

« Médecine Personnalisée et Thérapie Ciblée »
30^{ème} journées Pédagogiques et Scientifiques
AE2BM

Impact sur le diagnostic et la prise en charge thérapeutique

Génétique constitutionnelle

Dr. Etienne Rouleau
Praticien Spécialiste en Oncogénétique
Service de Génétique – unités constitutionnelle et somatique
Institut Curie, Paris

Quelques mots de présentation

Institut Curie : St Cloud, Paris, Orsay

Service de Génétique / unité somatique et constitutionnelle

Pr Dominique Stoppa-Lyonnet

Biologistes, Cliniciens, Chercheurs, Techniciens...

Unité diagnostique

- Réalisation de criblage moléculaire constitutionnel (2001)
- Plateforme régionale de diagnostic moléculaire des cancers (2008)

Activités constitutionnelles

Cancer du sein/ovaire (*BRCA1/BRCA2*)

Rétinoblastome (*RB1*)

Cancer colorectal (HNPCC)

Cancer rénal (*MET*)

Cancer de l'estomac (*CDH1*)

Polypose récessive familiale (*MUTYH*)

Maladies cassantes et maladie de Fanconi

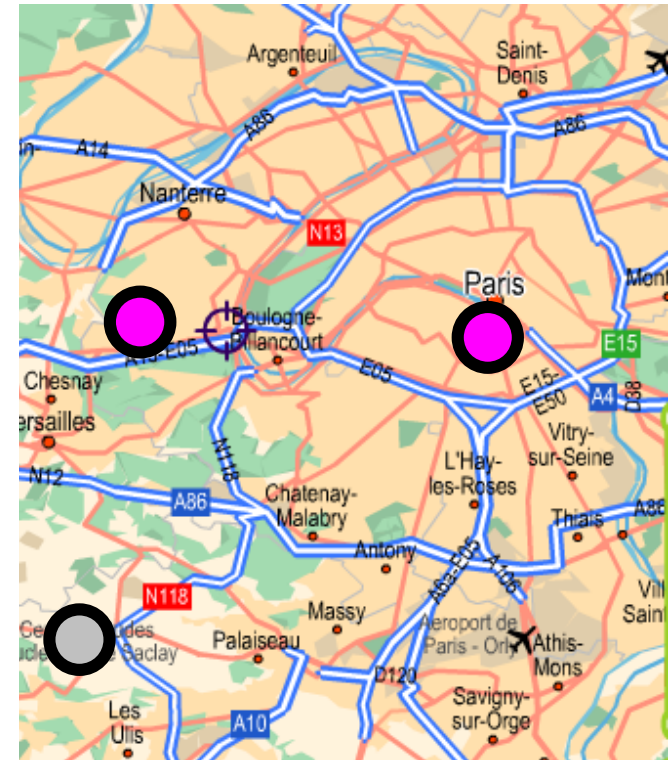
Coordination de la base nationale *BRCA1* et *BRCA2*

Activités somatiques

Cancer du côlon (*KRAS-MSI-BRAF*)

Cancer du poumon (*EGFR-KRAS*)

Cancer du sein (*ERBB2-FISH* et qPCR)



<http://www.u735.com/>

<http://www.u735.com/>



Impact sur le diagnostic et la prise en charge thérapeutique en oncogénétique

- 1. Prédisposition et médecine personnalisée en oncologie**
- 2. Gènes impliqués**
- 3. Réglementation et organisation actuelle**
- 4. Stratégie d'identification des sujets à risque**
- 5. Impact de la mutation sur la prise en charge**
- 6. Analyses génétiques – identification des mutations**

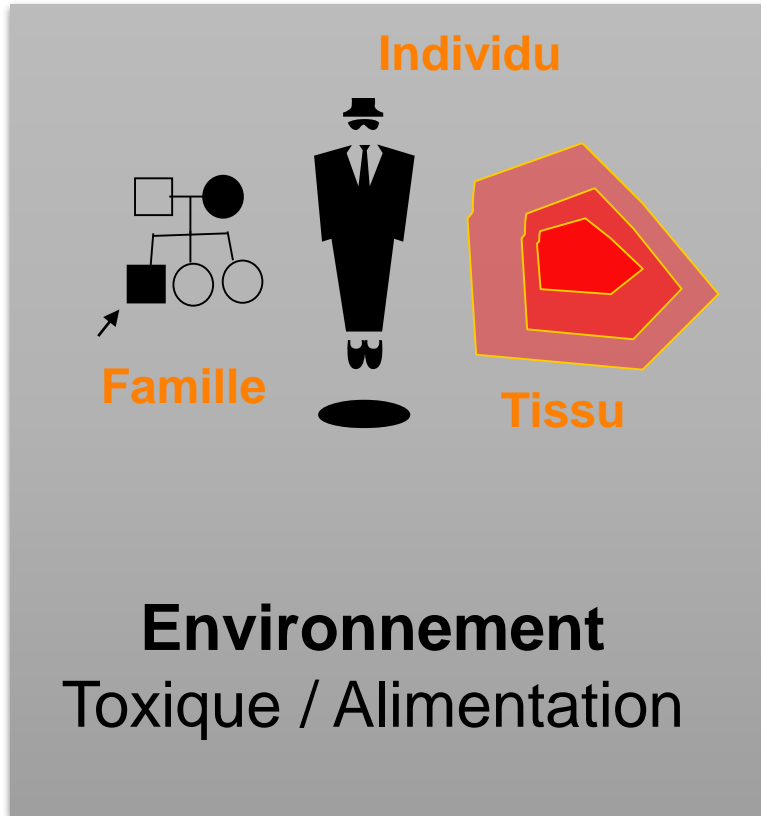
Prédisposition et médecine personnalisée en oncologie



institutCurie

1. Prédilection génétique au cancer

Quel niveau de risque ?



Risques relatifs < 2

Risques environnementaux

Risques individuels

Risques relatifs >2

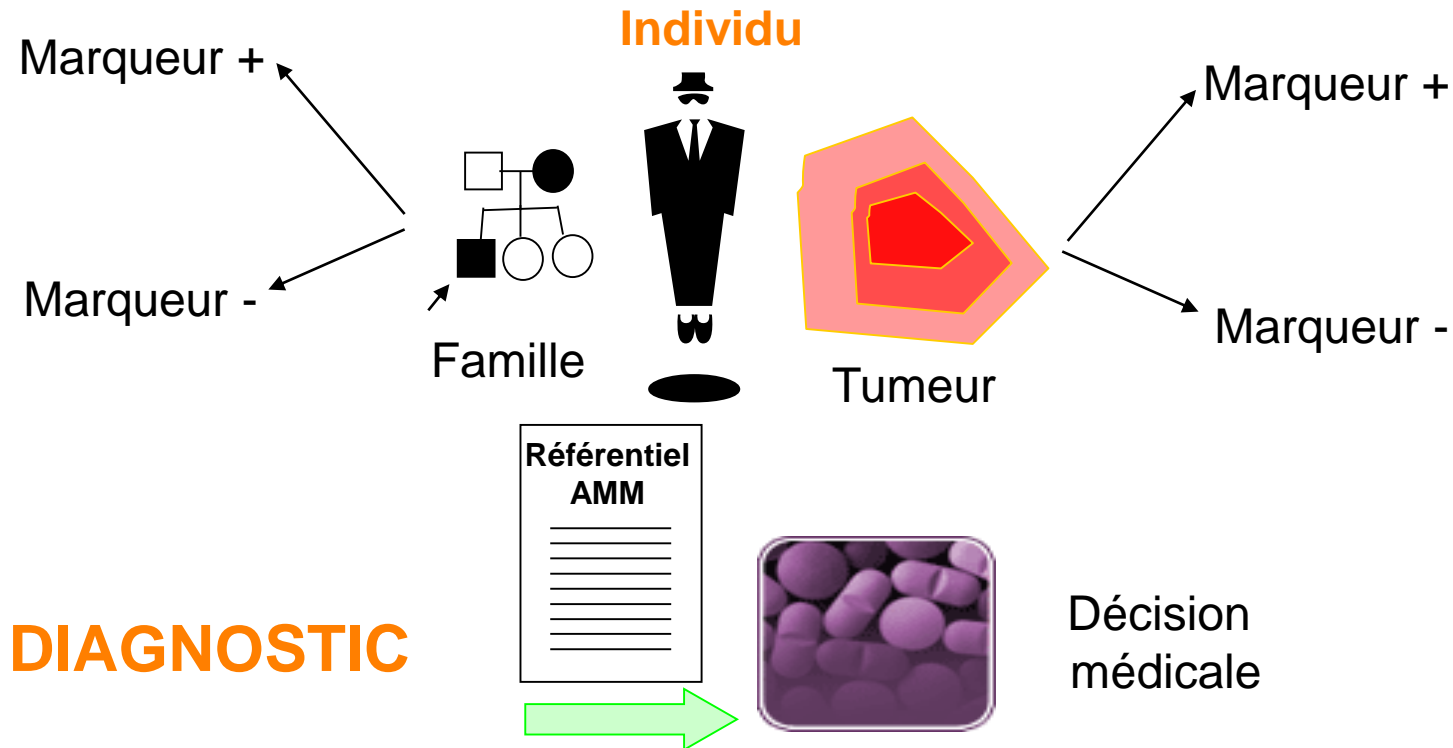
Risques génétiques

Médecine personnalisée

Faire bénéficier au patient une prise en charge spécifique en fonction de caractéristique génétique additionnelle à sa maladie ou à son risque familial

1. Prédiposition génétique au cancer

Génétique et médecine “personnalisée”



Effet prédictif/pronostic reconnu comme significatif
Libellé dans un référentiel / mise sur le marché
Impact économique fort
Accès au traitement / diagnostic (imagerie/coloscopie)

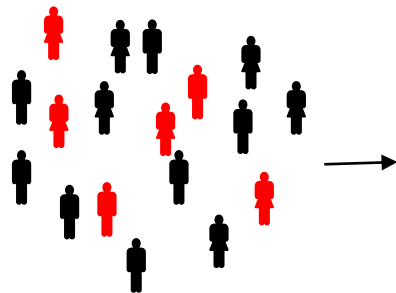
1. Prédilection génétique au cancer

Paradigme de la médecine personnalisée

Détection des mutations du gène *KRAS*

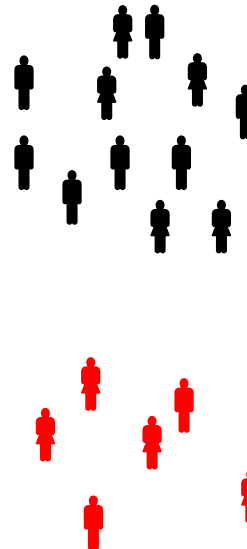
= identification des **tumeurs résistantes** au traitement anti-EGFR

Taux de réponses



Anti-EGFR : 10%

DIAG



Taux de réponses

Anti-EGFR : 43% [28-57]

Anti-EGFR : <2%

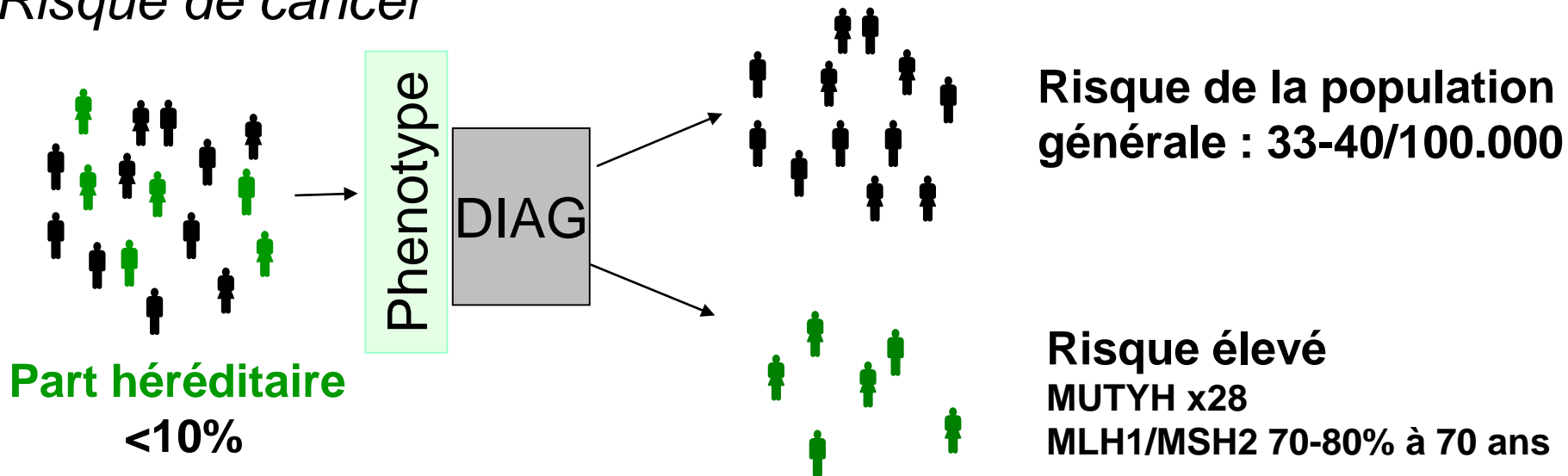
F Di Fiore et al British Journal of Cancer (2010) 103, 1765–1772.

1. Prédisposition génétique au cancer

Identification des individus à risque

Détection des mutations dans les gènes *de prédisposition*
= *identification des patients ayant un **risque élevé** de cancer*

Risque de cancer



Kempers et al Lancet Oncol 2011 ; 12:48-55
Theodoratou E et al Br J Cancer. 2010
Dec 7;103(12):1875-84. Epub 2010 Nov 9.

ATTENTION : Notion de risque familial et pas uniquement individuel

1. Prédiposition génétique au cancer

De quoi parle-t-on ?

Gènes dont les mutations entraînent une augmentation forte ou modérée du risque

Notion de risque > 6

Mécanisme génétique identifiable

Non polymorphique – hors GWAS

Prise en charge possible, mais parfois limité

Problème d'identification des familles : « phénocopie »

Marqueurs de la prédisposition



2. Marqueurs de la prédisposition

Gènes impliqués dans la prédisposition au cancer

114 gènes avec au moins 5% de porteurs présentant un cancer

Distribution

65 autosomiques dominants

28 autosomiques récessifs

4 liés à l'X et 1 lié à l'Y

16 cas mixtes mono/bialléliques

Impact des mutations

11 gènes avec un gain de fonction

Autres gènes avec perte de fonction

⇒ par double mutation allélique

⇒ haploinsuffisance / effet dominant négatif

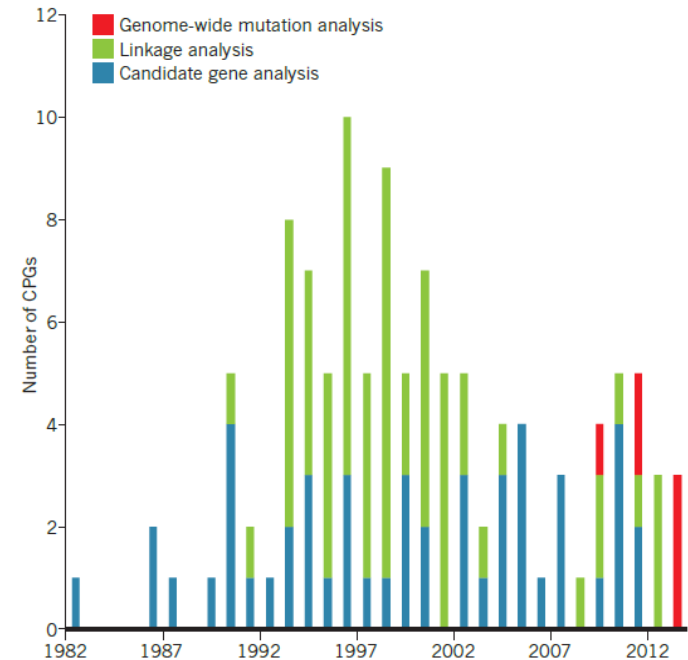
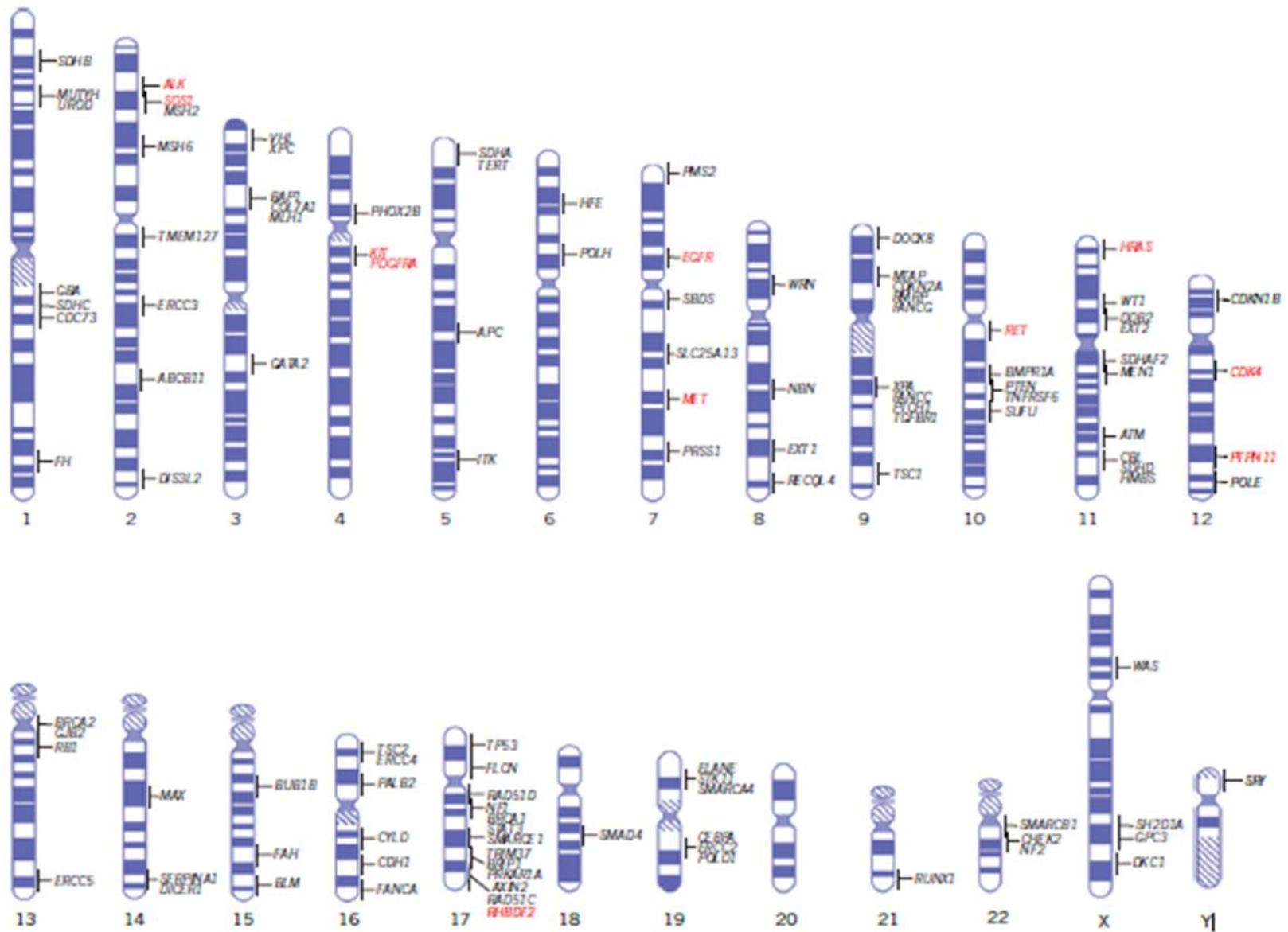


Figure représentant les gènes découverts en fonction des stratégies depuis 1982 dans Rahman N, Nature 2014



Répartition des gènes impliqués dans la prédisposition au cancer : en rouge, oncogène, en noir, gènes suppresseurs de tumeur dans N Rahman, Nature 2014.

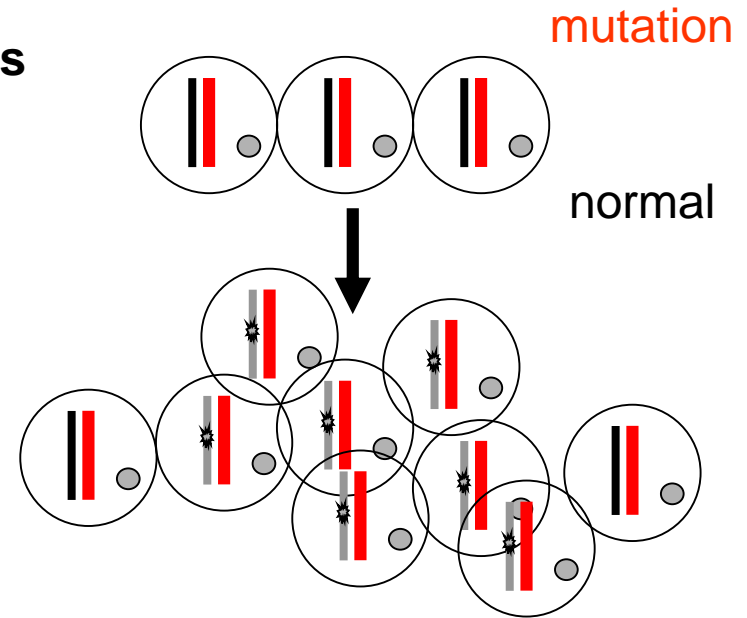
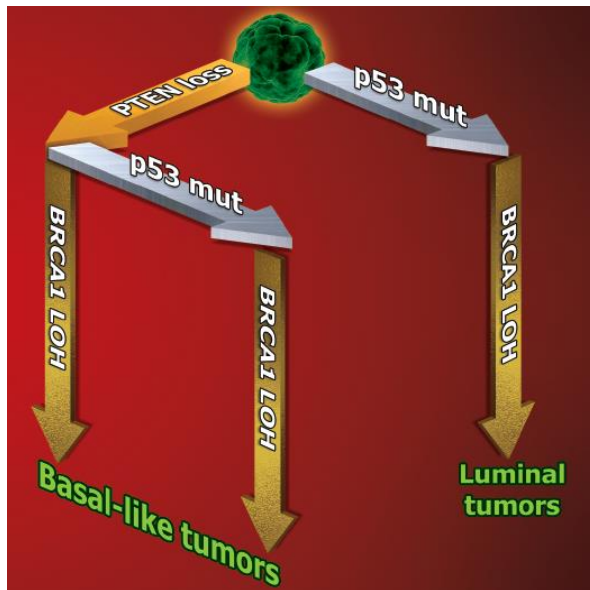
2. Marqueurs de la prédisposition

Mécanismes génétiques associés

Principe de Knudson

Altération secondaire au niveau du tissu

- Apparition de mutations supplémentaires
- Perte de l'allèle normal
- Amplification de l'allèle muté



Implication des voies PTEN et P53 dans l'inactivation du second allèle de BRCA1
Filipe C et al. *Cancer Discovery* 2012;2:503-511

2. Marqueurs de la prédisposition

Précautions dans l'identification de ces marqueurs

Attention aux cases review : apparition, puis disparition

Ex. Implication du gène CHEK2 dans le Li-Fraumeni

Erreurs d'interprétation

Toutes les mutations ne sont pas comparables

Ex. ATM et cancer du sein

Preuve clinique

Coségrégation

Etude cas-témoin

Pas d'extension entre les voies de tumorigenèse

Les gènes impliqués dans le Fanconi ne prédisposent pas tous au cancer du sein / ovaire

Absence de lien entre les données fonctionnelles et phénotype

TP53 R337H entraîne une augmentation de 10% de cancer adrénocortical et n'est pas associé au spectre classique du Li-Fraumeni

Figueiredo, B. C. *et al. J. Med. Genet.* **43**, 91–96 (2006).

Marqueurs constitutionnels

Particularité de la réglementation et de l'organisation



3. Particularité des marqueurs constitutionnels

3.1 Réglementation protégeant le patient et sa famille

Article R. 1131- 2

Constituent des analyses aux fins de détermination des caractéristiques génétiques d'une personne ou de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales :

1° Les analyses de cytogénétique, y compris les analyses de cytogénétique moléculaire ;

2° Les analyses de génétique moléculaire ;

3° Toute autre analyse de biologie médicale prescrite dans l'intention d'obtenir des informations pour la **détermination des caractéristiques génétiques** d'une personne équivalentes à celles obtenues par les analyses mentionnées aux 1° et 2° ci-dessus. Ces analyses sont récapitulées dans un arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de l'Agence de la biomédecine.

3. Particularité des marqueurs constitutionnels

3.1 Réglementation protégeant le patient et sa famille

LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011

- seul le **médecin prescripteur de l'examen des caractéristiques génétiques est habilité à communiquer** - Article L1131-1-3
 - **Uniquement dans des laboratoires de biologie médicale autorisés**
Article L1131-2-1
 - Responsabilité de la personne à informer les membres de sa famille ou du médecin si celle-ci ne souhaite pas informer elle-même - Article L1131-2-1
 - Obligation de l'information complète des résultats au patient – risque de la non-information aux membres de sa famille et information complète sur les anomalies génétiques graves sauf opposition du patient - Article L1131-1-2
-

3. Particularité des marqueurs constitutionnels

3.2 Organisation spécifique des consultations

Objectif de la consultation

- analyse de données familiales et validation des informations cliniques
- proposition des stratégies d'analyses moléculaires
- réglementation des examens des caractéristiques génétiques
- prise en charge des résultats

Premières consultations de génétique : Groupe « Génétique et Cancer » (GGC) créé en 1991 au sein de la Fédération des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).

3. Particularité des marqueurs constitutionnels

3.2 Organisation spécifique des consultations

En progression régulière depuis 2003

40 123 consultations réalisées sur l'ensemble du territoire

Deux indications = 88 % de l'activité totale de consultation

- le syndrome sein-ovaire avec 25 492 consultations

- les pathologies digestives avec 9 349 consultations

Uniquement des hôpitaux publics / PSPH



3. Particularité des marqueurs constitutionnels

3.2 Organisation spécifique des laboratoires autorisés

73 gènes différents

25 laboratoires d'oncogénétique

Financement exclusivement par l'INCA

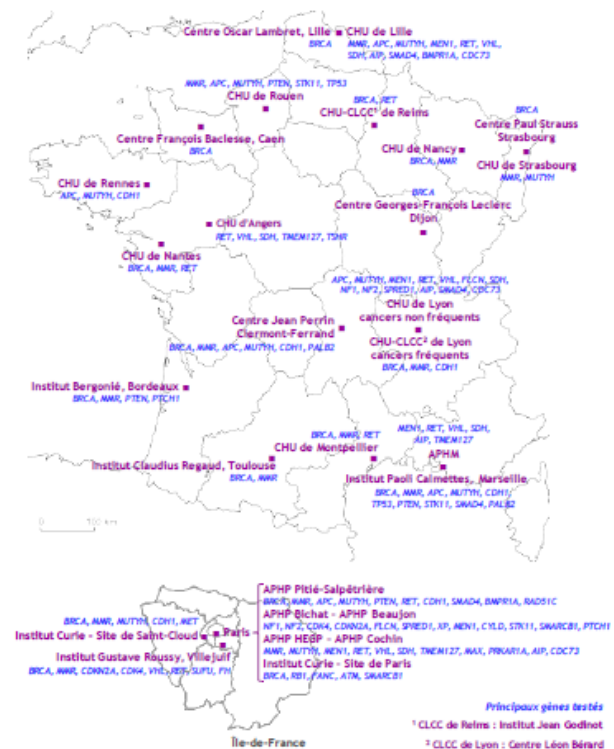
2011 : 51 323 tests génétiques

Personnes mutés :

- 2011 : 4 677 personnes (cas index et apparentés)
- Depuis 2003, 32 494 personnes
- <0,05% de la population française

LABORATOIRES

Figure 10. 2011 - Dispositif d'oncogénétique - Laboratoires
Répartition géographique des différents laboratoires d'oncogénétique



Stratégie d'identification des sujets à risque



4. Stratégie d'identification des sujets à risque

4.1 Difficile criblage de la population

Mutations rares en population générale

TP53 1/5000

BRCA1/2 : <0,1% - 1/980 pour *BRCA1* et 1/735 pour *BRCA2* (Antoniou, Pharoah et al. 2002).

MUTYH mutation monoallélique ~1%

ATM hétérozygote ~1%

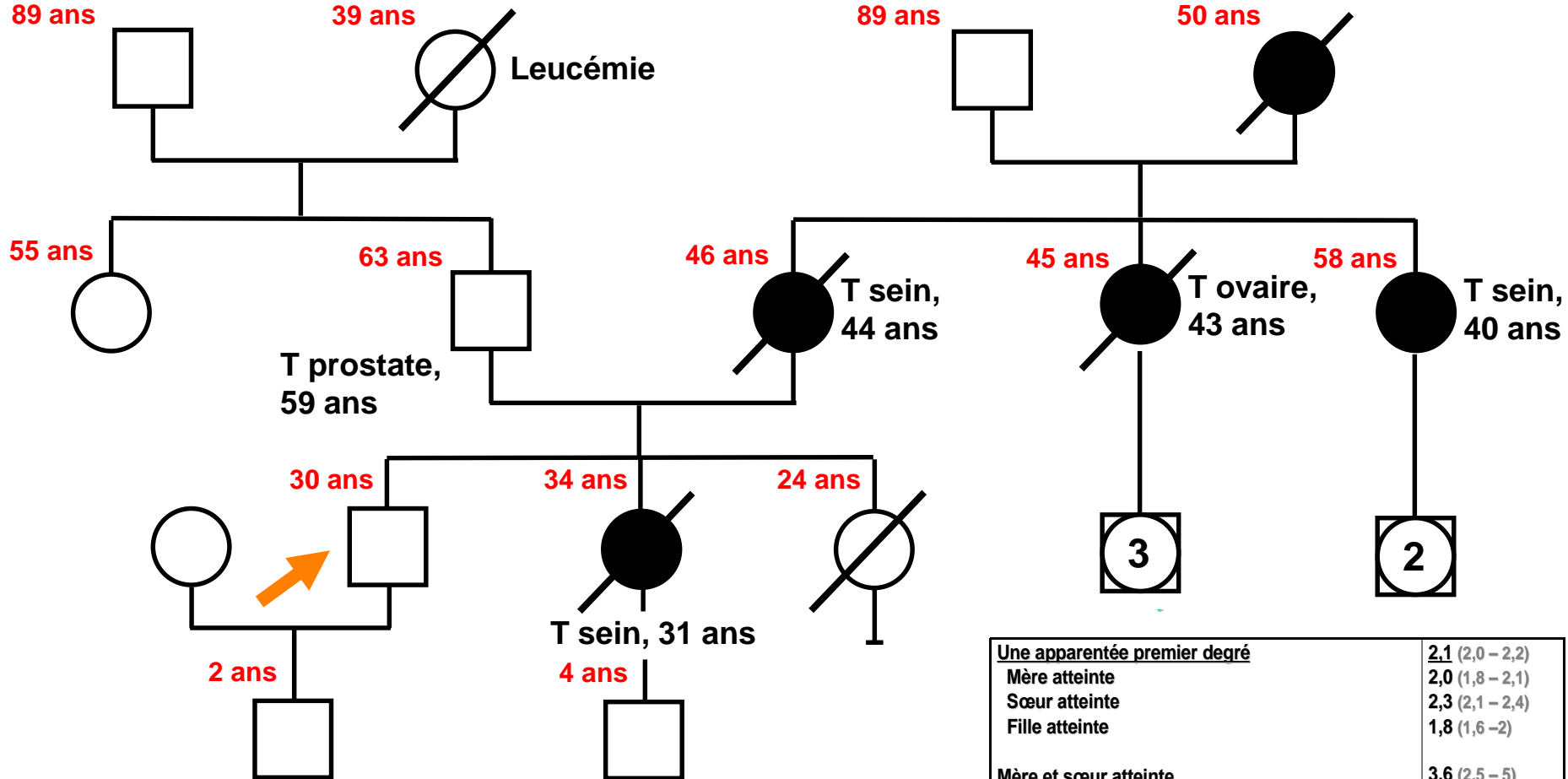
Nécessité d'un enrichissement par sélection des cas en consultation de génétique

Impact de l'agrégation familiale

Cancer du pancréas – 3 cas (x32), 2 cas (x6), 1 cas (x4,6)

4. Stratégie d'identification des sujets à risque

4.2 Critère de l'histoire familiale – cas dominant



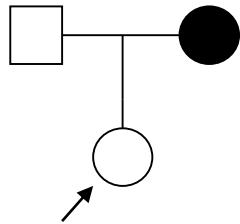
<u>Une apparentée premier degré</u>	<u>2,1</u> (2,0 – 2,2)
Mère atteinte	2,0 (1,8 – 2,1)
Sœur atteinte	2,3 (2,1 – 2,4)
Fille atteinte	1,8 (1,6 – 2)
<u>Mère et sœur atteinte</u>	<u>3,6</u> (2,5 – 5)
<u>Une apparentée second degré (grand-mère, tante)</u>	<u>1,5</u> (1,4 – 1,6)

4. Stratégie d'identification des sujets à risque

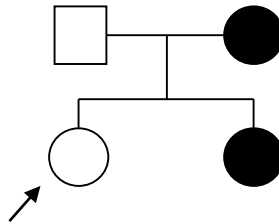
4.2 Critère de l'histoire familiale – cas dominant

- Histoire familiale de cancer du sein :

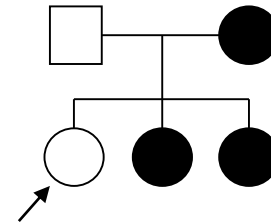
Méta-analyse : *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer - Lancet 2001*



RR=1,80



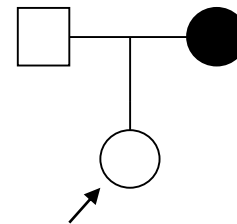
RR=2,93



RR=3,90

- Histoire familiale de cancer de l'ovaire :

Schildkraut JM *et al - Am J Hum Genet 1989*



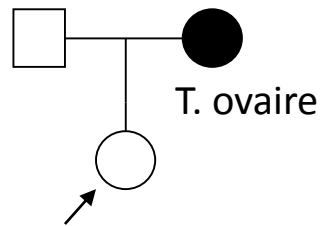
RR=1,60

4. Stratégie d'identification des sujets à risque

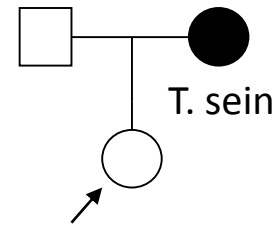
4.2 Critère de l'histoire familiale – cas dominant

- Histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire :

Schildkraut JM *et al* - *Am J Hum Genet* 1989



RR=2,80

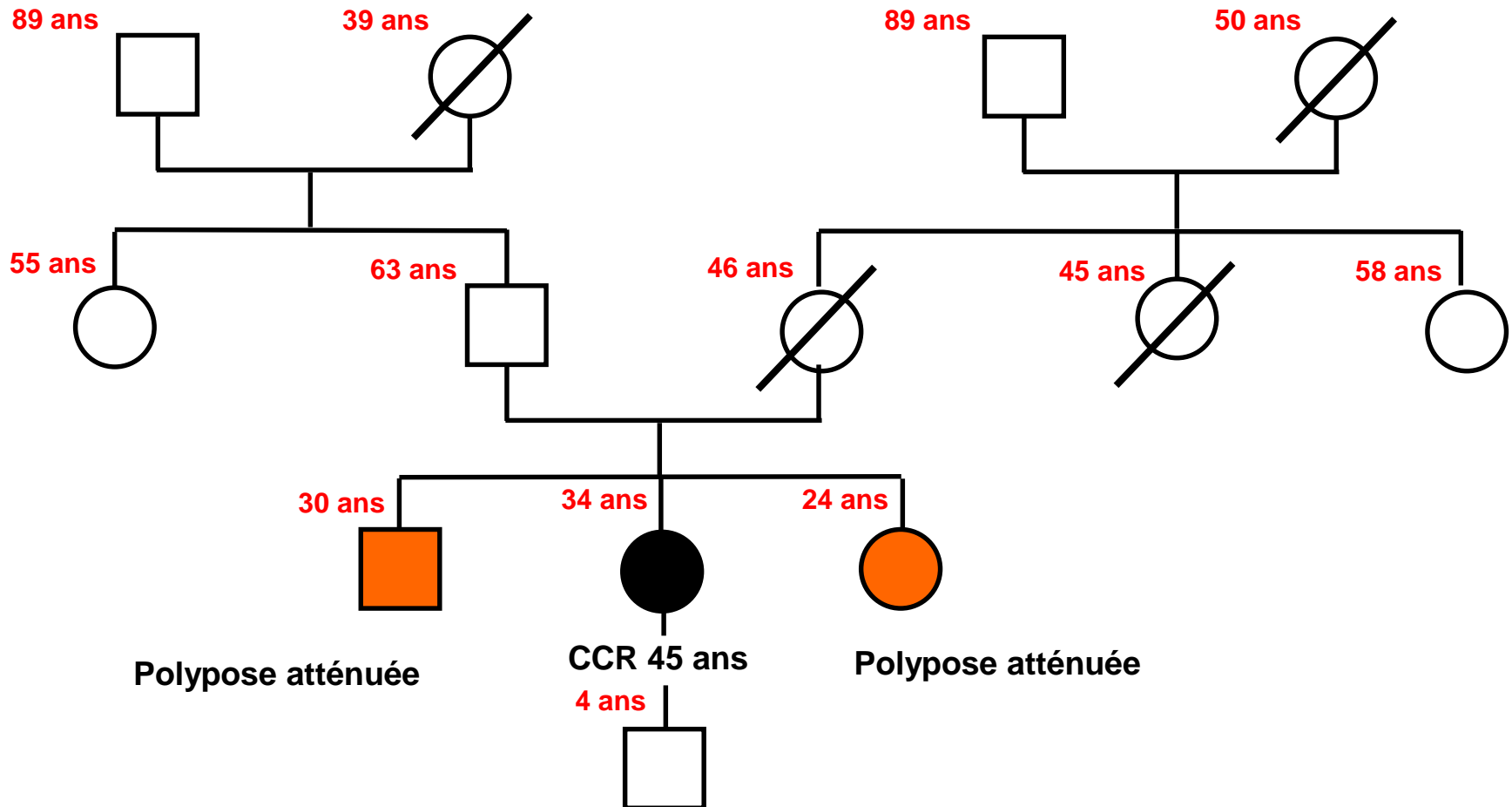


RR=1,70

- Antécédent personnel de cancer du sein (RR = 2)
 - Pas d'autres facteurs de risque majeurs
-

4. Stratégie d'identification des sujets à risque

4.2 Critère de l'histoire familiale – cas récessif



4. Stratégie d'identification des sujets à risque

4.3 Autres critères d'identification

Apparition à des âges spécifiques

- dans l'enfance avec des tumeurs embryonnaires : rétinoblastome (RB1) et blastome pleuropulmonaire (DICER1)
- Sélection sur un âge précoce de cancer – BRCA1/2 (5% cancer du sein précoce)
- Apparition plus tardive : MUTYH (>40 ans)...

Origine ethnique

11% des cancers du sein et 40% des cancers de l'ovaire dans la population d'origine juive ashkénaze liés à BRCA1/2

Efrat Gabai-Kapara et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2 PNAS 2014

Sous type histologique spécifique

BRCA1 : cancer médullaire du sein / triple négatif

CDH1 : cancer gastrique diffus

MET : cancer papillaire de type 1 du rein

4. Stratégie d'identification des sujets à risque

4.3 Autres critères d'identification

Spécificité tumorale

Syndrome de Lynch : MSI-H dans 80% des cas contre 15% sporadique

12 à 15% de cancers mutés MSI-H

535 patients avec un cancer colorectal : 66 (12%) MSI-H => 18 (3.4% of the total) mutés sur *MLH1* ou *MSH2*.

Reijo Salovaara J Clin Oncol 18:2193-2200. 2000

Signature de BRCAness (Popova et al 2012)

4. Stratégie d'identification des sujets à risque

4.3 Autres critères d'identification

Spectre des cancers

Syndrome de Lynch : côlon, endomètre, ovaire, pancréas, estomac...

MET : cancer du rein uniquement

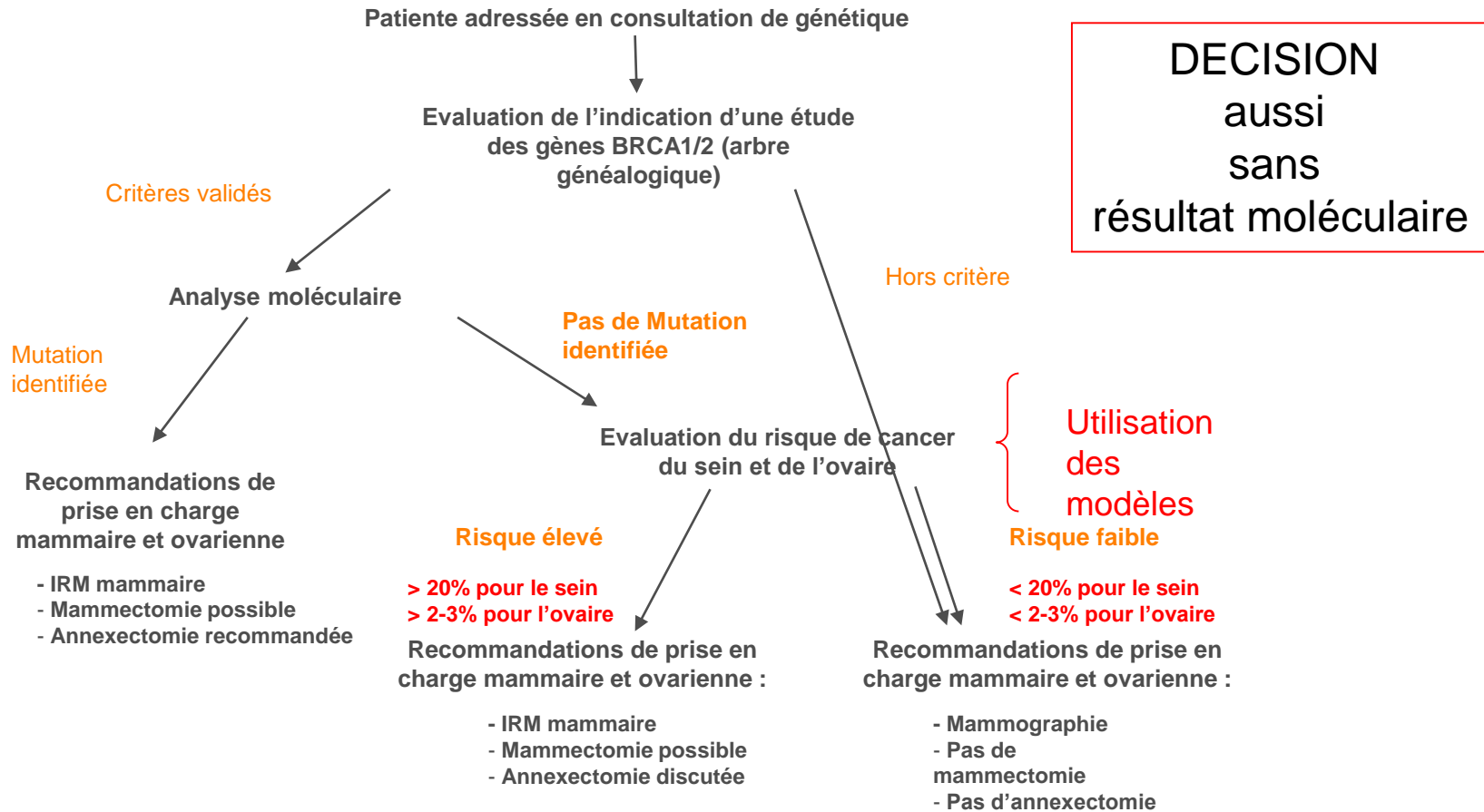
Phénotypes spécifiques

Gènes sans phénotype associé : *BRCA1/2*, *MMR*

Autres phénotypes non cancéreux : polypose adénomateuse, pigmentation, signes dermatologiques (tâches café au lait, lentiginose...), polypes hamartomateux, nodules, troubles neurologiques, manifestation sur le squelette, microcéphalie, macrocéphalie, retard de développement...

4. Stratégie d'identification des sujets à risque

4.4 Prise en charge des risques indépendamment de l'analyse moléculaire



Implication sur la décision médicale des mutations identifiées



5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.1 Notion de risque

Pénétrance variable

- 100% - gènes APC, CDH1...
- 70% - gènes BRCA1/2, MMR (côlon 70-90%, endomètre 30-60%)
- Risque du mélanome CDKN2A x75-100 : 30% à 50 ans et 67% à 80 ans, autres cancers : cancer du pancréas x38 – risque de 11 à 17%

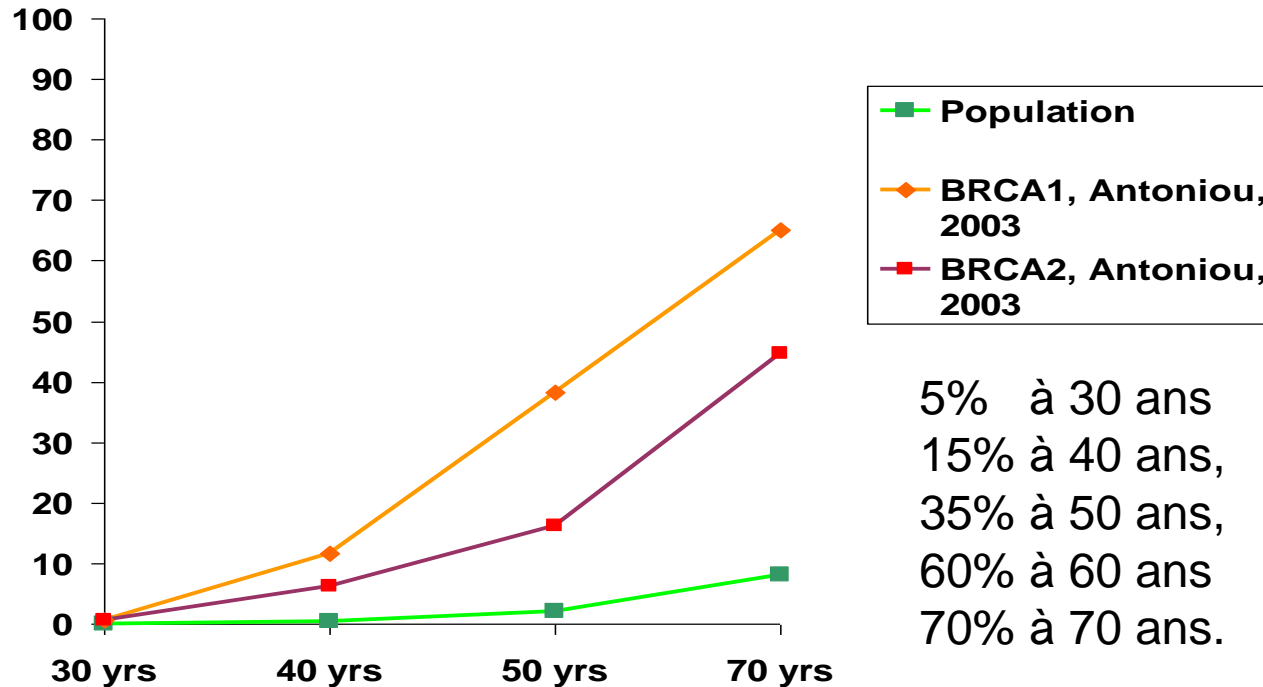
Impact individuel et collectif direct

- Surveillance des apparentés du premier degré dans le cancer du côlon
 - Réduction au seul cas porteur de la mutation dans le syndrome de Lynch
-

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.1 Notion de risque

Pénétrance liée à l'âge

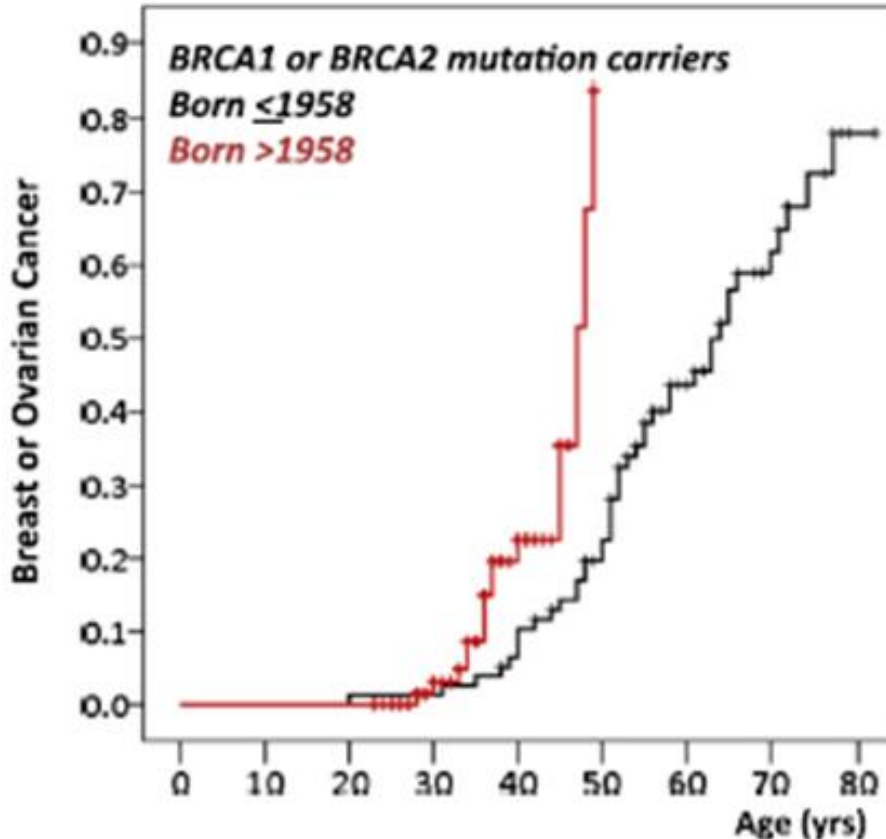


Risque de cancer du sein pour les gènes *BRCA1/2*

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.1 Notion de risque

Effet d'anticipation en fonction de la date de naissance



Augmentation de l'incidence en fonction de la date de naissance

Gabai-Kapara E et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Sep 5.

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.1 Notion de risque

Spectre plus ou moins large des cancers

Gène	Risque relatif cancer du sein	Risque à 70 ans cancer du sein	Autres cancers associés	Risques associés à 70 ans
BRCA1	14-32	67-82%* 51-75%**	Ovaire +++	53-64%
BRCA2	11-19	87-92%* 33-54%**	Ovaire + Prostate Pancréas Mélanome	25-44% 15% 17% x2.6

*van der Kolk, D. M., G. H. de Bock, et al. (2010). ,**Antoniou, A., P. D. Pharoah, et al. (2003).

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.1 Notion de risque

Pronostic différent du cancer sporadique

Ovaire

Meilleure survie des cancers de l'ovaire pour *BRCA1/2* mutés

Mutation à 8%-16% de tous les cancers de l'ovaire épithéliaux

PFS (median 2.2 versus 3.9 years,

OS (median 6.0 versus 9.7 years)

Vencken, P. M. *et al. Ann. Oncol.* **24**, 2036–2042 (2013).

Cancer de la prostate

Tumeurs *BRCA1/2* plus agressive avec une diminution de la survie globale

Castro, E. *et al. J. Clin. Oncol.* **31**, 1748–1757 (2013).

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.2 Dépistage et surveillance

Exemples de recommandations dans les porteurs de mutations BRCA1/2

	Surveillance / Dépistage
Sein	- Examen clinique annuel dès 20 ans - IRM, mammographie et échographie annuels dès 30 ans
Ovaire	- Examen clinique annuel dès 35 ans - Echographie pelvienne annuel dès 35 ans

TRAITEMENTS, SOINS ET INNOVATION

AVRIL 2017

Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2

Les personnes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 présentent un risque élevé de développer un cancer du sein ou celui de l'ovaire au cours de leur vie...

1 - PRISE EN CHARGE DU RISQUE MAMMAIRE
La surveillance mammaire

À partir de quand ?
Le suivi clinique mammaire est biannuel et doit débiter dès l'âge de 20 ans. Le suivi radiologique mammaire débute dès l'âge de 30 ans. Les cas justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont à discuter au cas par cas.

Comment ?
Le suivi radiologique consiste en la réalisation, sur une période maximale pas 2 ans, d'une mammographie, d'une échographie en cas de seins denses, et d'un examen par IRM. Un bilan annuel (examen IRM des seins réalisés en premier, ce qui permet d'orienter le bilan standard en cas d'anomalie détectée). Cette surveillance radiologique doit être rattachée à un gynécologue annuel.

Sur quelle durée ?
Dès lors que les connaissances actuelles, il n'y a pas de limitation dans le temps de ce suivi clinique. Il en est de même pour le dépistage par imagerie à l'exception des femmes ayant un statut mastectomie bilatérale prophylactique ou non.

Pour qui ?
Il est recommandé que la prise en charge soit organisée, coordonnée et conclue par un médecin référent spécialisé dans une équipe multidisciplinaire prenant en charge les femmes porteuses de cancer.

Concernant l'engagement, est important, dans la mesure où il est, que l'ensemble des membres (IRM, mammographie et échographie) soit réalisé dans une même séance et, ce, éventuellement, afin de réaliser une synthèse de l'ensemble des données et une comparaison opportune entre les images d'examens.

Qu'il faut savoir :

- Le mammographe reste indispensable dans le suivi radiologique même en cas de densité mammaire, car il est, à côté d'un risque de faux négatif en IRM pour les lésions in situ, à être concerné par une détection par les radiologues de la mammographie. Tous les appareils de mammographie sont soumis à un contrôle qualité. Fonctionnez en double blindage.
- Lors du premier examen, l'IRM génère de 15 à 20 % de recommandations de suivi supplémentaire à la fois sur l'existence de lésions (kystes ou kystes). Éviter, ce type d'examen de manière à ne pas nuire à la vie des femmes.

L'alternative à la surveillance mammaire est la mastectomie prophylactique. Son bénéfice est maximal si elle est réalisée avant 40 ans. L'indication de la mastectomie prophylactique est validée dans la cadre d'une prise en charge multidisciplinaire spécialisée.

La patiente doit être accompagnée de façon pluridisciplinaire dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. Elle doit bénéficier d'un temps de réflexion.

LE RISQUE DU CHANGEMENT DU RISQUE OVARIEN

- Une atrophie ovarienne est réalisée conformément à partir de l'âge de 35 ans.
- Lorsqu'il existe de l'incertitude de l'efficacité en termes de mortalité et morbidité de l'ablation pour le cancer de l'ovaire, une surveillance prophylactique est recommandée à partir de 35 ans avec réalisation biannuelle.
- Le risque de cancer de l'ovaire est évalué en fonction de l'âge de l'ablation et de la demande de la patiente. L'analyse histologique des ovaires et des ovaires doit être considérée afin de faire le diagnostic d'un cancer occulte présent dans 3 % des cas.
- Le moment biomédical de la prophylaxie peut être proposé à deux intervalles au cours de l'âge de 50 ans chez des femmes présentant une ablation importante de la qualité de la prise en charge et n'ayant pas été atteintes de cancer du sein.

Comité d'OncoGénétique de l'INCa : Pr Dominique Stoppa-Lyamot, Pr Thierry Folly, Dr Catherine Bissler, Pr Dominique Bernheim, Pr Marc Godechot, Pr Jean-François Lefranc, Dr Catherine Vergier, Pr Yann Duc, Pr Jean-Christophe Saurin, Dr Anne Tardieu, Pr François Thieges

www.e-cancer.fr



5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.2 Dépistage et surveillance

Coloscopie dans le syndrome de Lynch

Efficacité démontrée

Delta de 7,4% sur 3 ans entre incidence du cancer colorectal

Delta de 10% sur 15 ans

Réduction de la mortalité de 65%

Järvinen HJ Gastroenterology. 2000 May;118(5):829-34.

Cancer du sein : IRM

Efficacité sur la réduction de la mortalité non démontrée (Tilanus-Lindhorst,2000)

Grande sensibilité de l'**IRM** par rapport à la mammographie

- taux de cancer du sein d'intervalle : 50% mammographie seule, il est de

- taux de cancer du sein d'intervalle : 10% avec IRM et mammo

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.2 Dépistage et surveillance

Suivi du cancer de l'ovaire

Pas d'impact sur la mortalité (globale / cancer de l'ovaire)

Echographie transvaginale induit plus d'actes chirurgicaux (95% CI 15.7-178.1) et donc de complications

CA-125 – moins d'actes chirurgicaux (95% CI 2.7-4.5)

Reade, C. J et al. Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* **130**, 674–681 (2013).

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.3 Réduction des risques – exposition

Eviter l'exposition

- Exposition solaire - mélanome

Risque chez les porteurs de mutation CDKN2A : 90% en Australie, 10% en Europe

Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, et al: Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. J Natl Cancer Inst 94:894-903, 2002

- Exposition à la radiothérapie – ATM, RB1, PTCH

Cas des porteurs de mutations RB1

Surmortalité à 40 ans (+30%) si radiothérapie

Li FP, et al. J Natl Cancer Inst 89:83-84, 1997

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.3 Réduction des risques – traitement préventif

Peu d'application en pratique

BRCA1/2 essai d'hormonoprévention

Réduction des cancers controlatéraux

Traitement tamoxifène 1–4 years OR =0.53 (95 % CI 0.32–0.87;

>4 ans OR =0.83 (95 % CI 0.44–1.55

Limite : compliance

Gronwald J, et al. (2006) Int J Cancer 118:2281–2284

Narod SA. J Clin Oncol. 2010 Nov 20;28(33):e698-9

Gronwald et al Breast Cancer Res Treat. 2014 Jul;146(2):421-7.

Syndrome de Lynch et utilisation de l'aspirine

Résultat controversé en analyse secondaire

Burn, J., Mathers, J. C. & Bishop, D. T. Chemoprevention in Lynch syndrome. *Fam. Cancer* **12**, 707–718 (2013).

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.3 Réduction des risques – Chirurgie prophylactique

Patiente avec mutation BRCA1/2 identifiée

1. Aucune stratégie de surveillance efficace ne peut être recommandée en l'absence de chirurgie prophylactique (accord professionnel).
2. L'annexectomie bilatérale est recommandée chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 (Grade B).

Femmes indemnes avec mutation BRCA1/2 identifiée - la mastectomie bilatérale prophylactique est la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme porteuse d'une mutation BRCA1/2.

Femmes atteintes d'un cancer du sein - mastectomie controlatérale

Mammectomie prophylactique bilatérale diminue le risque de cancer du sein de 90% (Rebbeck *et al.*, 2004).

Annexectomie chez les femmes indemnes réduit le risque de cancer de l'ovaire de 88% et le risque de cancer du sein de 47% (Kauff *et al.*, 2008).

salpingoophérectomie entraîne une réduction de 50% du risque de cancer du sein et de 80 à 90% du risque du cancer de l'ovaire

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.3 Réduction des risques – Chirurgie prophylactique

Patiente atteinte d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré

1. L'indication possible d'une hystérectomie/annexectomie prophylactique
2. Pas d'indication de colectomie totale

Patient atteint d'un syndrome de polypose familiale liée à APC

- Proposition de colectomie

Rozen, P. & Macrae, F. *Fam. Cancer* 5, 227–235 (2006)

Patient porteur d'une mutation du gène CDH1

- Proposition de gastrectomie totale

Seevaratnam, R. et al. *A Gastric Cancer* 15 (Suppl 1), 153–163 (2012).

Patient porteur de mutation du gène RET

- Thyroïdectomie avant 20 ans et asymptomatique

Machens A, et al. *N Engl J Med.*2003;349:1517-152

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.4 Chimiothérapie spécifique

Choix des thérapeutiques

- Éviter le 5FU dans le Syndrome de Lynch lié à un défaut du système MMR
- Proposer des sels de platine dans les cas mutés pour BRCA1/2

Kathryn P. Pennington et al. Clin Cancer Res 2014;20:764-775

390 cancers de l'ovaire

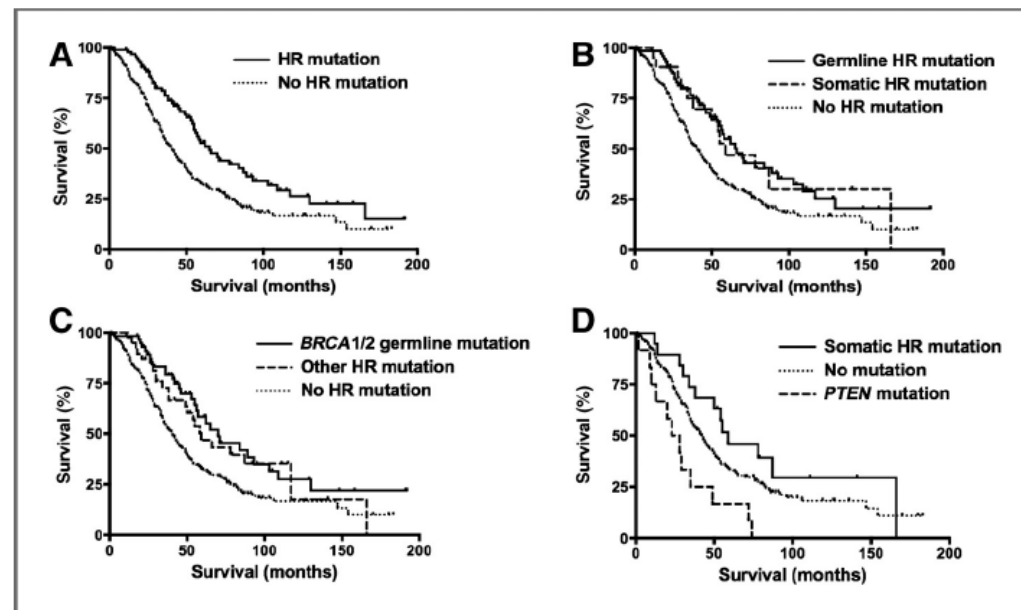
Gènes de recombinaison homologue

mutations somatiques (9%)

Mutations constitutionnelles (24%)

Présence d'une mutation

= prédictif de la sensibilité au sel de platine



5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.5 Thérapie ciblée : oncogènes

Mutation constitutionnelle de *MET*

Application du foretinib

Cancer papillaire du rein de type 1

Inhibiteur TK MET, VEGF, RON, AXL, and TIE-2 receptors,

Taux de réponse (5 of 10 mutés vs 5 of 57 non mutés)

Choueiri TK, Vaishampayan U, J Clin Oncol. 2013;31(2):181-186.

Logan, T. F. Foretinib (XL880): c-MET inhibitor with activity in papillary renal cell cancer. *Curr. Oncol. Rep.* **15**, 83–90 (2013).

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.5 Thérapie ciblée

Tuberous Sclerosis Complex – Sclérose tubéreuse de Bourneville

Hamartome dans plusieurs organes

Induction de troubles neurologiques

Troubles dermatologiques, rénaux (angiomyolipome), pulmonaires)

Gènes mutés

Hamartin - TSC1 (chromosome 9q34),

Tuberin - TSC2 (chromosome 16p13.3)

75% à 80% développeront des angiomyolipomes rénaux dont 5% iront jusqu'au cancer du rein

Implication de la voie HIF1 / mTOR

Everolimus, inhibiteur de la voie mTOR

Taux de réponse de 42% (95% CI 31, 55%)

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al.

EXIST-2 Lancet. 2013; 381(9869):817-824.

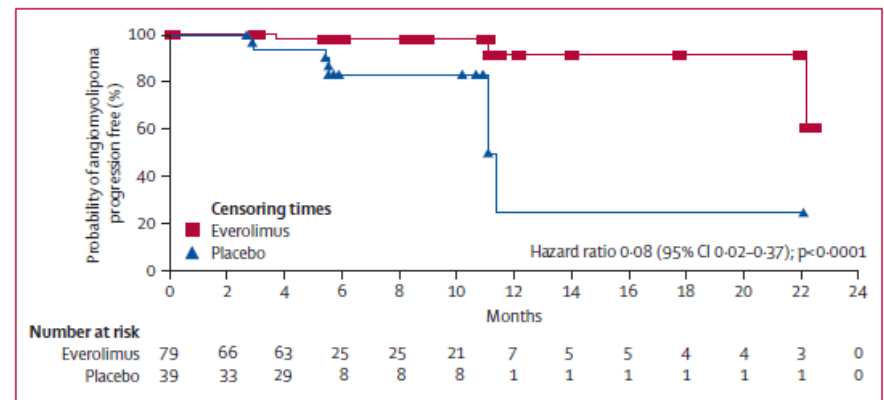


Figure 3: Kaplan-Meier plot showing time to angiomyolipoma progression, as assessed by central review

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.5 Thérapie ciblée - oncogènes

RET (multiple endocrine néoplasie de type 2)

Altération thyroïdienne

Carcinome médullaire de la thyroïde

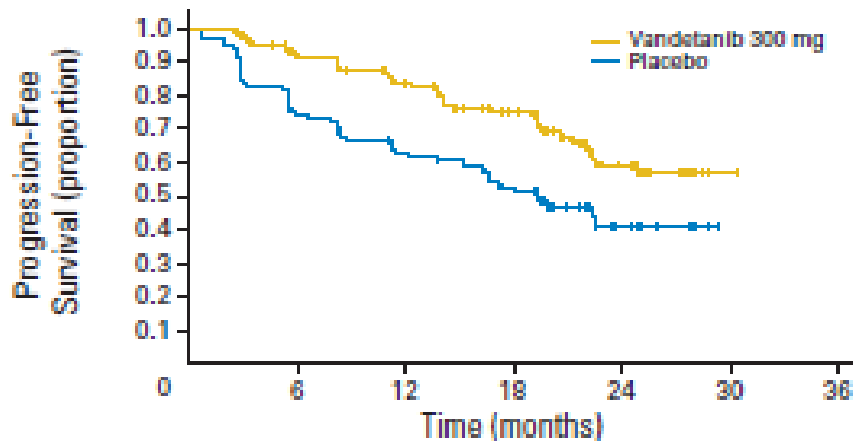
- RET muté dans 100% des cas héréditaire

- 50% mutation somatique pour les cas sporadiques (M918T)

vandetanib : antiRET

PFS HR 0,46 (CI 0,31-0,69 à 95%)

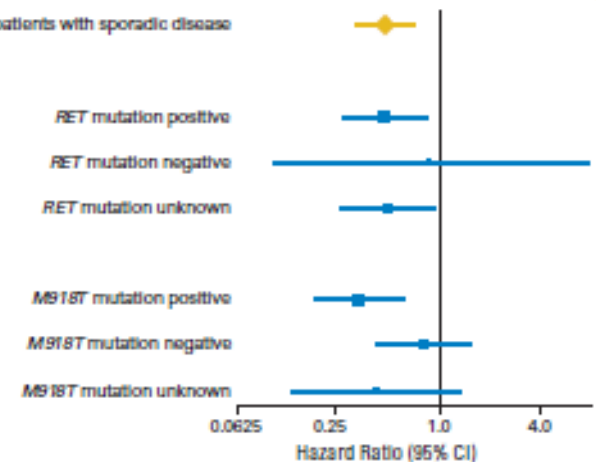
Wells, S. A. Jr *et al.* *J. Clin. Oncol.* **28**, 767–772 (2010).



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
Vandetanib 300 mg	231	196	169	140	40	1	0
Placebo	100	71	57	45	13	0	0

C

All patients with sporadic disease



5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.5 Thérapie ciblée

Carcinome basocellulaire (Syndrome de Gorlin)

carcinome le plus fréquent + impact sur le squelette

PTCH

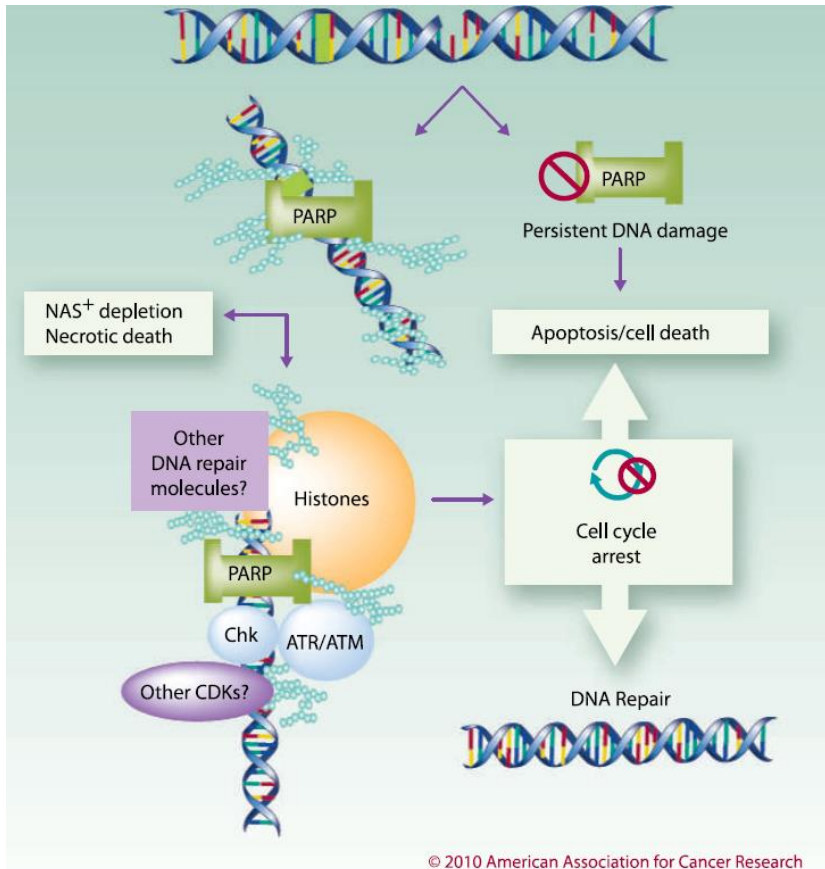
Radiothérapie à éviter car il y a le développement de milliers carcinomes basocellulaires

Vismodegib – inhibiteur de la voie hedgehog pathway – régression des carcinomes

Tang, J. Y. *et al.* Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N. Engl. J. Med.* **366**, 2180–2188 (2012).

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.5 Thérapie ciblée – gènes suppresseurs



Annunziata C et al. Clin Cancer Res; 16(18); 4517–26.

	Olaparib 400 mg twice daily (n=27)			
	BRCA1 (n=18)	BRCA2 (n=9)	Triple negative (n=13)	Non-triple negative (n=14)
Objective response	9 (50%)	2 (22%)	7 (54%)	4 (29%)
Complete response	1 (6%)	0	0	0
Partial response	8 (44%)	2 (22%)	7 (54%)	4 (29%)
Stable disease	7 (39%)	5 (56%)	4 (31%)	8 (57%)
Progressive disease	2 (11%)	2 (22%)	2 (15%)	2 (14%)

Tutt A et al. Lancet 2010; 376: 235–44

Principe de la léthalité synthétique
Spécifique des cellules avec un défaut de réparation des cassures double brin de l'ADN

Essais cliniques

- Cancer de l'ovaire – AMM en cours
- Cancer du sein...
- Olaparib...

5. Implication de la détection de mutation dans la décision

5.5 Thérapie ciblée – gènes suppresseurs

Table1. Active PARP is under development

PARPi	Treatment	Cancer types	Phase
Olaparib (AstraZeneca)	- Monotherapy	BRCA1/2 ^{MUT+} associated	I/II/III
	- Combinations with cytotoxic chemotherapy	BrCa/OvCa, BRCA-like tumors,	
	- Combinations with targeted agents	Advanced hematologic malignancies and solid tumors,	
	- Combinations with RT	Maintenance study following remission in platinum sensitive OvCa (pending)	
Veliparib (Abbott)	- Monotherapy	BRCA1/2 ^{MUT+} associated BrCa/OvCa,	I/II
	- Combinations with cytotoxic chemotherapy	BRCA-like tumors,	
	- Combinations with targeted agents	Advanced hematologic malignancies and solid tumors	
	- Combinations with RT		
BMN 673 (BioMarin)	- Monotherapy	Advanced hematologic malignancies and solid tumors	I
Rucaparib (Clovis)	- Monotherapy	Advanced solid tumors,	I/II
	- Combinations (carboplatin)	Recurrent OvCa, BRCA1/2 ^{MUT+} associated BrCa/OvCa	
CEP-9722 (Cephalon)	- Monotherapy	Advanced solid tumors	I
	- Combinations with cytotoxic chemotherapy		
Niraparib (MK-4827) (TesarBio)	- Monotherapy	Advanced hematologic malignancies and solid tumors,	I/III
	- Combinations (temazolomide)	BRCA1/2 ^{MUT+} associated and HER2 negative BrCa, Maintenance study following remission in platinum sensitive OvCa (pending)	

*OvCa, ovarian cancer; BrCa, breast cancer; RT, radiation therapy.

Différents PARP1 inhibiteurs en cours de développement
Ann Oncol-2014-Lee

Evolution des analyses génétiques



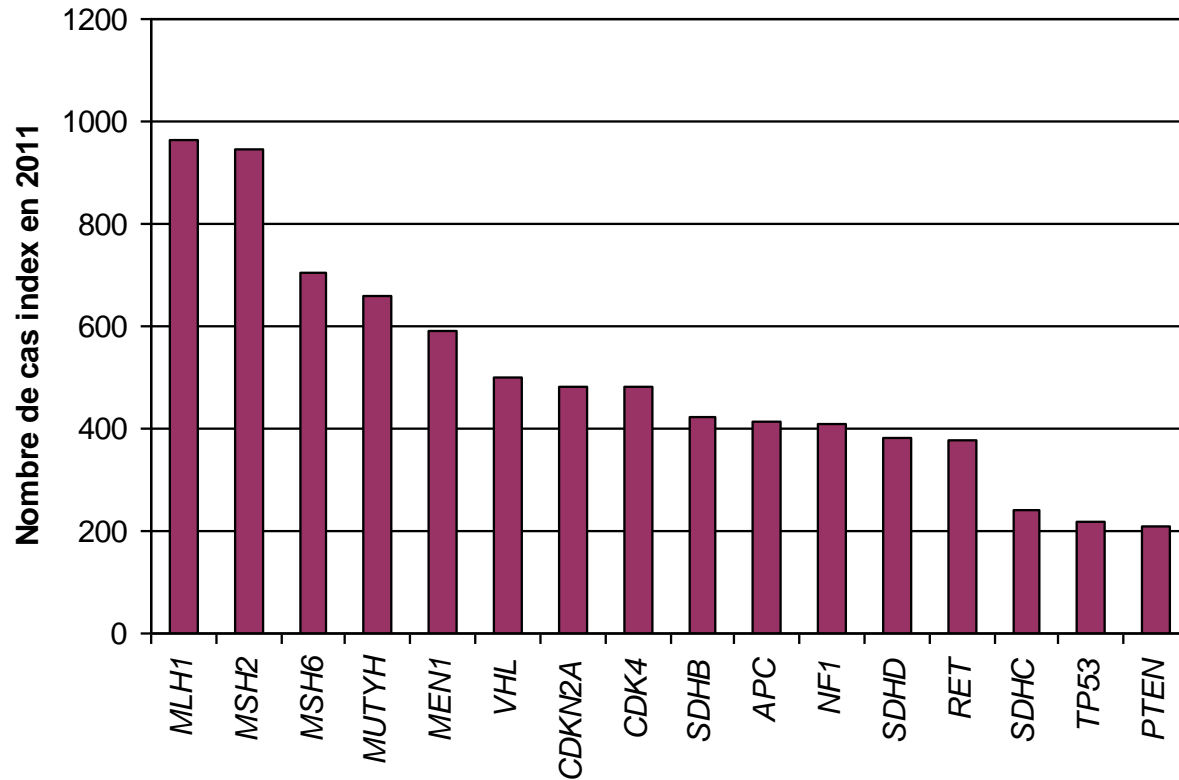
institutCurie

6. Evolution des analyses génétiques

6.1 Nombre de criblage par an en France

BRCA1 : 7286

BRCA2 : 7230



6. Evolution des analyses génétiques

6.2 Méthodes

Méthodes utilisées – un à plusieurs gènes

Séquençage Sanger

Méthode de pré-criblage (DHPLC, DGGE, HRM)

Transfert vers le séquençage haut débit

Délais

- Durée d'une analyse complète : 4 à 6 mois
- Accélération des durées liée à l'utilisation clinique
- Durée d'un test génétique : 1 à 2 mois

Coût moyen d'une analyse

- BRCA1/2 – 1000 euros (personnel+réactif)
 - MMR – 500 euros (personnel+réactif)
 - Tests génétiques : 50 à 100 euros (personnel+réactif)
-

6. Evolution des analyses génétiques

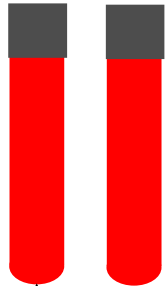
6.2 Méthodes

Pré-analytique

Analytique

Post-analytique

Prélèvements
indépendants



Extraction

ADN

→

Pré-criblage
Séquençage
Quantification

Résultat

20% →

Mutation
Causale

70% →

Aucune
Mutation

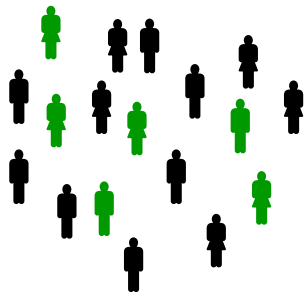
10% →

Variant ??

Vérification

6. Evolution des analyses génétiques

6.3 Rendements des mutations



**Part héréditaire
<10%**

		% mutation littérature	Nombre Cas index 2009	% de mutations 2009
Polypose classique (> 100)	APC	90%	456	22,8%
Polypose atténuée (< 100)	MUTYH	30%	650	9,1%
Syndrome Lynch	MLH1 MSH2 MSH6	40-60%	1027	24,8%
Syndrome Peutz-Jeghers	STK11	50-70%	38	43%

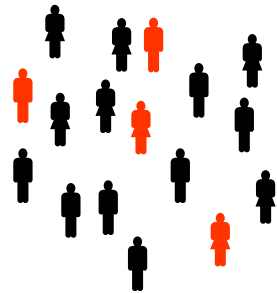
Stoffel EM et al. Gastroenterology. 2010 Nov;139(5):1436-41, 1441.e1. Epub 2010 Sep 19.

Synthèse de l'activité d'oncogénétique 2009. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2010.

6. Evolution des analyses génétiques

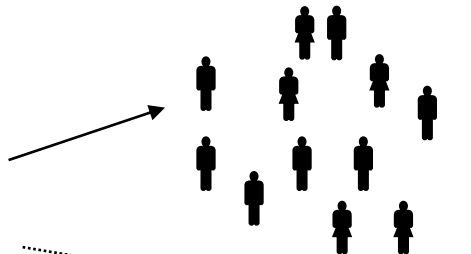
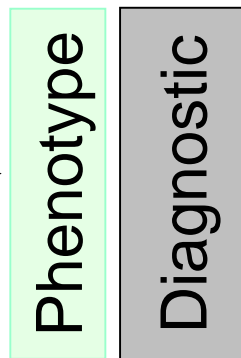
6.3 Rendements des mutations

Cas de cancers du sein > 52 000/an



Part héréditaire <10%

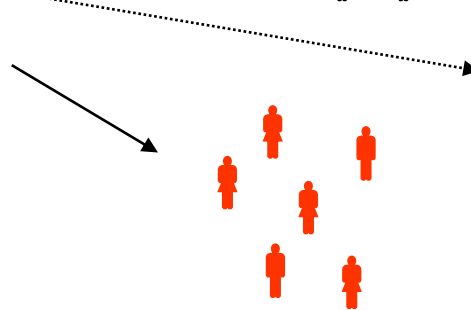
2500-5000 cas par an
(Claus, Risch et al 1991)



Risque de la population Générale

100 /100.000PA

Risque à 70 ans : 10%



Risque élevé

Risque à 70 ans : >25%

= Implications cliniques et thérapeutiques

-

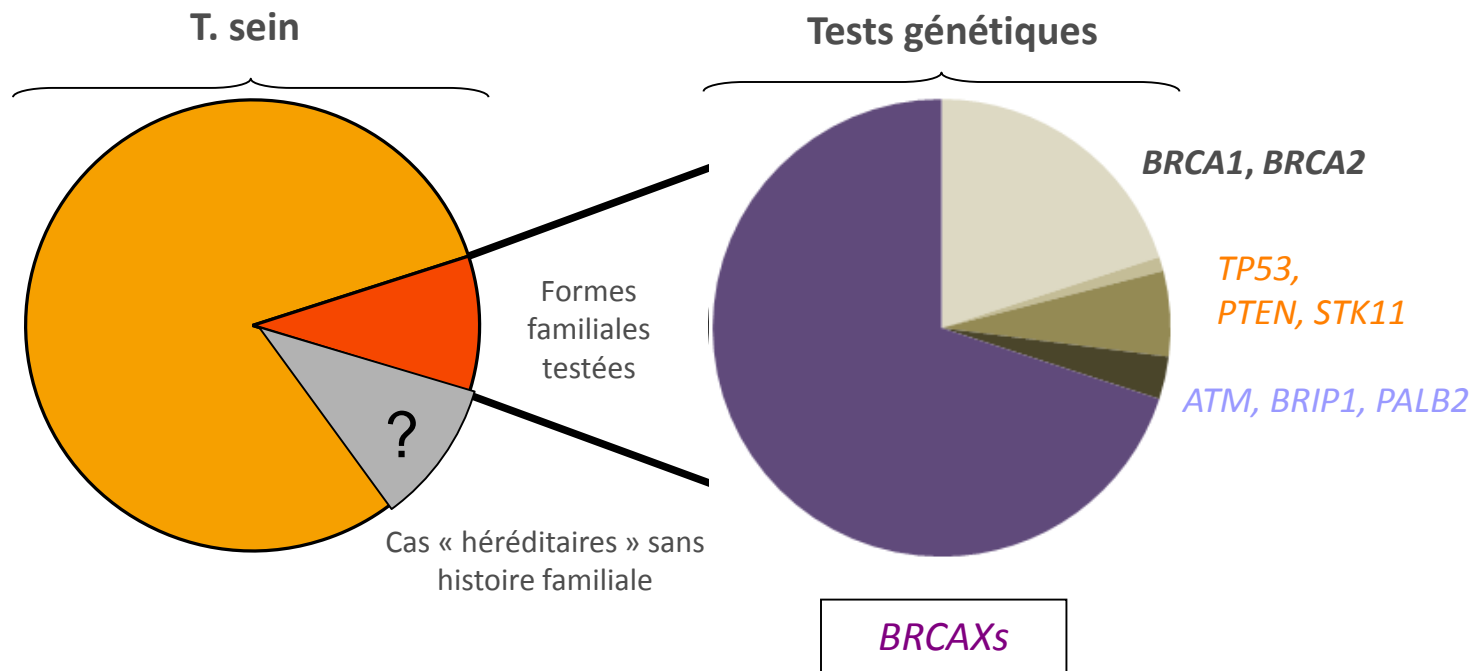
	Cas testés par an	% mutés
Syndrome Sein-Ovaire (BRCA1/2)	5.613	14.5%

Synthèse de l'activité d'oncogénétique 2009 INCa, novembre 2010.

6. Evolution des analyses génétiques

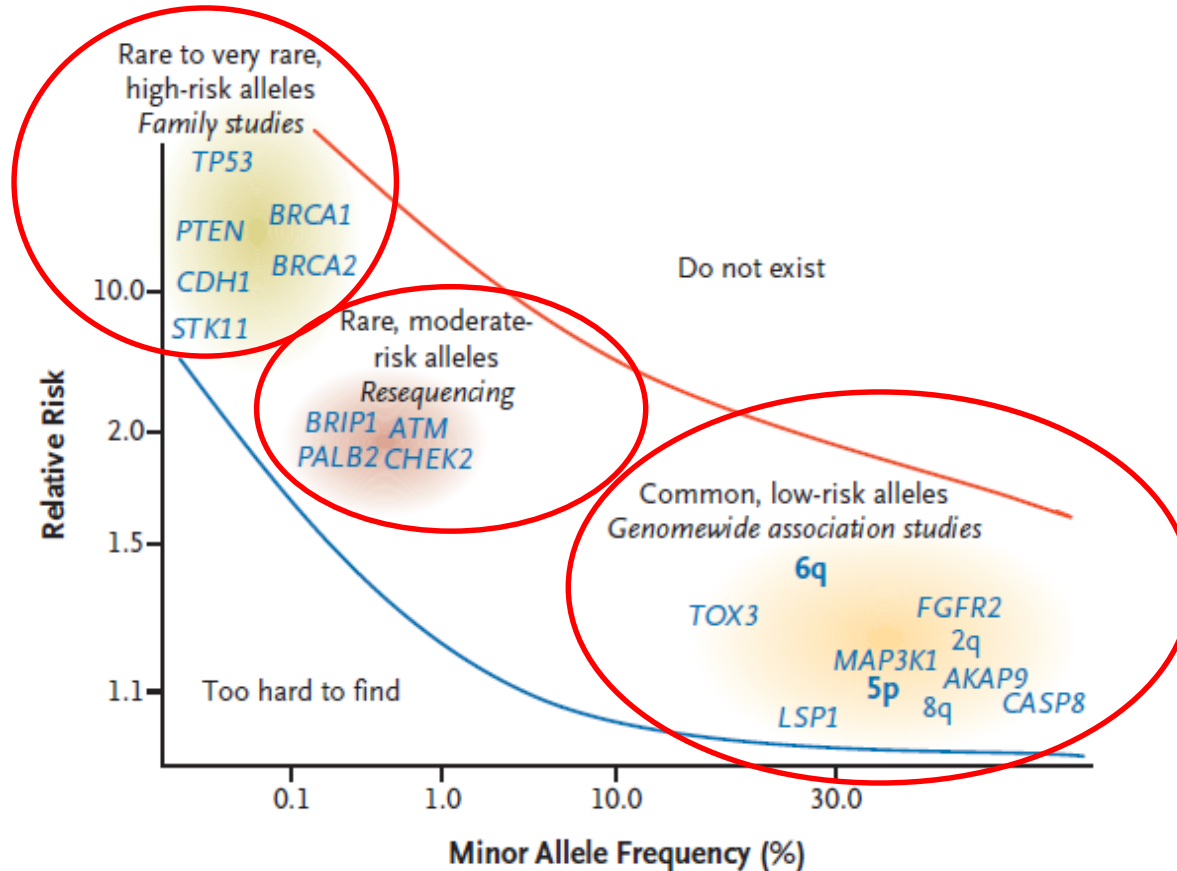
6.4 Part non expliquée – autres gènes

Identification d'une mutation BRCA1/2 dans 15% des cas familiaux testés



6. Evolution des analyses génétiques

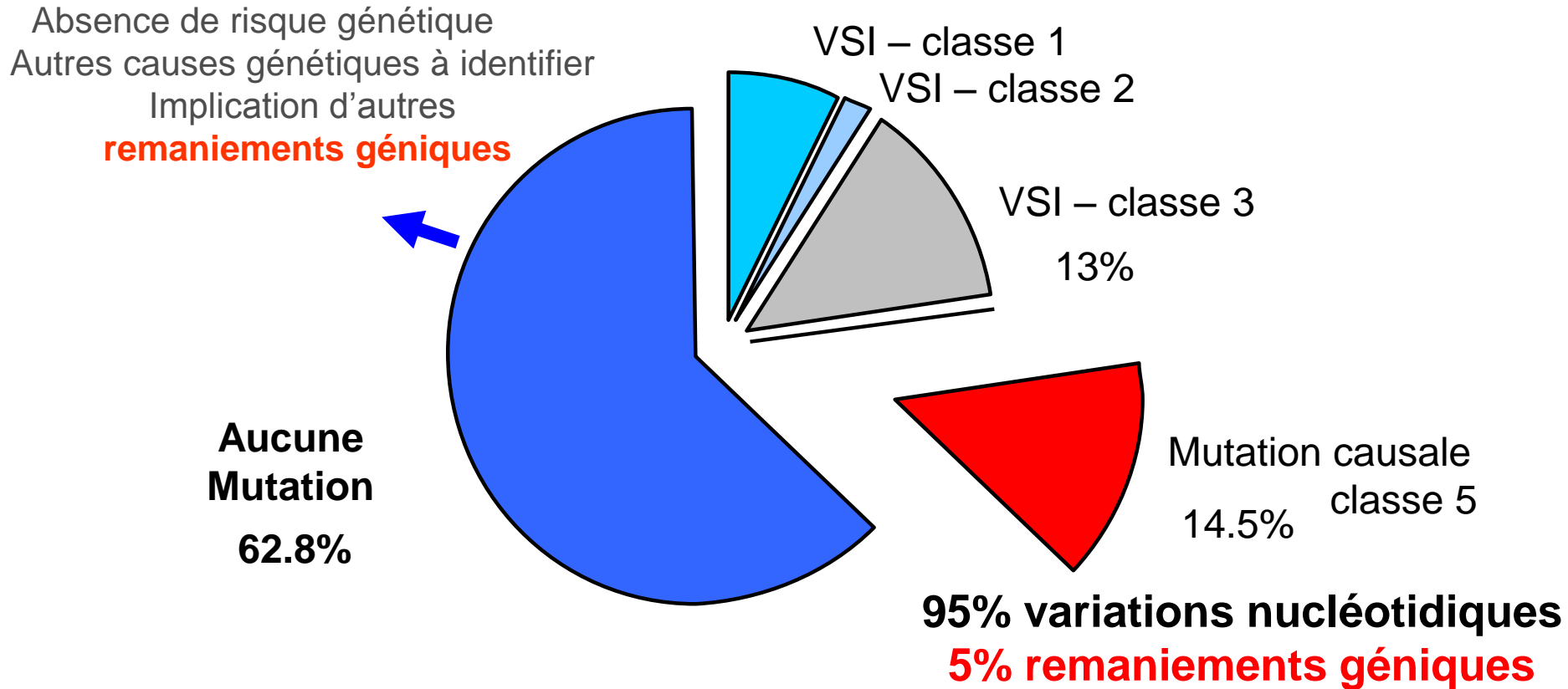
6.4 Part non expliquée – autres gènes



6. Evolution des analyses génétiques

6.4 Part non expliquée

Autres altération et variants de signification inconnue



6. Evolution des analyses génétiques

6.4 Part non expliquée – variants de signification inconnue

Variants	Nombre de cas index	% de cas index
Classe 1 : neutre	2251	7,4%
Classe 2 : potentiellement neutre	586	1,9%
Classe 3 : signification inconnue	4085	13,4%
Classe 4 : potentiellement causal	16	0,1%
Classe 5 : causal	4435	14,5%*
Sans aucun variant	19 213#	62,8%
Total	30 586#	100%

UMD - sept 2011, * : hypothèse du taux de détection, # : nombre calculé.

6. Evolution des analyses génétiques

6.4 Part non expliquée – variants de signification inconnue

Importance de développer une expertise dans l'interprétation

Utilisation de bases de données locus spécifiques

BRCA1/2

- **UMD BRCA1/2**

Caputo S, et al. Nucleic Acids Res. 2012 Jan;40(Database issue):D992-1002.

- **LOVD**

- **BIC – NCBI**

Bases internationales de variants

dbSNP

ClinVar

1000 genome

EVS

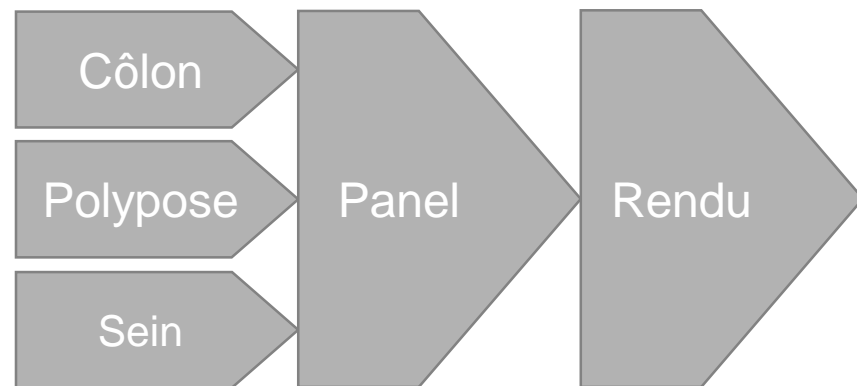
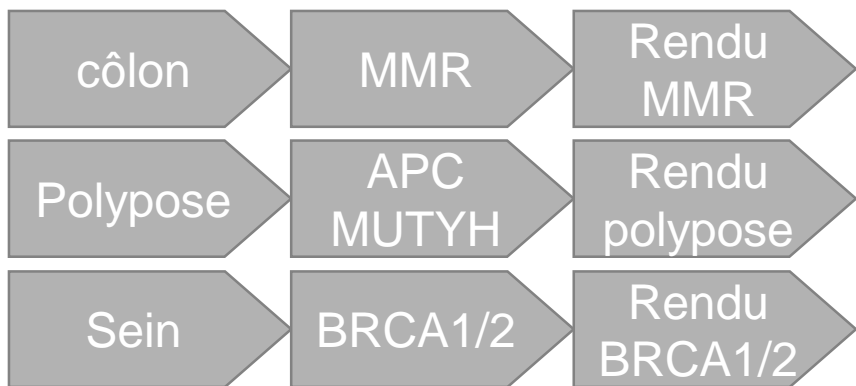
6. Evolution des analyses génétiques

6.5 L'ère du séquençage haut débit

Élargissement du nombre de gènes étudiés

NGS = possibilité de cribler en parallèle plusieurs gènes en même temps

Augmentation des débits possibles aussi (séries en 2 semaines)



6. Evolution des analyses génétiques

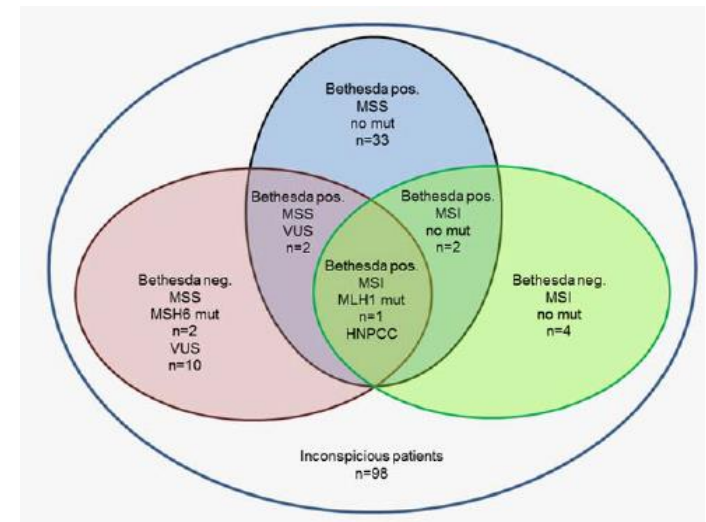
6.5 L'ère du séquençage haut débit

Augmentation du rendement

Etude de cancers du colon

27 variants sur 9 genes /23 étudiés en NGS sur 152 patients (18%)

Mutations inattendues : 2 *MSH6* et 12 *UV3* sur *APC*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MSH3* et *MLH3*



Cornelia et al Int. J. Cancer: 00, 00–00 (2014) VC 2014

6. Evolution des analyses génétiques

6.5 L'ère du séquençage haut débit

Augmentation du rendement, mais quelle interprétation

Castera L European Journal of Human Genetics (2014), 1–9

708 patients consécutifs

69 mutations constitutionnelles sur *BRCA1* et *BRCA2*,

4 mutations sur TP53 /468 patients

36 variations avec un effet délétère :

5/708 CHEK2,

3/708 RAD51C,

1/708 RAD50,

7/708 PALB2,

3/708 MRE11A,

5/708 ATM,

3/708 NBS1,

1/708 in CDH1,

3/468 MSH2, 2/468 in PMS2,

1/708 BARD1,

1/468 PMS1

1/468 MLH3.

TABLE 4. Distribution of Mutations in Genes Other Than *BRCA1/2*

Gene	No. of Patients (%)	
	Cohort 1, N=79	Cohort 2, N=14
<i>CHEK2</i>	29 (36.7) ^a	5 (35.7)
<i>ATM</i>	12 (15.2) ^a	1 (7.1)
<i>PALB2</i>	12 (15.2)	1 (7.1)
<i>BRIP1</i>	7 (8.9)	—
<i>BARD1</i>	6 (7.6)	1 (7.1) ^b
<i>NBN</i>	3 (3.8) ^a	1 (7.1)
<i>TP53</i>	2 (2.5)	—
<i>CDH1</i>	—	2 (14.3)
<i>PMS2</i>	4 (5.1) ^c	—
<i>MSH6</i>	2 (2.5)	—
<i>MSH2</i>	1 (1.3) ^d	—
<i>MUTYH</i>	1 (1.3)	1 (7.1)
<i>APC</i>	—	1 (7.1)
<i>CDK2NA</i>	—	1 (7.1)

Table 4 dans Tung et al Cancer 2014;000:000-000.

NGS 25-gene panel - *BRCA1/2* 4.3% - autres genes 3.9%

6. Evolution des analyses génétiques

6.5 L'ère du séquençage haut débit

Besoin d'une homogénéisation des pratiques

Comparaison de 12 plateformes sur 12 patients identiques

Défaut de couverture (faux négatif)

10% à 19% des gènes couverts de manière insuffisante

Concordance

SNP (99%-100%)

insertion/deletion (53%-59%)

Réarrangements de grande taille ?

Dewey et al *JAMA*. 2014;311(10):1035-1044.

6. Evolution des analyses génétiques

6.5 L'ère du séquençage haut débit

Justifications de l'extension du criblage

- Défaut de la selection par des critères familiaux
- Réduction de l'erreur diagnostique (cas du cancer du colon)
- Nombreux gènes (Cas du Fanconi)
- Défaut de phenotype spécifique
- Syndrome avec plusieurs marqueurs (pancréas)
- Présence de néomutations

FAP, JPS, Peutz-Jeghers syndrome, Cowden syndrome, et Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome : taux de 25% à 30%

Contrairement à MMR avec un taux de 0.9% à 5%

6. Evolution des analyses génétiques

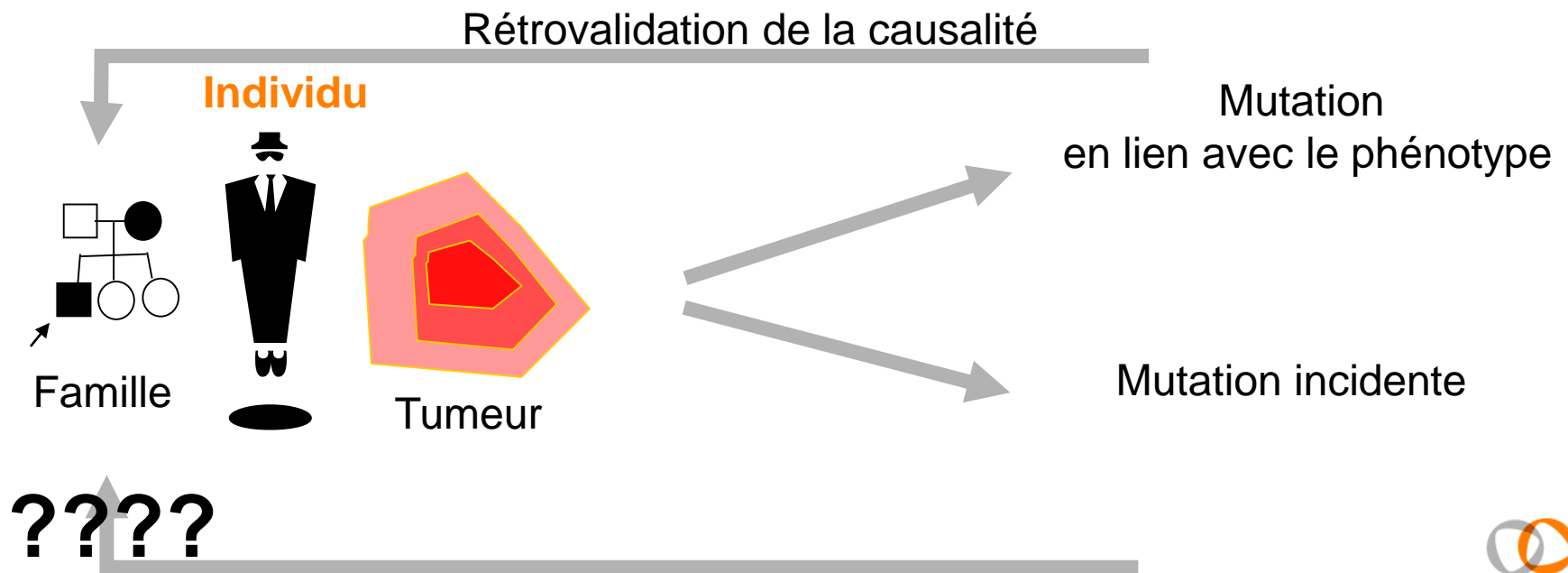
6.5 L'ère du séquençage haut débit

Limites : cas incidents, consentements élargis

American College of Medical Genetics demande de publier les résultats incidents sur au moins 24 gènes de prédisposition

Green, R. C. *et al.* ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet. Med.* **15**, 565–574 (2013).

Impact de la mutation sur un phénotype absent



6. Evolution des analyses génétiques

6.5 L'ère du séquençage haut débit

Vers l'exome...

Table 3. Identification of Cancer Susceptibility Genes Using NGS

Cancer/Cancer Syndrome	NGS	Gene Implicated	Cases Used for Identification of Cancer Susceptibility Gene
Familial pancreatic cancer			
Jones et al ¹⁷	Exome	<i>PALB2</i>	One affected with familial pancreatic cancer
Roberts et al ¹⁹	WGS and exome	<i>ATM</i>	WGS: 16 affecteds from six families; exome: 22 affecteds from 10 families
Familial pheochromocytoma			
Comino-Méndez et al ²³	Exome	<i>MAX</i>	Three affecteds from three families
Hematologic malignancies			
AML with Emberger syndrome; Ostergaard et al ⁷³	Exome	<i>GATA2</i>	Three unrelated affecteds (two with familial, one with sporadic)
Familial HL; Saarinen et al ⁷⁹	Exome	<i>NPAT</i>	One affected with familial nodular lymphocyte predominant HL, combined with genome-wide linkage data from family
Familial pre-B-cell ALL; Shah et al ⁷⁵	Exome	<i>PAX5</i>	Two families with exome sequencing of multiple affected and unaffected family members
Familial melanoma			
Yokoyama et al ⁸¹	WGS	<i>MTF</i>	One affected with familial melanoma; also assessed in cases/controls
Horn et al ⁸³	Targeted sequencing	<i>TERT</i>	Targeted sequencing of four affecteds and one unaffected in melanoma family
Familial mesothelioma, melanoma, and RCC			
Testa et al ⁸⁵	Exome	<i>BAP1</i>	Two families with mesothelioma and uveal melanoma
Wiesner et al ⁸⁶	Targeted sequencing		Two families with uveal and cutaneous melanocytic tumors
Popova et al ⁸⁷	Exome		Two affecteds from one RCC family
Familial colorectal cancer and polyposis			
HMPS; Jaeger et al ⁸¹	Targeted sequencing	<i>GREM1</i>	Large Ashkenazi Jewish family with HMPS; additional HMPS families
Colorectal adenomas and colon cancer; Palles et al ⁹⁰	WGS	<i>POLE, POLD1</i>	20 affecteds (colorectal adenomas ± colorectal cancer) from 15 families
Familial breast cancer			
Park et al ⁸⁴	Exome	<i>XRCC2</i>	Five affecteds from two families; also assessed in case/controls
Park et al ⁸⁵	Exome	<i>FAN1</i> *	Four early-onset multiple-case breast cancer families
Ruark et al ⁸⁹	Targeted sequencing	<i>PPM1D</i> (mosaic)	1,150 with breast cancer ± ovarian cancer; replication in large case/control
Ovarian cancer			
Ratner et al ⁸⁹	WGS	<i>BRIP1</i>	WGS of 457 Icelanders; case/control of imputed SNPs
Walsh et al ⁸⁹	Targeted sequencing	Multiple genes†	360 women with ovarian cancer

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; HL, Hodgkin lymphoma; HMPS, hereditary mixed polyposis syndrome; NGS, next-generation sequencing; RCC, renal cell carcinoma; SNP, single-nucleotide polymorphism; WGS, whole-genome sequencing.
 *Identified variants in *FAN1* not found to independently influence breast cancer risk.⁸⁵
 †Germline mutations found in *BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CHEK2, MRE11A, MSH6, NBN, PALB2, RAD50, RAD51C, and TP53*.⁸⁹

Cancer Genomics and Inherited Risk

Zsofia K. Stadler et al. J Clin Oncol 32:687-698. 2014

6. Evolution des analyses génétiques

6.6 Autres mécanismes associés à la prédisposition

Méthylation

Hyperméthylation de H19 chez les enfants avec une tumeur bilatéral de Wilm

Scott, R. H. et al. Stratification of Wilms tumor by genetic and epigenetic analysis. *Oncotarget* 3, 327–335 (2012).

Méthylation constitutionnelle du promoteur de *MLH1* prédisposant au syndrome de Lynch

Hitchins MP1, Ward RL et al. *J Med Genet.* 2009 Dec;46(12):793-802.

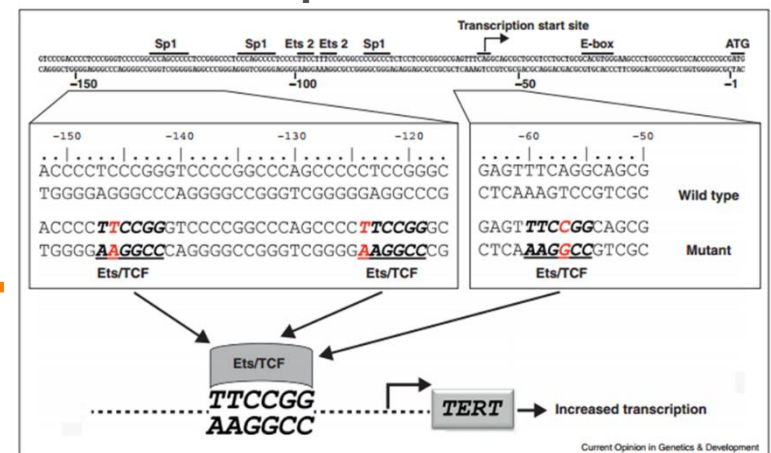
Mutation dans les régions non codantes

hTERT et la prédisposition au mélanome avec des mutations à proximité du promoteur

Heidenreich B et al

Current Opinion in Genetics & Development

2014, 24:30–37



Conclusion



Conclusion

D'une stratégie de prévention des risques familiaux au traitement personnalisé avec des impacts organisationnels majeurs

Impact important des nouvelles technologies

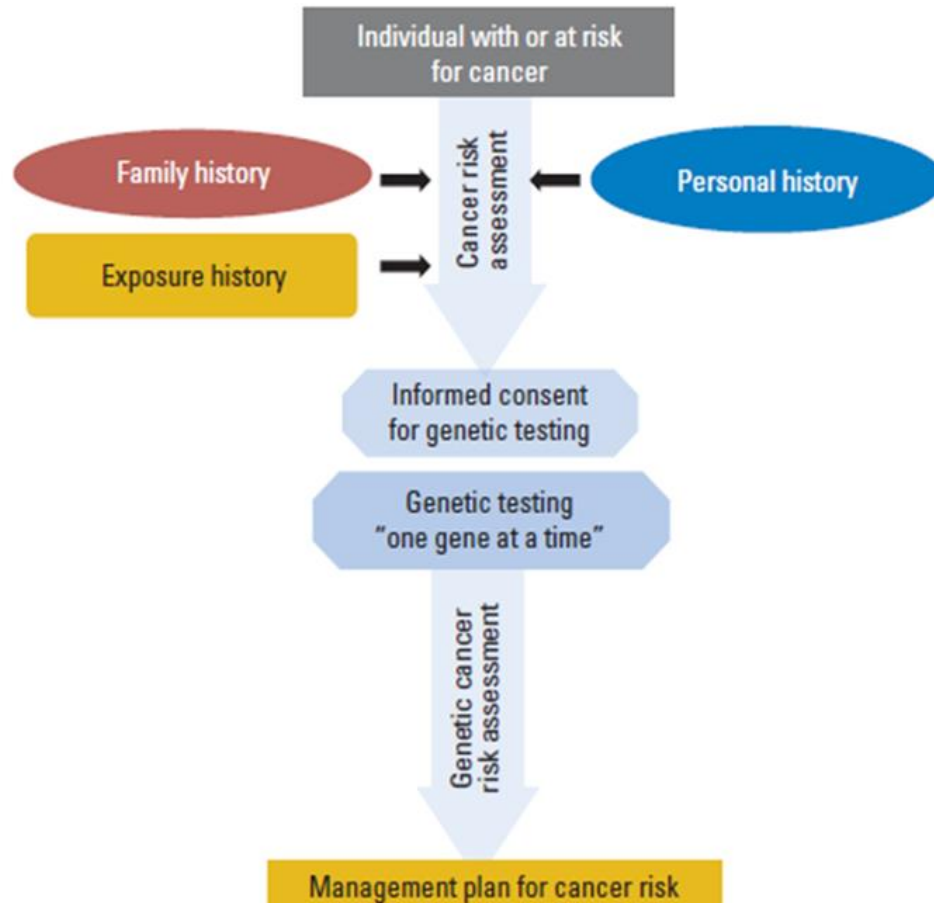
Impact des mutations incidentes

Evolution d'un métier orienté sur la technologie vers un métier basé sur

interprétation des données pour améliorer la prise en charge des patients

Conclusion

Pratiques actuelles



Cancer Genomics and Inherited Risk

Zsofia K. Stadler, Kasmintan A. Schrader, Joseph Vijai, Mark E. Robson, and Kenneth Offit
JCO VOLUME 32 NUMBER 7 MARCH 1 2014

Conclusion

Intégration de la génétique constitutionnelle et somatique

