DU Maladies du sein Jan 2023

Cancer du sein et oncogénétique

Partie 2 : tests génétiques et panel de gènes

Dr Odile Cohen-Haguenauer
Unité d'Oncogénétique AP-HP.Nord-Université de Paris,
Co-coordinatrice Réseau INCa « Sein à risque APHP »
Hôpital Saint-Louis, Paris
odile.cohen-haguenauer@aphp.fr

Orientation en oncogénétique
deux portes d'entrée distinctes

1. Contexte théranostique

- **Quand urgence rentre dans champ OG**
- **Indication des thérapies ciblées**

2. Agrégation familiale cancer du sein

- **Prise en charge du haut risque génétique de cancer**
- **Conseil génétique : indispensable**
  - **Dimension familiale des analyses constitutionnelles et de leurs conséquences**

Orientation en oncogénétique
deux portes d'entrée distinctes

1. Contexte théranostique

- **Quand urgence rentre dans champ OG**
- **Indication des thérapies ciblées**

2. Agrégation familiale cancer du sein

- **Prise en charge du haut risque génétique de cancer**
- **Conseil génétique : indispensable**
  - **Dimension familiale des analyses constitutionnelles et de leurs conséquences**

Prédisposition héréditaire au cancer
Démarche Oncogénétique et prise en charge du risque tumoral

Trois axes à prendre en compte :

1. Chez quelles patientes/ sujets ?
2. Avec quel degré d'urgence ?
   - » Analyse tumorale
   - » Analyse constitutionnelle
3. Quels gènes concernés ?

   des gènes *BRCA* aux Panel Multigènes

Prédisposition héréditaire au cancer

Démarche Oncogénétique et prise en charge du Haut risque tumoral

A l'heure actuelle, objectifs tests génétiques recommandés INCa/NCCN selon deux axes :

1. Santé publique : pré-symptomatique
   - Histoire familiale +++
   - Proposer surveillance à haut risque chez apparentés indemnes porteurs de mutation
2. Circuit court dit « théranostique »
   - Statut mutationnel conditionne PEC/ Traitement
   - Tant chirurgical que thérapies ciblées

Δ Deux entrées : test tumoral vs constitutionnel

Quelle porte d'entrée ?
Analyses tumorales ou constitutionnelles

1. Analyses tumorales : suppose sujet affecté

- **« Circuits courts » concernent urgences thérapeutiques : thérapies ciblées ou chirurgie**
- Taux échec technique 15-20% ; certaines anomalies indétectables
- Signature consentement éclairé devenu indispensable
- Résultats conduisant au constitutionnel : PEC OG obligatoire

2. Analyses constitutionnelles

- Fiabilité et facilité mise en oeuvre technique
- Consultation oncogénétique préalable d'information, abord dimension familiale et consentement éclairé
- Tests moléculaires et surveillance orientées en f (hist familiale)

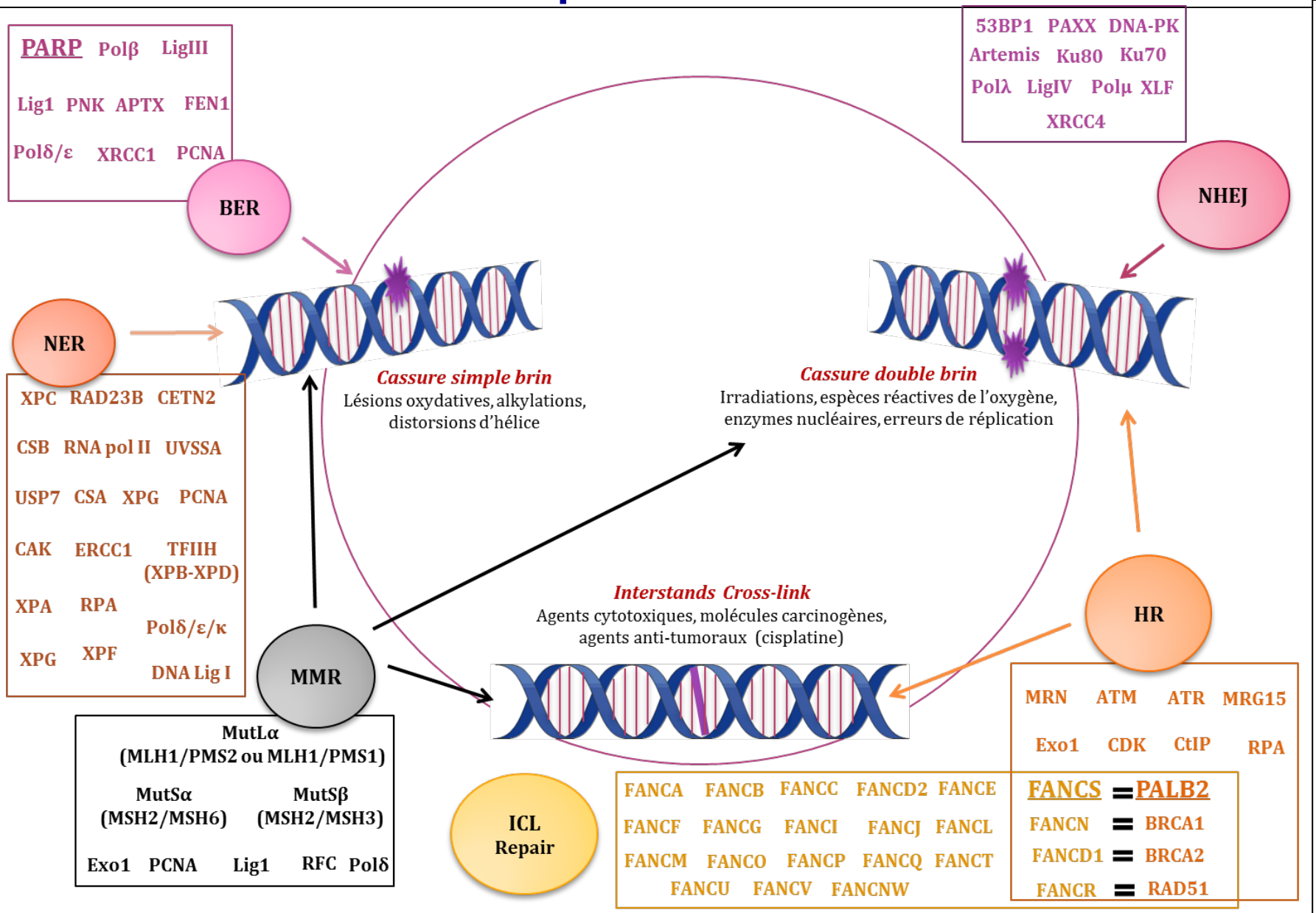
= Quel que soit mode mise en évidence mutation, prise en charge en oncogénétique indispensable

I. Indications « théranostiques »

1. Thérapies ciblées sur les mécanismes de la recombinaison homologue
2. Traitement chirurgical

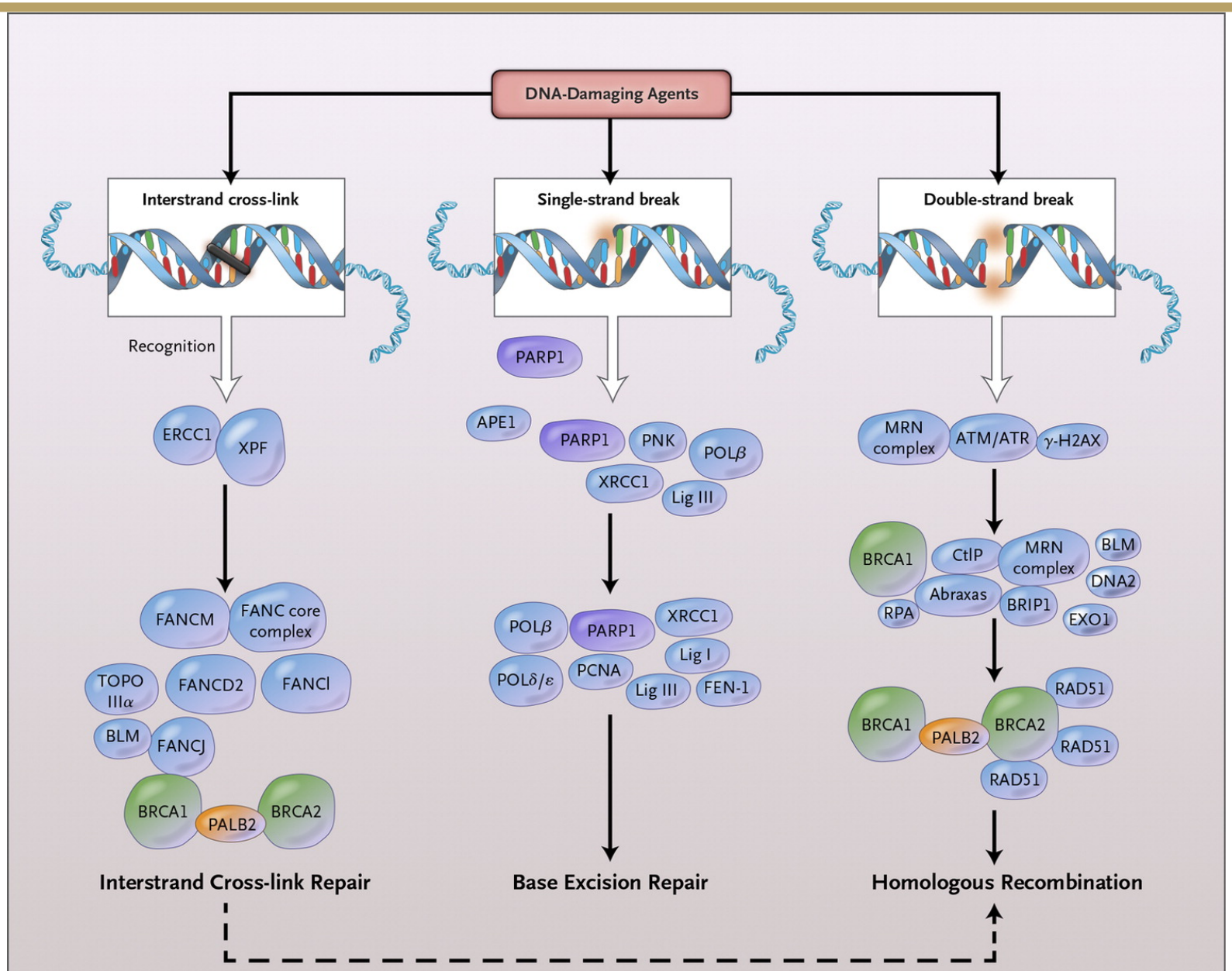
Mécanismes Génétiques

Voies de réparation de l'ADN



O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Voies de réparation de l'ADN

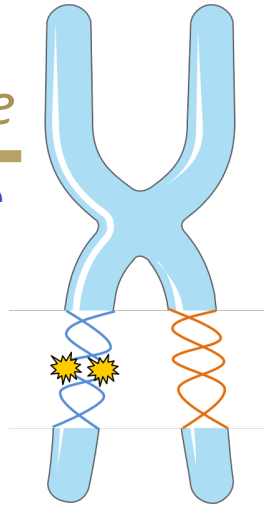


Evans MK, Longo DL. N Engl J Med 2014;371:566-568.

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Recombinaison Homologue

Réparation fiable cassures doubles brin : à l'identique



- Phase S/G2 : processus HR utilise chromatide sœur comme référence
- Assure survie cellulaire sans favoriser le risque de mutagenèse
- Étape 0 : Reconnaissance de la cassure

Complexe MRN

5'
3'
3'
5'

BRCA1 P P P P γH2AX

ATM

Activation CDK

CDK

Phosphorylation H2AX

S64 P BRCA2 PALB2

Phosphorylation

S64 P PALB2

BRCA2

P USP11

P Chk2 → P p53

P Cdc25

PHASE S

KEAP1 CUL3 E3

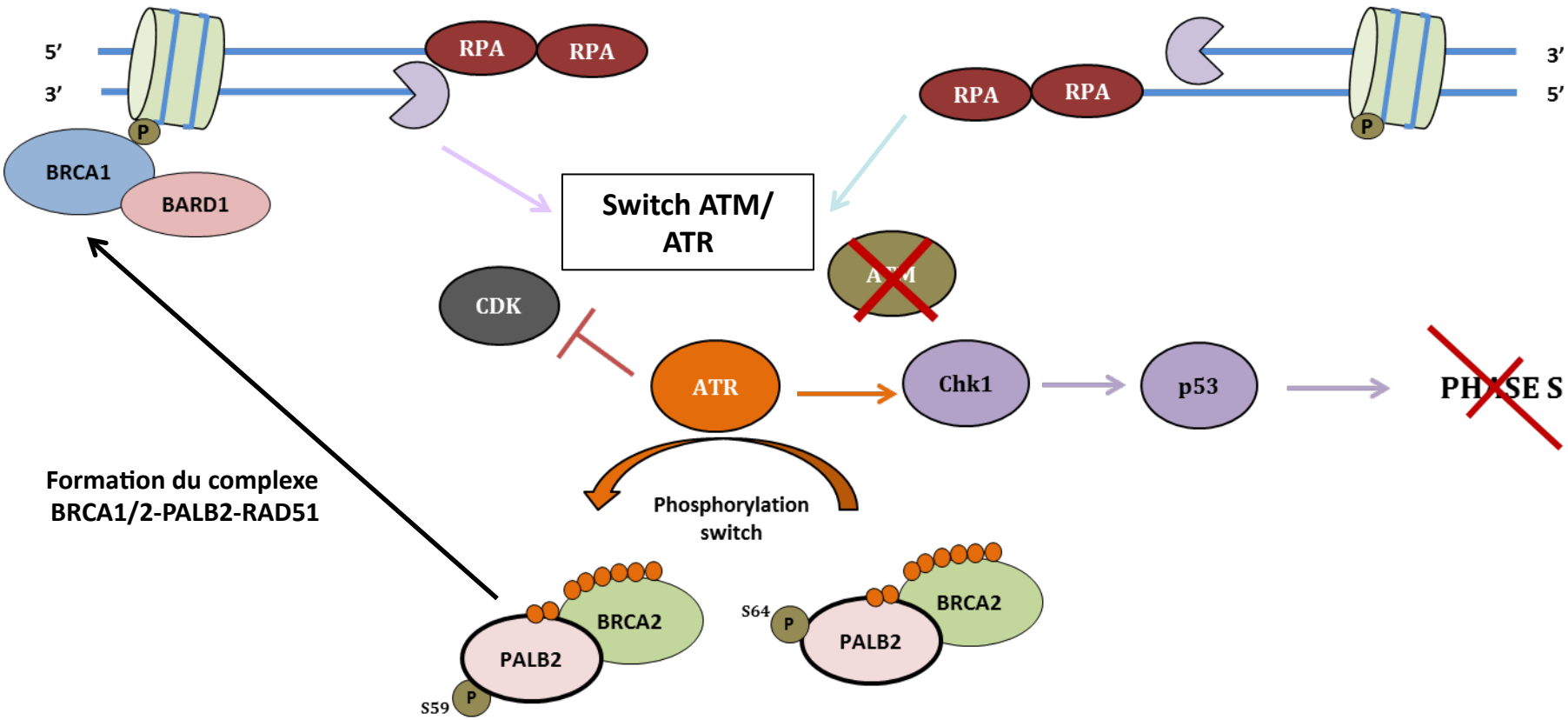
BRCA1 BARD1

RAD51
RAD50
Mre11
Nbs1
P Phosphate

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

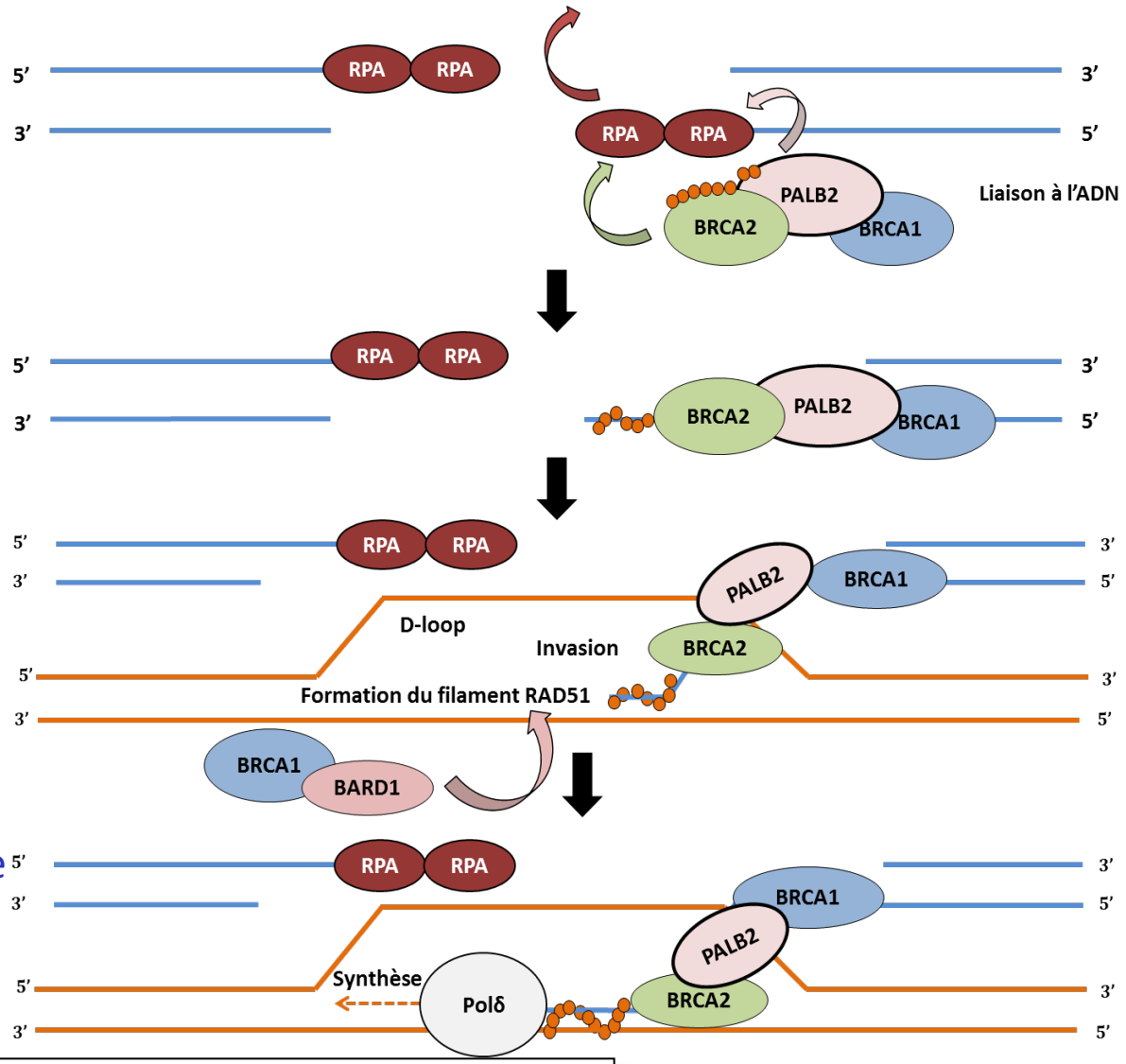
Recombinaison Homologue : mécanisme en 3 étapes

2. Phase synaptique : extension, insertion du brin dans la boucle de déplacement et formation du filament de RAD51



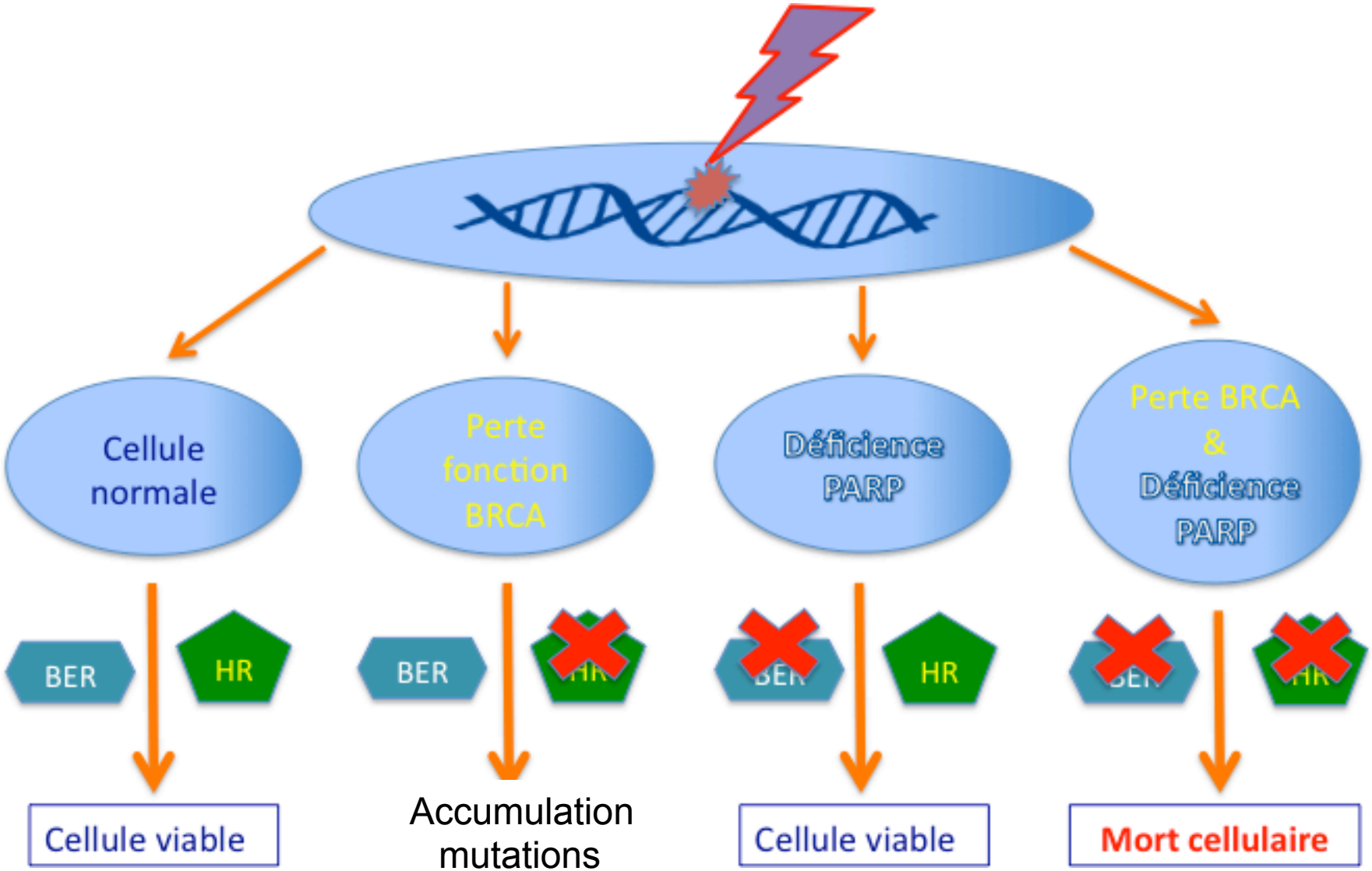
Recombinaison Homologue et Intégrité du Génome

- Recombinaison homologue
  - → Phase synaptique
- Maintien de l'intégrité du génome
  - → Lors de la réplication
  - → Lors de la transcription de certains gènes
  - → En cas de stress oxydatif
- Régulation du cycle cellulaire
  - → Gène PALB2 : Blocage checkpoint G2/M



O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Thérapies ciblées : Inhibiteurs de PARP induisant une létalité synthétique



O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Démarche Oncogénétique encadrée
actuellement interpellée par urgence
Et débordement des critères d'indication

1. Germline companion tests « théranostiques »

- Quel degré d'urgence ?
- Quels gènes tester ?
- Quand solliciter l'intervention de l'équipe d'oncogénétique ?
- Comment tenir compte de l'histoire familiale ?
- Qui rend le résultat de mutation si présente ?

2. Test Tumoral

- Technologie accessible : il existe des limitations incontournables
- Quel délai de rendu résultats ?
- Combien d'analyses moléculaires possibles ?
- Quelle conduite à tenir en cas d'identification d'une mutation ?

Nouvelle porte d'entrée de l'oncogénétique : via analyse tumorale

Analyses tumorales : « urgences « théranostiques »

- Jusqu'ici centrées sur analyse cibles « proto-oncogènes » et transduction signal
- Evolution : nature thérapies ciblées et techniques NGS

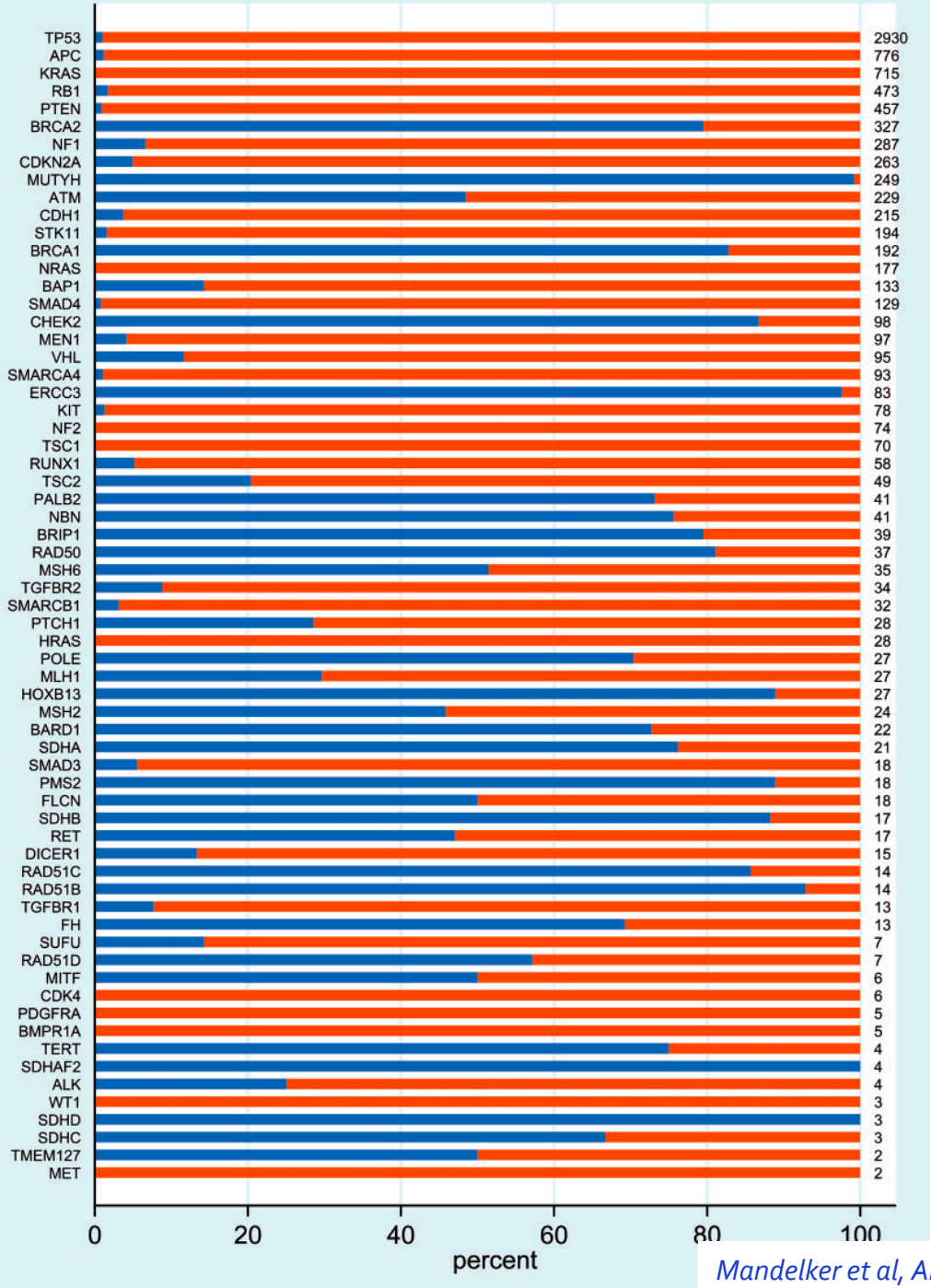
ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

Annals of Oncology 30: 1221–1231, 2019
doi:10.1093/annonc/mdz136
Published online 3 May 2019

SPECIAL ARTICLE

Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group

D. Mandelker[1*], M. Donoghue[2], S. Talukdar[3], C. Bandlamudi[2], P. Srinivasan[2], M. Vivek[4,5], S. Jezdic[6], H. Hanson[3], K. Snape[3], A. Kulkarni[7], L. Hawkes[8], J.-Y. Douillard[6], S. E. Wallace[9], E. Rial-Sebbag[10], F. Meric-Bersntam[11], A. George[12,13], D. Chubb[13], C. Loveday[13], M. Ladanyi[1,4], M. F. Berger[1,2], B. S. Taylor[2,3,5] & C. Turnbull[7,13,14,15*]



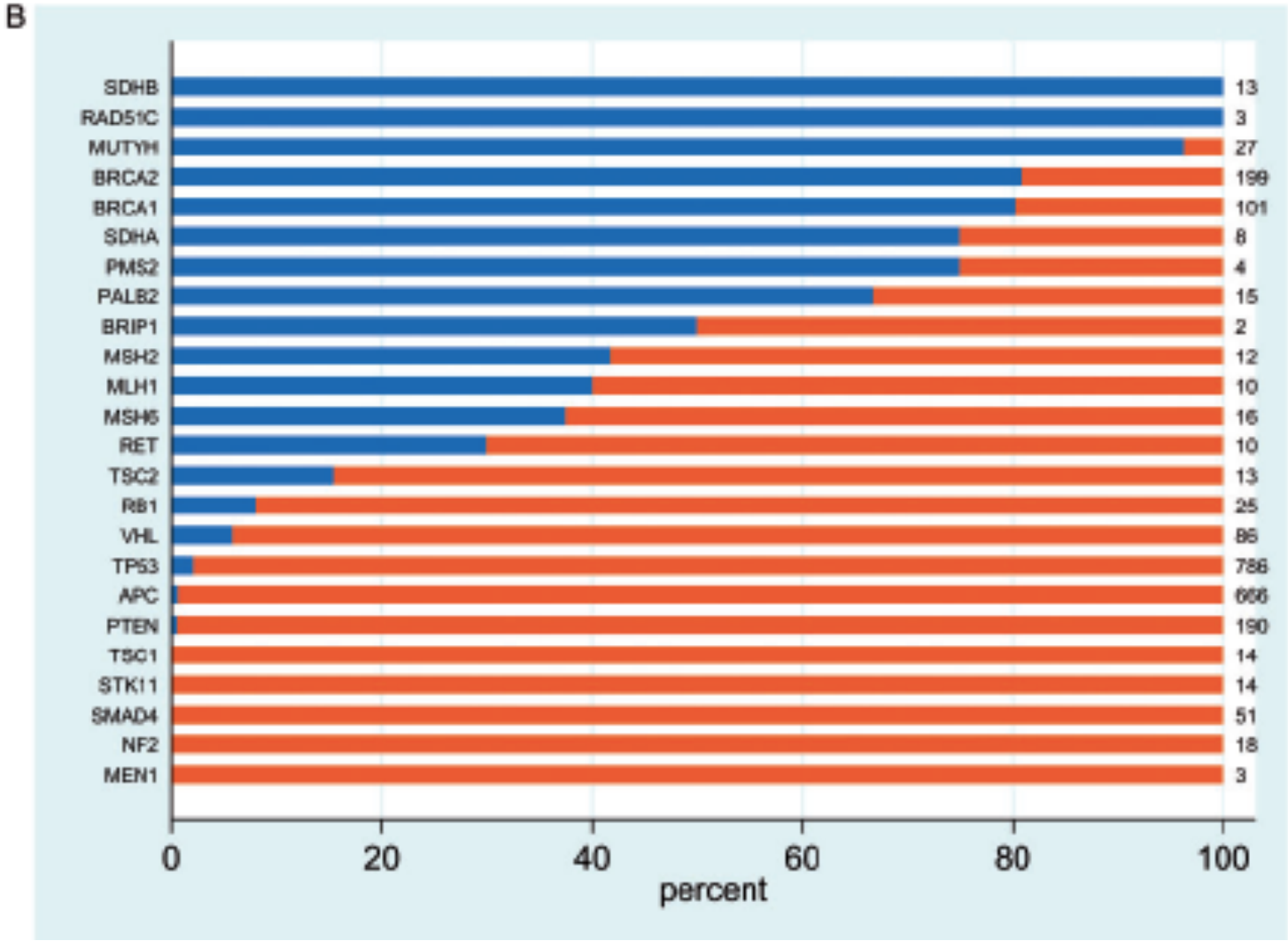
Mandelker et al, Annalls of Oncology, 2019

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Germline conversion from tumour analysis

Mandelker et al, Annals of Oncology, 2019

« Germline conversion » from tumour analysis: high actionability CSGs: on-tumour

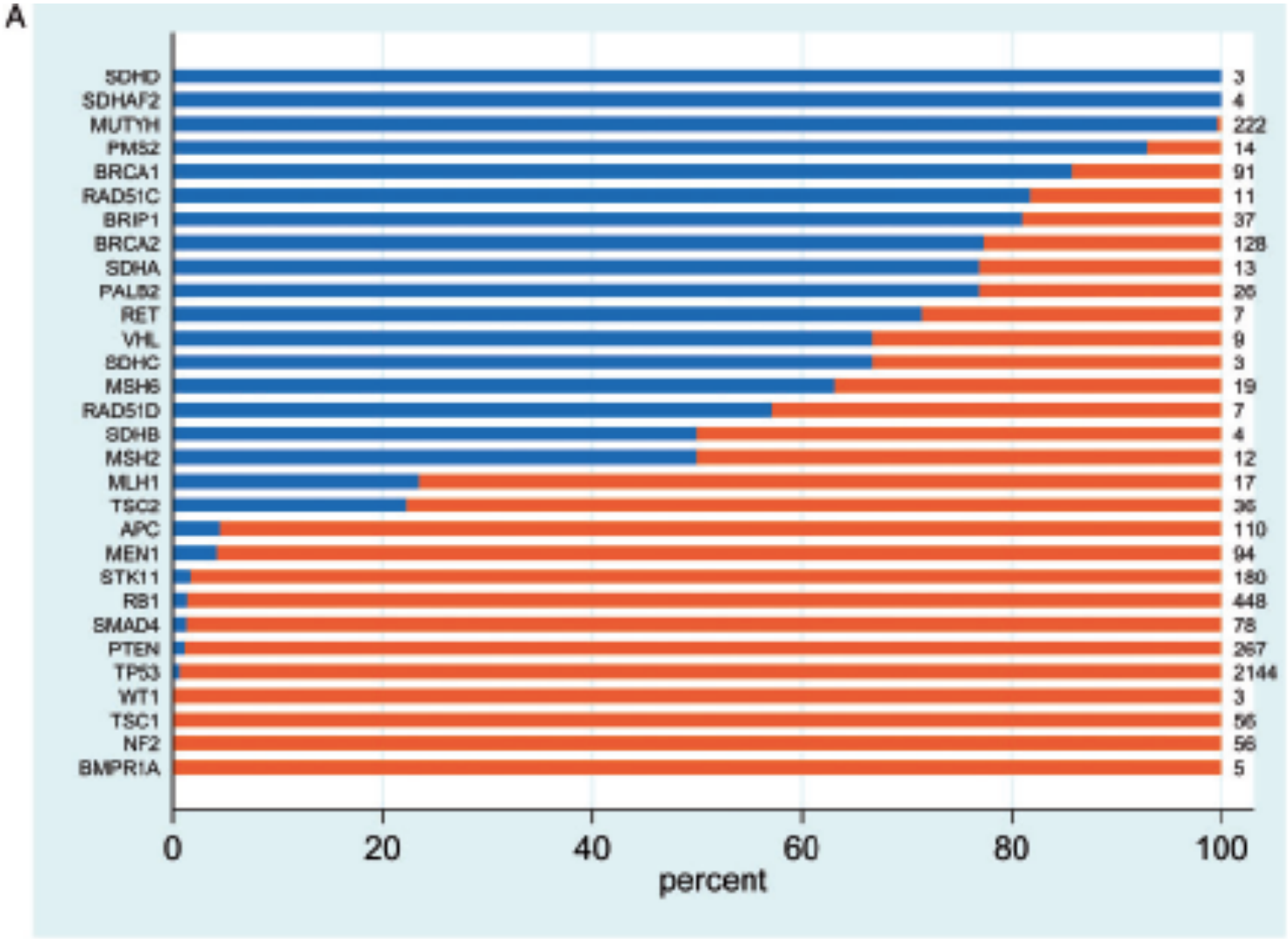


CSG= cancer susceptibility genes

Mandelker et al, Annals of Oncology, 2019

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

« Germline conversion » from tumour analysis: high actionability CSGs: off-tumour



CSG= cancer susceptibility genes

Mandelker et al, Annalls of Oncology, 2019

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Source : SEINO AP-HP 2019

SEIN: **PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE PARP CONDITIONNÉE PAR LA PRÉSENCE D'UNE MUTATION *BRCA* CONSTITUTIONNELLE**

Statut *BRCA* inconnu

Indication actuelle : Cancer du sein métastatique, Her2 négatif

ÉQUIPE CLINIQUE ▶ PERSONNE MALADE
Information sur la portée familiale des tests génétiques *BRCA*

EXISTENCE DE CRITERES DE PREDISPOSITION

PAS D'EXISTENCE DE CRITERES DE PREDISPOSITION

> 70 ans sans histoire familiale

GÉNÉTIQUE TUMORALE
Examen complet des gènes *BRCA* ou d'un panel théranostique incluant *BRCA*

MUTATION *BRCA* IDENTIFIÉE AU SEIN DE LA TUMEUR

PAS DE MUTATION *BRCA* IDENTIFIÉE AU SEIN DE LA TUMEUR

PAS DE COMPLEMENT D'ANALYSE (exemple CNV…)

ÉQUIPE CLINIQUE ▶ PERSONNE MALADE
Annonce du résultat de génétique tumorale

EN URGENCE

Confirmation en constitutionnel pour Olaparib, mais Talazo?

ONCOGÉNÉTIQUE ▶ PERSONNE MALADE
Consultation d'oncogénétique

ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE A UN INHIBITEUR DE PARP SOUS LA RESPONSABILITE DE L'EQUIPE CLINIQUE

GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE
Examen du panel HBOC **OU** **Examen ciblé *BRCA* sur la mutation identifiée au sein de la tumeur**

BRCA (classe 4+5)?
Retour courrier? PDF orbis?
Email apicrypt?

ONCOGÉNÉTIQUE ▶ PERSONNE MALADE
Annonce du résultat de génétique constitutionnelle

PRESCRIPTION POSSIBLE D'UN INHIBITEUR DE PARP SOUS LA RESPONSABILITE DE L'EQUIPE CLINIQUE
ET
ADAPTATION DES MESURES DE PRÉVENTION ET DE SUIVI POUR LA PERSONNE MALADE ET SES APPARENTÉS

Delai 9 smaines ou 4 semaines(x lignes)

Version de travail

Avec quel degré d'urgence ?
Analyses tumorales ou constitutionnelles ?

1. Analyses tumorales : <u>sujet affecté</u>

- **« circuits courts » pour** urgences thérapeutiques : thérapies ciblées ou chirurgie
- Extension à toutes les patientes affectées ?
  - (i) poids considérable pour ana-path ;
  - (ii) 15-20% taux échec pour des raisons technologiques
- Signature consentement éclairé devenu indispensable
- Résultats conduisant au constitutionnel : PEC OG obligatoire

Avec quel degré d'urgence ?
Analyses tumorales ou constitutionnelles

2. Analyses constitutionnelles

- Fiabilité et facilité mise en oeuvre technique
  - Qualité optimale de l'ADN analysé
  - Exploration exhaustive des gènes concernés
  - NGS : Technologie de pointe
- Ethique
- Intérêt de la consultation d'oncogénétique préalable
  - Information,
  - abord dimension familiale
  - et signature du consentement éclairé
- Tests moléculaires et surveillance orientées en fonction de l'histoire familiale

Avec quel degré d'urgence ?
Analyses tumorales ou constitutionnelles

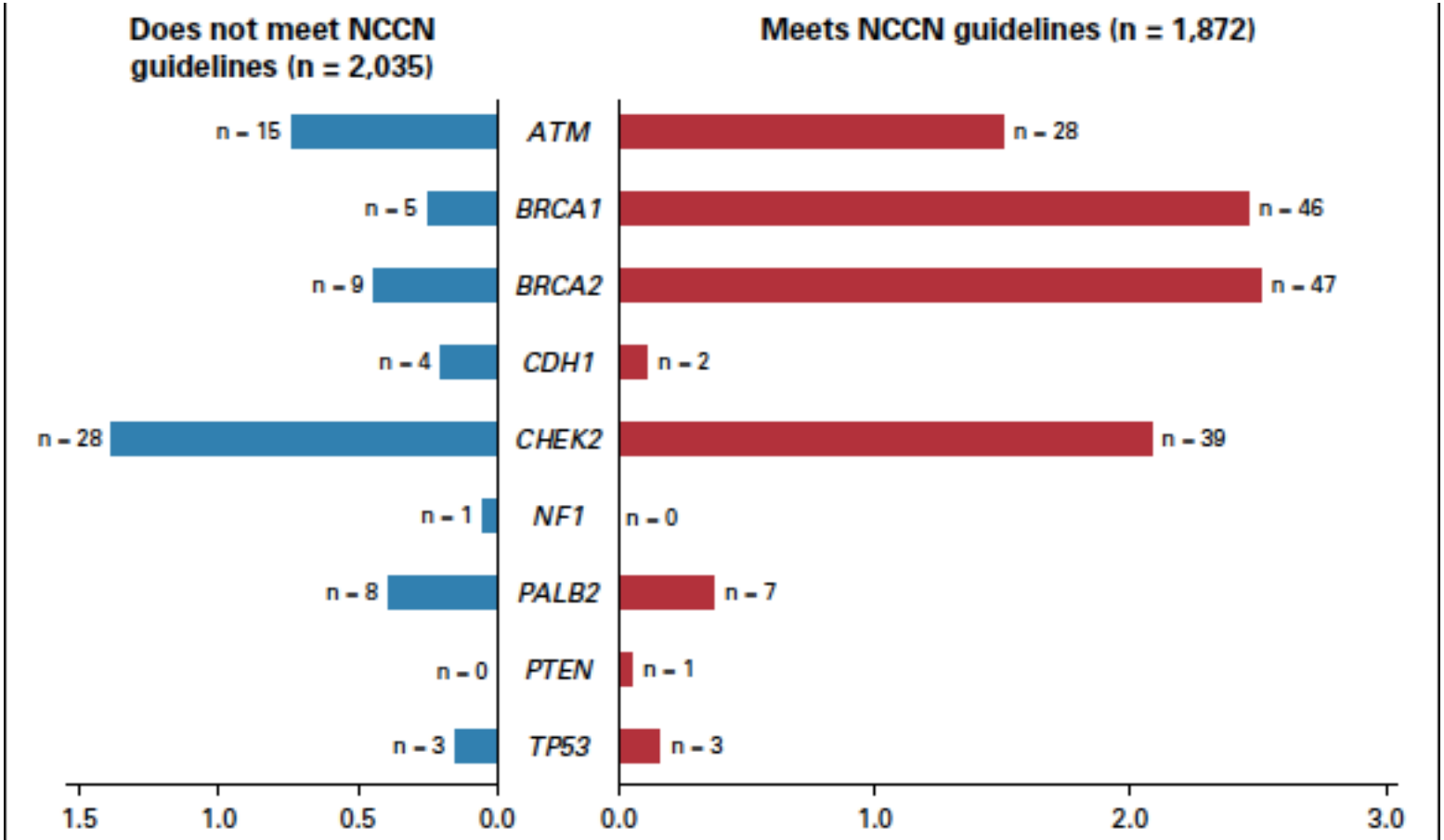
Quel que soit le mode de mise en évidence d'une mutation, la prise en charge en oncogénétique notamment au bénéfice des apparentés est indispensable

→ RCP clinico-biologique d'oncogénétique : lieu d'échange des informations pour une prise en charge globale

original reports

Evaluation of Germline Genetic Testing Criteria in a Hospital-Based Series of Women With Breast Cancer

Siddhartha Yadav, MD[1]; Chunling Hu, PhD[2]; Steven N. Hart, PhD[3]; Nicholas Boddicker, PhD[3]; Eric C. Polley, PhD[3]; Jie Na, MS[3]; Rohan Gnanaolivu, MS[3]; Kun Y. Lee, PhD[2]; Tricia Lindstrom, BS[3]; Sebastian Armasu, MS[3]; Patrick Fitz-Gibbon, MS[3]; Karthik Ghosh, MD[4]; Daniela L. Stan, MD[4]; Sandhya Pruthi, MD[4]; Lonzetta Neal, MD[4]; Nicole Sandhu, MD, PhD[4]; Deborah J. Rhodes, MD[4]; Christine Klassen, MD[4]; Prema P. Peethambaram, MD[1]; Tufia C. Haddad, MD[1]; Janet E. Olson, PhD[3]; Tanya L. Hoskin, MS[3]; Matthew P. Goetz, MD[1]; Susan M. Domchek, MD[5]; Judy C. Boughey, MD[6]; Kathryn J. Ruddy, MD, MPH[1]; and Fergus J. Couch, PhD[2]



O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Orientation en oncogénétique
deux portes d'entrée distinctes

1. Contexte théranostique

- Quand urgence rentre dans champ OG
- Indication des thérapies ciblées

2. Agrégation familiale cancer du sein

- **Prise en charge du haut risque génétique de cancer**
- **Conseil génétique : indispensable**
  - **Dimension familiale des analyses constitutionnelles et de leurs conséquences**

Les tests génétiques constitutionnels *BRCA1 & 2*

Tests génétiques encadrés par les lois de Bioéthique

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

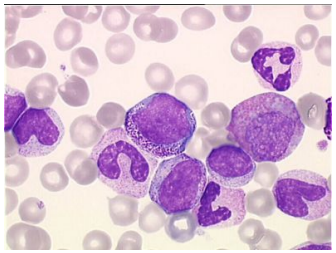
Réalisation d'un test génétique constitutionnel

Prélèvement sanguin et jugal

+

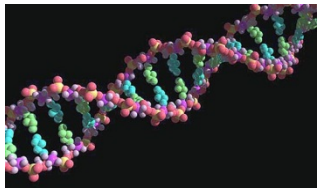
isolement des globules blancs

cellules nuclées : / cellules buccales



Extraction de l'ADN du noyau des cellules

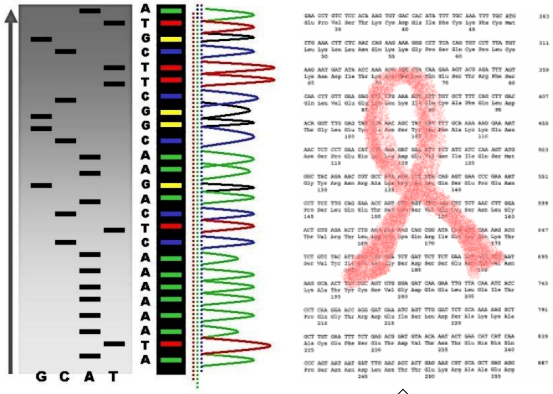
ADN purifié en suspension



Structure en double hélice de l'ADN

Séquençage de l'ADN

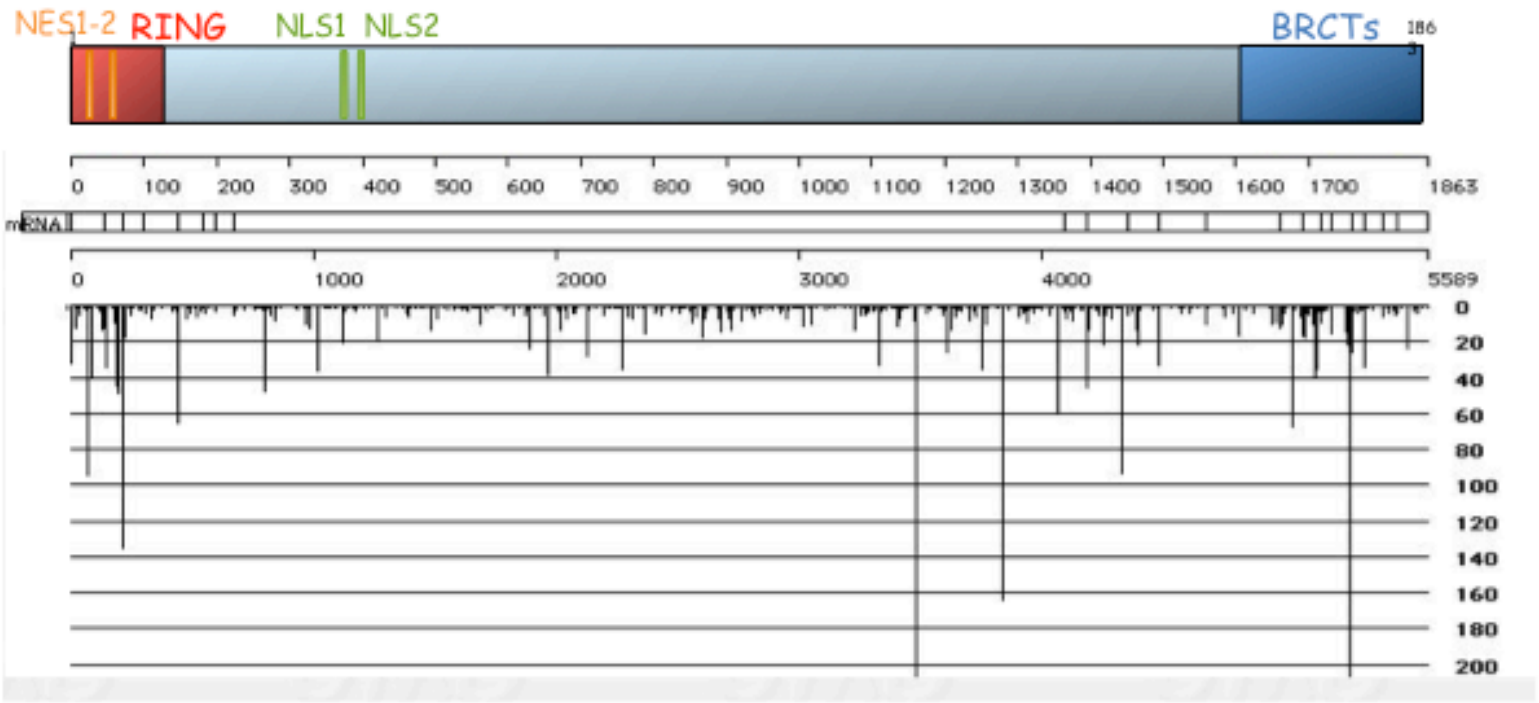
Lecture de la séquence de l'ADN



Test génétique
Encadré par lois de Bioéthique :
Signature d'un Consentement éclairé

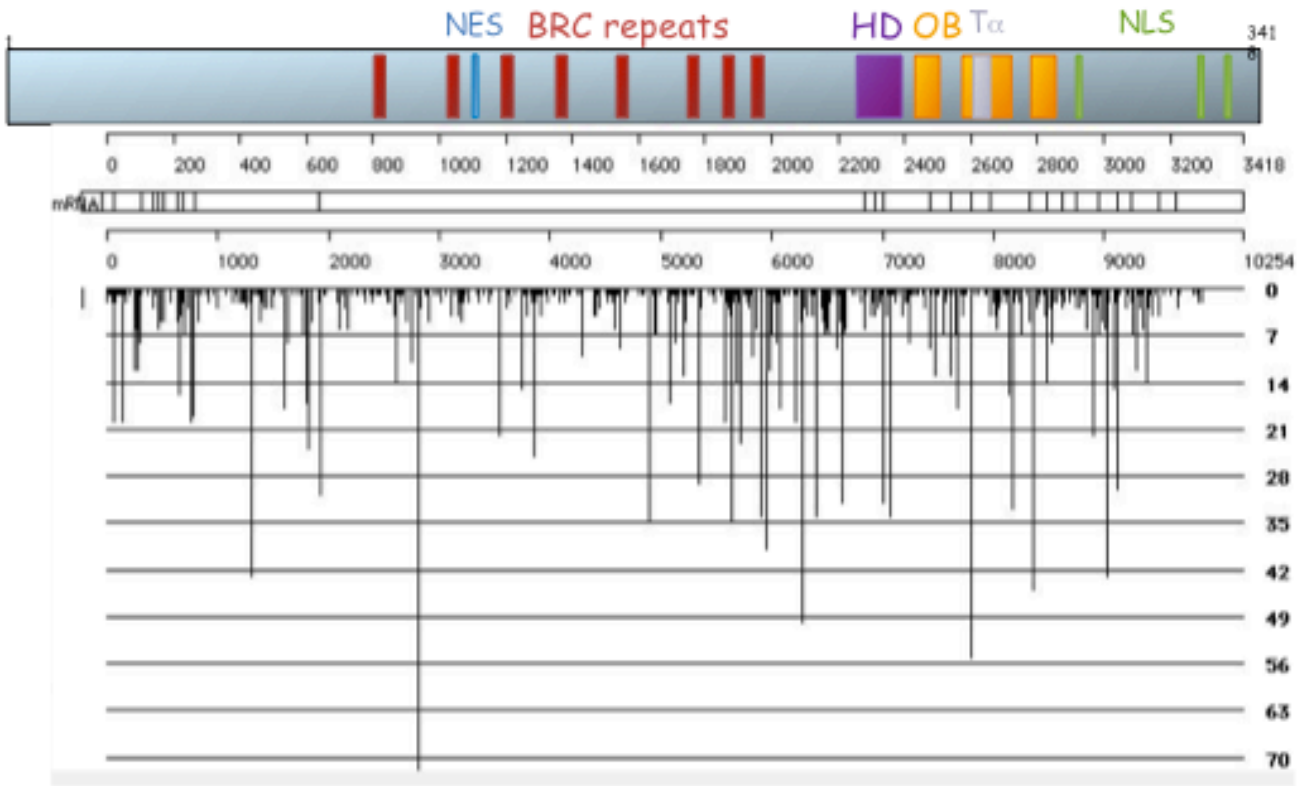
O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Base internationale BIC : plus de 1000 mutations causales différentes pour le gène *BRCA1*



En 2014, près de 700 mutations différentes dénombrées dans la base de données française, parmi plus de 3500 familles portant une mutation inactivatrice du gène BRCA1

Base internationale BIC : plus de 1000 mutations causales différentes pour le gène *BRCA2*



En 2014, près de 700 mutations différentes dénombrées dans la base de données française, parmi près de 2500 familles portant une mutation inactivatrice du gène BRCA2

Mutations du gène BRCA2 : corrélations génotype/phénotype

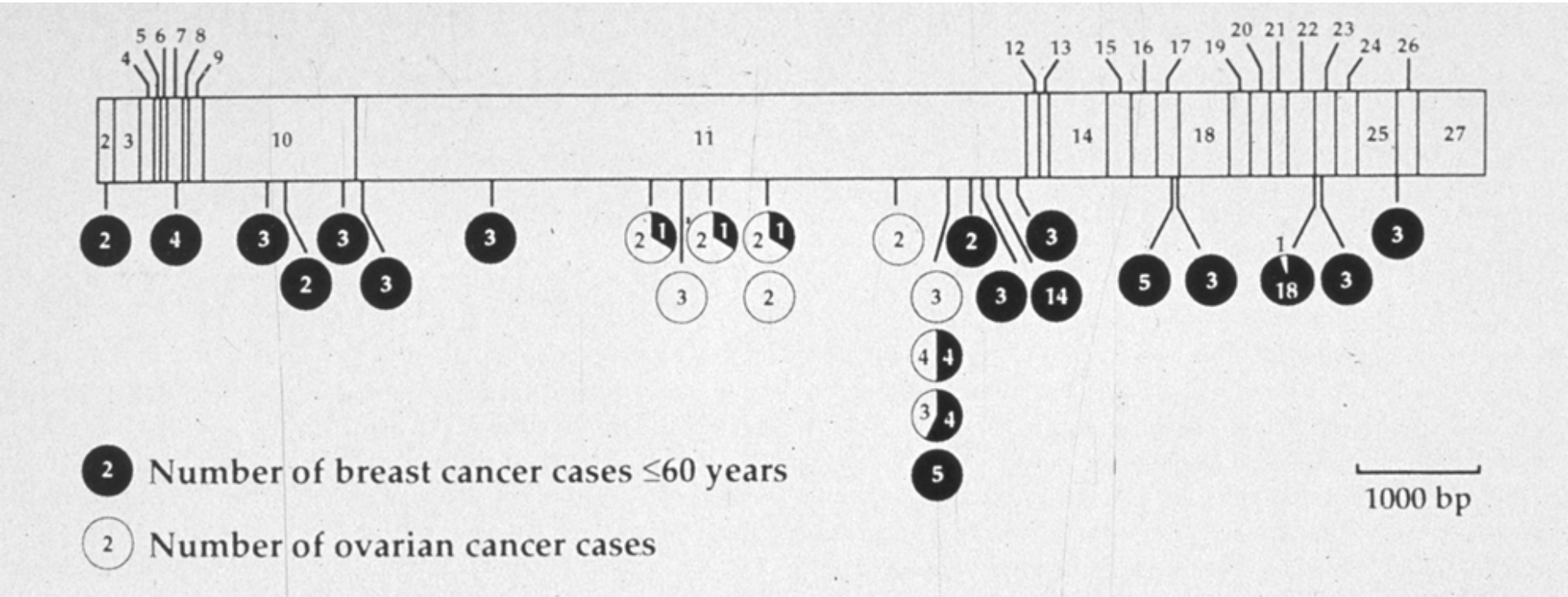


Fig. 1 The location of germline mutations in *BRCA2* in 25 families: correlation with the phenotype in each family based on the ratio of breast cancer cases under the age of 60 years to ovarian cancer cases diagnosed at any age.

Séquençage à haut débit : NGS

Analyse NGS : nouvelle génération de séquençage haut débit

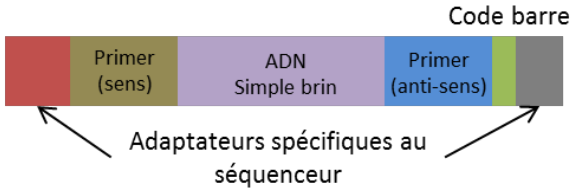
Préparation de la librairie

① Fragmentation

Digestion enzymatique ou sonication

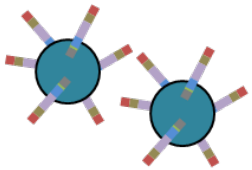
② Capture

Hybridation (sonde biotinylée) et ajout de séquences spécifiques



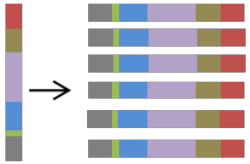
③ Purification

Billes magnétiques

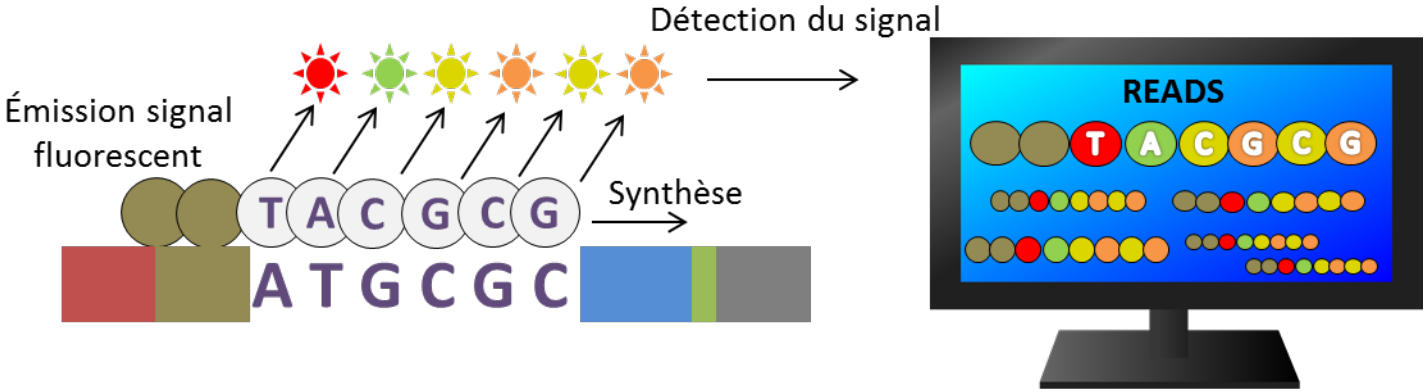


④ Amplification

PCR



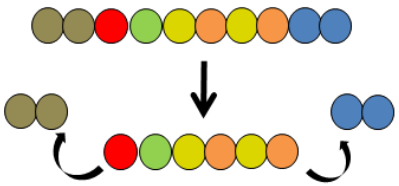
Séquençage par synthèse



Génération des données

① Contrôle qualité par la machine

Trie et « nettoyage » des reads

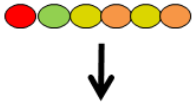


② Contrôle qualité par le bio-analyste

Vérification des données brutes

③ Mapping

Alignement des reads



Séquence de référence

④ Analyse des données

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

Au-delà des gènes *BRCA1 & 2*

Investigations biologiques complémentaires

= Famille à haut risque *BRCA1/2* neg

Si indication retenue pour un test BRCA1/2 = a priori 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

Génes de susceptibilité au cancer du sein

3 classes de gènes
&
Syndromologie

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

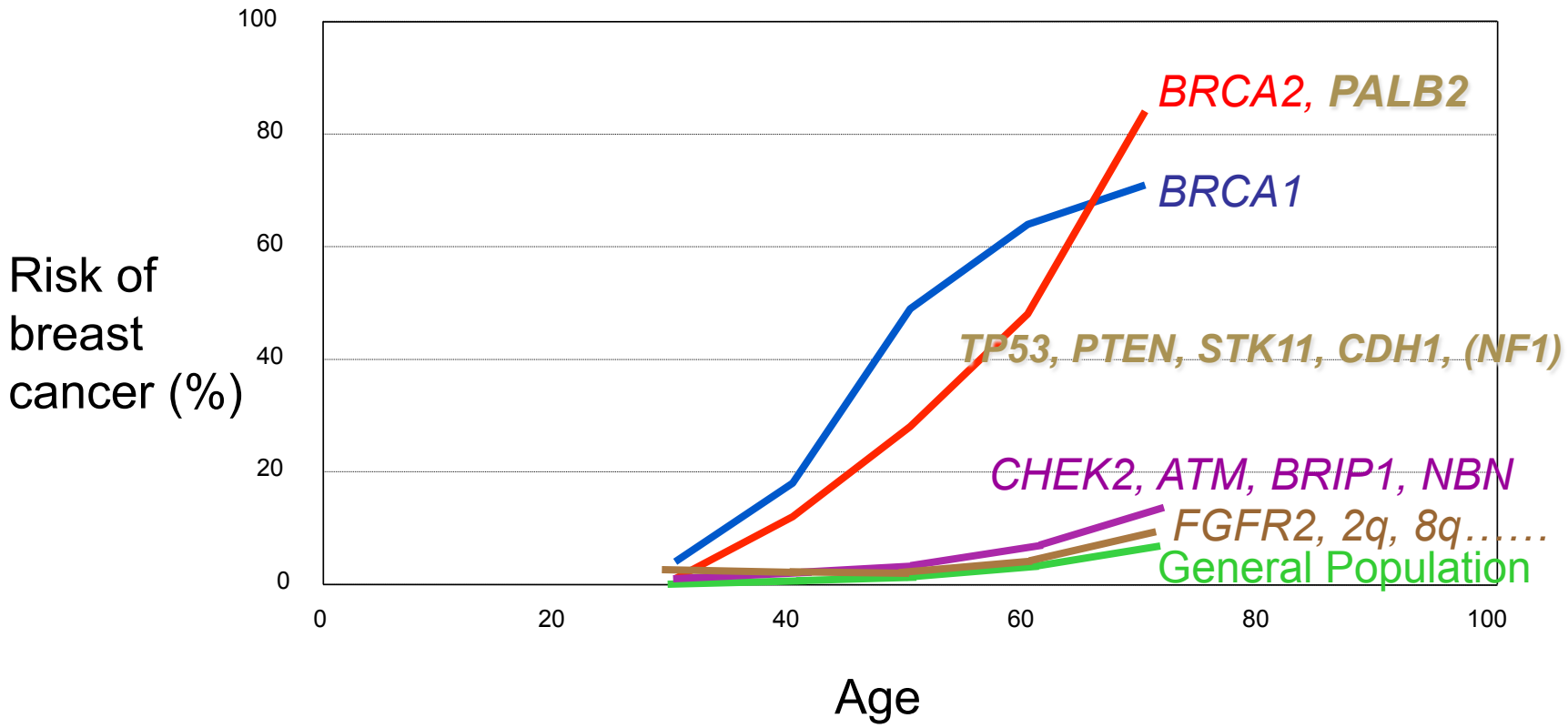
Panorama prédisposition KS: 3 classes gènes

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, ~~PALB2~~, CHEK2, NBN

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



Quelle information pour quel bénéfice ?

- Tests en panel multigènes pour analyser la prédisposition héréditaire au cancer :
  - Progrès technologiques : accessibilité de l'analyse simultanée de dizaines de gènes à la fois
  - **Donner du sens à des informations en masse : quelle utilité en pratique clinique ?**
- **L'exemple de la prédisposition héréditaire au cancer du sein**
  - Expertise nationale du groupe génétique et cancer : plus d'un an de travail concerté
  - Pour retenir 13 gènes d'intérêt clinique parmi les dizaines actuellement analysables

Communiqué de presse 09/11/2017 :

Groupe Génétique et Cancer national

« Recommandations relatives aux gènes à analyser face à un risque héréditaire de cancer du sein et de

COMMUNIQUE DE PRESSE

UNICANCER

Quels gènes analyser face à un risque de cancer héréditaire du sein et de l'ovaire ?

Une analyse critique de la littérature a été réalisée par le Groupe Génétique et Cancer (GGC) – UNICANCER afin d'établir le panel des gènes devant être étudié face à un risque héréditaire du cancer du sein et de l'ovaire. Les résultats ont permis d'établir une liste de 13 gènes pour lesquels le groupe a conclu à une utilité clinique et des recommandations de prévention et de dépistage des cancers sont données. Pour les gènes non retenus, une conduite à tenir est définie.

L'apport technique du séquençage nouvelle génération permet d'analyser simultanément un nombre important de gènes (analyse en panel de gènes). Ces techniques sont maintenant implémentées dans l'ensemble des laboratoires français d'oncogénétique. Devant un contexte familial ou personnel évocateur d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein ou de l'ovaire, il est maintenant possible d'analyser- en plus des gènes *BRCA1* et *BRCA2* et *PALB2*, gènes clairement reconnus à très haut risque de cancer– d'autres gènes pour lesquels une augmentation de risque a été rapportée. En l'absence de référentiel, il existe une disparité dans le choix des gènes analysés en panel ainsi que dans le dépistage et la prévention des personnes porteuses d'une mutation de l'un de ces gènes. Pourtant des recommandations nationales adaptées au niveau de risque de cancer de sein ou de l'ovaire (HAS2014, INCa2017) pourraient être mieux utilisées.

Des recommandations de prise en charge pour les familles concernées

« La singularité du GGC-UNICANCER repose sur un dispositif soutenu par l'INCa avec des interactions fortes et anciennes entre biologistes et onco-généticiens, ce qui a permis ce travail original pour le choix de gènes à analyser dans les situations évocatrices de risque héréditaire. » indique le Dr Catherine Noguès, onco-généticienne à l'Institut Paoli-Calmettes, Centre de lutte contre le cancer (CLCC) de Marseille et Présidente du GGC- UNICANCER.

« Après sélection des articles et une relecture critique et collégiale, une fiche a été produite pour chacun des gènes étudiés. Un gène a été reconnu d'utilité clinique quand le sur-risque de cancer du sein ou de l'ovaire était au moins 4 fois supérieur au risque en population générale. Cela nous a permis d'établir des recommandations de prise en charge pour les familles concernées » poursuit le Pr Christine Lasset onco-généticienne et médecin de santé publique au Centre Léon Bérard, CLCC de Lyon et secrétaire du GGC-UNICANCER.

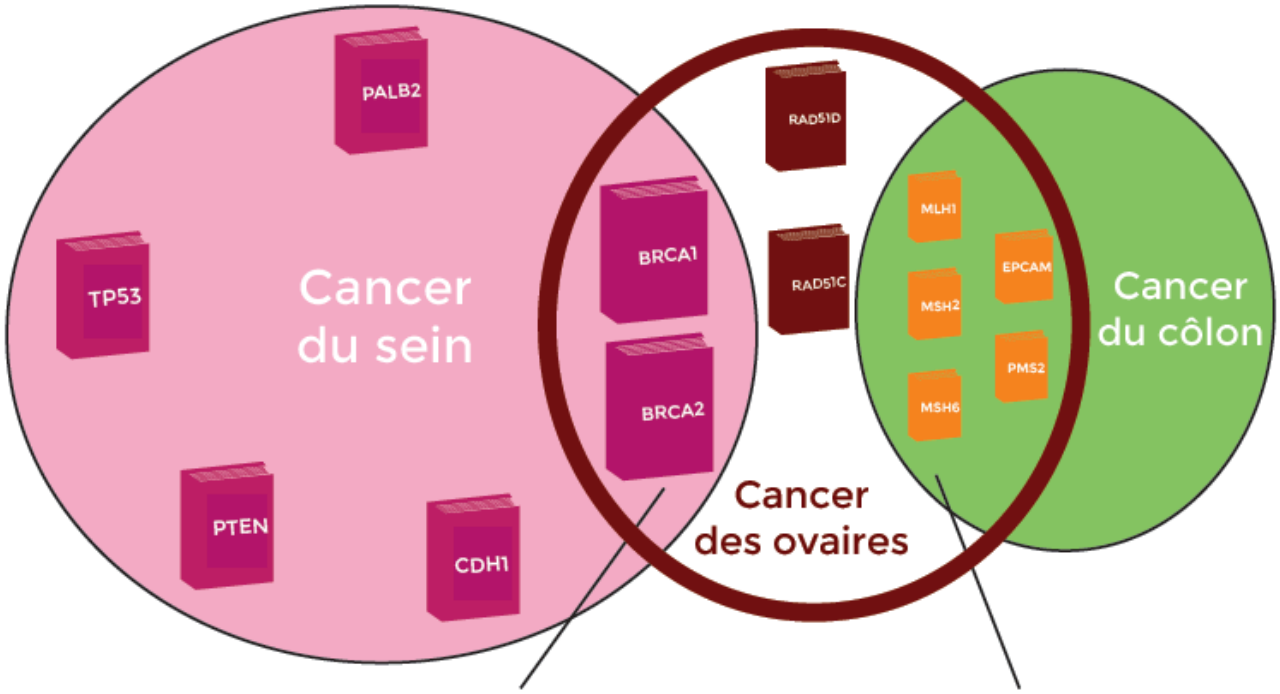
Un panel de 13 gènes reconnus d'utilité clinique

A l'issue de l'expertise, le GGC – UNICANCER a établi un panel de 13 gènes pour lesquels il a conclu à une utilité clinique. Il s'agit de *BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 et EPCAM*. L'analyse de ce panel est recommandée devant tout contexte évocateur d'une prédisposition héréditaire aux cancers du sein ou de l'ovaire. Le groupe publie également l'argumentaire qui a conduit à ne pas retenir les 7 autres gènes : *CHEK2, ATM, BARD1, BRIP1, NBN, RAD51B*, STK11 ainsi que des recommandations de dépistage, de prévention et de conseil génétique pour chacun des 20 gènes expertisés.

Compte tenu de la rapidité d'évolution des connaissances, une mise à jour annuelle des données est prévue par le groupe pour faire évoluer le panel si nécessaire.
Afin d'établir une estimation précise des risques de cancer associés aux gènes non retenus dans le panel, l'étude TUMOSPEC du groupe génétique et cancer est promue par UNICANCER.

Test génétique constitutionnel en PANEL multigènes
= une étape unique pour explorer la prédisposition au cancer du sein

Chaque livre = 1 gène particulier avec une fonction spécifique



Gènes communs : cancer du sein et cancer des ovaires

Gènes communs : cancer du côlon et cancer des ovaires

Gènes à risque de cancer associé modéré ou mal déterminé

ATM	BARD1	BLM	BRIP1	CHEK2
MRE11A	NBN	RAD50	STK11	XRCC2

AP-HP - Conception : Dr Odile Cohen-Haguenauer et Rabia Benkortabi - Direction de la communication du Groupe Hospitalier Saint-Louis, Lariboisière, Fernand - Widal - Janvier 2019

Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

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

	Genes	Chromo-some	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 involvment mostly in breast carcinoma (HBOC) or other tumor types (OTHER)

Credit Nicolas Sevenet

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

NGS panel de gènes, *résultats Vaur et coll*

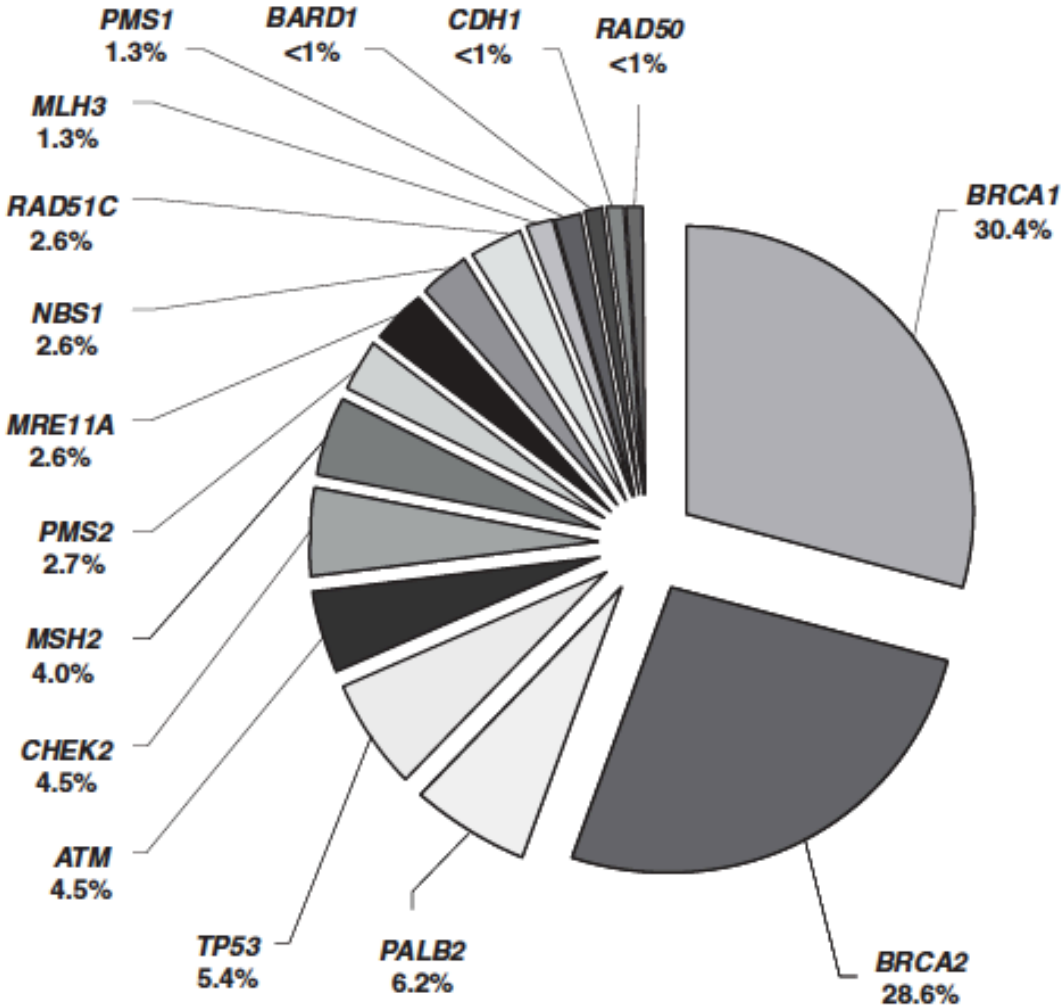


Figure 1 Relative distribution of variants detected with NGS in 708 HBOC patients. Percentages were based on the number of time the gene was sequenced depending on the version of the capture design.

Recommandations nationales du Groupe Génétique et Cancer d'UNICANCER (sans valeur légale à ce jour)

	IRM mammaire recommandée	Discuter option de mastectomie R.R.	Recommandation Annexectomie R.R.
Intervention justifiée par le niveau de risque	*BRCA1* *BRCA2* *CDH1* *PALB2* *PTEN* *TP53*	*BRCA1* *BRCA2* *CDH1* *PALB2* *PTEN* *TP53*	*BRCA1* *BRCA2* *Sd de Lynch* *RAD51C* *RAD51D*
Niveau de preuve insuffisant pour intervention	*BARD1* *BRIP1* *CHEK2* *NBN* *RAD51B* *ATM** *STK11***	*ATM* *BARD1* *BRIP1* *CHEK2* *NBN* *RAD51B* *STK11***	*ATM* *BARD1* *BRIP1* *CHEK2* *NBN* *PALB2* *RAD51B* *STK11***

** S'agissant du gène ATM, le NCCN américain prend en compte un risque de radiosensibilité et préconise une surveillance par IRM mammaire exclusive*

*** Dans un contexte syndromologique évocateur de syndrome de Peutz-Jeghers lié aux mutations du gène STK11, ces interventions sont considérées comme étant recevables, en tenant compte de l'histoire familiale et faisant suite à une RCP.*

Au-delà du panel des 13 gènes
dits « d'utilité clinique »

Trois protocoles actuellement activés

1. TUMOSPEC : corrélation phénotype/ génotype gènes majeurs et mineurs
2. CoF-AT2 restreint à 4 gènes
   - » ATM, NBN, MRE11, RAD50
   - » Analyse constitutionnelle
3. COVAR : analyse de co-ségrégation
   - des gènes *BRCA* au Panel Multigènes

Analyse pangénomique : SeqOiA

Protocole TUMOSPEC

ETUDE TUMOSPEC

Coordonnée par l'Inserm, Gustave Roussy et l'Institut Curie, l'étude nationale TUMOSPEC a pour objectif principal de déterminer l'utilité clinique de l'identification d'une mutation dans un gène de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire (autre que dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*). Nous vous sollicitons pour participer à l'étude.

Gènes du panel Tumospec

- ATM
- BAP1
- BRIP1
- CHEK2
- MRE11A

- XRCC2
- ABRAXAS/FAM175
- BARD1
- NBN

- RAD50
- RAD51B
- RAD51C
- RAD51D
- RINT1
- FANCM

- PTEN
- MLH1
- STK11
- MSH2
- CDH1
- MSH6
- TP53
- PMS2
- PALB2

Protocole CoF-AT2

1/ Estimer les risques de cancer, en particulier de KS associé à mutation *ATM* ou des gènes du complexe MRN en tenant compte d'autres facteurs génétiques, environnementaux ou liés au style de vie ;

2/ Etudier les corrélations génotype-phénotype ;

3/ Déterminer les caractéristiques anapath et définir une classification moléculaire des tumeurs qui se développent chez les hétérozygotes *ATM, MRE11A, RAD50* ou *NBN* ;

4/ Identifier d'éventuels biomarqueurs associés au fait d'être porteur hétérozygote

Protocole CoVAR

Etude de CO ségrégation familiale des VARiants nucléotidiques dans les gènes *BRCA1/2* et *PALB2* pour valider leur utilisation en conseil génétique:

Objectif principal

Classification des variants des gènes *BRCA1, BRCA2 et PALB2* pour :

- si considéré comme causal: rendre leur utilisation possible pour la prise en charge et le conseil génétique, notamment les tests présymptomatiques,
- si considéré comme neutre: simplifier le message transmis au prescripteur et par suite aux patients,

L'objectif est d'avoir cette approche pour le maximum des variants de la base de données nationale.

Méthode

Analyse de co ségrégation avec calcul de scores

Etude en cours

- amendement en 2021 : extension aux gènes du panel 13
- 58 centres participants, ~100 cliniciens

Base de données nationale BRCAshare (ex-UMD-*BRCA1* et *BRCA2*) + PALB2

Inclusions:

Consultations oncogénétique → Laboratoires

- ~80% → Aucune mutation causale
- ~10% → Mutation causale
- ~10% → Variant (VSI)

→ Base de données UMD-BRCA1/2 +PALB2

1. neutre = sans effet – Ex : polymorphismes
2. probablement neutre
3. signification inconnue
4. probablement causal
5. causal = mutation délétère, responsable de la maladie

Variants de signification inconnue (VSI)

Quels variants sont concernés par cette étude?

Classe 1 : Neutre
Classe 2 : probablement neutre
Classe 3 : signification inconnue ou douteux
Classe 4 : probablement causal
Classe 5 : Causal

Sélection des variants éligibles à cette étude par le groupe COVAR

Agrégation familiale marquée de cancer du sein

En l'absence de variant pathogène identifié :

Indication à une analyse pangénomique (IdF = SeqOIA)

Plan France Médecine Génomique 2025

PFMG2025 : « Aller plus loin » : tests constitutionnels éxome/ génome entier

- Programme « France Médecine Génomique 2025 »
  - À visée de recherche et de bénéfice direct, clinique
  - *Donner du sens à des données massives*
- Revisiter la notion de consentement éclairé
  - Quel consentement après quelle information : un blanc seing sans savoir ce qui peut être trouvé ?
  - Eclairé de quoi ? : *« je sais que je ne sais pas »*
    - Exemple : recherche d'un gène du diabète et découverte d'une prédisposition au cancer colo-rectal de façon incidente ?
  - Quelle adhésion pour quel bénéfice attendu ?
- Quelle prise en charge lorsqu'une mutation est mise en évidence sans histoire familiale identifiée ?

Les Pré-indications « cancer »

SFCE

- Enfant ou adolescent, porteur d'une tumeur solide maligne, d'une hémopathie maligne ou d'une tumeur cérébrale en échec des traitements curateurs
- Cancers pédiatriques au diagnostic

Groupe Génétique et Cancer

- Patients atteints de cancers dans un contexte d'antécédents familiaux particulièrement sévères évocateurs de prédisposition et pour lesquels les analyses diagnostiques en panel de gènes sont normales
- Patients atteints de phénotypes tumoraux « extrêmes » isolés sur le plan familial et pour lesquels les analyses diagnostiques en panel de gènes sont normales

150 dossiers/ an

RCP nationale GGC FMG2025

GBMHM

- Patients atteints de leucémie aiguë en rechute, éligibles à un traitement curatif
- Lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) en rechute ou réfractaire
- Lymphome de diagnostic incertain

SCOPP + SFCO

- Jeunes patients (<40 ans) présentant une tumeur solide et en échec thérapeutique
- Cancers rares
- Cancers de primitif inconnu
- Cancers avancés en échec thérapeutique pouvant bénéficier d'une thérapie ciblée dans le cadre d'un essai clinique

Validées en 2019 | Validées en 2020 | Avec recommandation | Sous réserve

https://pfmg2025.aviesan.fr/le-plan/indications-dacces-au-sequencage-genomique/

Propositions d'âges « limites » pour retenir une étude en Génome complet en trio pour les cas de tumeurs solides isolées après analyses des gènes de prédispositions connus

Etabli à partir de l'Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1990 et 2018 - Publication juillet 2019

Pour la RCP nationale GGC FMG2025 le 08/11/19

- **Cancer du sein < 25 ans**
- **Cancers épithéliaux de l'ovaire < 40 ans**
- **Cancer de la prostate : < 45 ans**
- **Cancer du pancréas : < 40 ans**
- **Cancer du côlon et rectum : < 20 ans**
- **Cancer du rein : < 30 ans**

Agrégation familiale marquée de cancer du sein

En l'absence de variant pathogène identifié :

L'histoire familiale demeure souveraine

= Recommandations HAS 2014

HAS 2014 Recommendations : 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 celui responsable du plus grand nombre de décès. Pour les femmes à haut risque, la HAS a élaboré 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 1994 et généralisé à l'ensemble du territoire en 2004. Elles bénéficient d'un examen clinique des seins et d'une mammographie de dépistage tous les 2 ans. Explications des docteurs Olivier Scemama et Roselyne Delaveyne.

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'Eisinger d'indication de la consultation d'oncogénétique ≥ 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.

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 ?

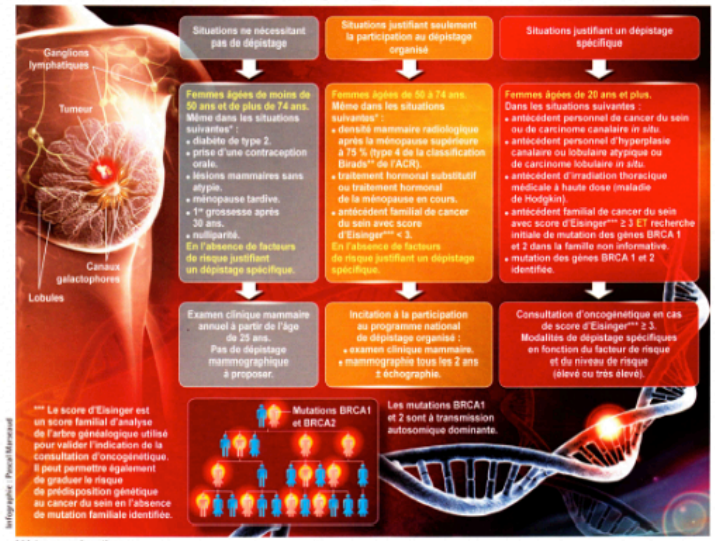
En cas de risque élevé, il convient de commencer la surveillance radiologique 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein chez l'apparentée la plus jeune (apparentée au premier degré ou nièce par un frère).

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



* Listes non exhaustives.
** Birads (*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 55 93 70 00 – www.has-sante.fr –
Directeur de la publication : Pr Jean-Luc Harousseau – Comité éditorial : Pr Jean-Michel Chabot, Arielle Fontaine, Dr Cédric Grouchka, Dr Michel Laurence, Thomas Le Ludec, Dominique Maigne, Christiane Rossatto, Dr Jean-Patrick Sales, Dr Frank Stora, Dr Jean-François Thébaut –
Conception-rédaction : Arielle Fontaine – Réalisation maquette : Valérie Combe – Dépot légal : juin 2014 – ISSN : 1968-9268.

POUR EN SAVOIR PLUS
• Guides ALD n° 30 – « Cancer du sein » (guides médecins et patients).
• « Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage ».

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

Recommandations HAS mai 2014

Maintien d'une surveillance à haut risque dans le contexte d'une histoire familiale saillante :

- Critères pré-requis a priori remplis pour un test génétique constitutionnel BRCA1/2
- Pas de mutation identifiée
- Selon les indicateurs professionnels, haut risque en rapport avec l'histoire familiale à prendre en considération
- Maintien de la surveillance, essentiel en particulier modalités chez la femme jeune (mammo seule inopérante)

Orientation en oncogénétique
deux portes d'entrée distinctes

1. Agrégation familiale cancer du sein

- **Prise en charge du haut risque génétique de cancer**
- **Conseil génétique : indispensable**
  - **Dimension familiale des analyses constitutionnelles et de leurs conséquences**

2. Contexte théranostique

- **Quand urgence rentre dans champ OG**
- **Indication des thérapies ciblées**

Analyses tumorales ou constitutionnelles

Quel que soit le mode de mise en évidence d'une mutation, la prise en charge en oncogénétique notamment au bénéfice des apparentés est indispensable

→ RCP clinico-biologique d'oncogénétique : lieu d'échange des informations pour une prise en charge globale

Le conseil génétique : indispensable
= Dimension familiale des analyses constitutionnelles

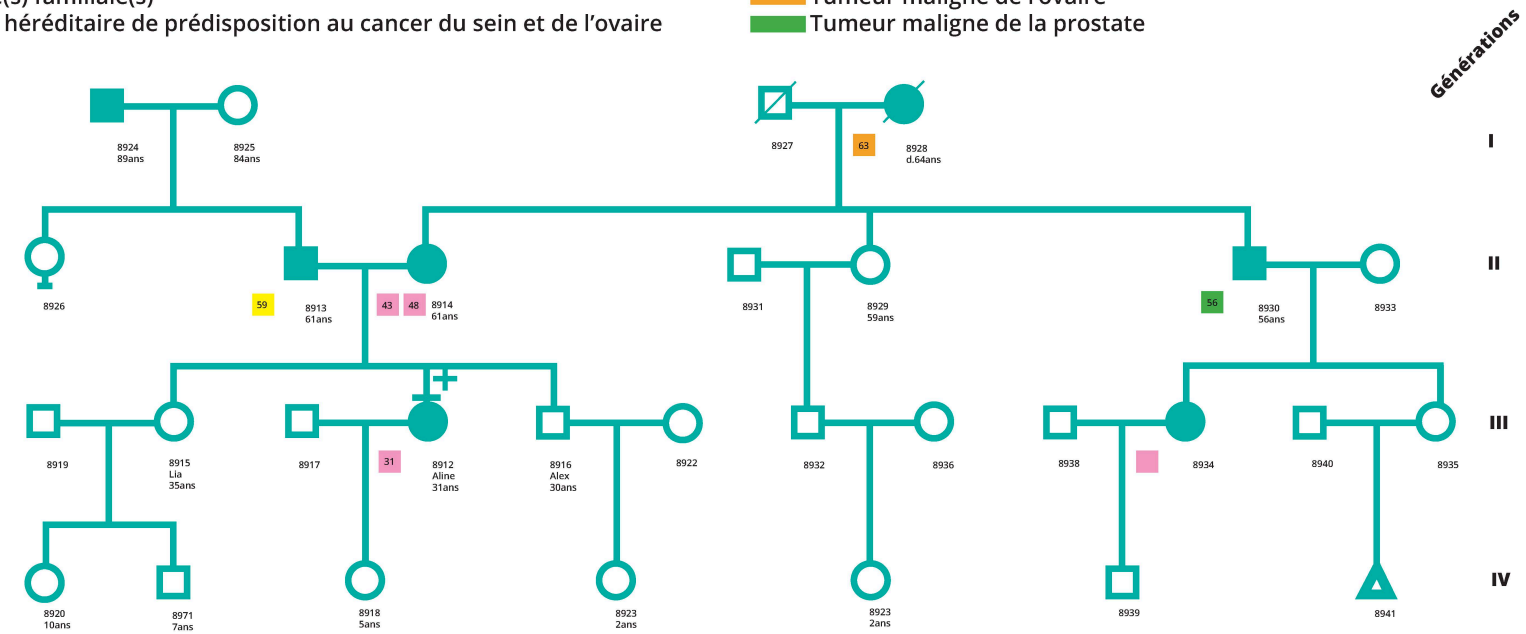
La consultation d'oncogénétique vise à informer le consultant et/ou ses apparentés :

- sur la notion de prédisposition héréditaire
- du risque de cancers associé à la présence d'une variation génétique, appelée mutation
- du spectre de tumeurs concerné selon le gène muté
- des analyses moléculaires possibles en fonction du diagnostic familial
- du bénéfice attendu en terme de prise en charge
- y compris thérapie ciblée du cancer, ex : antiPARP

Exemple d'arbre généalogique avec prédisposition héréditaire au cancer du sein

AP-HP Saint-Louis : Arbre généalogique de la famille (189-612)
Gènes analysés : BRCA1, BRCA2
Anomalies identifiées : BRCA2
Pathologie(s) familiale(s)
Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire

Légende
- Tumeur maligne du sein, sans précision
- Tumeur maligne du côlon, sans précision
- Tumeur maligne de l'ovaire
- Tumeur maligne de la prostate



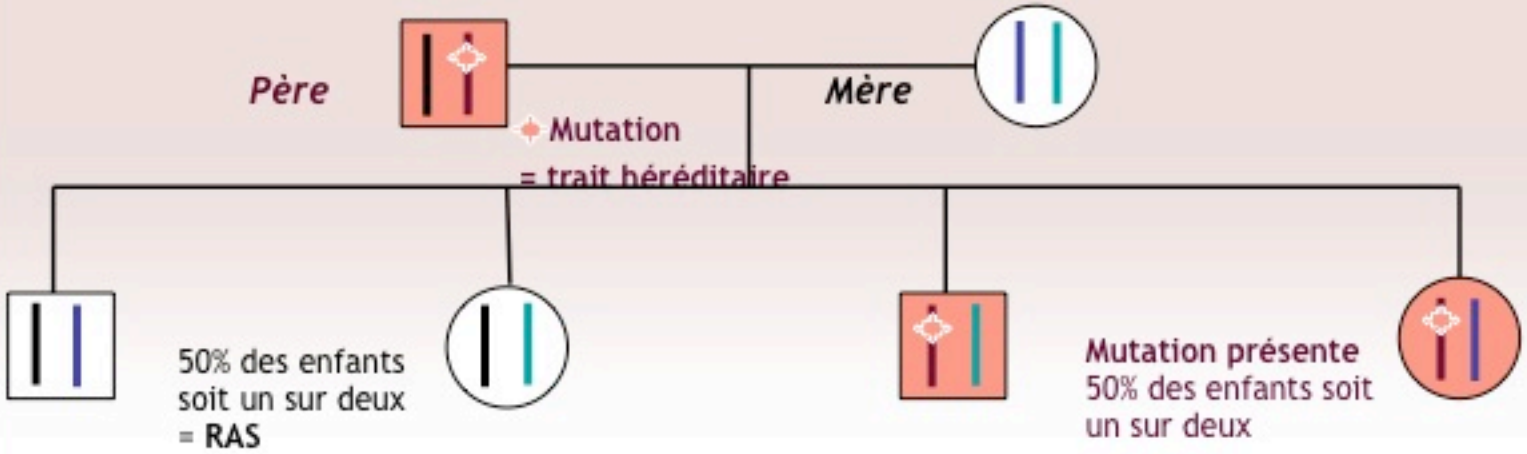
Conception et réalisation : Caroline Duros, direction de la communication - Juin 2016

Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

O Cohen-Haguenauer UF-OG AP-HP.Nord Université Paris Cité-Inserm UMR S-976, Hôpital St-Louis

HEREDITE AU CANCER SEIN/OVAIRE = AUTOSOMIQUE DOMINANTE



1° / Pas d'augmentation du risque de développer un cancer

2° / Pas de transmission à la descendance

3° / Risque de cancer : identique à la population générale

1° / Augmentation du risque de cancer

Gène	*Risque sein*	*Risque ovaire*
BRCA1	≥ 80%	≥ 40 %
BRCA2	≥ 60%	20-40% selon topographie

20% des porteurs de mutation indemnes de cancer : espoir pour la recherche d'un traitement préventif

2° / Mesures de prise en charge spécifiques et de dépistages indispensables chez personnes à risque d'avoir hérité de la mutation: Recommandations

3° / Transmission à un enfant sur deux

Chez quelles patientes ?

Ou plutôt chez quels « sujets » ?

1. Marie-Claire King = en population générale
   - Personne indemne
   - Toutes les femmes testées à 30 ans
   - Analyse constitutionnelle
2. Toutes les femmes affectées par un cancer du sein, au moment du diagnostic
   - Analyse tumorale
   - Ou analyse constitutionnelle ?
3. Recommandations actuelles de l'INCa ou du NCCN
   - Test orienté par histoire familiale
   - Et/ou précocité du diagnostic

Selon (1), (2) ou (3) = conséquences très ≠

Tests panel chez toutes patientes (1)

- Donner sens gènes seconde vague
  - Challenge dans interprétation pas identification
  - En majorité niveau de risque modéré
- Trois défis majeurs +++

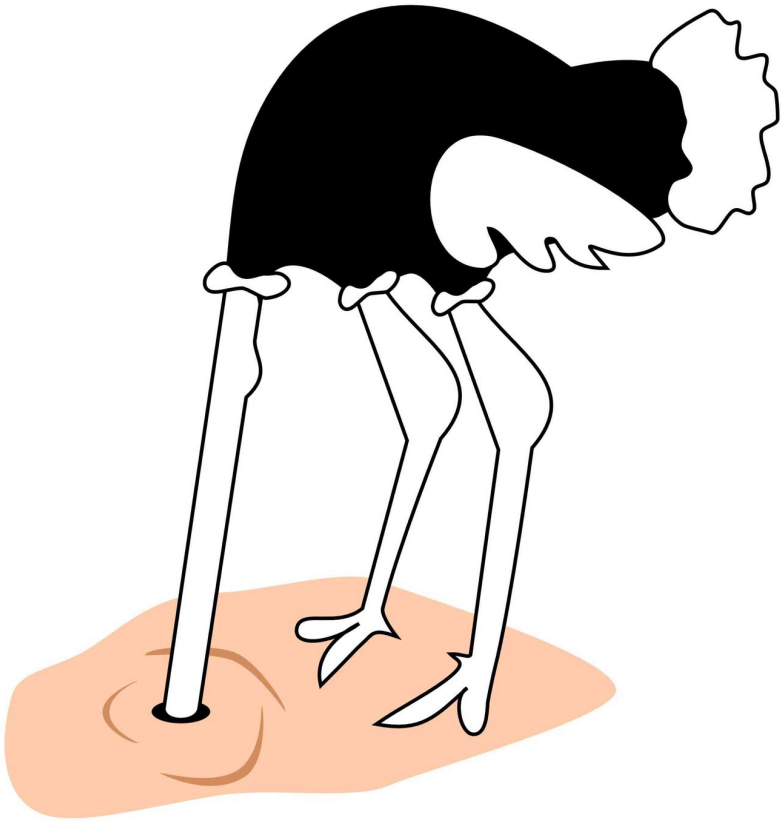
1. Quel phénotype de tumeurs pour quel gène ?
   - *BARD1, RAD50, NBS1(NBN), RECQL* = insignifiant
2. Quel niveau de risque associé à quel gène ?
   - *PALB2* versus *ATM* ou *CHEK2*
   - Exemple préoccupant mutation *CDH1* sans K Gaster
3. Lesquels parmi variants identifiés délétères ?

Tests panel chez toutes patientes ? (2)

- Donner du sens à ce qui est identifié
- Etendre les tests en panel en population
  - Annotation très évolutive : beaucoup d'inconnu
  - Sans co-ségrégation familiale, impossibilité établir le lien de causalité entre une mutation et risque de cancer : tests fonctionnels à établir
  - Risques insuffisamment quantifiés
    - variation entre mutations d'un même gène
  - Risques variables des gènes HRG à modéré
- Quelles conséquences sur la prise en charge?

Take home message *(continued)*

The price to pay for ignorance is too high



Better not hide one's head into the ground