

# Contexte familial évocateur et absence de mutation BRCA délétère identifiée : Faut-il aller plus loin dans la recherche de mutation actuellement ?

Trente-neuvièmes journées de la société Française de  
sénologie de pathologie mammaire Lille

10 novembre 2017

Docteur Pascaline Berthet  
Centre François Baclesse Caen

## Dispositif national d'oncogénétique-Données INCA

### Rapport d'activité 2016 (consultations et laboratoires)

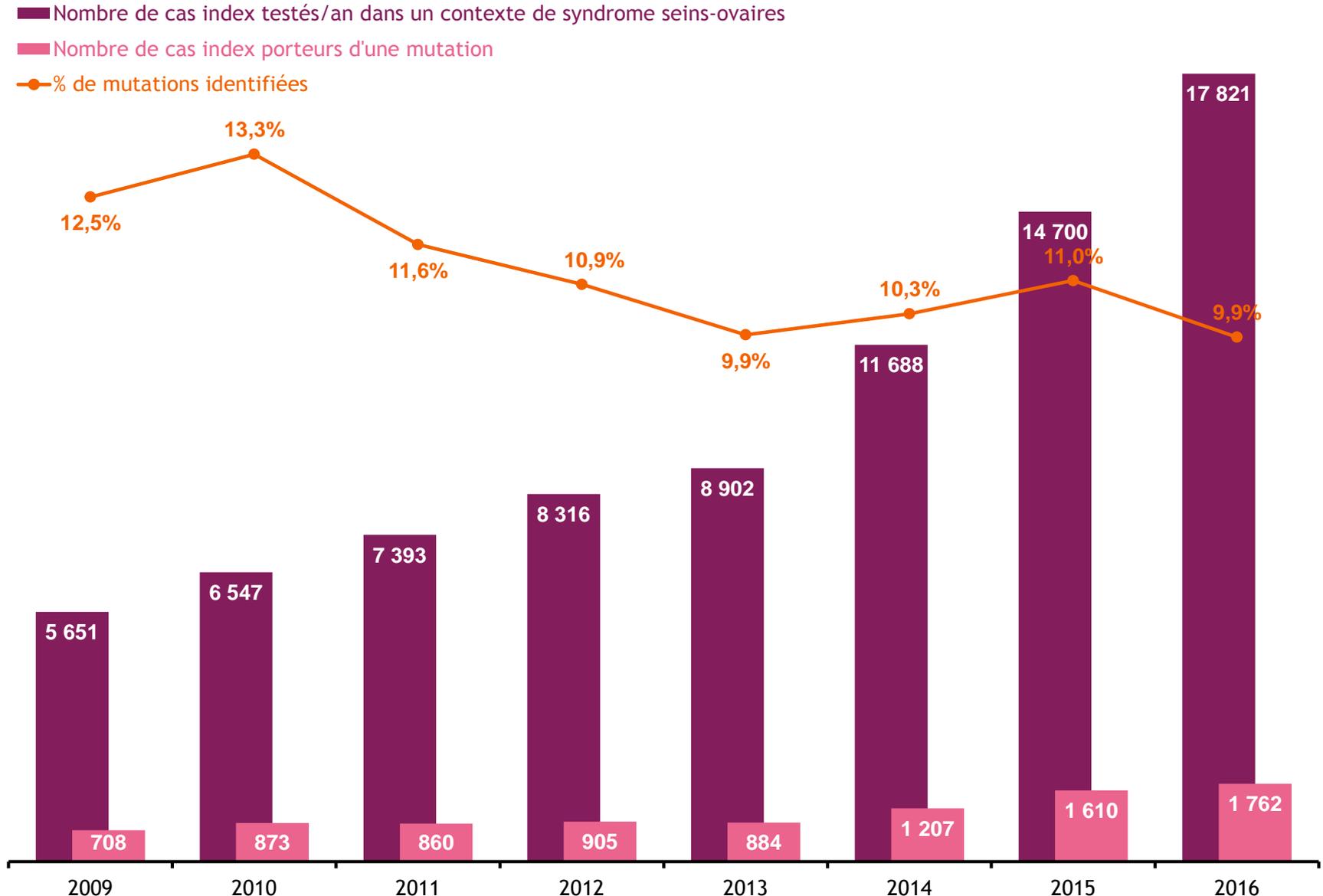
*La synthèse nationale sera accessible fin 2017-début 2018 sur le site de l'institut : [www.e-cancer.fr]www.e-cancer.fr.*

- **71821 consultations** sur 85 établissements principaux et 62 consultations avancées, au total 104 villes, 147sites. Maillage national sur l'ensemble du territoire
- 28304 cas index et 10302 apparentés testés
- **Syndrome seins-ovaires:** 51971 consultations, 20039 cas index et 7903 apparentés testés. **Plus 13% par rapport à 2015**  
Taux de détection de mutations cas index: **9.9%** (1762 nouvelles familles mutées)
- **Filières d'urgence** sur l'ensemble du territoire
- Implémentation des **séquenceurs haut débit** sur l'ensemble des laboratoires
- **Programmes de suivi multidisciplinaires** (15)



# 2009-2016 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome seins-ovaires

## Nombre de cas index testés, nombre de cas index porteurs d'une mutation et pourcentage de mutations identifiées



# Implémentation du séquençage haut-débit. Analyses en panels de gènes et analyse de l'exome et du génome.

## Enjeux pour les laboratoires

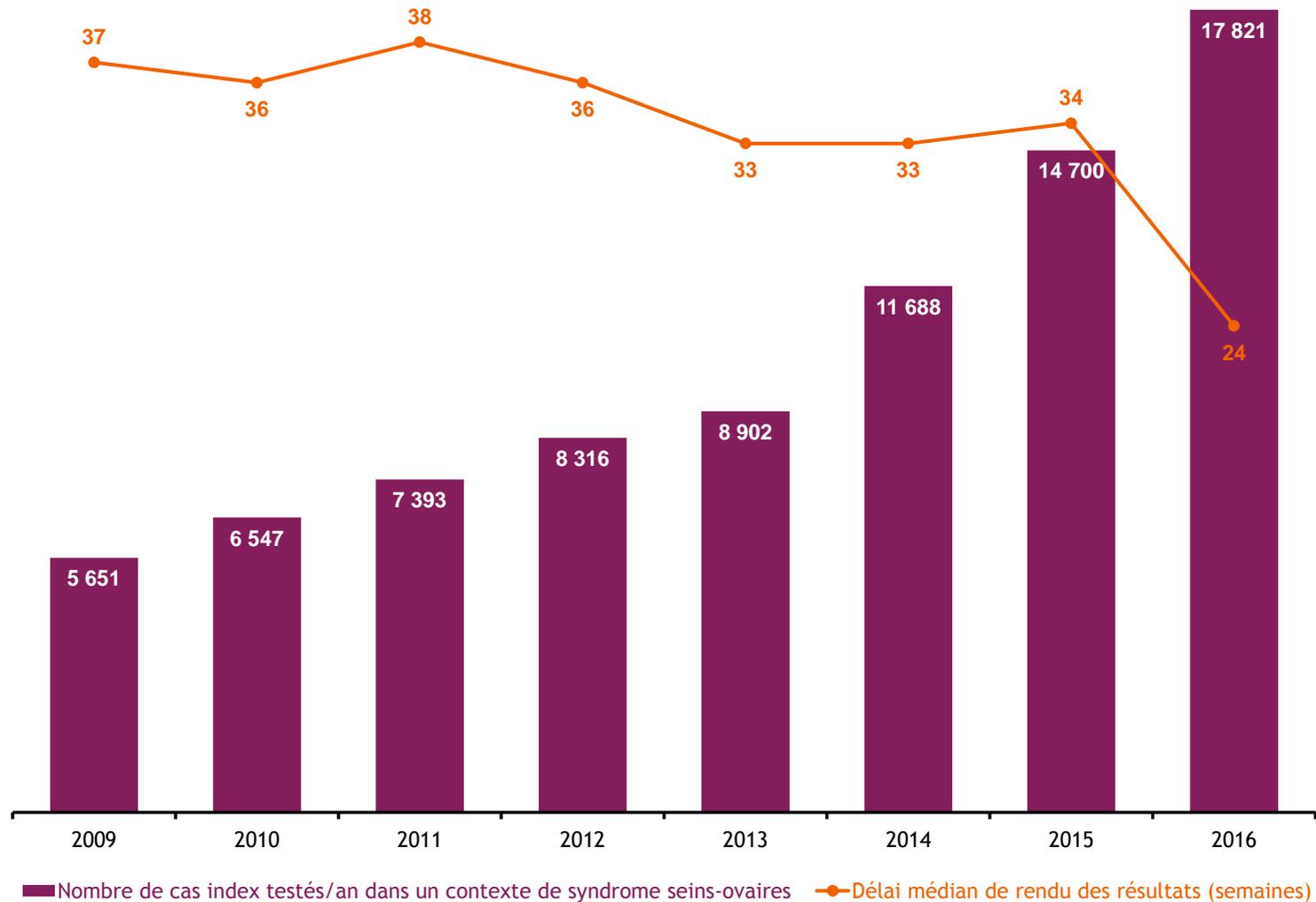
- **Révolution technologique:** de l'analyse d'un panel avec un nombre de gènes défini (variable selon les laboratoires), à l'analyse whole-génome, en constitutionnel et en tumoral
- Augmentation des capacités d'analyse
- Délai rapide pour l'obtention des résultats
- Equipements très couteux, locaux adaptés, normes de qualité
- Pipe line bio-informatique pour filtrer les données et ne garder que les variants potentiellement d'intérêt → développement de nouveaux métiers hyperspécialisés
- Augmentation considérable du nombre de variants identifiés

L'enjeu majeur lié au développement de ces nouvelles technologies est celui de l'interprétation des variants génétiques



## 2009-2016 • Laboratoires d'oncogénétique • Syndrome seins-ovaires

Nombre de cas index testés, délais médians de rendu des résultats



# Implémentation du séquençage haut-débit. Analyses en panels de gènes

## Enjeux pour la pratique clinique

- **Augmentation du nombre de familles vues en consultation.** Raccourcissement important du délai d'obtention des résultats
- **Elargissement majeur des indications de consultations oncogénétiques.** Développement très rapide de la recherche clinique, multiplication des protocoles de recherche, AMM pour l'utilisation d'agents thérapeutiques ciblés en cas de prédisposition héréditaire
- **Augmentations considérable du nombre de données génotypiques obtenues.** Questions majeures sur l'interprétation et la transmission de résultats sur des pathologies parfois autres que celles attendues ? Importance de l'histoire familiale. Parcours complexes
- **Nécessité d'un suivi des données,** protocoles de recherche
- **Nécessité de définir des recommandations de prise en charge** des personnes à risque

# Plan Cancer 2014-2019

## Objectif 6 : Conforter l'avance de la France dans la médecine personnalisée.

### Permettre un accès large au diagnostic individualisé

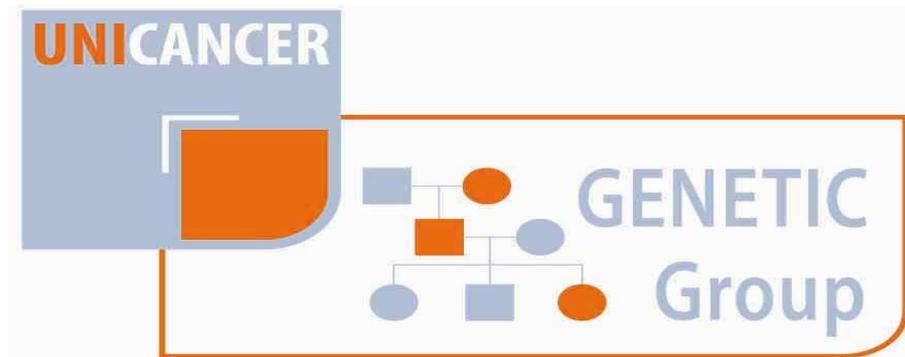
#### Action 6.1 : Faire évoluer le dispositif d'oncogénétique et améliorer son accès.

- Améliorer le maillage territorial des consultations d'oncogénétique afin de développer des consultations de proximité et faciliter l'accès de tous à ce dispositif.
- Remédier au déficit d'accès au dispositif d'oncogénétique pour les personnes prédisposées aux cancers digestifs (syndrome de Lynch en particulier).
- Être en mesure d'implémenter dans le dispositif d'oncogénétique :
  - des tests génétiques recherchant de nouveaux gènes de prédisposition dès que leur utilité clinique est avérée ;
  - les avancées technologiques comme le séquençage de nouvelle génération en vérifiant qu'elles participent à une réduction des délais de rendu de résultats, notamment pour certains cancers pédiatriques ;
  - l'arrivée de traitements spécifiques pour les patients porteurs de mutations. L'exemple actuel est celui des inhibiteurs d'enzymes de réparation de l'ADN (inhibiteurs de PARP), utiles dans les cancers du sein et de l'ovaire pour les patientes porteuses de mutations BRCA1/2. La diffusion de ces traitements va nécessiter une adaptation du dispositif d'oncogénétique pour une plus grande réactivité et un rendu de résultat plus rapide.
- **Action 6.2 : Conforter l'accès aux tests moléculaires.**

**GGC « panel »**

**Groupe de travail HBOC (hereditary breast and ovarian cancer)  
GGC-UNICANCER 2017**

**Synthèse HBOC 2017**



# Groupe de travail HBOC GGC-UNICANCER 2017

## Rationnel

- **Analyses telles que réalisées actuellement dans les laboratoires français: différents types de gènes retenus**
  - **Gènes « Diagnostic »:** impact connu sur les risques de cancer du sein et/ou de l'ovaire et recommandations de prise en charge validées
    - Gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire : gènes BRCA1 et BRCA2, gène PALB2 depuis juillet 2015.
    - Gènes majeurs de prédisposition responsables de syndromes connus pour augmenter le risque de cancer du sein mais avec un spectre tumoral et des niveaux de risque différents: syndrome de Cowden, mutations du gène TP53 (responsables de cancers du sein précoces avec une radiosensibilité +++), gène CDH1 (cancers gastriques diffus héréditaires etc...
  - **Gènes « Recherche »:** impact sur le risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire rapporté dans la littérature avec des niveaux de preuve variables, encore insuffisants , sans consensus sur des recommandations de prise en charge
- Choix propres à chaque laboratoire → **disparité dans le choix des panels des 20 laboratoires français:** panels à façon, panels commerciaux, fonction des spécificités de chacun...

**Table 1. Examples of Multigene Testing Panels for Breast Cancer.\***

Company	Test	Website	Genes Included†
Ambry Genetics	BreastNext	<a href="http://www.ambrygen.com/tests/breastnext">www.ambrygen.com/tests/breastnext</a>	<i>ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, MRE11A, MUTYH, NBN, NF1, PALB2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, TP53</i>
BreastHealth UK	BreastGene	<a href="http://www.breasthealthuk.com/screening-services/genetic-testing/breastgene">www.breasthealthuk.com/screening-services/genetic-testing/breastgene</a>	<i>ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, STK11, TP53</i>
Centogene	Breast Ovarian Cancer Panel	<a href="http://www.centogene.com/centogene/centogene-test-catalogue.php">www.centogene.com/centogene/centogene-test-catalogue.php</a>	<i>ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, MEN1, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS1, PMS2, RAD50, RAD51C, RAD51D, XRCC2</i>
Emory Genetics Laboratory	High Risk Breast Cancer Panel	<a href="http://geneticslab.emory.edu/tests/MM201">http://geneticslab.emory.edu/tests/MM201</a>	<i>PTEN, STK11, TP53</i>
Fulgent Diagnostics	Breast Ovarian Cancer NGS Panel	<a href="http://fulgentdiagnostics.com/test/breast-ovarian-cancer-ngs-panel/">http://fulgentdiagnostics.com/test/breast-ovarian-cancer-ngs-panel/</a>	<i>APC, ATM, ATR, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, CTNNB1, EPCAM, FANCC, HOXB13, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PALLD, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53, VHL, XRCC2, XRCC3</i>
GeneDx	OncoGeneDx	<a href="http://www.genedx.com/test-catalog/available-tests/breastovarian-cancer-panel">www.genedx.com/test-catalog/available-tests/breastovarian-cancer-panel</a>	<i>ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FANCC, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, XRCC2</i>
Illumina	TruSight Cancer	<a href="http://www.illumina.com/clinical/translational_genomics/panels/kits.html">www.illumina.com/clinical/translational_genomics/panels/kits.html</a>	94 Genes plus 287 SNPs reported to be associated with risk of breast cancer
Invitae	Hereditary Breast Cancer, High-Risk Panel	<a href="http://www.invitae.com/en/physician/panel-detail/PNL0009/">www.invitae.com/en/physician/panel-detail/PNL0009/</a>	<i>BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11, TP53</i>
Myriad Genetics†	myRisk	<a href="http://www.myriad.com/products-services/hereditary-cancers/myrisk-hereditary-cancer/">www.myriad.com/products-services/hereditary-cancers/myrisk-hereditary-cancer/</a>	<i>ATM, BARD1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, PTEN, RAD51C, STK11, TP53</i>
CD Genomics	Genetic Testing for the Cancer Susceptibility	<a href="http://www.cd-genomics.com/Genetic-Testing-for-the-Cancer-Susceptibility.html">www.cd-genomics.com/Genetic-Testing-for-the-Cancer-Susceptibility.html</a>	Not specified
University of Washington†	BROCA – Cancer Risk Panel	<a href="http://web.labmed.washington.edu/tests/genetics/BROCA">http://web.labmed.washington.edu/tests/genetics/BROCA</a>	<i>AKT1, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FAM175A, GEN1, MRE11A, MUTYH, NBN, PALB2, PIK3CA, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, XRCC2</i>

# Groupe de travail HBOC GGC-UNICANCER 2017

## Méthodologie

- Travail réalisé en appui sur le **dispositif français d'oncogénétique** soutenu par l'Institut National du Cancer
- **Groupe de travail** composé de membres du GGC – UNICANCER avec différents profils: médecins oncogénéticiens, (dont certains avec double compétence en méthodologie ou en cancérologie), spécialistes en génétique moléculaire, un chercheur INSERM spécialiste en épidémiologie génétique
- **Sélection des articles** avec estimations de risque de cancer, **validation méthodologique** avec établissement d'une grille de lecture
- **Analyse critique de la littérature**, recherche de biais (source potentielle de surestimation des risques)
- Etablissement d'une **fiche standardisée de restitution de l'expertise** pour chaque gène, utilité clinique et recommandations de prise en charge en fonction des référentiels existants (HAS 2014, INCA 2017)
- **Relecture critique et collégiale au sein du GT**
- **Présentation, discussion et validation en séance plénière GGC – UNICANCER** (cliniciens et biologistes)

# Groupe de travail HBOC GGC-UNICANCER 2017

## Résultats

- **18 gènes analysés** (hors BRCA1 et BRCA2)
- **Gène reconnu d'utilité clinique:** sur-risque de cancer du sein (ou de l'ovaire) supérieur ou égal à 4 fois le risque en population générale
- **Distinction de 2 groupes de femmes dans une même famille:**
  - Femmes porteuses d'une mutation d'un des gènes retenus: à risque très élevé de cancer
  - Femmes non porteuses de cette mutation: risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire équivalent à celui de la population générale
- **Panel de 13 gènes pour lesquels l'expertise a conclu à une utilité clinique**
  - Analyse de ce panel recommandée devant tout contexte évocateur de prédisposition héréditaire au cancer du sein ou de l'ovaire
  - Recommandations de dépistage, de prévention et de conseil génétique selon référentiels existants
- **7 gènes non retenus:** argumentaire et recommandations de dépistage, de prévention et de conseil génétique
- **En pratique: organisation des laboratoires du réseau oncogénétique** pour la mise en place du panel (critères de qualité et les réseaux d'expertises associés)
- Rapidité d'évolution des connaissances → **mise à jour annuelle des données** par le groupe de travail, notamment pour les gènes *ATM*, *CHECK2* et *STK11*.
- **Etude TUMOSPEC** (promotion UNICANCER) pour estimation précise des risques de cancer notamment pour les gènes non retenus

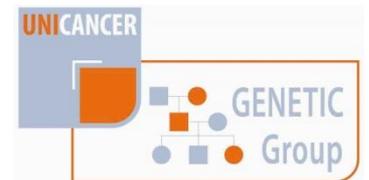
# Panel HBOC 2017: utilité clinique

## Retenus

- *BRCA1*
- *BRCA2*
- *CDH1*
- *MMR*
- *PALB2*
- *PTEN*
- *RAD51 C*
- *RAD51 D*
- *TP53*

## Non retenus

- *ATM*
- *BARD1*
- *BRIP1*
- *CHEK2*
- *NBN*
- *RAD51B*
- *STK11*



# Panel HBOC 2017: utilité clinique

## Risque de cancer du sein et des annexes

Niveau de risque « très élevé » justifiant les recommandations type BRCA1/2

### IRM mammaire

- *BRCA1*
- *BRCA2*
- *CDH1*
- *PALB2*
- *PTEN*
- *TP53*

### Mastectomie RR

- *BRCA1*
- *BRCA2*
- *CDH1*
- *PALB2*
- *PTEN*
- *TP53*

### Annexectomie RR

- *BRCA1*
- *BRCA2*
- *MMR*
- *RAD51C*
- *RAD51D*



## Les objectifs du plan « France médecine génomique 2025

L'avenir ?

Placer, d'ici dix ans, la France dans le peloton de tête des grands pays dans le champ de la médecine génomique en visant l'exportation du savoir-faire développé en la matière et le développement d'une filière médicale et industrielle de médecine génomique

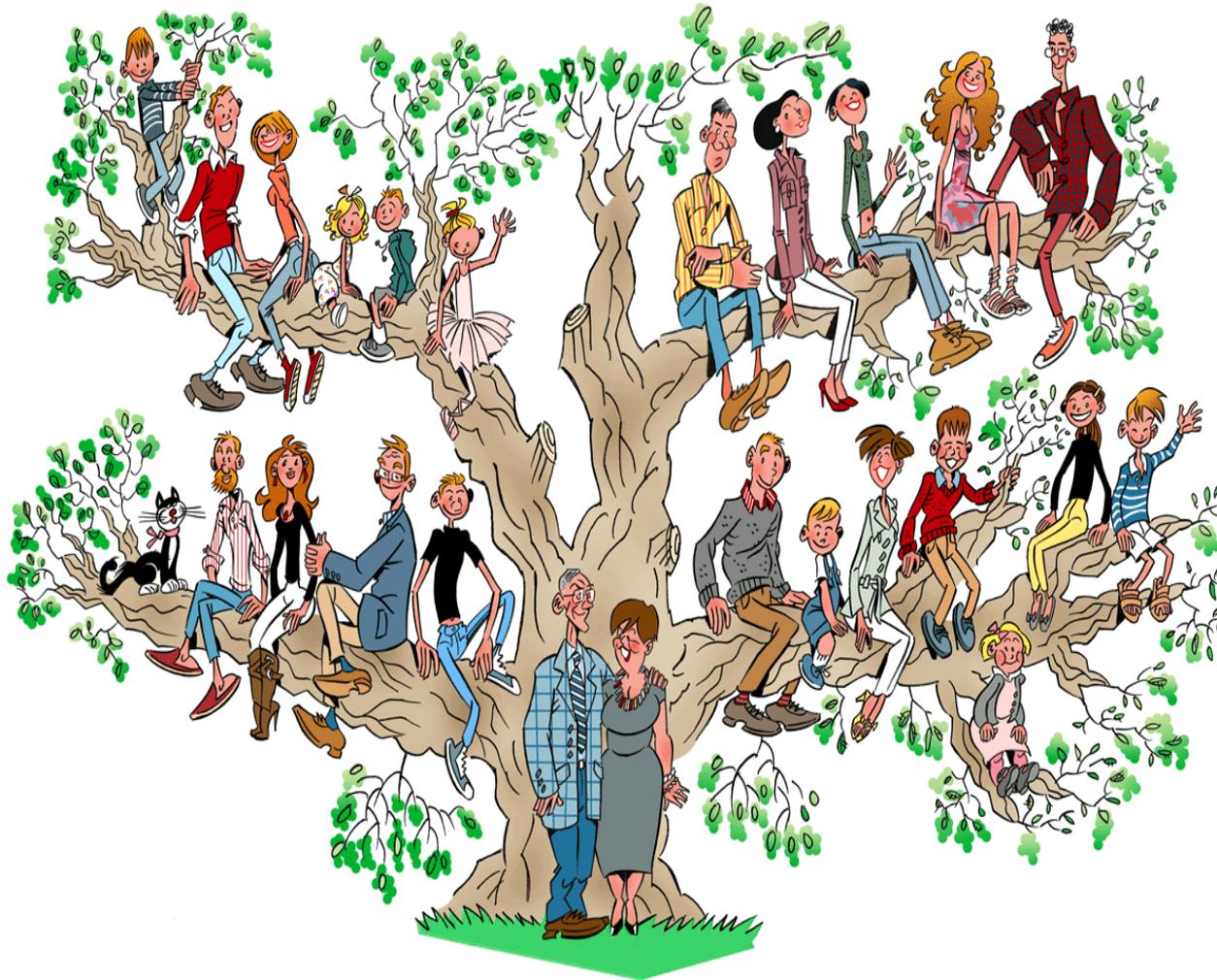


Mettre en oeuvre un parcours de soins générique avec un accès privilégié, commun, à tous les patients affectés par les cancers, maladies rares ou communes permettant, à l'horizon 2025, un accès à la médecine génomique pour l'ensemble des personnes concernées (malades et leurs familles selon les indications) sur notre territoire.

Prendre en charge, à l'horizon 2020, environ 235 000 séquences de génomes par an correspondant à 20 000 patients atteints de maladies rares et leurs familles (environ 60000 génomes) et 50 000 patients prioritaires car atteints de cancers métastatiques/réfractaires au traitement (environ 175 000). Au-delà de 2020, une montée en puissance du dispositif est prévue avec la prise en considération de maladies communes

**Séquençage haut débit, séquençage tumoral, données incidentes, quelles conséquences pour les personnes et leur famille?**

**Délivrer une information adaptée, respecter l'autonomie des personnes  
Nécessité de maintenir une prise en charge pluridisciplinaire dans le respect des lois de bioéthique**



# **Anticiper et gérer les changements à venir, échanger**



**Merci de votre attention**