37èmes Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire
Session: « Oncogénétique, de Damoclès à Angelina »

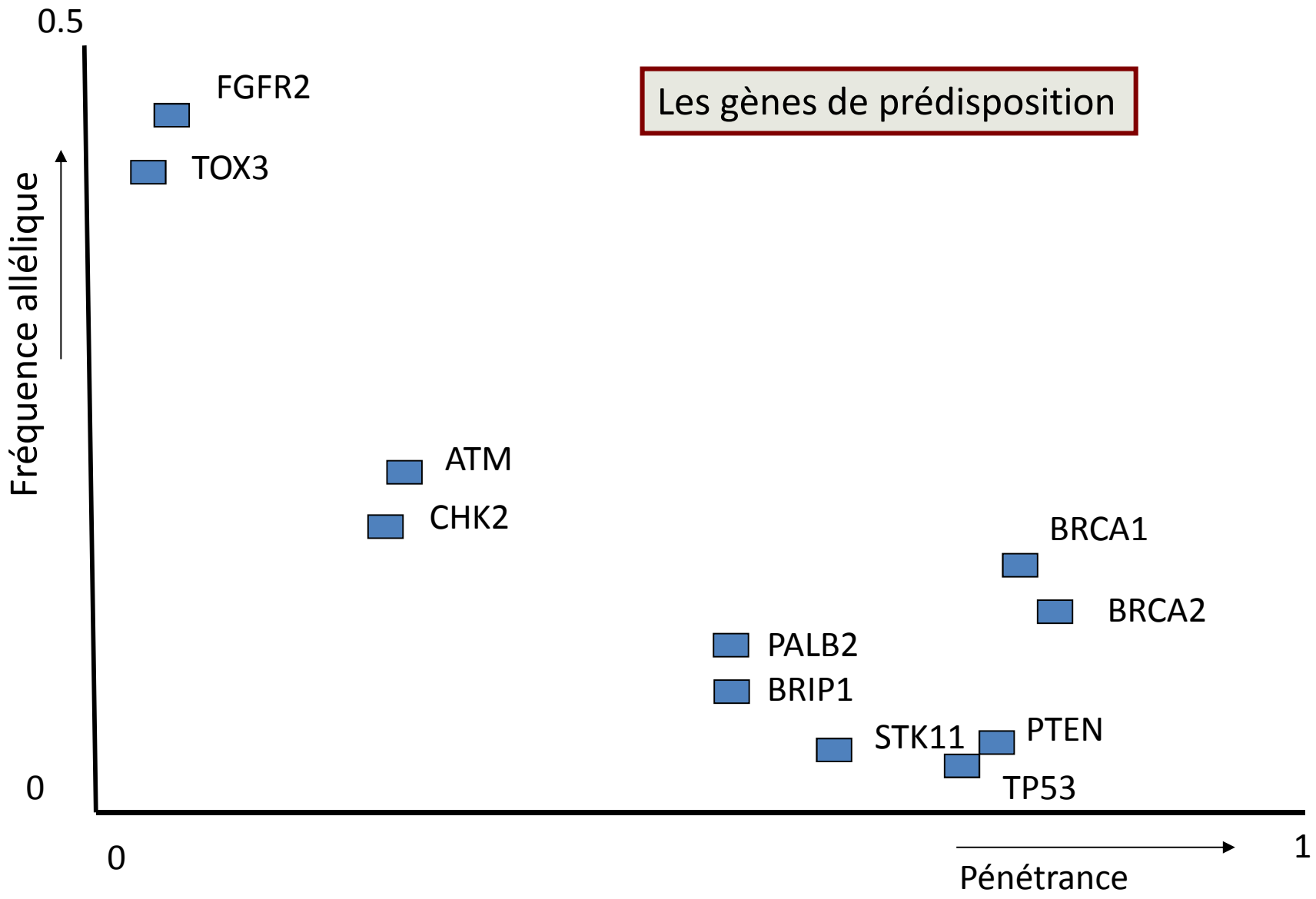
CONCLUSION: VERS UNE RCP D'ONCOGÉNÉTIQUE

MICHEL LONGY

Bordeaux
11 – 13 novembre 2015

HÉTÉROGÉNÉITÉ GÉNÉTIQUE

Fabienne Lesueur


Les gènes de prédisposition
0.5
0
Fréquence allélique
FGFR2
TOX3
ATM
CHK2
BRCA1
BRCA2
PALB2
BRIP1
STK11
PTEN
TP53
0
1
Pénétrance

PALB2: Partner and Localizer of BRCA2

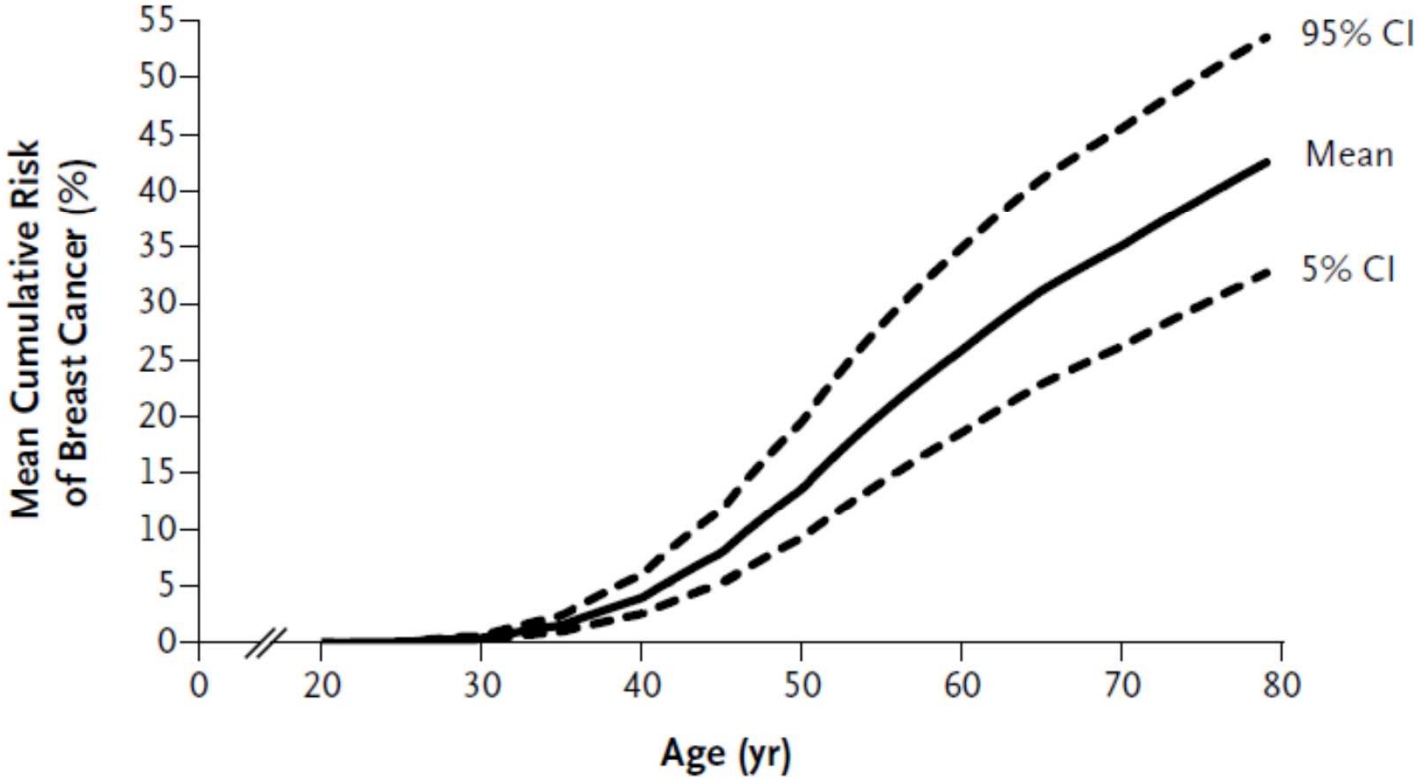
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 7, 2014 VOL. 371 NO. 6

Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in *PALB2*

A.C. Antoniou, S. Casadei, T. Heikkinen, D. Barrowdale, K. Pylkäs, J. Roberts, A. Lee, D. Subramanian, K. De Leeneer, F. Fostira, E. Tomiak, S.L. Neuhausen, Z.L. Teo, S. Khan, K. Aittomäki, J.S. Moilanen, C. Turnbull, S. Seal, A. Mannermaa, A. Kallioniemi, G.J. Lindeman, S.S. Buys, I.L. Andrulis, P. Radice, C. Tondini, S. Manoukian, A.E. Toland, P. Miron, J.N. Weitzel, S.M. Domchek, B. Poppe, K.B.M. Claes, D. Yannoukakos, P. Concannon, J.L. Bernstein, P.A. James, D.F. Easton, D.E. Goldgar, J.L. Hopper, N. Rahman, P. Peterlongo, H. Nevanlinna, M.-C. King, F.J. Couch, M.C. Southey, R. Winqvist, W.D. Foulkes, and M. Tischkowitz

B Breast-Cancer Risk for Female *PALB2* Mutation Carriers



HÉTÉROGÉNÉITÉ ALLÉLIQUE

Signification des variants génétiques

Mutations tronquantes (non-sens, décalage du cadre, épissage, réarrangements génomiques)

!BRCA2 polymorphic stop codon – c.9976A>T / p.Lys3326*!

Variants de signification inconnus (faux sens, ins/del en phase)

Classification de Plon (2008) en 5 classes:

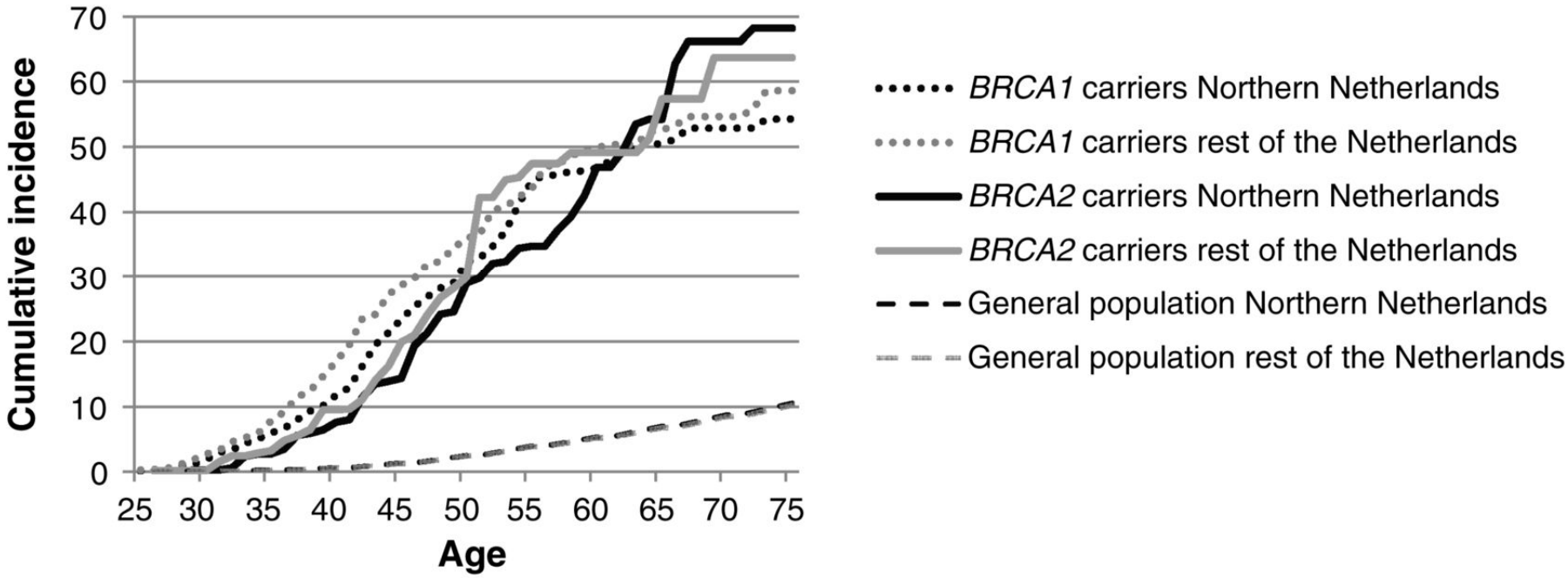
neutre
probablement neutre,
de signification inconnue,
probablement délétère,
délétère

Programme COVAR: actuellement: 264 variants BRCA1 &BRCA2 éligibles COVAR

Programme « CLINVAR » étendu à l'ensemble de la pathologie humaine

Signification des variants génétiques

Risque cumulé de cancer du sein chez les porteuses de mutation BRCA en excluant les cas index entre les populations du Nord et du Sud des Pays Bas



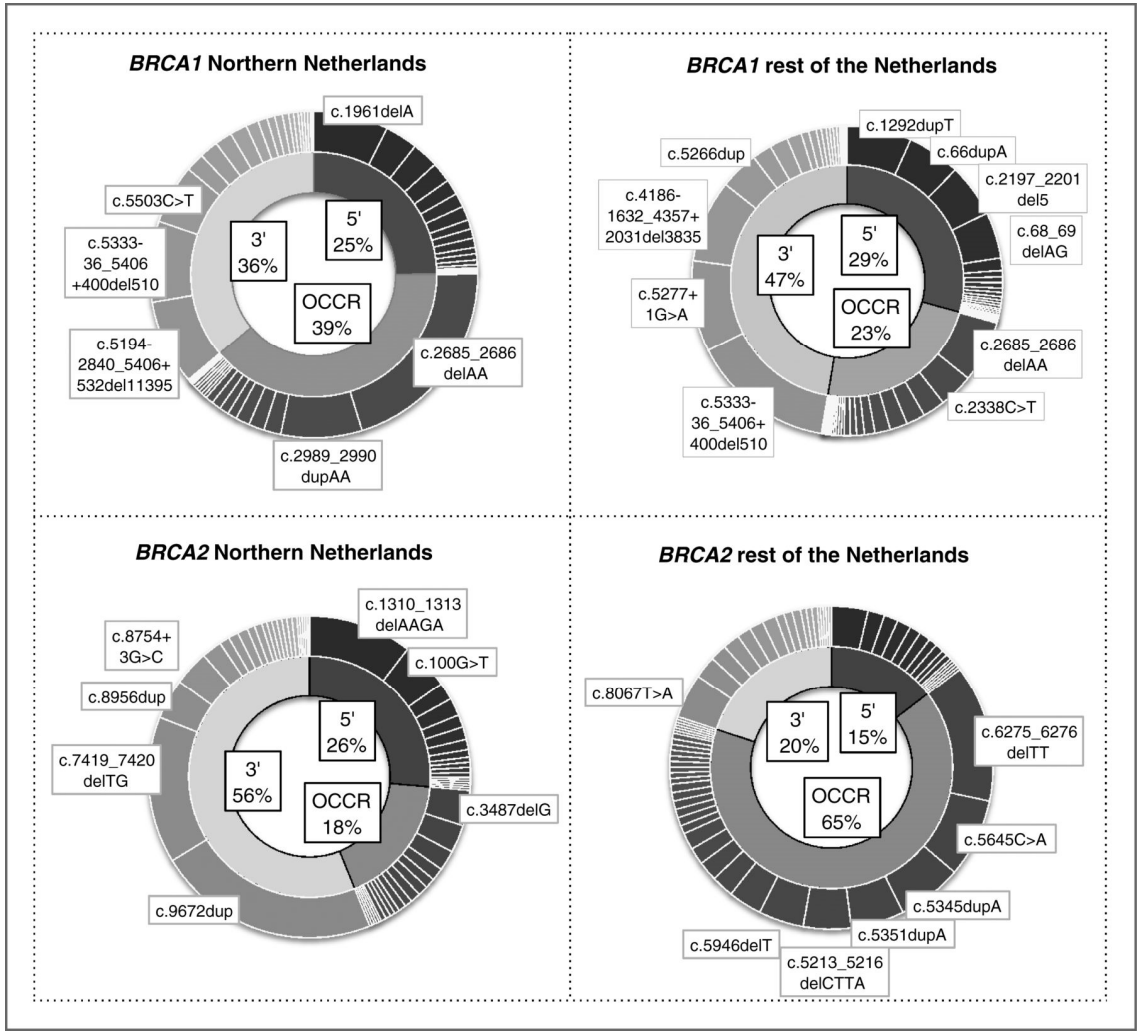
Janet R. Vos et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23:2482-2491

©2014 by American Association for Cancer Research

AACR American Association for Cancer Research
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention

Overview of mutation spectrum in the study population (Northern Netherlands) and reference population (rest of the Netherlands): 3′ to OCCR (3′), within OCCR (OCCR), and 5′ to OCCR (5′).

OCCR: Ovarian Cancer Cluster Region



Janet R. Vos et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23:2482-2491

©2014 by American Association for Cancer Research

AACR American Association for Cancer Research
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention

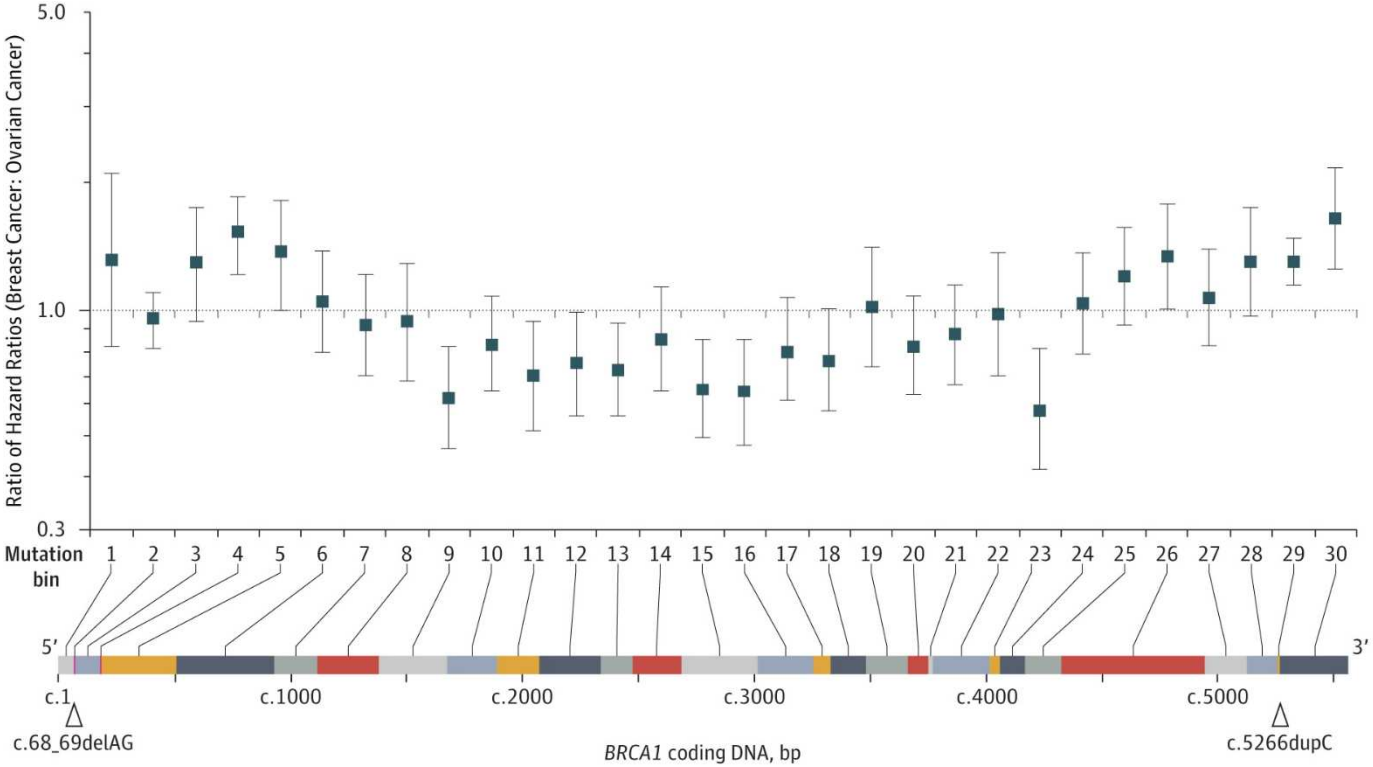
Signification des variants génétiques

Corrélation génotype/phénotype entre la topographie des variants et leur expression en termes de type de cancer

Association of Type and Location of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations With Risk of Breast and Ovarian Cancer

Timothy R. Rebbeck, PhD; Nandita Mitra, PhD; Fei Wan, MS; Olga M. Sinilnikova, PhD[†]; Sue Healey; Lesley McGuffog; Sylvie Mazoyer, PhD; Georgia Chenevix-Trench, PhD; Douglas F. Easton, PhD; Antonis C. Antoniou, PhD; Katherine L. Nathanson, MD; and the CIMBA Consortium

Gène BRCA1



JAMA. 2015;313(13):1347-1361. doi:10.1001/jama.2014.5985

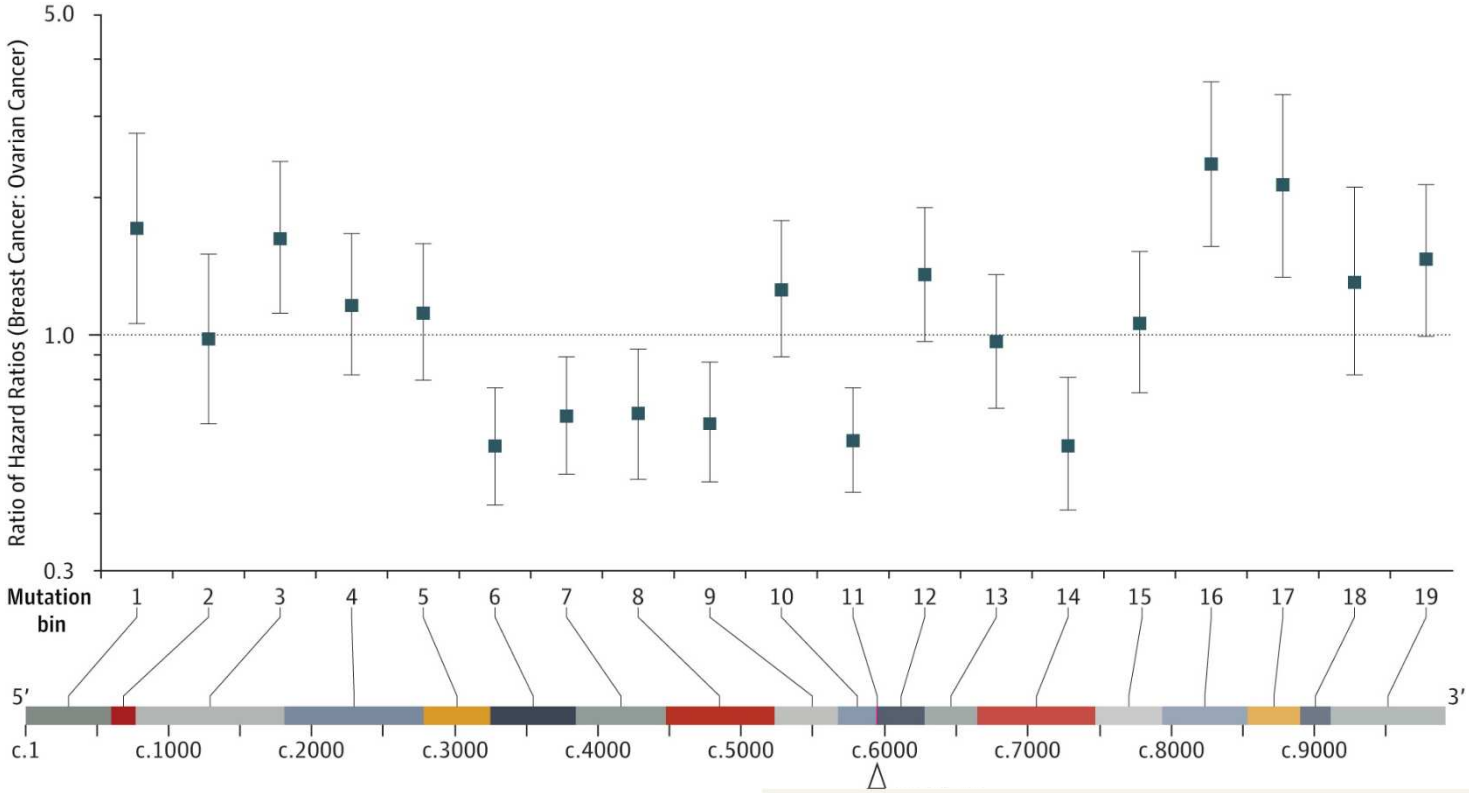
Signification des variants génétiques

Corrélation génotype/phénotype entre la topographie des variants et leur expression en termes de type de cancer

Association of Type and Location of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations With Risk of Breast and Ovarian Cancer

Timothy R. Rebbeck, PhD; Nandita Mitra, PhD; Fei Wan, MS; Olga M. Sinilnikova, PhD[†]; Sue Healey; Lesley McGuffog; Sylvie Mazoyer, PhD; Georgia Chenevix-Trench, PhD; Douglas F. Easton, PhD; Antonis C. Antoniou, PhD; Katherine L. Nathanson, MD; and the CIMBA Consortium

Gène BRCA2



JAMA. 2015;313(13):1347-1361. doi:10.1001/jama.2014.5985

Hétérogénéité Génétique *Fabienne Lesueur*

Hétérogénéité allélique

Di et Multi Génisme

Les gènes modificateurs – consortium « CIMBA »

***C**onsortium of **I**nvestigators of **M**odifiers of **B**rc**A**1/2*

Etudes GWAS: identifications de polymorphisme fréquents dont l'allèle mineur est associé à un risque de cancer du sein (FGFR2, TOX3, MAP3K1….)
- risque individuel très faible (HR<1,32)
- effet cumulatif des allèles à risque sans évidence d'interaction spécifique

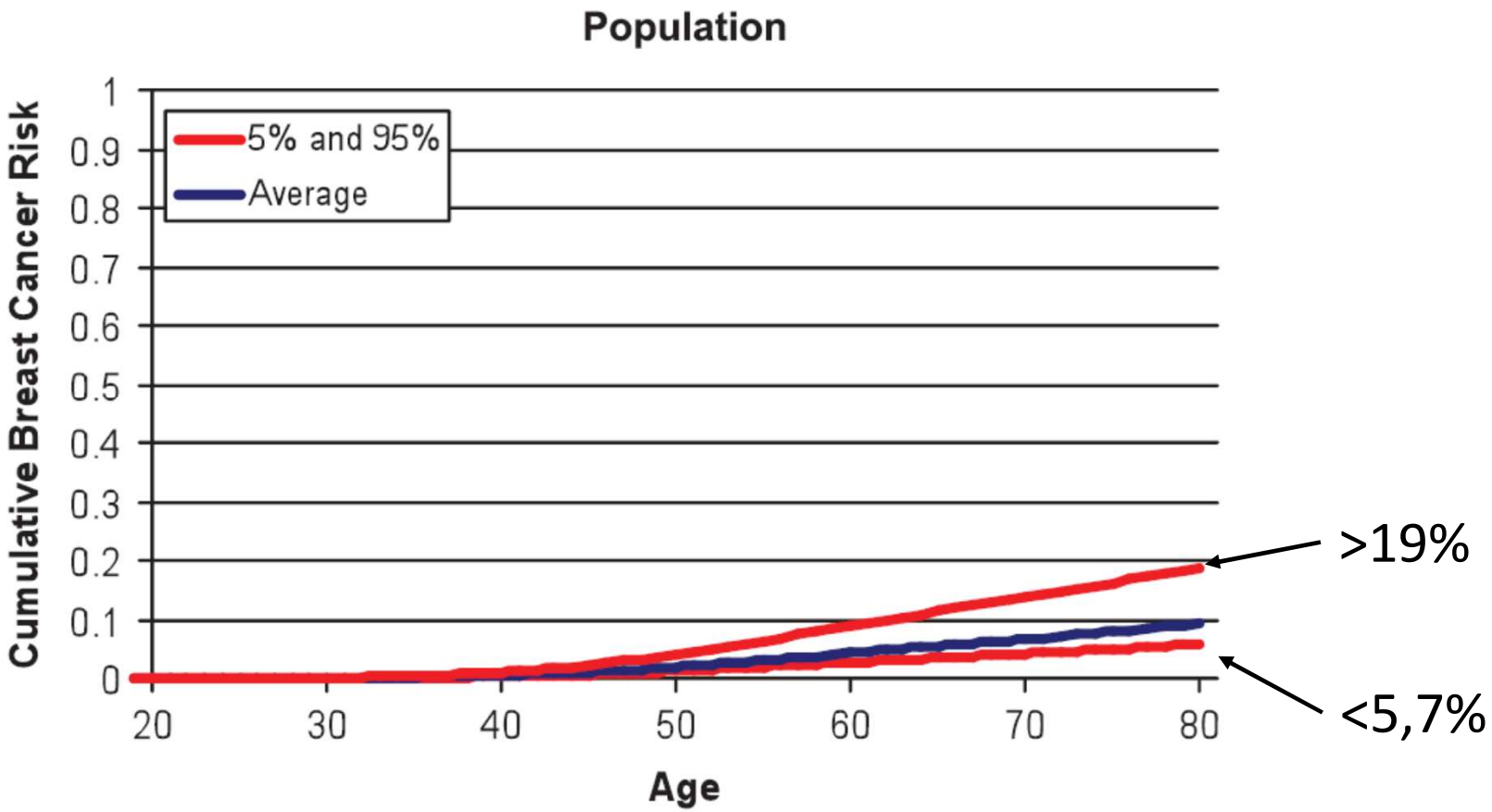
Etudes de l'influences de SNPs fréquents sur le risque de cancer du sein chez les porteuses d'une mutation délétère des gènes BRCa1 et BRCA2

Gènes candidats: RAD51, CASP8
GWAS population générale: FGFR2, TOX3, MAP3K1, LSP1, 2q35, 8q24
GWAS porteurs de mutation: MERIT40

Antoniou et al. Common breast cancer predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2mutations carriers Am J Hum Genet 2008;82:937-948

Les gènes modificateurs

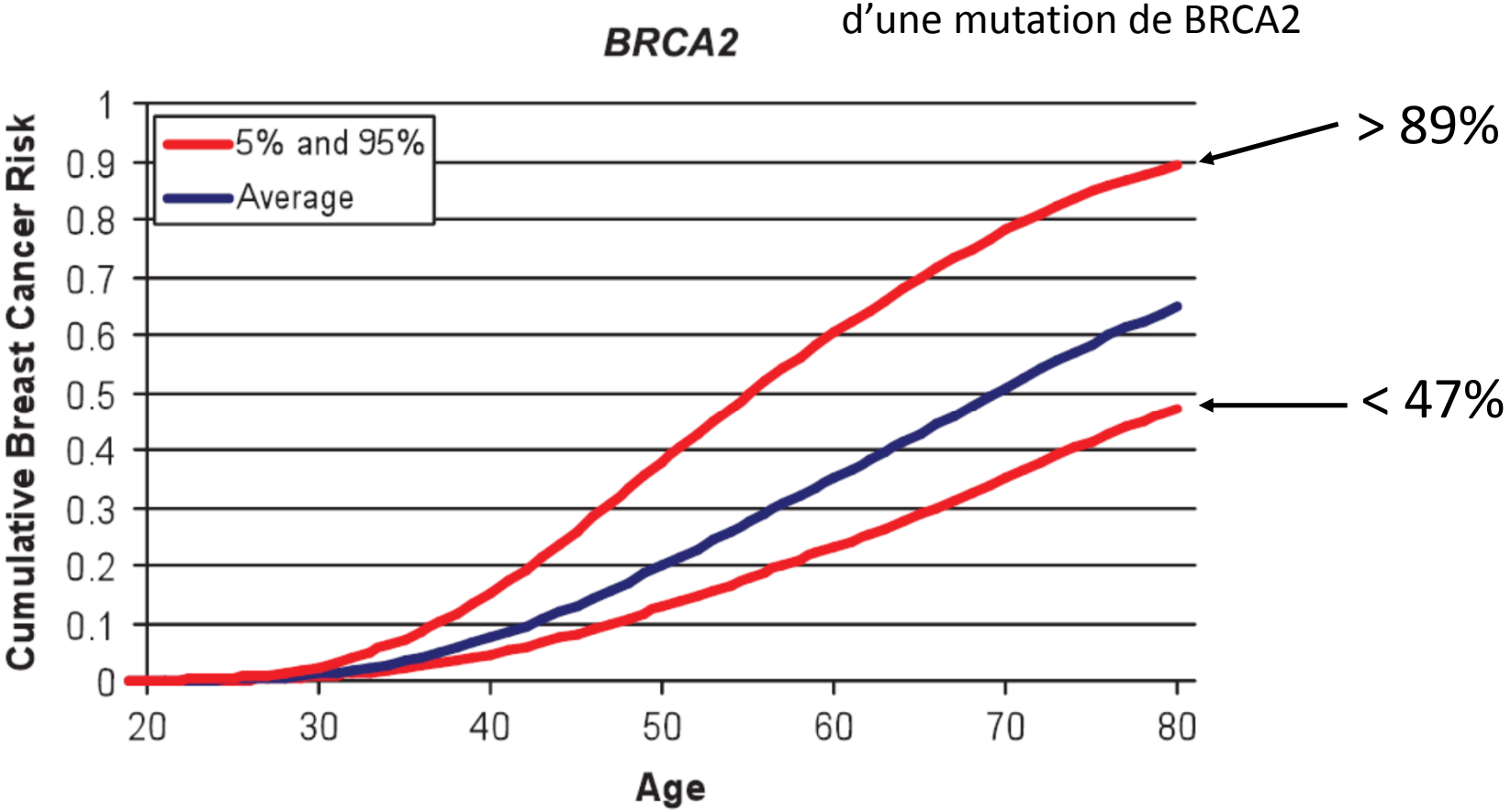
Distribution de la combinaison de 18 SNPs dont l'allèle mineur est associé à une augmentation du risque de développer un cancer du sein en population générale



Milne & Antoniou Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Annals of oncology 2011;22:i11_i17

Les gènes modificateurs

Distribution de la combinaison de 18 SNPs dont l'allèle mineur est associé à une augmentation du risque de développer un cancer du sein en population générale chez les porteuses d'une mutation de BRCA2



Milne & Antoniou Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Annals of oncology 2011;22:i11_i17)

HÉTÉROGÉNÉITÉ GÉNÉTIQUE *Fabienne Lesueur*

HÉTÉROGÉNÉITÉ ALLÉLIQUE

DI ET MULTI GÉNISME

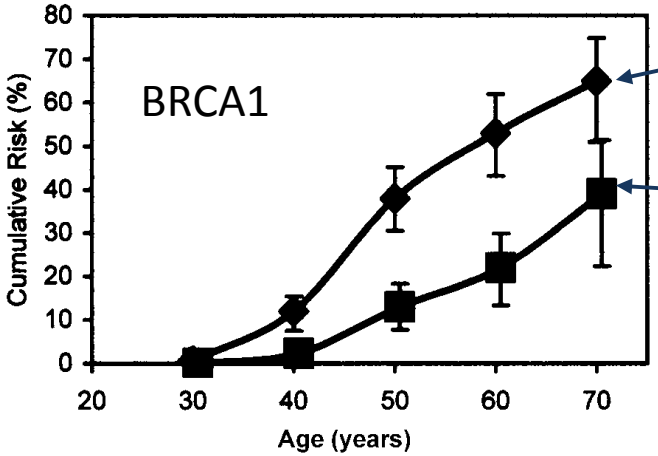
EVALUATION DU RISQUE TUMORAL

Am. J. Hum. Genet. 72:1117–1130, 2003

Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with *BRCA1* or *BRCA2* Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies

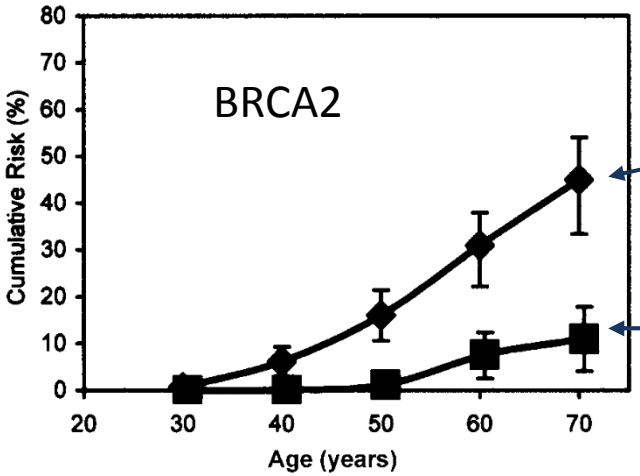
A. Antoniou,[1,*] P. D. P. Pharoah,[2,*] S. Narod,[3] H. A. Risch,[4] J. E. Eyfjord,[5,6] J. L. Hopper,[7] N. Loman,[8] H. Olsson,[8] O. Johannsson,[8] Å. Borg,[8] B. Pasini,[9] P. Radice,[9,10] S. Manoukian,[9] D. M. Eccles,[11] N. Tang,[12] E. Olah,[13] H. Anton-Culver,[14] E. Warner,[3] J. Lubinski,[15] J. Gronwald,[15] B. Gorski,[15] H. Tulinius,[5] S. Thorlacius,[5] H. Eerola,[16,17] H. Nevanlinna,[16] K. Syrjäkoski,[18] O.-P. Kallioniemi,[18] D. Thompson,[1] C. Evans,[1] J. Peto,[19,20] F. Lalloo,[21] D. G. Evans,[21] and D. F. Easton[1]

Risque cumulé de cancer du sein et de l'ovaire en fonction de leur incidence chez les apparentés des cas index porteurs de mutation



Cancer du sein: 65% (ic: 44%-78%)

Cancer de l'ovaire: 39% (ic: 18%- 54%)



Cancer du sein: 45% (ic: 31% - 56%)

Cancer de l'ovaire: 11% (ic: 2,4% - 19%)

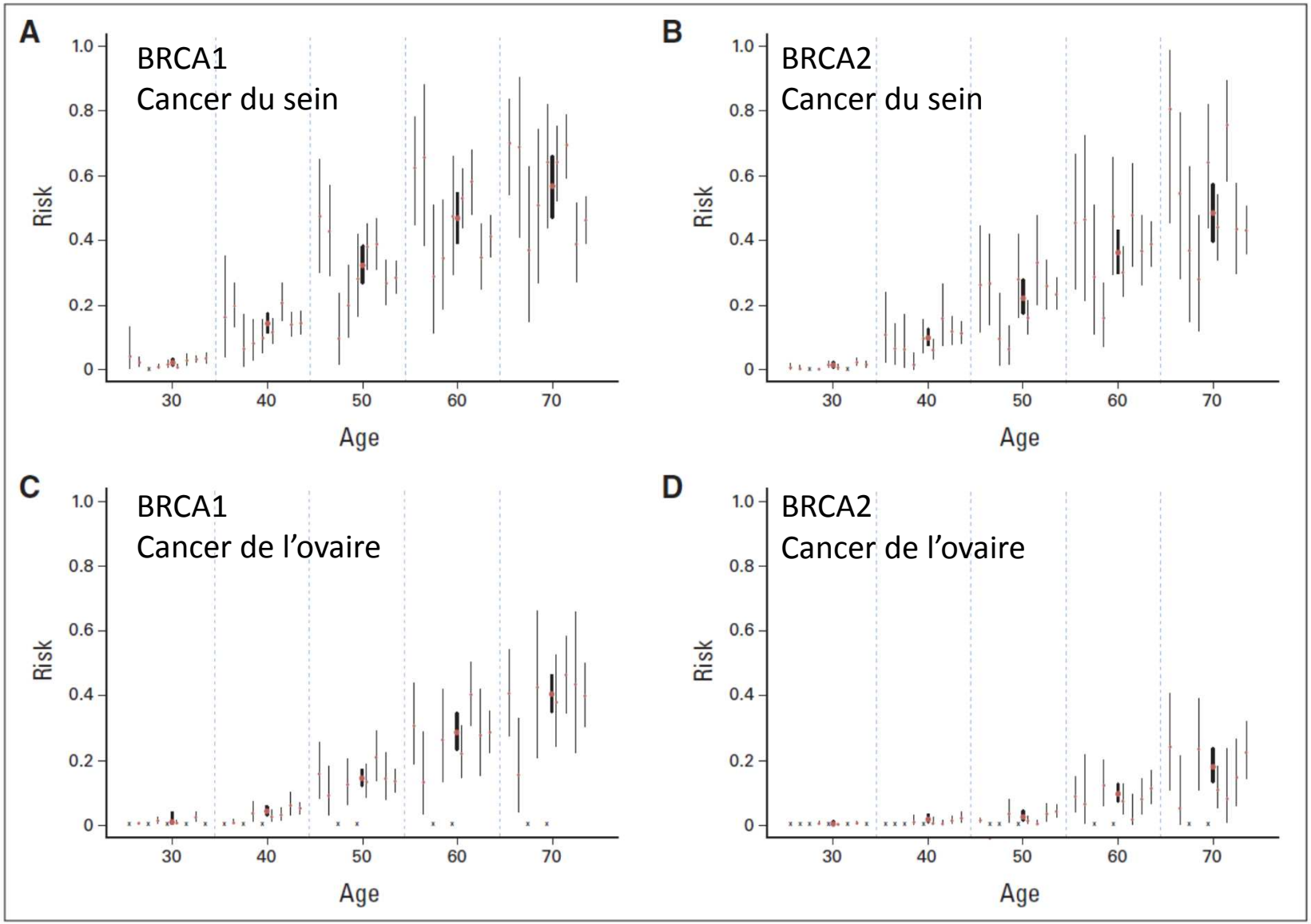
VOLUME 25 · NUMBER 11 · APRIL 10 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Meta-Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* Penetrance

Sining Chen and Giovanni Parmigiani



Hétérogénéité Génétique *Fabienne Lesueur*

Hétérogénéité allélique

Di et Multi Génisme

Evaluation du Risque Tumoral

Dépistage Systématique *Catherine Colin*

Les stratégies de réduction du risque de cancer du sein

L'apport du dépistage par IRM mammaire

Diminution du taux des cancers d'intervalle (<10%)
Diagnostic de tumeurs infiltrantes < 2cm dans 75% à 94% des cas
Diagnostic de tumeurs N0 dans 75% à 83% des cas

Kriege et al. N Engl J Med 2004; 351: 427
Warner et al. JAMA 2004; 292: 1317
Kuhl et al. J Clin Oncol 2005; 23: 8469
Leach et al. Lancet 2005; 365: 1769
Lehman et al. Cancer 2005; 103:1898
Sardanelli et al. Radiology 2007; 242:698

HÉTÉROGÉNÉITÉ GÉNÉTIQUE *Fabienne Lesueur*

HÉTÉROGÉNÉITÉ ALLÉLIQUE

DI ET MULTI GÉNISME

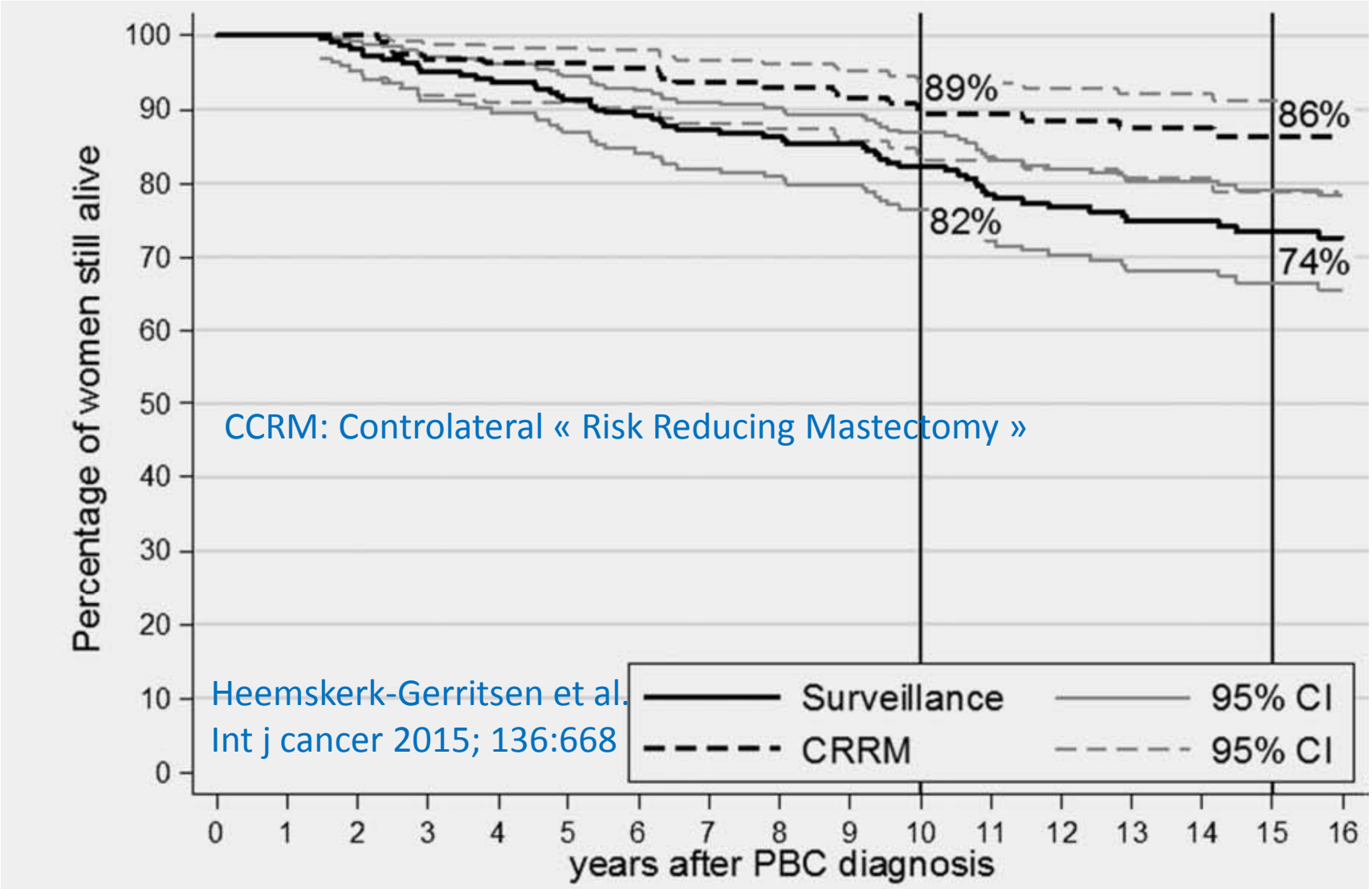
EVALUATION DU RISQUE TUMORAL

DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE *Catherine Colin*

PROPHYLAXIE CHIRURGICALE *Sylvia Giard*

Les stratégies de réduction du risque de cancer du sein

Apport de la prophylaxie chirurgicale



HÉTÉROGÉNÉITÉ GÉNÉTIQUE *Fabienne Lesueur*

HÉTÉROGÉNÉITÉ ALLÉLIQUE

DI ET MULTI GÉNISME

EVALUATION DU RISQUE TUMORAL

DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE *Catherine Colin*

PROPHYLAXIE CHIRURGICALE *Sylvia Giard*

PROPHYLAXIE MÉDICAMENTEUSE *Suzette Delaloge*

Les stratégies de réduction du risque de cancer du sein

Apport de la prévention non chirurgical

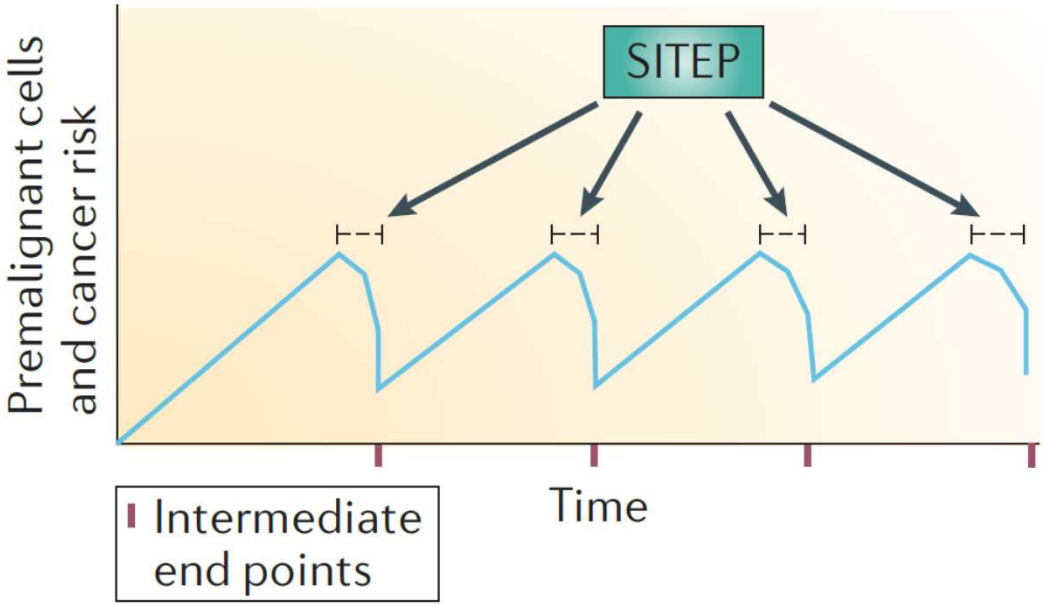
Les modulateurs des récepteurs hormonaux

King et al. *Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 - NSABP-P1 breast cancer prevention trial JAMA 2001;286: 2251*

Les inhibiteurs de PARP

Wu & Lippman *An intermittent approach for cancer chemoprevention nature review cancer 2011; 11:879*

SITEP: Short-term Intermittent Therapy to Eliminated Premalignancy



To et al. *The PARP inhibitors, Velaparib and Olaparib, are effective chemopreventive agents for delaying mammary tumor development in BRCA1-deficient mice Cancer Prev Res 2014; 7:698*

Hétérogénéité Génétique *Fabienne Lesueur*

Hétérogénéité allélique

Di et Multi Génisme

Evaluation du Risque Tumoral

Dépistage Systématique *Catherine Colin*

Prophylaxie Chirurgicale *Sylvia Giard*

Prophylaxie Médicamenteuse *Suzette Delaloge*

Prise en Charge Psychologique

Hétérogénéité Génétique *Fabienne Lesueur*

Hétérogénéité allélique

Di et Multi Génisme

Evaluation du Risque Tumoral

Dépistage Systématique *Catherine Colin*

Prophylaxie Chirurgicale *Sylvia Giard*

Prophylaxie Médicamenteuse *Suzette Delaloge*

Prise en Charge Psychologique

Hétérogénéité Génétique *Fabienne Lesueur*

Hétérogénéité allélique

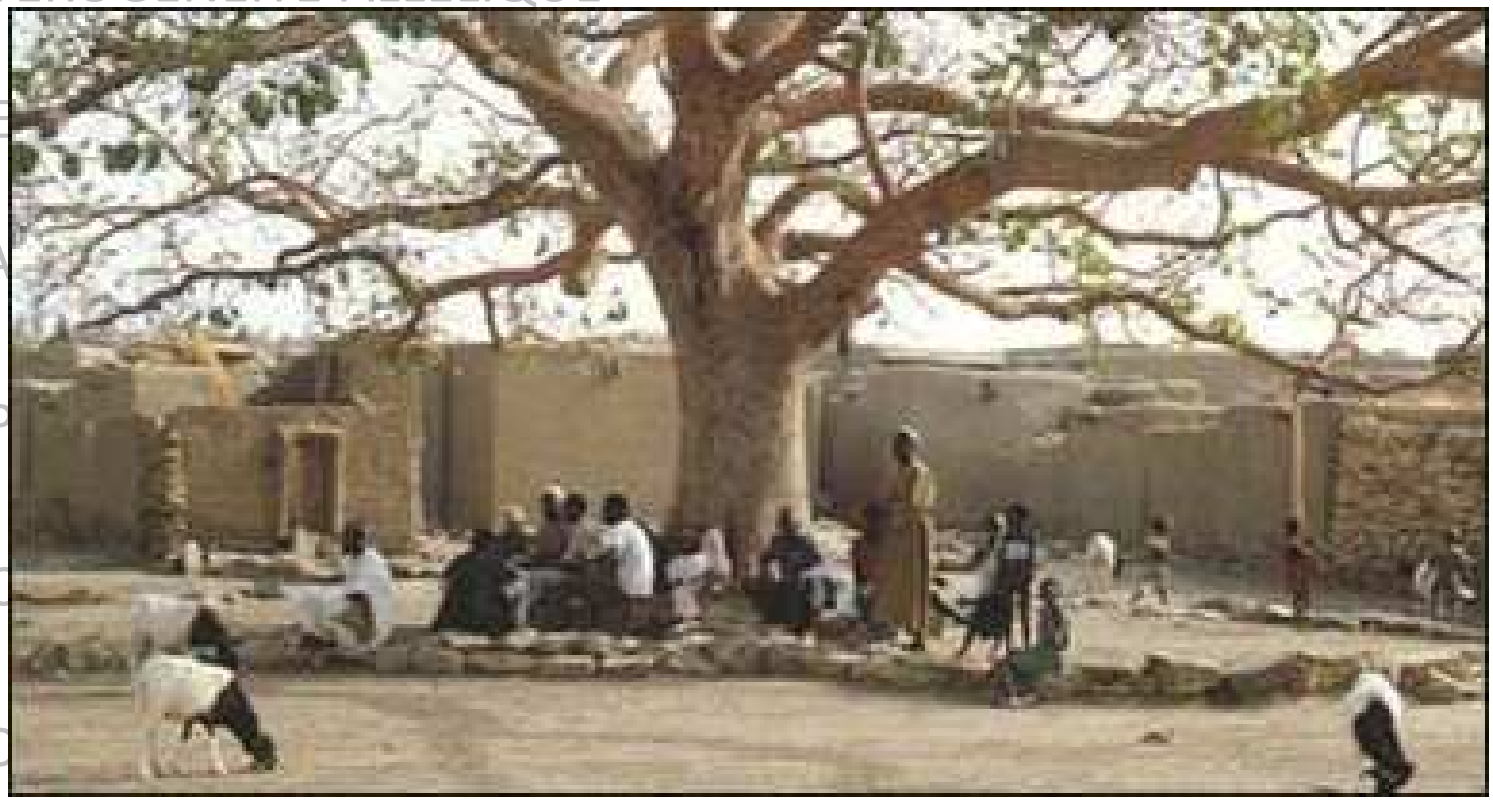
Di

Eva

Dép

Pro

Pro



Prise en Charge Psychologique

Remerciements

L'équipe d'Oncogénétique Bordelaise

Emmanuelle Barouk-Simonet
Virgine Bubien
Claire Sénéchal
Nicolas Sévenet

Ingénieurs biologistes et bio informaticiens

Françoise bonnet
Jennifer Chiron
Natalie Jones

Techniciens

Jérémy Doche
Bernadette Gastaldello
Delfine Lafon
Gaelle Geneste

Conseillères en génétique

Virginie Dorian
Eglantine Jolly
Alice Denise

Assistantes médicales

Elisabeth Garbay
Florence Guth
Fadela Latrech

Psychologues

Virginie Boussard
Marion Barrault
Céline Saint Marc

Dispositif CaPLA

Véronique Bousser
Fabrice Laborde
Valérie Dumora