

**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 OLIVIER-FAIVRE, Jeremy SKRZYPSKI, Amandine BAURAND, Caroline JACQUOT, Geoffrey BERTOLONE, Nadia PREITNER, Catherine LOUSTALOT, Charles COUTANT, Sarab Lizard

Unité d'Oncogénétique, CHU Dijon et CGFL

Introduction

- ❑ Cancer du sein et de l'ovaire héréditaire se caractérise par:
 - La survenue de cancer du sein ou de l'ovaire à un âge inhabituellement jeune
 - La multiplicité des tumeurs primitives
 - La propension à développer des tumeurs d'emblée bilatérales
 - Une accumulation de cancer du même spectre chez les apparentés

- ❑ 5-7% des cancer du sein et 20-25% des cancer de l'ovaire semblent être dus à la présence de variants génétiques rares conférant une prédisposition au cancer

- ❑ L'arrivée du NGS a mené à la mise en évidence de nouveaux gènes de prédisposition dont la pénétrance peut être extrêmement variable

TABLE 17 Genes associated with a moderate or high lifetime risk of breast cancer and effects on life expectancy

Disease gene	Location	Tumours	Tumour age	Lifetime risk (%)	Birth Incidence of mutations	Life expectancy
<i>CHEK2</i>	22q	Breast cancer	> 25 years	20	1 in 200	?normal
<i>ATM</i>	11q	Breast cancer	> 25 years	20	1 in 200	?normal
<i>BRIP</i>		Breast cancer	> 25 years	20	1 in 1000	?normal
<i>PALB2</i>		Breast cancer	> 25 years	20–40	< 1 in 1000	?normal
<i>NF1</i>	17q	Neurofibroma	First year	100	1 in 2600	54–72 years
		Glioma	First year	12		
		Breast cancer	> 25 years	17		
<i>PTEN</i> Cowden	10q	Breast cancer	> 25 years	60	1 in 200,000–250,000	Reduced in women
		Thyroid	30 years	10		
<i>PJS</i>	19p	GI malignancy	20 years	60	1 in 25,000	58 years
		Breast	> 25 years	40		
<i>LFS/TP53</i>	17p	Sarcoma	First year	80	1 in 30,000	Severely reduced
		Breast cancer (women)	> 16 years	95		
		Gliomas	First year	20		
<i>HDGC/CDH1</i>	16q	Gastric	> 16 years	70–80	Very rare	Reduced
		Breast (women)	> 35 years	20–40		
<i>BRCA2</i>	13q	Breast/ovary (women)	> 18 years	40–90	1 in 800	68 years
		Prostate (men)	> 30 years	20		
		Pancreas	> 30 years	5		
<i>BRCA1</i>	17q	Breast (women)	> 18 years	60–90	1 in 1000	62 years
		Ovary	> 20 years	40–60		

D Gareth Evans *et al.* Improvement in risk prediction, early detection and prevention of breast cancer in the NHS Breast Screening Programme and family history clinics: a dual cohort study. Programme Grants for Applied Research, No. 4.11-august 2016

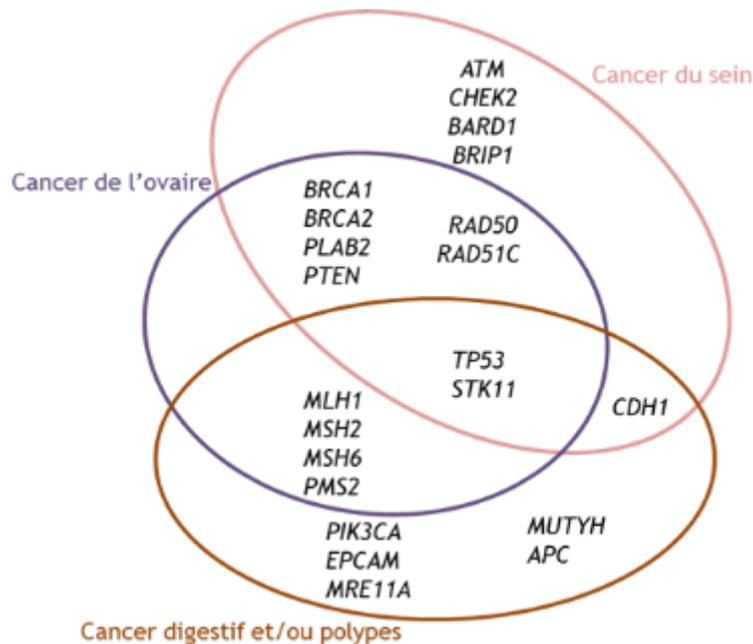
30% des cas de cancer de sein jeune

90% des formes familiales de cancer du sein ou de l'ovaire

GI, gastrointestinal; NF1, neurofibromatosis type 1; PJS, Peutz–Jeghers syndrome. Reused with permission from Evans DG. Genetic Predisposition and Breast Screening. In Benson JR, Gui G, Tuttle TM, editors. *Early Breast Cancer: From Screening to Multidisciplinary Management*. 3rd edn. CRC Press; 2013. pp. 17–27.¹⁰⁸

Méthodologie

- 583 patients bourguignons répondant aux critères de test BRCA, étudiés grâce à un panel de 25 gènes dont 20 de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire bien connus ou plus récemment identifiés:



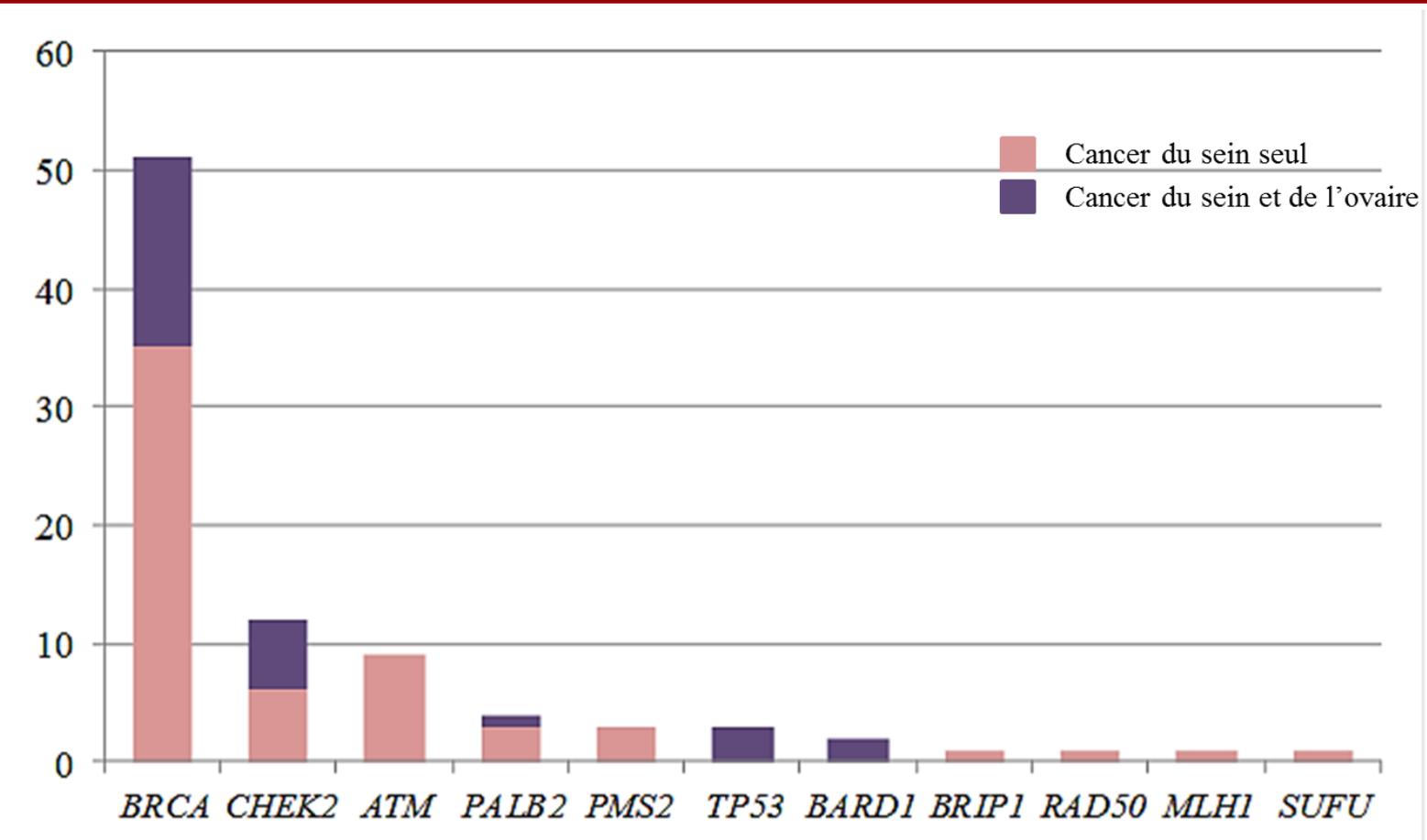
Gènes actionnables en France: *BRCA*, *PALB2*, *TP53*, *STK11*, *MMR*, *CDH1*, *PTEN*

Gènes actionnables NCCN: *ATM*, *CHEK2*

Gènes non actionnables, à pénétrance modérée/faible: *BARD1*, *BRIP1*, *RAD*

- Evaluation des changements en termes de prise en charge, en tenant compte de l'âge, du sexe et du pronostic des patients en cas de mise en évidence d'un variant pathogène ou probablement pathogène.

Résultats



- ❑ 51 patients avec une mutation BRCA1 /2 (9%)
- ❑ **34 patients avec une mutations dans un autre gène de prédisposition (6%)**
- ❑ Une mutation incidente (SUFU)

Résultats

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	Indentification 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%)

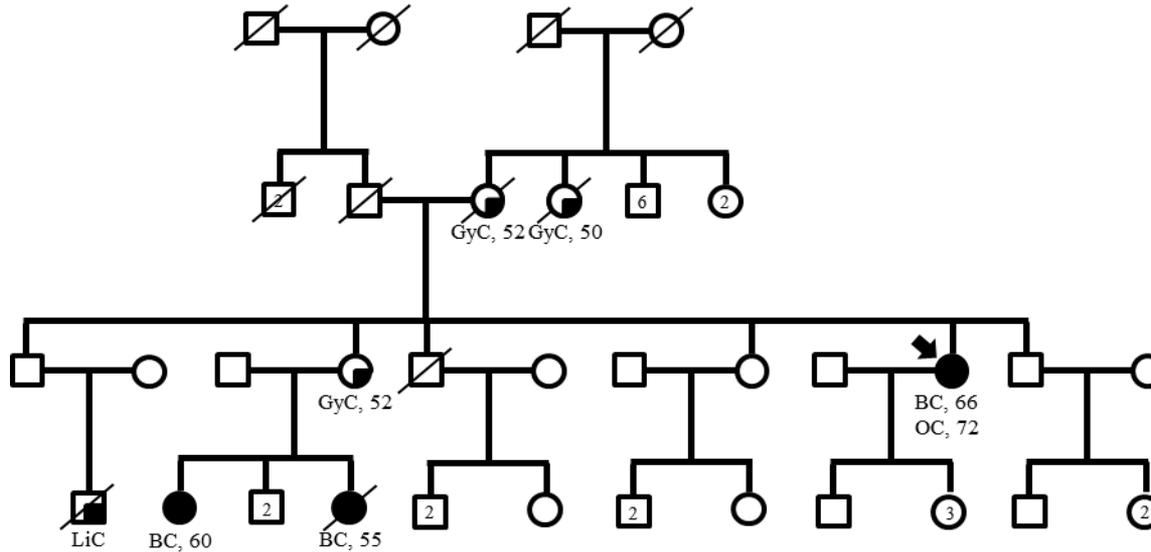
Résultats

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>	ampullome, 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%)				

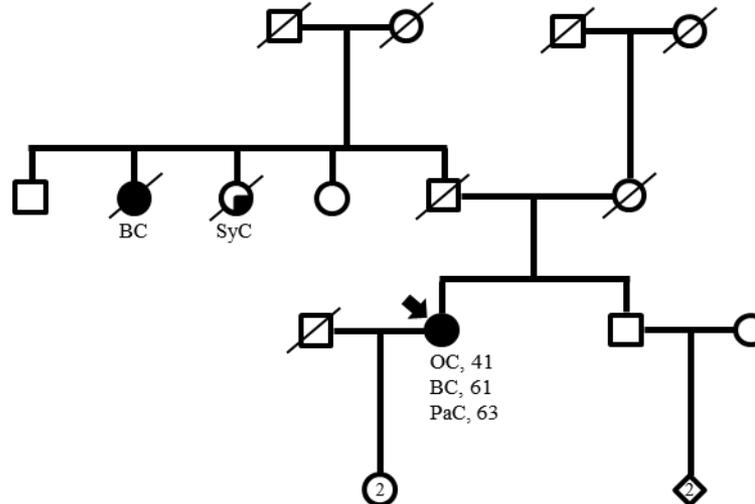
Résultats

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>	ampullome, 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%)

Résultats



Patient31: *BRCA2*: c.6952C>T (p.Arg2318*) and *CHEK2*: c.1427C>T (p.Thr476Met)



Patient 32: *TP53*: c.743G>A (p.Arg248Gln) and c.473C>T (p.Arg158His) sur le même allèle
PALB2: c.1135A>T (p.Lys379*)

Conclusion

- ❑ Résultats similaires à ceux d'autres études en termes de nombre variant pathogènes retrouvés
- ❑ Recommandations françaises ne concernent que les gènes certains gènes, choix local d'utiliser les recommandations du NCCN pour les gènes *ATM* et *CHEK2* (ajout IRM et limitation concernant le conseil génétique pour les apparentés)
- ❑ A partir de ces référentiels et recommandations, les résultats d'analyse ont permis:
 - D'adapter la prise en charge de 70% des patients
 - De proposer des tests chez les apparentés dans 89% des cas
- ❑ Intérêt du NGS pour les doubles mutations chez un même patient: information capitale dans le conseil génétique
- ❑ PMS2 et cancer du sein: données incidentales ou rôle à élucider?

Conflits d'intérêts

Je n'ai aucun conflit...

...Mais j'ai beaucoup d'intérêts