

Le transfert des analyses en panel de gènes pour les cancers héréditaires du sein et de l'ovaire vers le diagnostic : quelles sont les implications pour la prise en charge des patients et de leurs familles ?

Laurence Faivre^{1,2}, Jeremy Skrzypski², Marie Eliade¹, Amandine Baurand^{1,2}, Caroline Jacquot^{1,2}, Geoffrey Bertolone^{1,2}, Catherine Loustalot³, Charles Coutant^{3,18}, France Guy⁴, Pierre Fumoleau^{5,18}, Yannis Duffourd⁶, Laurent Arnould⁷, Alexandra Delignette⁸, Marie-Martine Padéano³, Côme Lepage^{9,17}, Géraldine Raichon-Patru¹⁰, Axelle Boudrant¹¹, Marie-Christine Bône-Lépinoy¹², Anne-Laure Villing¹³, Aurélie Charpin¹, Karine Peignaux¹⁴, Sandy Chevrier¹⁵, Frédérique Vegran¹⁵, François Ghiringhelli^{5,15}, Romain Boidot¹⁵, Nicolas Sevenet¹⁶, Sarab Lizard⁷

¹ Centre de Génétique, Hôpital des enfants, CHU, Dijon, France, ² Unité d'Oncogénétique, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France, ³ département de chirurgie, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France, ⁴ département de radiologie, centre Georges-François Leclerc, Dijon, France, ⁵ département d'oncologie médicale, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France, ⁶ Orphanomix, Bâtiment B3, BP37013, Dijon, France, ⁷ département de biologie et de pathologie des tumeurs, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France, ⁸ Radiologie Tour Elihis, Dijon, France, ⁹ Service d'hépatogastro-entérologie et oncologie digestive, Hôpital François Mitterrand, CHU, Dijon, France, ¹⁰ Oncologie, Hôpital Les Chanoux, Macon, France, ¹¹ Oncologie, Hôpital William Morey, Chalon-sur-Saône, France, ¹² Oncologie, Clinique Drevon, Dijon, France, ¹³ Oncologie, Centre Hospitalier, Auxerre, France, ¹⁴ Département de radiothérapie, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France, ¹⁵ Plateforme de Transfert en Biologie Cancérologique, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France, ¹⁶ Institut Bergonié, Bordeaux, France, ¹⁷ Université de Bourgogne Franche-Comté, INSERM LNC UMR866, Dijon, France, ¹⁸ Université de Bourgogne Franche-Comté

Contexte:

Jusqu'à récemment, le diagnostic moléculaire des cancers héréditaires du sein et de l'ovaire (CHSO) était principalement basé sur l'analyse des gènes BRCA1 et BRCA2. L'émergence des techniques de séquençage de nouvelle génération et la mise en évidence de l'implication de nouveaux gènes dans le développement des CHSO permettent maintenant le transfert des techniques d'analyse en panel de gènes de la recherche à la clinique. Toutefois, les implications en termes conseil génétique pour les patients et leurs familles restent peu étudiées jusqu'à présent, notamment en ce qui concerne certains de ces nouveaux gènes de prédispositions dont le niveau de risque associé est mal établi.

Méthodes

Afin de répondre à cette question, nous avons étudié le statut mutationnel de 583 patients bourguignon, inclus consécutivement dans notre programme de suivi, et répondant aux critères de test pour BRCA1 et 2 grâce à un panel de 25 gènes comportant 20 gènes de prédisposition au CHSO bien connus ou plus récemment identifiés (*BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51C*, *BRIP1*, *RAD50*, *MRE11A*, *PALB2*, *STK11*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*, *PMS2*, *PTCH1*, *PTCH2*, *CDH1*, *TP53*, *ATM*, *PTEN*, *PIK3CA*, *SUFU*, *MUTYH*, *APC*). Nous avons ensuite étudié si la mise en évidence d'un variant pathogène ou probablement pathogène a entraîné des changements en termes de prise en charge, en tenant compte de l'âge, du sexe et du pronostic des patients.

Résultats

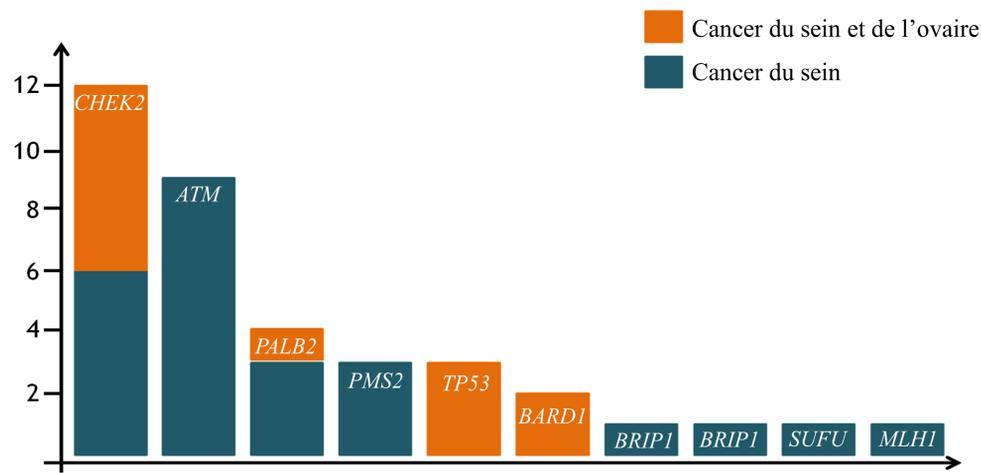


Figure 1: distribution des mutations pathogéniques et probablement pathogéniques détectées dans les gènes autres que BRCA1 & 2

Une mutation dans *BRCA 1/2* a été mise en évidence chez 51 patients (9%). Nous avons également mis en évidence 37 mutations pathogènes ou probablement pathogènes dans 10 autres gènes de prédisposition dont le risque associé varie de cancer élevé, modéré ou faible chez 34 patients (6%). Les gènes les plus fréquemment mutés étaient *CHEK2* (n = 12; 2%), *ATM* (n = 9; 1,5%) et *PALB2* (n = 4; 0,6%). Trois patients présentaient également deux mutations pathogènes dans deux gènes de prédisposition différents.

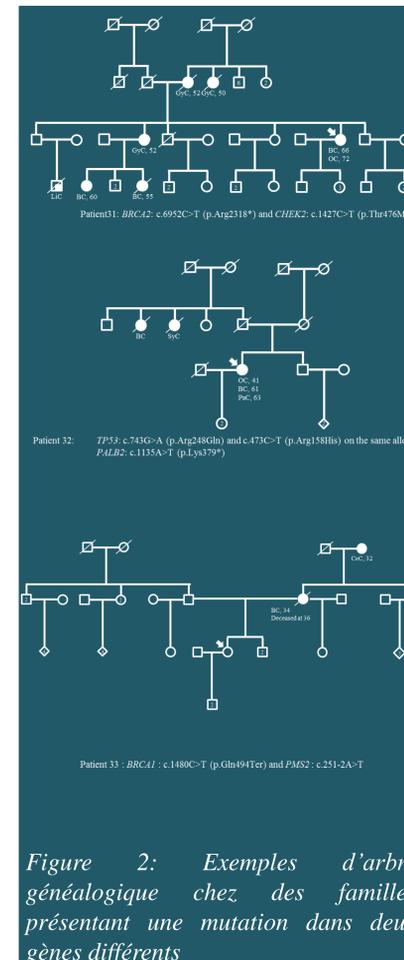


Figure 2: Exemples d'arbre généalogique chez des familles présentant une mutation dans deux gènes différents

Numéro Patient	Gène	Type de cancer chez le patient	Vivant(e) (V) Décédé(e) (D)	Age actuel du patient	Modification de surveillance (option)	Mesures spécifiques de réduction des risques	Indication de traitement	Options personnalisées de traitement	Identification des apparentés à risque	
Gènes à haut risque										
1	<i>TP53</i>	CO,45	V	48	-(métastases)	-(métastases)	-(métastases)	-	+	
2	<i>PMS2</i>	CS, 31	V	35	+ Lynch	+	-	-	+	
3	<i>PMS2</i>	CS, 41/ CS, 43 (contralatéral)	V	47	+ Lynch	+	-	-	+	
4	<i>MLH1</i>	CS, 58	V	61	+ Lynch	+	-	-	+	
Sous-total 1						3/4 (75%)	3/4 (75%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	4/4 (100%)
Gènes à risques faibles à modérés										
5	<i>CHEK2</i>	CS, 50	V	68	-(métastases)	-(métastases)	-	-	L	
6	<i>CHEK2</i>	CS, 61	V	67	+(IRM)	-	-	-	L	
7	<i>CHEK2</i>	CS, 52	V	64	+(IRM)	-	-	-	L	
8	<i>CHEK2</i>	CS, 35	V	49	+(IRM)	-	-	-	L	
9	<i>CHEK2</i>	CS, 37	V	50	+(IRM)	-	-	-	L	
10	<i>CHEK2</i>	CS, 49/ CS, 64 (contralatéral)	V	69	+(IRM)	-	-	-	L	
11	<i>CHEK2</i>	CO Bilatéral, 64	V	68	+(IRM)	-	-	-	L	
12	<i>CHEK2</i>	Asymptomatique	V	47	+(IRM)	-	-	-	L	
13	<i>CHEK2</i>	CS, 40	V	44	+(IRM)	-	-	-	L	
14	<i>CHEK2</i>	CO Bilatéral, 62	V	65	+(IRM)	-	-	-	L	
15	<i>ATM</i>	CS, 53	V	60	+(IRM, limiter les mammographies)	-	-	-	L	
16	<i>ATM</i>	CS, 49/ CS, 52 (contralatéral)	V	60	+(IRM, limiter les mammographies)	-	-	-	L	
17	<i>ATM</i>	CS, 66	V	70	+(IRM, limiter les mammographies)	-	-	-	L	
18	<i>ATM</i>	CS, 27	V	32	+(IRM, limiter les mammographies)	-	-	-	L	
19	<i>ATM</i>	CS, 72	V	79	-(âge)	-	-	-	L	
20	<i>ATM</i>	CS, 34	V	37	+(IRM, limiter les mammographies)	-	-	-	L	
21	<i>ATM</i>	CS, 76	V	79	-(homme)	-	-	-	L	
22	<i>ATM</i>	CS, 49	V	65	+(IRM, limiter les mammographies)	-	-	-	L	
23	<i>ATM</i>	CS, 48	V	55	+(IRM, limiter les mammographies)	-	-	-	L	
24	<i>PALB2</i>	CS, 62	V	67	+(IRM)	-	-	-	+	
25	<i>PALB2</i>	ampulome, 59/ CS, 60	V	63	+(IRM)	-	-	-	+	
26	<i>PALB2</i>	CS Bilatéral, 56	V	60	-(métastases)	-	-	-	+	
27	<i>BARD1</i>	CS, 50/ CPo, 53	V	50	-(pas de consensus)	-	-	-	-	
28	<i>BARD1</i>	CO Bilatéral, 57	V	63	-(pas de consensus)	-	-	-	-	
29	<i>BRIP1</i>	CThy, 47/ CS, 62	V	65	-(pas de consensus)	-	-	-	-	
30	<i>RAD50</i>	CS, 56	V	60	-(pas de consensus)	-	-	-	-	
Sous-total 2						19/27 (70%)				
Mutations dans deux gènes différents										
31	<i>CHEK2 and BRCA2</i>	CS, 65/ CO, 72	V	77	-(âge et métastases)	-	-	-	+	
32	<i>PALB2 and TP53</i>	CO, 41/ CS, 61/ PaC, 63	D	décédée à 66 ans	-(décédée)	-(décédée)	-(décédée)	-(décédée)	+	
33	<i>PMS2 and BRCA1</i>	Asymptomatique	V	30	+(Lynch)	+	-	-	+	
Sous-total 3						1/3 (33%)	0/27 (0%)	0/27 (0%)	0/27 (0%)	24/27 (89%)
Découverte incidentale										
34	<i>SUFU</i>	CS, 49	V	65	+(IRM cérébrale)	-	-	-	+	
Total						24/35 (69%)	4/35 (11%)	0/35 (0%)	0/35 (0%)	31/35 (89%)

Table 1: orientation de la prise en charge thérapeutique en fonction des informations génétiques

CS: cancer du sein; CO: Cancer de l'ovaire, PaC: cancer du pancréas, CThy: cancer de la thyroïde, IRM: Imagerie par résonance magnétique; L: syndrome de Lynch

La mise en évidence de ces mutations pathogènes dans d'autres gènes de prédisposition a permis d'adapter les recommandations de suivi ou de mesure de prévention primaire chez 69% des patients, en tenant compte des recommandations NCCN en l'absence de recommandations Françaises pour *CHEK2* et *ATM* en particulier. Un conseil génétique prudent a été proposé aux familles, avec une surveillance de type haut risque chez les individus porteurs de la mutation familiale, et une surveillance conservée selon l'histoire familiale pour les non porteurs.

Discussion and Conclusion

Le test génétique en panels de gènes est un outil puissant pour identifier les gènes de prédisposition associé à un risque élevé à faible. Cependant, le niveau de pénétrance et le spectre des cancers associés avec ces nouveaux gènes restent parfois mal définis, et la mise en œuvre d'autres travaux collaboratifs est cruciale pour répondre à cette question.

References: Desmond A et al. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. JAMA Oncol. 2015;1:943-951., Slavin TP et al. Clinical application of multigene panels : Challenges of next-generation counseling and cancer risk management. Front. Oncol. 2015;5:208, Kurian AW et al. Clinical Evaluation of a Multiple-Gene Sequencing Panel for Hereditary Cancer Risk Assessment. J Clin Oncol 2014;32:2001-2009.