

Journées de sénologie interactive
Centre des Maladies du sein 2015

PALB2, CHEK2 et cancers héréditaires

Dr Odile Cohen-Haguenauer
Unité d'Oncogénétique, Service d'Oncologie Médicale
Réseau « Sein a risque APHP »
Hôpital Saint-Louis
odile.cohen-haguenauer@aphp.fr

A priori indication retenue pour un test BRCA1/2 = critères pré-requis remplis

- Présence de plusieurs cas de cancers du sein dans une même famille
 - Même branche (paternelle ou maternelle)
- Précocité de survenue du cancer du sein
 - 40 ans ou moins
- Cancer multifocal et/ou diagnostic second cancer sur le sein controlatéral (bilatéral)
- Présence d'un cancer de l'ovaire
- Survenue d'un cancer du sein chez l'homme

Situation prise en considération HAS mai 2014

Critères de l'expertise collective de 1998

Critères familiaux d'indication au test:

- ≥ 3 cas de cancers du sein diagnostiqués chez apparentés au premier ou au second degré, appartenant à même branche parentale (quels que soient les âges au diagnostic)
- 2 cas de cancers du sein diagnostiqués chez apparentés au premier degré ou second degré passant par un homme, dont :
 - 1 cas avant 40 ans, ou
 - 1 cas masculin
- 1 cas de cancer de l'ovaire et 1 cas de cancer du sein diagnostiqués chez apparentés au premier degré ou second degré passant par un homme (quels que soient les âges au diagnostic)

Sensibilité 64%, VPP 14%, spécificité 88%

Inserm-FNCLCC. Risques héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ? Paris: Editions Inserm 1998

Extension des critères

Critères familiaux :

- Au moins 2 cas de cancer du sein ou ovaire, quel que soit l'âge
- et au moins un cas de **cancer du pancréas**
- chez un apparenté du 1^{er} ou du 2^e degré.

Critères individuels:

- Cancer de l'ovaire < 61 ans
- Cancer du sein isolé < 36 ans
- Cancer du sein triple négatif (RE-, RP-, Her2-) <51 ans
- Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge

» *Sensibilité 77%, VPP 11%, spécificité 82%*

» *mais augmentation de 49% du nombre de tests...*

Bonaiti B et al, Bull Cancer 2011;98(7):779-795

Famille à haut risque BRCA1/2 neg : CAT

1. Priorité à la prise en charge

- i. Hiérarchie des données de génétique formelle
- ii. Situation assimilable au haut risque génétique
- iii. Situation de Risque élevé

2. Investigations biologiques complémentaires

- i. Orienter les étapes ultérieures d'identification d'anomalies moléculaires responsables
- ii. Cancer du sein familial et autres gènes
- iii. NGS (New Generation Sequencing) : panels de gènes
- iv. Actualité PALB2 : « BRCA3-équivalent ? »
 - Données NEJM : risque assimilable à BRCA2 chez la femme

Famille à haut risque BRCA1/2 neg

1. Priorité à la prise en charge : référence aux recommandations de la HAS 2014

- i. Hiérarchie des données de génétique formelle
- ii. Situation assimilable au haut risque génétique
- iii. Situation de Risque élevé

Recommandations HAS Mai 2014

La notion de risque très élevé ou élevé couvre les situations où :

- il y a eu consultation d'Oncogénétique avec des critères d'orientation appropriés
- et un résultat de test génétique non concluant, c-a-d sans identification de mutations sur les gènes BRCA1/2 associés au risque le plus élevé de cancers du sein et/ou de l'ovaire
- On considère donc qu'un risque d'ordre familial demeure soit « très élevé » soit « élevé » selon des indicateurs professionnels

Recommandations HAS 2014 : Focus

HAS Actualités & Pratiques

FOCUS

Cancer du sein : modalités spécifiques de dépistage pour les femmes à haut risque

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme et reste responsable du plus grand nombre de décès. Pour les femmes à haut risque, le HAS a émis des recommandations sur le dépistage de ce cancer. Pour les femmes de 50 à 74 ans sans autre facteur de risque que l'âge, un programme national de dépistage organisé a été mis en place en 2014 et généralisé à l'ensemble du territoire en 2019. Elles bénéficient d'un examen clinique des seins et d'une mammographie de dépistage tous les 2 ans. Explications des docteurs Olivier Sarran et Roselyne Delavigne.



Quelles sont les situations qui imposent des modalités spécifiques de dépistage du cancer du sein ?

Parmi l'ensemble des facteurs de risque de cancer du sein étudiés, quatre situations ont été identifiées pour lesquelles des modalités de dépistage spécifiques différentes du programme de dépistage organisé sont recommandées. En dehors des femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1 ou 2 (recommandations de l'Inca en cours d'actualisation sur cette situation), ce dépistage spécifique concerne les femmes qui ont un antécédent personnel de cancer du sein, de carcinome canalaire ou lobulaire *in situ* ou d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique, les femmes qui ont subi une irradiation thoracique médicale à haute dose (notamment dans le cadre du traitement d'une maladie de Hodgkin) et celles qui présentent certains antécédents familiaux de cancer du sein.

En cas d'antécédent de lésions mammaires, en quoi consiste la surveillance ?

Si la femme a eu un cancer du sein ou un carcinome canalaire *in situ*, un examen clinique doit être réalisé tous les 6 mois pendant les 2 ans qui suivent la fin du traitement puis tous les ans. Une mammographie annuelle unilatérale ou bilatérale doit aussi être effectuée, éventuellement suivie d'une échographie.

En cas d'antécédent d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire *in situ*, la réalisation d'une mammographie annuelle pendant 10 ans, en association éventuelle avec une échographie, est recommandée.

Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a 50 ans ou plus, elle est incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a moins de 50 ans, une mammographie en association éventuelle avec une échographie lui sera proposée tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 50 ans. La femme sera ensuite incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

En cas d'antécédent d'irradiation thoracique à haute dose, quels sont les examens préconisés ?

En cas d'antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose (pour maladie de Hodgkin), il est recommandé d'effectuer un examen clinique et une IRM tous les ans, à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation (au plus tôt à 20 ans pour l'examen clinique et 30 ans pour l'IRM). Et, en complément, une mammographie annuelle (une incidence oblique) et une éventuelle échographie sont recommandées.

En cas d'antécédent familial de cancer du sein, quelles sont les modalités de dépistage recommandées ?

En cas d'antécédent familial de cancer du sein avec score d'ElisangerSM ≥ 3 et en l'absence d'identification d'une mutation BRCA 1 ou 2 dans la famille (ou en cas de recherche non réalisée), c'est à l'oncogénéticien d'évaluer le niveau de risque personnel de cancer du sein de la femme, au vu de son arbre généalogique et de son âge. Le risque peut être considéré comme élevé ou très élevé.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Numéros HAS n° 33 - • Carte de santé / Livret médical généraliste
- • Dépistage du cancer du sein en France - Haute Autorité de Santé - Institut national du cancer

Recevez gratuitement Actualités & Pratiques **ABONNEZ-VOUS SUR LE WEBSITE DE LA HAS** www.has-sante.fr

>> FOCUS

En revanche en cas de mutation BRCA 1 ou 2 identifiée au sein de la famille mais non retrouvée chez la femme, aucun dépistage spécifique n'est recommandé.

Quid du suivi en cas de risque très élevé ?

En cas de risque très élevé, il est recommandé de proposer aux femmes atteintes de cancer du sein (ou de l'ovaire), à leurs apparentées au premier degré et à leurs nièces par un frère, une surveillance mammaire identique à celle réalisée chez les femmes ayant une mutation des gènes BRCA 1 ou 2. La recommandation de l'Inca pour cette prise en charge est en cours de modification. Jusqu'à ce qu'elle soit actualisée, les modalités de suivi prévoient :

- à partir de l'âge de 20 ans, une surveillance clinique tous les 6 mois ;
- à partir de l'âge de 30 ans, un suivi annuel par imagerie mammaire (examen par IRM et mammographie ± échographie en cas de seins denses sur une période de 2 mois maximum).

Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont discutées au cas par cas.

Quid du suivi en cas de risque élevé ?

En cas de risque élevé, il convient de commencer la surveillance radiologique 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein chez l'apparentée la plus jeune (apparentée au premier degré ou nièce par un frère).

Les modalités de cette surveillance sont modulées selon l'âge de la patiente.

Elles prévoient :

- à partir de l'âge de 20 ans, un examen clinique annuel ;
- avant l'âge de 50 ans (et au plus tôt à partir de 40 ans), une mammographie annuelle (en association éventuelle avec une échographie mammaire). Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce (avec IRM mammaire éventuelle) sont discutées au cas par cas ;
- à partir de 50 ans, une mammographie, en association éventuelle avec une échographie mammaire, est proposée tous les 2 ans (c'est-à-dire participation au programme national de dépistage organisé) ■

Cancer du sein : modalités de dépistage en fonction du risque



Situations ne nécessitant pas de dépistage

Situations justifiant uniquement la participation au dépistage organisé

Situations justifiant un dépistage spécifique

Le score d'Elisanger est un score familial d'analyse de l'arbre généalogique utilisé pour valider l'indication de la consultation d'oncogénétique. Il peut permettre également de prévoir le risque de prédisposition génétique au cancer du sein en l'absence de mutation familiale identifiée.

Les mutations BRCA1 et 2 sont à transmission autosomique dominante.

* Listes non exhaustives.

** BRADS (Breast Imaging Reporting And Data System) : classification internationale établie par l'American College of Radiology (ACR). Les images mammographiques sont classées en catégories dites ACR en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique.

Éditeur : Haute Autorité de santé - 2, avenue du Stade-de-France - 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX - Tél. : 01 59 93 70 00 - www.has-sante.fr - Directeur de la publication : P. Jean-Luc Haroussau - Comité éditorial : P. Jean-Michel Chabot, Arielle Fontaine, D. Claire Gruchas, D. Michel Laurence, Thomas Le Lutec, Dominique Maigne, Christiane Rosatti, D. Jean-Patrick Sains, D. Frank Stora, D. Jean-François Thébaud - Conception-rédaction : Arielle Fontaine - Réalisation maquette : Valérie Combe - Député légal - juin 2014 - ISSN : 1968-9268.

Odile Cohen-Hagnenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Tests Moléculaires au-delà de BRCA1 & 2

Encadrés par les lois de Bioéthique

Famille à haut risque BRCA1/2 neg

2. Investigations biologiques complémentaires

- i. Orienter les étapes ultérieures d'identification d'anomalies moléculaires : syndromologie
- ii. Cancer du sein familial et autres gènes
- iii. NGS (New Generation Sequencing) : panels multigènes
- iv. Actualité PALB2 : « BRCA3-équivalent »
 - NEJM 2014 : risque assimilable à BRCA2 chez la femme
 - Lancet 2015 : Triple NEG et mauvais pronostic
- v. Point CHEK2

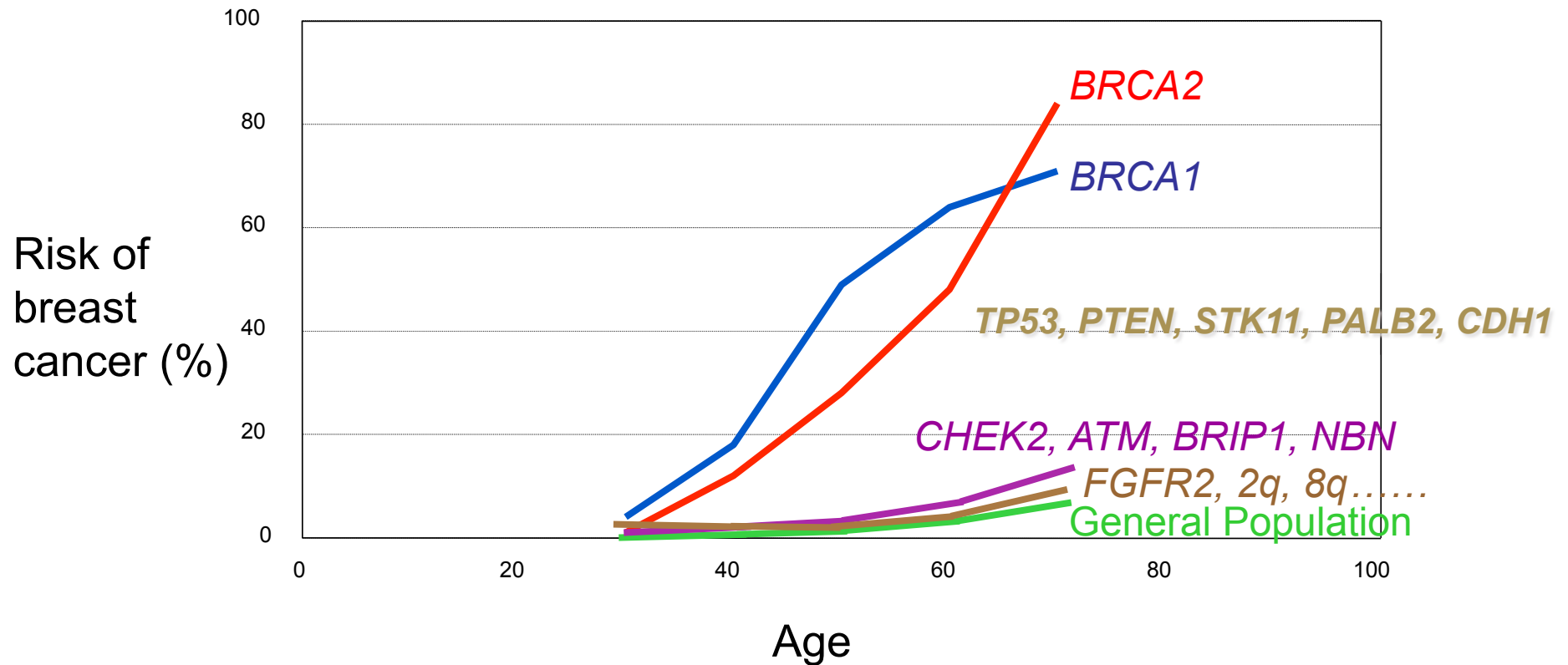
Gènes de susceptibilité au cancer du sein

3 classes de gènes
&
Syndromologie

Panorama prédisposition KS: 3 classes gènes

1. Rares (~1: 500-1000), **RR élevé 5-20** et diagnostics précoces : BRCA1/2, TP53, PTEN, STK11, PALB2, CDH1, (NF1) ;
2. Rares (~1: 500-1000), **RR modéré : 2-3** et diagnostics précoces, mutations inactivatrices : BRIP1, ATM, CHEK2, NBN, ~~PALB2~~
3. Etudes d'association genome entier : SNPs communs (1:10 à 8:10), **RR faible: 1-1.3** age diagnostic= popul gale, variants activateurs, ex :
 - FGFR2, LSP1, TGFB1, TOX3, MAP3K1, TNP1/IGFBP5 (2q), 8q
 - Intérêt : modificateurs risque cancer chez BRCA1/2 mutés

Risk of breast cancer in carriers of predisposition genes

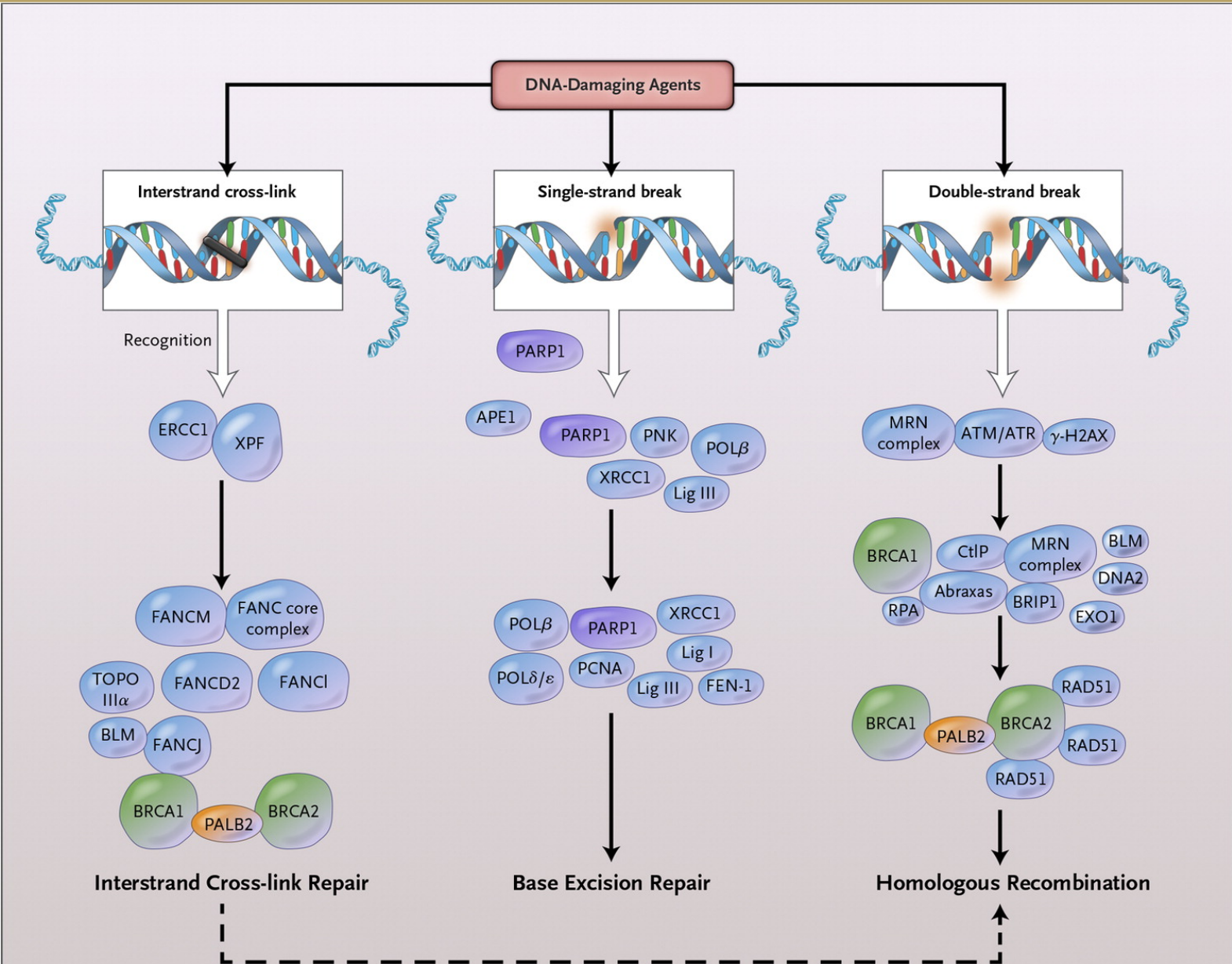


Inherited predisposition to BK besides BRCA

Syndrome (alpa)	Gene	Name	Location	Syndrome prevalence ^b	Estimated breast cancer risk
Cowden syndrome	PTEN	Phosphatase and tensin homologue	10q23.3	1-9/1 000 000	30-50% risk by the age of 70 years
Hereditary diffuse gastric cancer/familial lobular breast cancer	CDH1	Cadherin 1, E-cadherin	16q22.1	-	52% risk by the age of 75 years for 2398delC
Li-Fraumeni syndrome 1	TP53	Transformation-related protein 53	17p13.1	1-9/100 000	50-60% risk by the age of 45 years
Neurofibromatosis type I	NF1	Neurofibromin	17q11.2	1-5/10 000	SIR : 3.5
Nijmegen breakage Syndrome	NBN <i>ex NBS1</i>	Nibrin	8q21-24	Exceptional	OR: 2.8 for 657del5
Petz-Jeghers Syndrome	STK11 <i>ex LKB1</i>	Serine/threonine protein kinase 11	19p13.3	1-9/100 000	45% risk by the age of 70 years

OR: odds ratio; SIR: standardized incidence ratio.

Voies de réparation de l'ADN

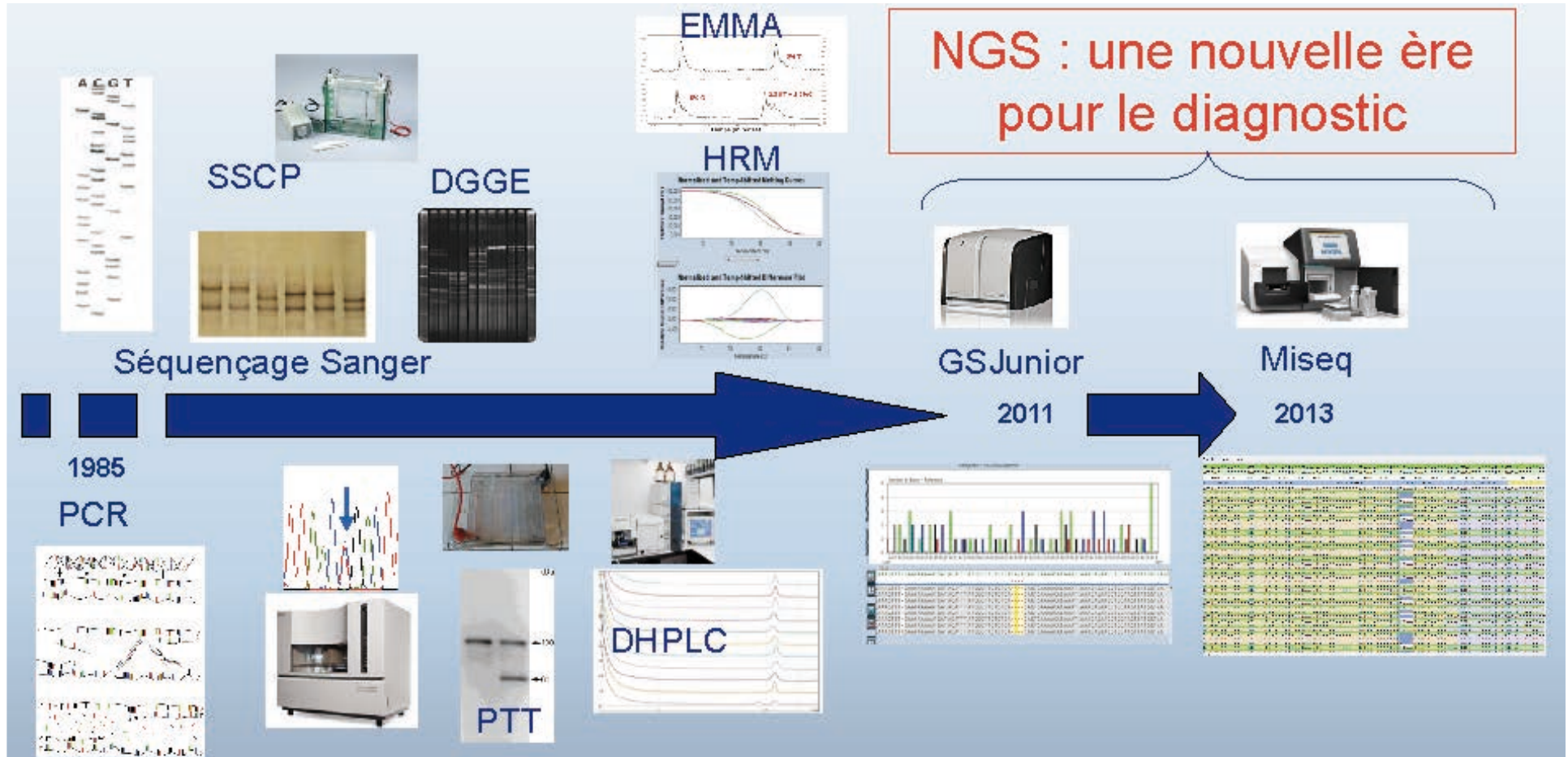


Odile Cohen-Hagnenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

Evans MK, Longo DL. N Engl J Med 2014;371:566-568.

Séquençage à haut débit : NGS

Séquençage à haut débit : NGS

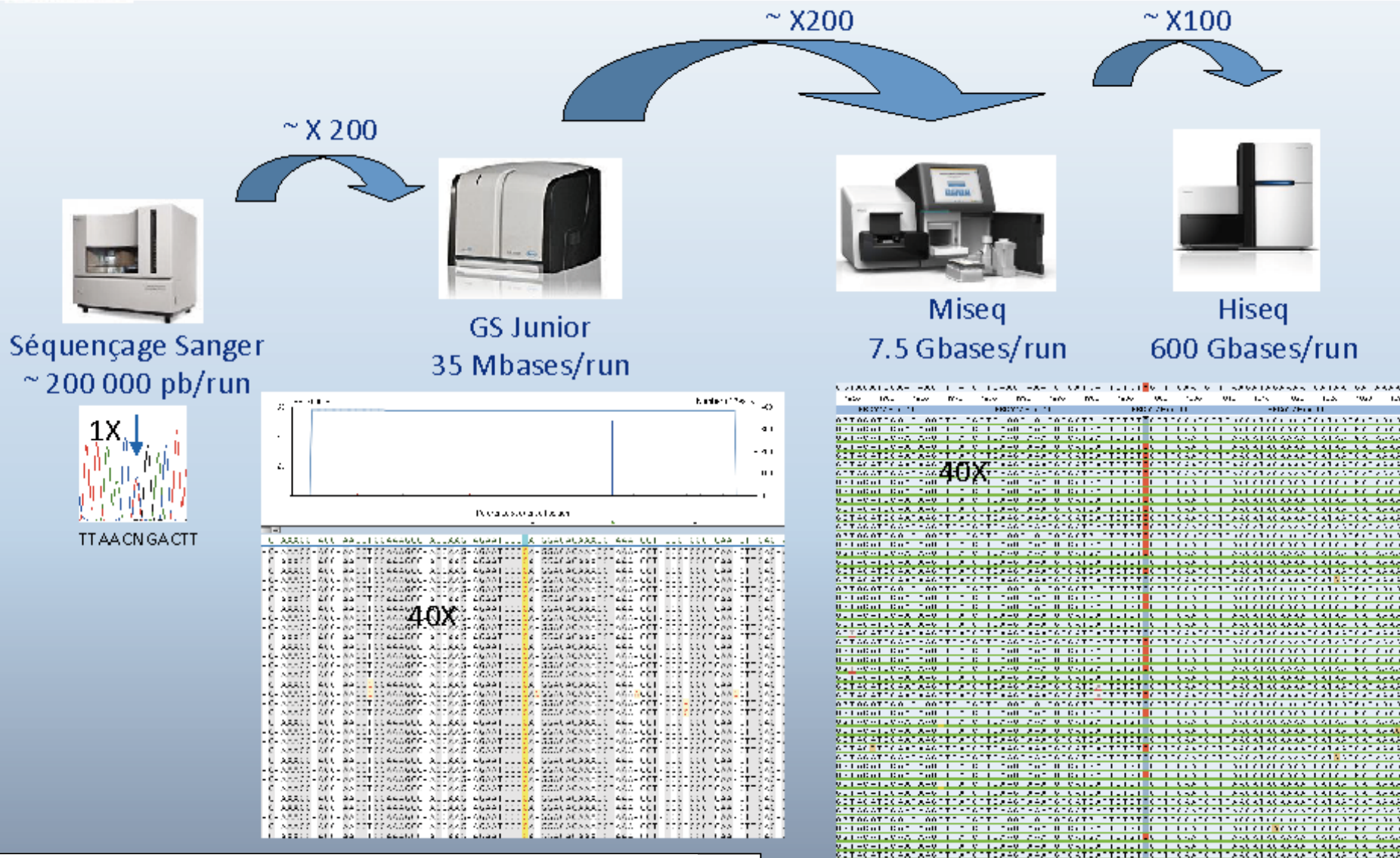


Shendure J, Next-generation DNA sequencing, *Nature Biotechnology* **26**, 1135 - 1145 (2008)

Rusk N, Torrents of sequence, *Nature Methods* **8**, 44 (2011)

Desai A, Next-generation sequencing: ready for the clinics? *Clin Genet* **81**, 503 (2012)

NGS : Evolution du débit par run



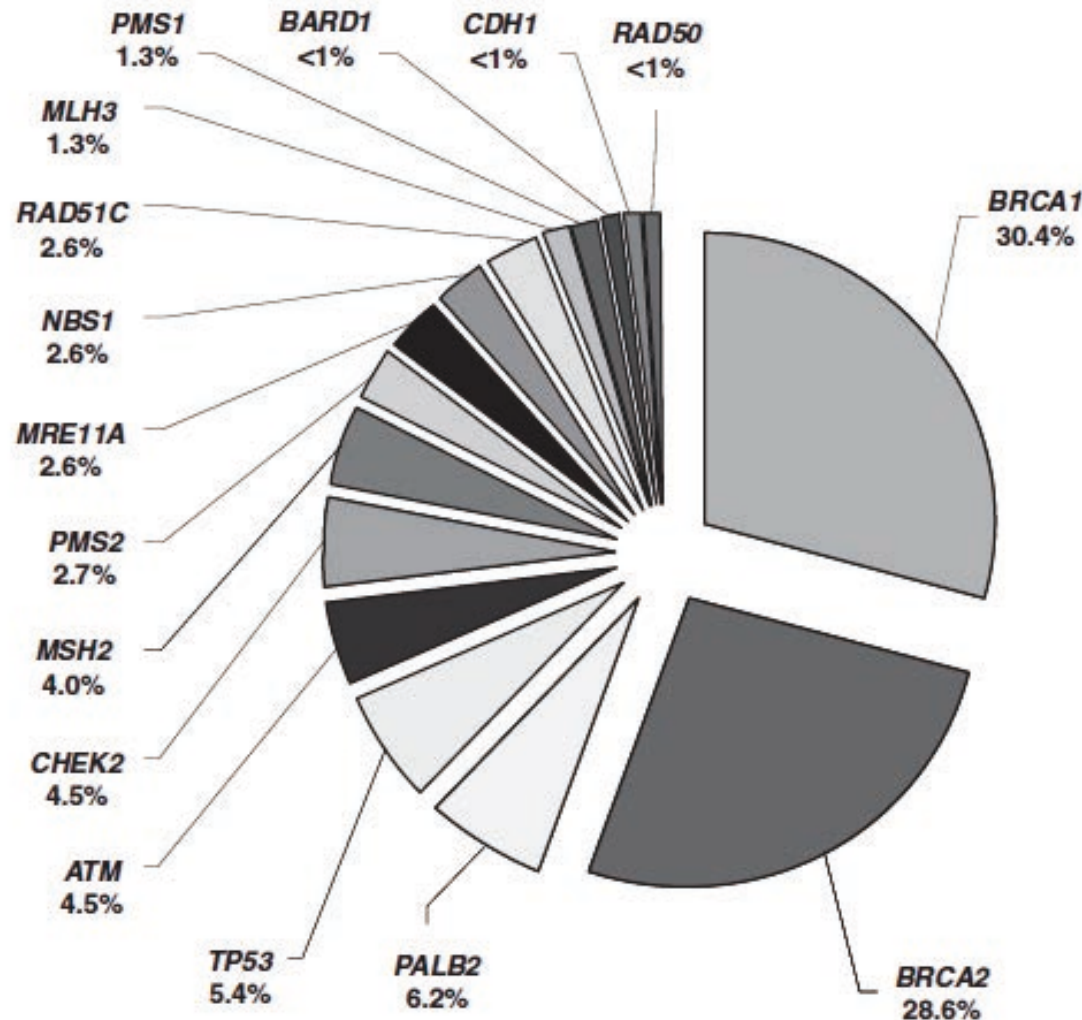
NGS : panel de gènes, ex : *King et coll*

	Genes	Chromosome	Genomic start	Genomic end	Strand orientation	Number of Exons	Total Exon size (bp)	NCBI RefSeq mRNA Nomenclature ¹
HBOC genes	ATM	11	108 091 559	108 241 826	+	63	13147	NM_000051.3
	BARD1	2	215 676 428	215 591 262	-	11	2607	NM_000465.2
	BRCA1	17	41 279 500	41 194 312	-	23	7207	NM_007294.3
	BRCA2	13	32 887 617	32 975 809	+	27	11386	NM_000059.3
	BRIP1	17	59 942 920	59 754 547	-	20	8166	NM_032043.2
	CDH1	16	68 769 195	68 871 444	+	16	4815	NM_004360.3
	CHEK2	22	29 139 822	29 081 731	-	14	1858	NM_007194.3
	MRE11A	11	94 229 040	94 148 466	-	20	5164	NM_005591.3
	PALB2	16	23 654 678	23 612 483	-	13	4058	NM_024675.3
	PTEN	10	89 621 195	89 730 532	+	9	5547	NM_000314.4
	RAD50	5	131 890 616	131 982 313	+	25	6597	NM_005732.3
	RAD51C	17	56 767 963	56 813 692	+	9	1282	NM_058216.1
	STK11	19	1 203 798	1 230 434	+	10	3276	NM_000455.4
TP53	17	7 592 868	7 569 720	-	11	2586	NM_000546.5	
OTHER genes	APC	5	112 005 202	112 219 936	+	16	10730	NM_000038.5
	EPCAM	2	47 594 287	47 616 167	+	9	1718	NM_002354.2
	MLH1	3	37 032 841	37 094 337	+	19	2662	NM_000249.3
	MSH2	2	47 628 263	47 712 360	+	16	3145	NM_000251.2
	MSH6	2	48 008 221	48 036 092	+	10	4328	NM_000179.2
	MUTYH	1	45 808 142	45 792 914	-	16	1921	NM_012222.2
	PIK3CA	3	178 864 311	178 954 500	+	21	3712	NM_006218.2
	PMS2	7	6 050 737	6 010 870	-	15	2836	NM_000535.5
	PTCH1	9	98 281 247	98 203 264	-	24	7943	NM_000264.3
	PTCH2	1	45 310 616	45 283 516	-	22	4298	NM_003738.4
SUFU	10	104 261 719	104 395 214	+	12	4948	NM_016169.3	
25 genes						451	125937	

The same set of 25 genes is used for capture library in routine setting regardless the clinical indication from oncogenetic consultation

Genes are divided among their involvement mostly in breast carcinoma (HBOC) or other tumor types (OTHER)

NGS panel de gènes, *résultats Vaur et coll*



Castera et al, 2015

Figure 1 Relative distribution of variants detected with NGS in 708 HBOC patients. Percentages were based on the number of time the gene was sequenced depending on the version of the capture design.

Data generation

« *Incidental findings* »

Consentement éclairé actualisé

Professeur Josy REIFFERS
DIRECTEUR GÉNÉRAL



GROUPE GÉNÉTIQUE

COORDINATEUR
Dr. Michel LONGY

AROUK-SIMONET
GÉNÉTIQUE MÉDICALE
Orion BARRAULT
PSYCHOLOGIE

Yves BÉCOURAN
ONCOLOGIE DIGESTIVE
Angeoise BONNET
GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

Virginie BOUSSARD
PSYCHOLOGIE

Dr. Virginie BUBIEN
GÉNÉTIQUE MÉDICALE

Dr. Anne FLOQUET
ONCOLOGIE MÉDICALE

Mlle Églantine JOLLY
CONSEIL GÉNÉTIQUE

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR EXAMEN DES CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES A BUT MÉDICAL

Loi n°20046800 du 6 août 2004-code de la santé publique

IDENTIFICATION DU PATIENT	IDENTITÉ DU TITULAIRE DE L'AUTORITÉ PARENTALE SI MINEUR
NOM:	NOM:
Prénom:	Prénom:
Nom de Jeune Fille:	
Date de naissance:	

Je soussigné(e), Mme, Mr. déclare avoir bénéficié d'une consultation d'oncogénétique auprès du Dr et avoir compris les implications et les conséquences des analyses des caractéristiques génétiques qui doivent être réalisées à partir :

Pour (préciser le nom de la pathologie) :

Je donne mon consentement pour la réalisation de ces analyses et je reconnais, conformément

à l'article L1111-1 du Code de la Santé Publique, que je peux à tout moment décider de ne pas poursuivre cette démarche. Dans ce cas, j'en informe le médecin désigné ci-dessus. Le matériel biologique me concernant sera alors détruit. Une prise en charge médicale continuera à m'être proposée.

Je suis informé(e) de la nécessité d'avertir les membres de ma famille au cas où une altération génétique serait mise en évidence.

J'accepte, si mes résultats apparaissent médicalement essentiels pour mes apparentés, qu'ils puissent être utilisés dans leur intérêt, y compris après mon décès : OUI NON

Je souhaite être tenu informé de la mise en évidence d'une mutation « incidente » sans rapport avec ma pathologie :

OUI NON

Credit Nicolas Sevenet

RÉUNION DE CONCERTATION
PLURIDISCIPLINAIRE
GÉNÉTIQUE
contact rendez-vous consultation
et contact secrétariat RCP

J'accepte après anonymisation l'utilisation des échantillons biologiques à des fins scientifiques et leur envoi éventuel à d'autres laboratoires dans cette optique : OUI NON

Fait à Le SIGNATURE :

Odile Cohen-Hagnenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

.....
NOM DU MÉDECIN PRESCRIPTEUR

.....
Signature et cachet :

Risque de cancer du sein dans les familles porteuses de mutations du gène *PALB2* : étude internationale portant sur 154 familles et 362 porteurs de mutations

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

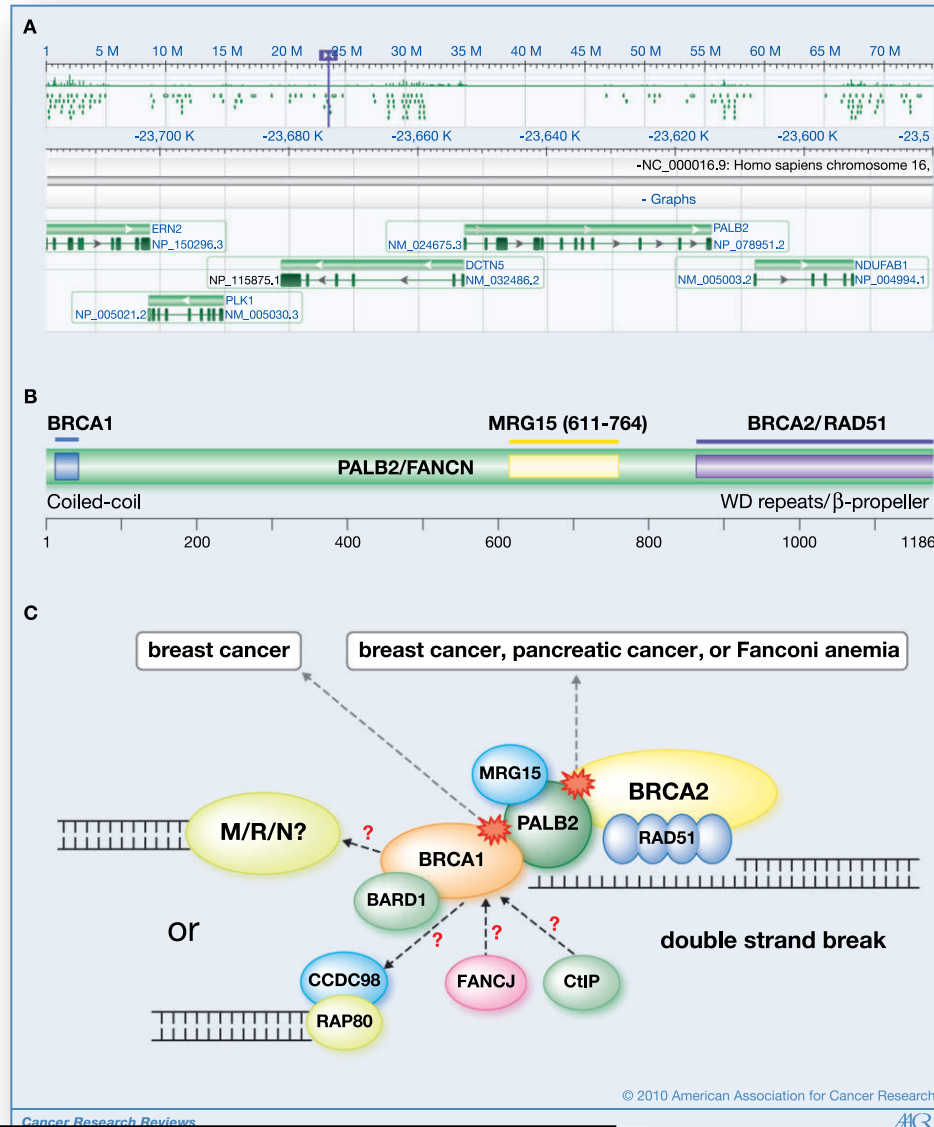
AUGUST 7, 2014

VOL. 371 NO. 6

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

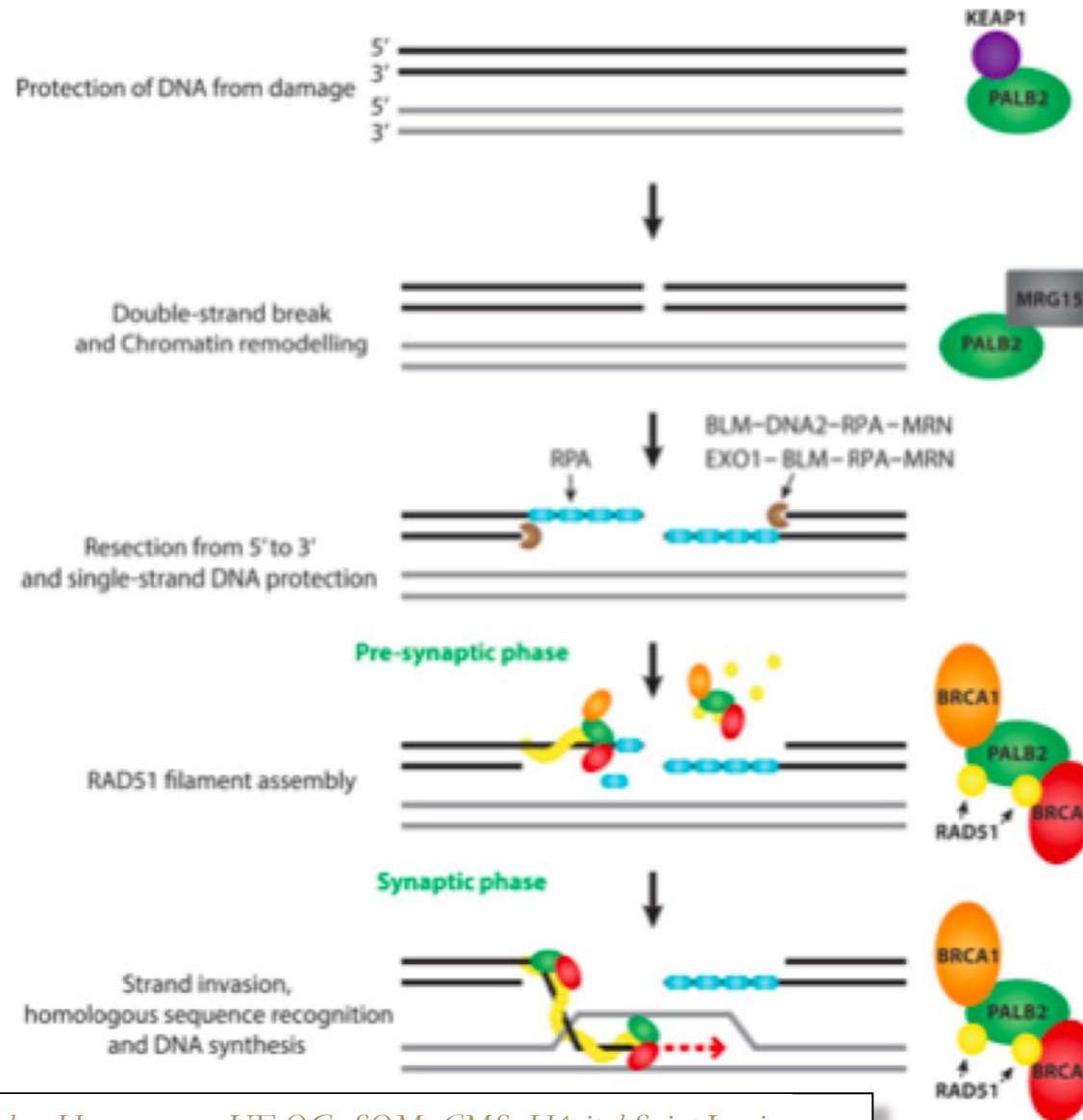
A.C. Antoniou, S. Casadei, T. Heikkinen, D. Barrowdale, K. Pylk s, J. Roberts, A. Lee, D. Subramanian, K. De Leeneer, F. Fostira, E. Tomiak, S.L. Neuhausen, Z.L. Teo, S. Khan, K. Aittom ki, J.S. Moilanen, C. Turnbull, S. Seal, A. Mannermaa, A. Kallioniemi, G.J. Lindeman, S.S. Buys, I.L. Andrulis, P. 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

PALB2 : *Partner and Localizer of BRCA2*



Tischkowitz M & Xia B (2010)
PALB2/FANCN: Recombining
Cancer and Fanconi Anemia
Cancer Res 70, 7353-7359.

PALB2 : rôle dans la recombinaison homologue



*Pauty et al, Biochem J
2014; 460: 331-342*

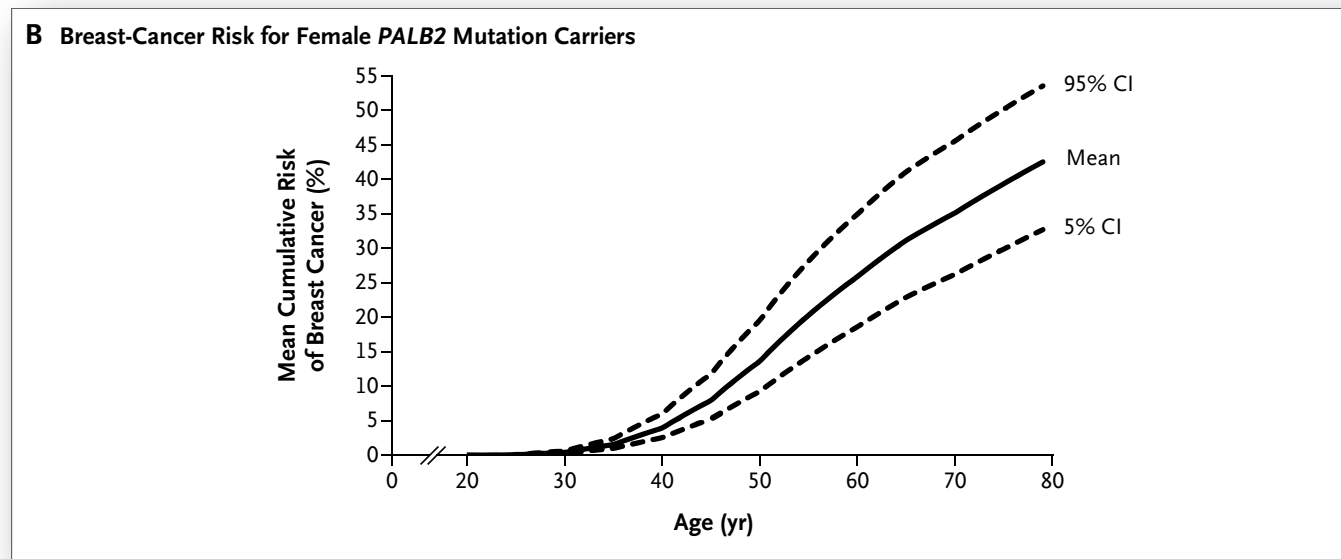
First, through interaction with KEAP1, PALB2 participates in the protection against DNA damage. The interaction with KEAP1 is also preserved after DNA damage.

Secondly, PALB2 interacts with MRG15 which may promote chromatin remodelling. MRG15 is also important for the recruitment of PALB2 after DNA resection.

Thirdly, RAD51-mediated D-loop formation is stimulated by the BRCA1-PALB2-BRCA2 complex.

PALB2-NEJM Aug 2014 *Résultats 1*

- Risque de cancer du sein augmenté d'un facteur de 9,47 par rapport à la population générale (UK 1993-1997)
- Risque cumulé de cancer du sein à 70 ans : 35%
 - Modèle de risque relatif tous âges confondus
 - Les modèles de paramètres spécifiques de certaines tranches d'âge ne sont pas performants



PALB2-NEJM Aug 2014 *Résultats 2*

Table 2. Estimated Age-Specific Relative Risk of Breast Cancer for Female *PALB2* Mutation Carriers under the Most Parsimonious Model.*

Age Group	Annual Mean Breast-Cancer Incidence [‡] %	Mean Relative Risk (95% CI) [‡]
20–24 yr	0.01	9.01 (5.70–14.16)
25–29 yr	0.07	8.97 (5.68–14.08)
30–34 yr	0.23	8.85 (5.63–13.78)
35–39 yr	0.50	8.54 (5.51–13.08)
40–44 yr	0.85	8.02 (5.29–11.95)
45–49 yr	1.27	7.31 (4.98–10.55)
50–54 yr	1.60	6.55 (4.60–9.18)
55–59 yr	1.45	5.92 (4.27–8.10)
60–64 yr	1.47	5.45 (4.00–7.33)
65–69 yr	1.19	5.10 (3.80–6.76)
70–74 yr	1.34	4.82 (3.63–6.33)
75–79 yr	1.34	4.56 (3.48–5.95)

* The most parsimonious model allows for a constant risk ratio relative to the baseline breast-cancer incidence (applicable to those without a mutation and with no residual component) and equal residual and modifying variances.

[‡] Values are the estimated mean breast-cancer incidence over all background familial effects.

[‡] Relative risks are for the comparison of the mean breast-cancer incidence among *PALB2* mutation carriers (over all background familial effects) with the age-specific breast-cancer incidence in the U.K. population from 1993 to 1997.

Effet dit de « cohorte »

- Risque de cancer du sein supérieur chez les jeunes femmes
 - Nées après 1960
- Au delà de 45%

PALB2-NEJM Aug 2014 *Résultats 3*

- Si le risque de Cancer du sein est proche de BRCA2, le risque relatif de cancer de l'ovaire est lui, très atténué (pour mémoire, l'étude mentionne = 2.31)
- Risque de cancer du sein masculin augmenté (comparativement à incidence du KS masculin dans la population générale) = 8.3
- Données tumorales pour 129 tumeurs du sein de porteurs de mutations PALB2
 - 95/129 (environ 70%) sont RE+ (\cong BRCA2 ou tumeurs sporadiques)
 - 19/63 (environ 30%) sont TNBC

PALB2-NEJM Aug 2014 *Résultats 4*

- Risque de cancer du sein selon l'histoire familiale

Table 4. Risk of Breast Cancer for Female *PALB2* Mutation Carriers, According to Family History of Breast Cancer.

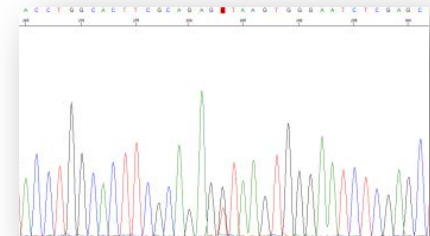
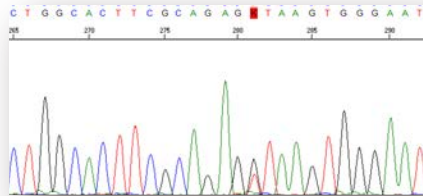
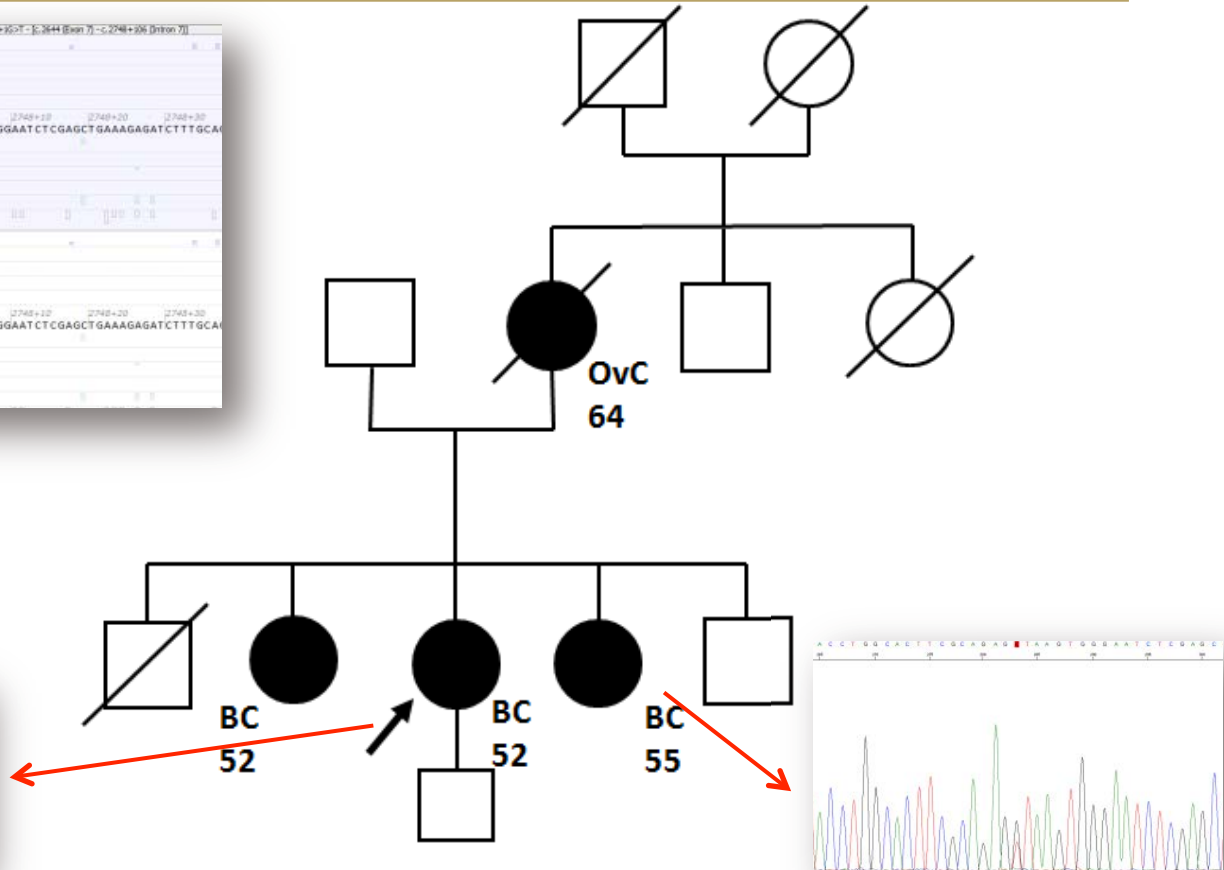
Age	Cumulative Risk (95% CI)				
	Mean Estimate without Family History Taken into Account	Mother Unaffected at 50 Yr of Age, Maternal Grandmother Unaffected at 70 Yr of Age*	Mother with Breast Cancer at 35 Yr of Age*	Sister and Mother with Breast Cancer at 50 Yr of Age*	Mother and Maternal Grandmother with Breast Cancer at 50 Yr of Age*
30 yr	0.4 (0.3ñ0.7)	0.3 (0.2ñ0.6)	0.8 (0.5ñ1.1)	0.9 (0.6ñ1.2)	0.7 (0.5ñ1.0)
35 yr	2 (1.0ñ2.4)	1 (0.9ñ2.2)	3 (2ñ4)	3 (2ñ4)	3 (2ñ4)
40 yr	4 (3ñ6)	3 (2ñ5)	7 (5ñ10)	8 (6ñ11)	7 (5ñ9)
45 yr	8 (5ñ12)	7 (5ñ11)	14 (9ñ20)	16 (12ñ21)	13 (10ñ18)
50 yr	14 (9ñ20)	13 (8ñ18)	23 (16ñ31)	27 (21ñ33)	22 (17ñ29)
55 yr	20 (14ñ28)	19 (13ñ26)	33 (24ñ43)	38 (30ñ45)	32 (25ñ40)
60 yr	26 (19ñ35)	24 (18ñ33)	40 (31ñ51)	46 (38ñ54)	40 (32ñ48)
65 yr	31 (23ñ42)	29 (22ñ39)	47 (37ñ58)	53 (45ñ61)	46 (38ñ55)
70 yr	35 (26ñ46)	33 (25ñ44)	52 (41ñ63)	58 (50ñ66)	51 (42ñ60)
75 yr	40 (30ñ51)	38 (28ñ48)	57 (46ñ68)	63 (55ñ71)	56 (47ñ65)
80 yr	44 (34ñ55)	41 (32ñ53)	61 (50ñ72)	67 (59ñ75)	61 (51ñ69)

* Data are predicted breast-cancer risks obtained from the most parsimonious model, which allows for the residual familial aggregation effects in *PALB2* mutation carriers and noncarriers.

HBOC families : *PALB2* mutations

Index cases are indicated with an arrow on the pedigree

PALB2
Intron 7
c.2748+1G>T



This pedigree is perhaps the best example of the value of NGS data. The index case had breast cancer at 52 yrs and following NGS analysis a germline *PALB2* splice site mutation was detected. This mutation was considered to be deleterious as it completely abolishes the intron 7 donor splice site (as shown above). Germline DNA from an affected sister (breast cancer at 55 yrs) was screened for this mutation by Sanger sequencing which revealed she was a carrier thus this mutation appears to co-segregate with the breast cancer observed in this family.

Risque cumulé jusqu' à l' âge de 70 ans de cancer du sein et de l' ovaire en cas de mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2*

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Breast <i>Antoniou, 2003</i> <i>Chen, 2007</i>	65% (CI: 44-78%) 57% (CI : 47-66%)	45% (CI : 31-56%) 49% (CI : 40-57%)
Ovary <i>Antoniou, 2003</i> <i>Chen, 2007</i>	39% (CI : 18-54%) 40% (CI : 35-46%)	11% (CI : 2,4-19%) 18% (CI : 13-23%)

Antoniou AC et al, Am J Human Genet 2003
Chen and Parmigiani, JCO 2007

PALB2-NEJM Aug 2014 Discussion

- Effet cohorte : le risque est plus élevé chez les femmes nées après 1960 (style de vie, traitements hormonaux...)
- Modèle tenant compte d'un risque familial résiduel
 - Selon cette étude, le risque de cancer du sein chez les porteurs de mutation de PALB2 est de 35%
 - Pénétrance difficilement évaluable car d'autres facteurs entrent probablement en jeu : → le génotype de *PALB2* et l'histoire familiale doivent être pris en compte pour estimer un risque de cancer du sein
- Fréquence allélique (porteurs de mutations de *PALB2*) = 0,08%
- Mutations délétères dans 2,4% des formes familiales de cancer du sein (attention variations vraisemblables d'une étude à l'autre)

En conclusion

- PALB2 doit être ajouté au screening car le risque de cancer du sein est classé comme niveau de haut risque génétique.

Caractéristiques et pronostic des tumeurs chez les sujets porteurs de mutations récurrentes du gène *PALB2* : *étude polonaise/canadienne Juin 2015*

Cybulski C. et al, Lancet Oncology, 2015; 16: 638-644

Clinical outcomes in women with breast cancer and a *PALB2* mutation: a prospective cohort analysis

Steven Narod and the Polish Hereditary Breast cancer Consortium

Caractéristiques et pronostic des tumeurs chez les sujets porteurs de mutations du gène *PALB2*

- 12529 patientes incluses avec cancer du sein invasif sans préjuger d'une histoire familiale
- Groupe contrôle de 4702 femmes indemnes de cancer
- Génotypage pour deux mutations récurrentes de *PALB2*
 - 509_510delGA
 - et 172_175delTTGT
- Groupe cancer : 116 mutations retrouvées versus 10 dans groupe témoin (0,93% versus 0,21% $p < 0,0001$)
 - Soit environ 1% des femmes atteintes de cancer du sein
 - Confirmant les statistiques connues
 - **Attention : manquent les autres mutations (ici seules 2 recherchées)**

Caractéristiques et pronostic des tumeurs chez les sujets porteurs de mutations du gène *PALB2*

- Risque cumulé de cancer du sein à 75 ans estimé entre 24 et 40% ce qui est comparable à BRCA2
- **Survie**
 - Globale à 10 ans : 48,0% chez les mutées versus 74,7% chez les patientes atteintes de cancer du sein sans mutation : $p < 0,0001$ et 72,0% pour les mutées BRCA1
 - Pour les tumeurs supérieures à 2 cm, la survie diminue jusqu'à 32%
 - Survie actuarielle à 5 ans : 69,6% mutées PALB2 versus 79,9% chez les mutées BRCA1 et 83,5% chez non mutées
- **Tumeurs triple négatives** 34% chez les mutées versus 14% chez les non mutées $p < 0,0001$
- **Bilatéralité** : 10% versus 3% $p = 0,001$
 - Risque de tumeur controlatérale estimé à 5 ans : 10% (2%/an)

Caractéristiques et pronostic des tumeurs chez les sujets porteurs de mutations du gène *PALB2*

étude polonaise/canadienne Juin 2015

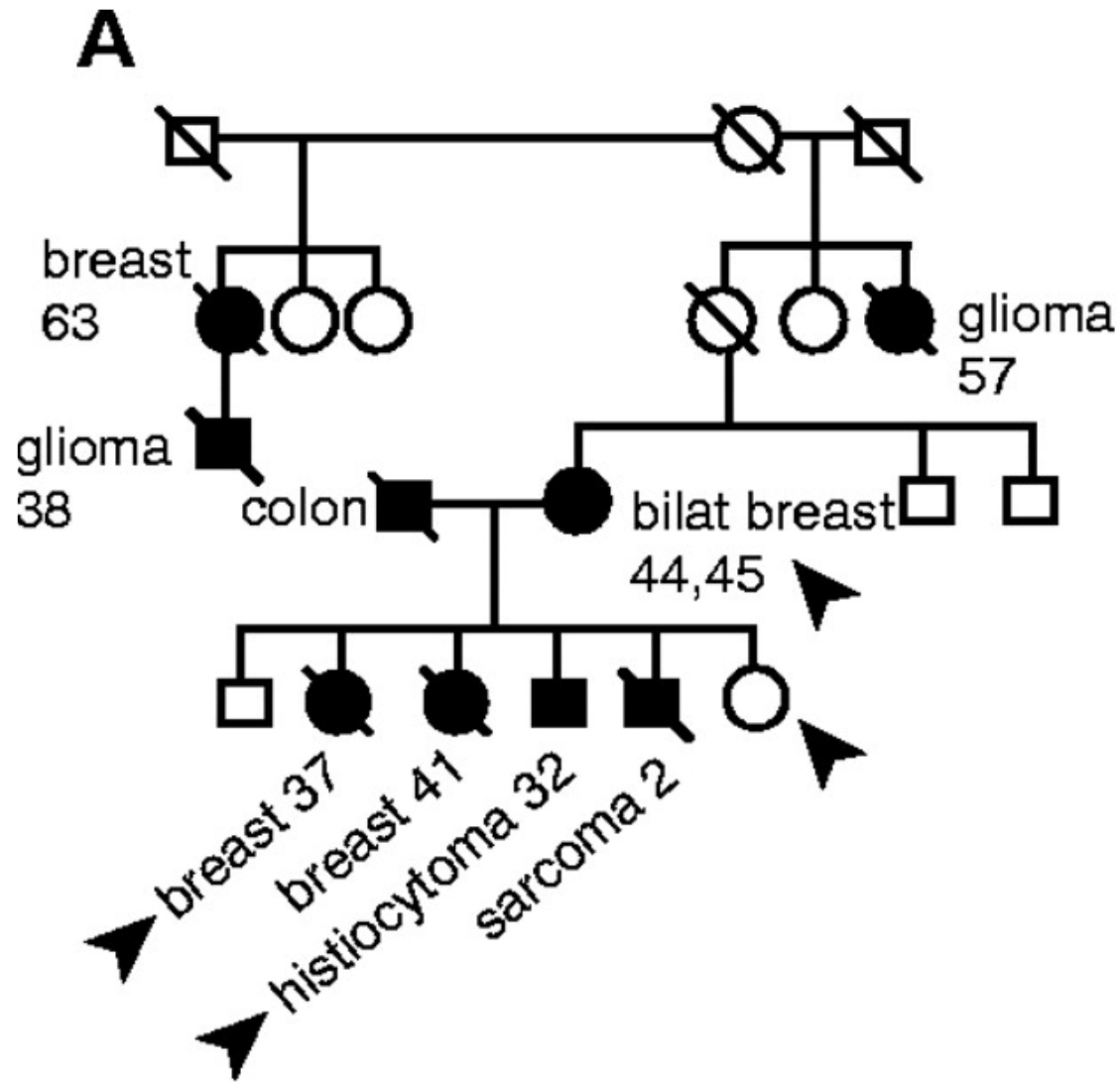
En conclusion

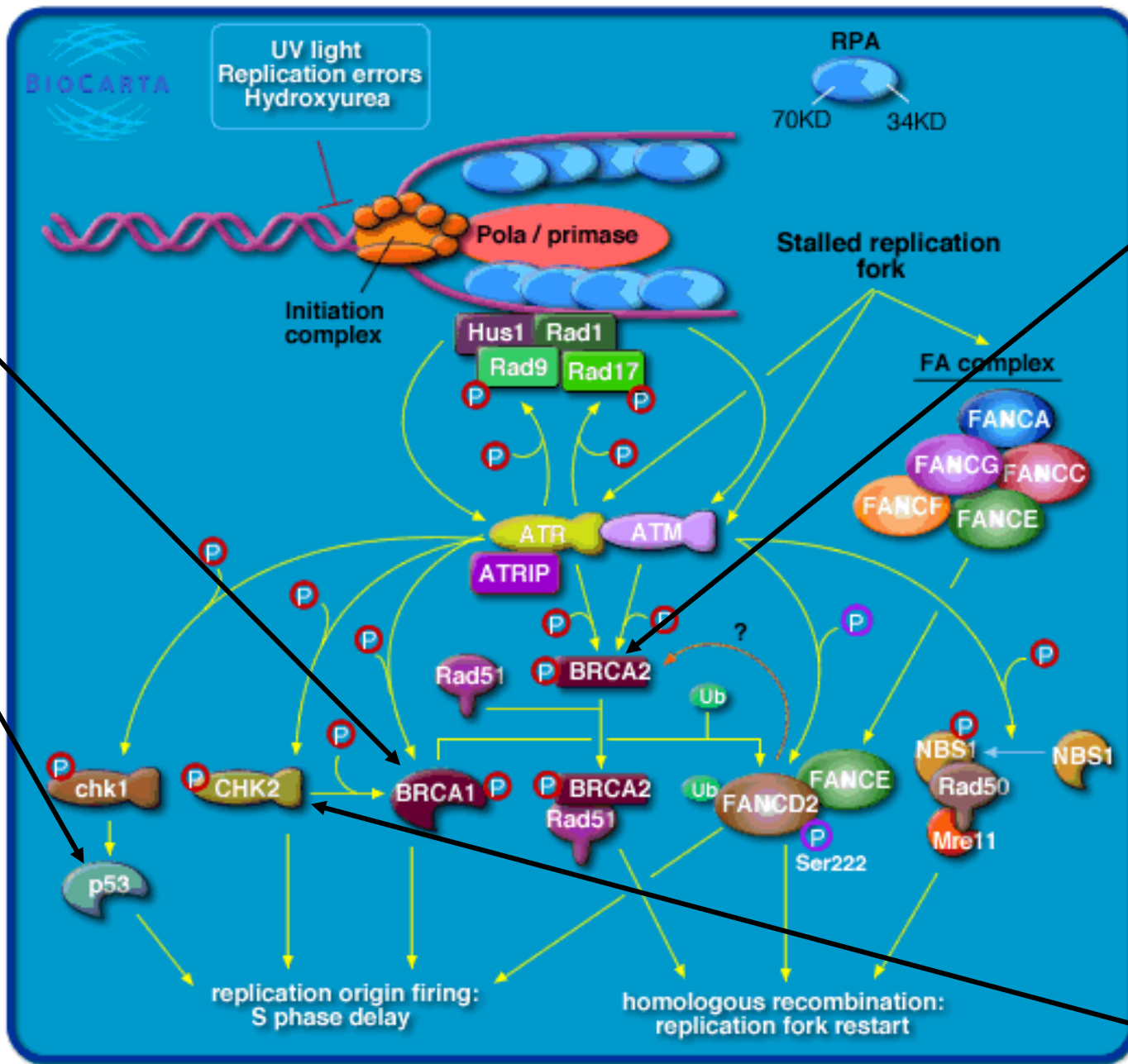
- Les porteuses de mutation de PALB2 ont un risque accru de développer des cancers du sein, proche de celui de BRCA2
- Le pronostic est plus sévère que les non-mutées ou mutées BRCA1
- Le pronostic est fonction de la taille tumorale
- On observe un excès de formes triple négatives (30%)
- Des cas précoces sont observés autour de 30 ans
- Le risque de tumeur bilatérale est significatif

Position du groupe Génétique et cancer national

- **Un diagnostic biologique de PALB2 en constitutionnel, contemporain et simultané de BRCA1 et 2 est préconisé**
- **Ainsi qu'une surveillance du type haut risque de cancer avec IRM chez la femme jeune**

Identification of *CHEK2* 1100delC





Odile Cohen-Hagnenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpital St-Louis

www.biocarta.com/pathfiles/h_atrbrcaPathway.asp#history

NGS panel de gènes, *résultats Vaur et coll*

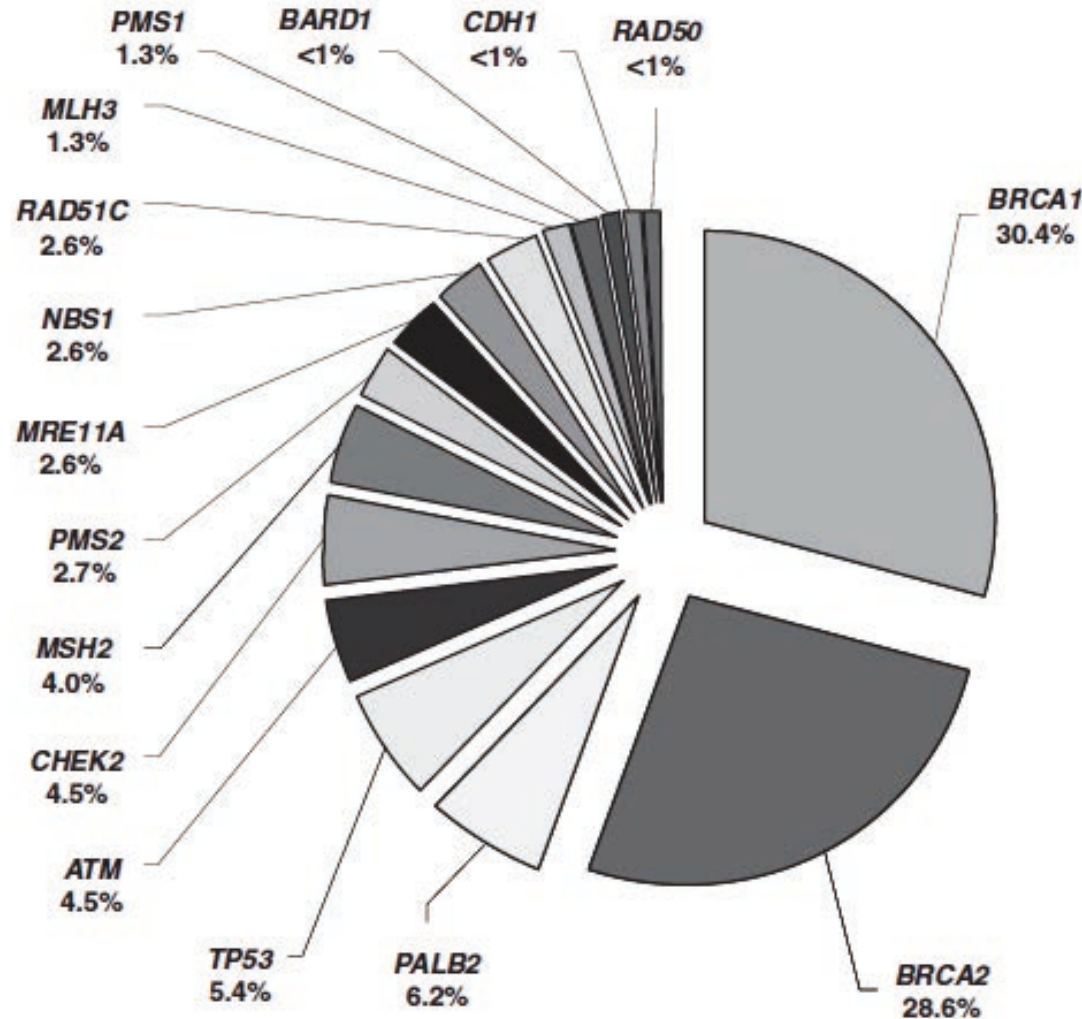


Figure 1 Relative distribution of variants detected with NGS in 708 HBOC patients. Percentages were based on the number of time the gene was sequenced depending on the version of the capture design.

CHEK2: gene & rôle

- G2 checkpoint kinase
- Role essentiel dans la réparation de l'ADN
 - Ortholog chez la levure yeast *cds1* & *Rad 53*
- Phosphorylation dépendante d'ATM : Activation par les radiations ionisantes
- P-Chek2 active des protéines essentielles du cycle cellulaire :
 - P53; *cdc25C*; *cdc25A*; *BRCA1*
 - Aboutit à l'arrêt du cycle cellulaire et à l'activation de la réparation de l'ADN

*CHEK2**1100delC plus fréquente chez les patientes atteintes de cancer du sein comparées aux cas contrôles

- Mutations retrouvées :
55 / 1071 (5.1%) cancer du sein familial
18 / 1620 (1.1%) contrôles
(P=0.000000003)
- Risque relatif estimé 2.0 (95% CI = 1.5 – 3.8)
- La mutation *CHEK2**1100delC est un allèle de susceptibilité au cancer du sein de faible pénétrance.

CHEK2 in breast cancer: new chinese mutation

A novel recurrent CHEK2 Y390C mutation identified in high-risk Chinese breast cancer patients impairs its activity and is associated with increased breast cancer risk.

Wang et al, *Oncogene*. 2015 Jan 26. doi: 10.1038/onc.2014.443. [Epub ahead of print]

- novel CHEK2 allele associated with cancer families : 12/150 mutations in HBOC versus 2/250 healthy controls $p = 0,0002$
- confers increased breast cancer risk
- Early development of breast cancer : before 35 yrs
- significantly impairs CHEK2 function during DNA damage response : inability to inactivate CDC25A or activate p53 after DNA damage.

Mutations *CHEK2* & réponse au traitement

Liu et al. BMC Cancer (2015) 15:194

- Cohort of 2334 Chinese women with operable primary breast cancer who received a neoadjuvant chemotherapy regimen
- 39 patients (1,7%) with *CHEK2* H371Y germline mutations
- Mutation carriers had a significantly higher pCR rate than non-carriers (33.3% versus 19.5%, $P = 0.031$)

Kriege M. et al, J Cancer Res Clin Oncol (2015) 141:1879–1887

- Sensitivity to systemic therapy for metastatic breast cancer in *CHEK2* 1100delC mutation carriers: No differential efficacy of chemotherapy and endocrine therapy given for MBC was observed in *CHEK2* versus non-*CHEK2* patients.
- 62 mutated MBCs and 62 matched controls

CHEK2*1100delC dans le cancer du sein

- Histoire familiale plus fréquente : allèle de susceptibilité au cancer du sein de faible pénétrance ou gène modificateur ?
- Apparaît chez la femme jeune
- Augmentation des cas bilatéraux
- 90% ER + et 82% PR +
- Moins bon pronostic
 - Non expliqué par l'excès de cas bilatéral
- Pas retrouvé simultanément avec mutations BRCA1 & BRCA2
- Syndrome : spectre de cancers peut inclure COLON, PROSTATE et des cas plus rares de cancer OVARIEN

En conclusion générale

1. Tests génétiques au-delà de BRCA1/2

- Ajout systématique de PALB2 en pratique à partir de Septembre 2015 : niveau national
- NGS et PANELS multigènes :
 - gènes impliqués dans la recombinaison homologue et possibilité de thérapies (sensibilité aux sels de platine) et ciblées (antiPARP)
 - Interprétation et série St-Louis à suivre : NEXT YEAR

2. Dépistage et prise en charge

- Surveillance mutées PALB2 de type femme à haut risque : diagnostics précoces et pronostic sévère
- Modalités CHEK2 : à discuter

Unité fonctionnelle d'Oncogénétique

Service d'Oncologie Médicale, Stéphane CULINE
Centre des Maladies du Sein, Marc ESPIÉ
Hôpital Saint-Louis

Conseillers en génétique

Aurélien PALMYRE

Rabia BENKORTEBI

Ingénieur réseau APHP

Caroline DUROS

Psychologues CMS

D. Cano L. Locatelli K Mebrak

Psychologue réseau APHP

N. Espié (statut expert & ED)

● Médecin Oncogénéticien

Odile COHEN-HAGUENAUER

● recrutement PHC

Co-coordination du réseau sein à risque APHP