario Breast Screening Program, Anna M. Chiarelli and al.
- 52- Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection in Women With Dense Breasts, Christopher E. Comstock, MD and al, JAMA February 25, 2020 Volume 323, Number 8

### DÉPISTAGE et ATCD RADIOTHÉRAPIE

- 53- Clinical Benefits, Harms, and Cost-Effectiveness of Breast Cancer Screening for Survivors of Childhood Cancer Treated With Chest Radiation A Comparative Modeling Study, Jennifer M. Yehand al, Ann Intern Med. 2020;173:331-341. doi:10.7326/M19-3481
- 54- Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers COG LTFU Guidelines Version 5.0 – October 2018
- 55- Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group, Renée L. Mulder and al., J Clin Oncol 38:4194-4207. © 2020 by American Society of Clinical Oncology
- 56- Clinical Practice Guideline, ASTRO Radiation Therapy Summary of the ASCO-ASTRO-SSO Guideline on Management of Hereditary Breast Cancer, Mark G. Trombetta and al ,Practical Radiation Oncology® (2020) 10, 235-242

### GADOLINIUM

- 57- J AM Coll Radiol- 2020 Apr;17(4):546-550, Gadolinium DepositionDisease: A New Risk Management Threat, H Benjamin Harvey and al

### FACTEURS DE RISQUE

- 58- J Natl Cancer Inst 2020 May 2, Combined associations of a polygenic risk score and classical risk factors with breast cancer risk
- 59- JAMA Network Open. 2020;3(4):e203760. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3760 , Association of Nongenetic Factors With Breast Cancer Risk in Genetically Predisposed Groups of Women in the UK Biobank Cohort, Kawthar Al Ajmi, and al

### MUTATIONS ET RADIOTHÉRAPIE

- 60- Clinical Practice Guideline, ASTRO Radiation Therapy Summary of the ASCO-ASTRO-SSO Guideline on Management of Hereditary Breast Cancer, Mark G. Trombetta and al ,Practical Radiation Oncology® (2020) 10, 235-242

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

61- JAMA Network Open. 2020;3(4):e203760. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3760 , Association of Nongenetic Factors With Breast Cancer Risk in Genetically Predisposed Groups of Women in the UK Biobank Cohort, Kawthar Al Ajmi, and al

### LI-FRAUMENI

62- Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome, Clin Cancer Res; 23(11); e38–e45. ©2017 AACR

63- Hanson H, Brady AF, Crawford G Consensus Group Members, et al, UKCGG Consensus Group guidelines for the management of patients with constitutional TP53 pathogenic variants , Journal of Medical Genetics 2021; 58:135-139.

- **Voir aussi** références citées dans le Tableau récapitulatif pour le dépistage des personnes avec syndrome de Li-Fraumeni *dans les annexes*
- **Voir aussi** référence 17

### 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.

### NOUVEAUX ARTICLES 2021

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- 8- M. Hickey, K.M. Moss, A. Brand, et al., What happens after menopause? (WHAM): A prospective controlled study of depression and anxiety up to..., *Gynecologic Oncology*, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.02.001>
- 9- Sanne W. ten Broeke, and al, Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome, *J Clin Oncol* 36:2961-2968. © 2018
- 10- C. Nahshon, Y. Segev, O. Gerner, et al., Should the risk for uterine cancer influence decision making for prophylactic hysterectomy in BRCA1/..., *Gynecologic Oncology*, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.11.034>

### RÉFÉRENCES SITES WEB

#### SITES CONSULTÉS FÉVRIER À MAI 2021 :

- 1- <https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/adult>
- 2- [www.etudeperspective.ca](http://www.etudeperspective.ca)
- 3- [www.depistagesein.ca](http://www.depistagesein.ca)
- 4- <https://www.gov.uk/government/publications/breast-screening-higher-risk-women-surveillance-protocols>
- 5- <https://www.nice.org.uk/guidance/CG164>
- 6- <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm559007.htm>
- 7- [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
- 8- <https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/breast-cancer#/143725>
- 9- <https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/breast-cancer#/142881>
- 10- <http://www.bccancer.bc.ca/screening/Documents/Breast-Density-Discussion-Guide.pdf>
- 11- <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/hereditary-cancer#Syndromes>
- 12- <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Onco-genetique-ou-Cancers-avec-predispositions-genetiques>
- 13- <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Orienter-vos-patientes>

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- 14- [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3148278/fr/evaluation-de-la-performance-et-de-la-place-de-la-mammographie-par-tomosynthese-dans-le-programme-national-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-volet-2-note-de-cadrage](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3148278/fr/evaluation-de-la-performance-et-de-la-place-de-la-mammographie-par-tomosynthese-dans-le-programme-national-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-volet-2-note-de-cadrage)
- 15- <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines>

### ANNEXES

#### DOCUMENTS JOINTS :

- *Tableau récapitulatif « Examens de dépistage chez adultes avec syndrome de Li-Fraumeni »*
- *Formulaire de référence oncogénétique CMS*
- *Formulaire de référence génétique CHUL- à venir*

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

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*               <ul style="list-style-type: none"> <li>o À faire si possible entre le jour 7 et 14 du cycle menstruel, afin d'éviter le rehaussement glandulaire de fond.</li> <li>o Reporter pendant la grossesse (toxicité fœtale) et l'allaitement (délai de 2 à 3 mois après) et ne pas remplacer par l'échographie pendant cette période. L'échographie peut cependant être utilisée en présence de signes cliniques.</li> <li>o Le dépistage par IRM demeure recommandé tout de même par tous les organismes internationaux malgré la possibilité des dépôts de gadolinium au cerveau, surtout chez les jeunes patients. Ce phénomène serait moindre avec l'utilisation de produits de contraste macrocycliques utilisés maintenant</li> </ul> </li> <li>- Pas de mammographie en dépistage</li> </ul> <p>Mastectomie préventive à discuter</p> <p>(N.B. pas de données pour les hommes)</p>
IRM cérébrale	Annuelle	1 <sup>re</sup> 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 (non-recommandé par certains guidelines mais discuter avec le patient des symptômes d'alerte pour lesquels ils devraient consulter)
Examen sanguin		Non-recommandée

**Références :**

- \* Lignes directrices dépistage cancer du sein CMS/CHU 2021 synthèse
- NCCN guidelines
- Uptodate
- Hanson H. et Al. UKCGG 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

## LIGNES DIRECTRICES DE GÉNÉTIQUE ET DE DÉPISTAGE CANCER DU SEIN CMS/CHU 2021

- 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

Dépistage pour SYNDROME LI-FRAUMENI préparé par Julie Lemieux MD, 1er juin 2021