### Journées de sénologie interactive Centre des Maladies du sein 2015

### PALB2, CHEK2 et cancers héréditaires

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

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

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

Situation prise en considération HAS mai 2014

### Critères de l'expertise collective de 1998

### Critères familiaux d'indication au test:

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

Sensibilité 64%, VPP 14%, spécificité 88%

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

### Extension des critères

### Critères familiaux :

- Au moins 2 cas de cancer du sein ou ovaire, quel que soit l'âge
- et au moins un cas de cancer du pancréas
- chez un apparenté du 1<sup>er</sup> ou du 2è degré.

### Critères individuels:

- Cancer de l'ovaire < 61 ans</li>
- Cancer du sein isolé < 36 ans</li>
- Cancer du sein triple négatif (RE-, RP-, Her2-) <51 ans</li>
- Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge
  - » Sensibilité 77%, VPP 11%, spécificité 82%
  - » mais augmentation de 49% du nombre de tests...

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

### Famille à haut risque BRCA1/2 neg : CAT

### 1. Priorité à la prise en charge

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

### 2. Investigations biologiques complémentaires

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

### Famille à haut risque BRCA1/2 neg

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

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

### Recommandations HAS Mai 2014

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

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

### Recommandations HAS 2014: Focus



FOCUS

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

Le cancer du sen ast le plus frequed des canders chez la ferme et celui responsable du plus grand nombre de dochs. Pour les fermes à l'auth freque, la 19-5 a estables des recommendations sur le d'apsisage de ce cencer. Pour les femmes de 50 a 73 ans sains autre fectur de respe que l'âge, un programme résonat de dépitage organisé à été nite en place en 1994 et peneralisé. à l'ensemble du territoire en 2004. Elles bénéficient d'un écamen climique des seines et d'une mammographie de dépitage trus les 2 ans. Explications des décharges Obles d'Exemples et Residence Belowers.



#### 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

Parmi l'ensemble des factieurs de insque de cancier du sein étudies, quatre situations ont été idémitiées prui réquelles des modalités de dépiraties pécifiques différentes du programme de dépistage organisé sont recommandées. En dehors des femmes porteuses d'une mutation des génes BRCA 1 où 2 (recommandations de l'ince en cours d'actualisation sur cette situation), ce dépistage spécifique concerne les femmes qui ont un antécédent personnel de cancier du sein, de carcinome canalistre ou lobulaire in situ ou d'hyperplase canalistre ou lobulaire atypique, les femmes qui ont sub une irradiation thoracique médicale à haute dose (notamment dans le catre du traitement d'une matatie de Hodgion) et celles qui présentent oratina 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 aitu, un examen clinique doit être réalisé tous les 6 mois pendant les 2 ans qui suiveret la fin du traitement puis tous les ans. Une mammographie annuelle unitatérale ou bilatérale doit aussi être effectuée, éventuellement suivie d'une échographie.

En cas d'antacèdent d'hyperplasie canalaire ou tobulaire atypique ou de carcinome tobulaire 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 décistace 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 gour maisdie de Hodgkini, il set recommandé d'effectuer un examen clinique et une IRM bous les ans, à partir de 6 ans après la fin de l'irradiation (au plus tit à 20 ans pour fexamen clinique et 30 ans pur 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 familiel de cancer du sein avec soore d'Eisinger d'indication de la consultation d'oncogénétique > 3 et en l'absence d'identification d'une mutation BRAC 1 ou 2 d'ans la famillé (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 généralogique et de son âge. Le risque peut être considére comme élevé ou très elevé.

#### \* Budge ALD of 10 - 4 Capper Ald

throates with it. 10 - a Captar Throates

 Dépidage du cancer du sem en Prante identification des fammes à haut risque et mulattés de illustrage »



#### >> FOCUS

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

#### Quid du suivi en cas de risque très élevé ?

En cas de risque très élevé, il est recommandé de proposer aux femmes atteintes de cancer du sein (ou de l'ovaire), à leurs apparentées au premier degré et à leurs nièces par un frère, une surveillance mammaire iderrique à celle réalisée chez les femmes ayant une mutation des gènes BRCA 1 où 2. La recommandation de l'inca pour cette prise en charge est en cours de modification. Jusqu'à de qu'éles out attailsée, les modaités de suivi prévoient: à parir 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 à échographie en cas de seins denses sur une période de 2 mois maximum).
 Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont discuéles au cas par cais.

#### Quid du suivi en cas de risque élevé ?

En cas de risque étevé, il convient de commencer la surveillance radiciogique 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 férre).

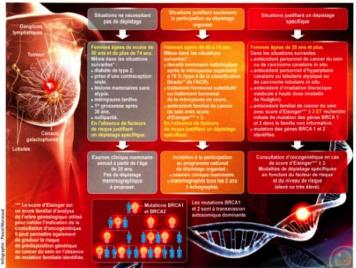
Les modalités de cette surveillance sont modulées selon l'âge de la patiente.

· 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 pur 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 organisa).

#### Cancer du sein : modalités de dépistage en fonction du risque



\* Listes non exhaustives.

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

fultion: Haute Autorité de santé = 2, prema du Stade-de-france = 90218 SANH-DONS LA PLAIRC COUX = Fel. 10 8593 7000 — www.Nas-santé fr— Directeur de la publication / Place-luc Netroussour - comité citions il 7 Bean-Mehré Chaola, Ariefe fontaire, O Cédice Grouche, O Michel Laurence, Domas le Ludee, Dominique Maigne, Christiae Rossatta, D' Jean-Patrick Sales, D' Frank Stora, D' Ason-François Rhébaut = Conception-réadricie : Ariefe Fontaire — Résiliazion maquette : Valeire Control — Popta Magri, più più 404 — 1593 x 1084—9298.

# Tests Moléculaires au-delà de BRCA1 & 2

Encadrés par les lois de Bioéthique

### Famille à haut risque BRCA1/2 neg

# 2. Investigations biologiques complémentaires

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

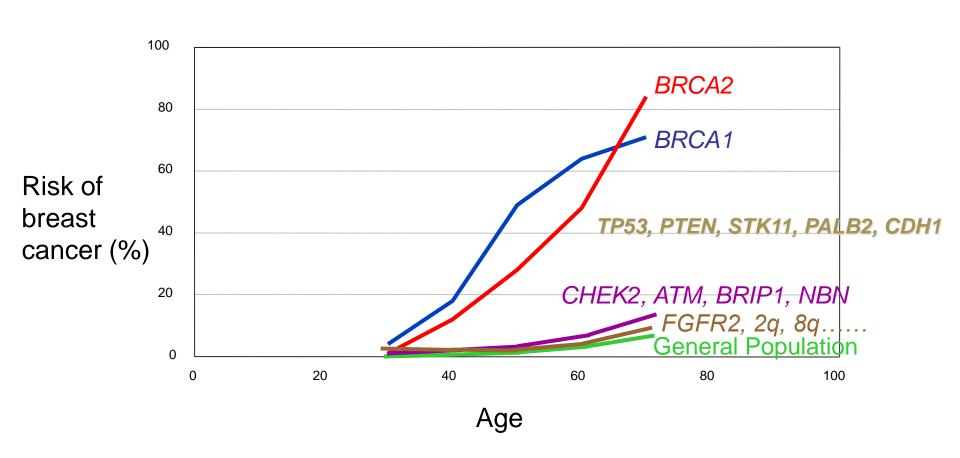
# Génes de susceptibilité au cancer du sein

3 classes de gènes & Syndromologie

### Panorama prédisposition KS: 3 classes gènes

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

### Risk of breast cancer in carriers of predisposition genes

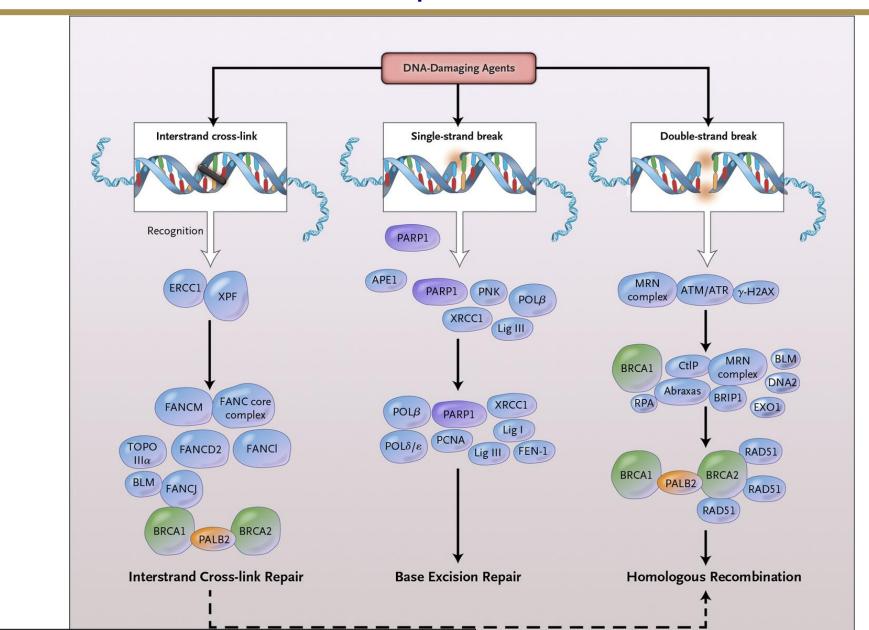


### Inherited predisposition to BK besides BRCA

Syndrom e (alp ha)	Gene	Nam e	Loca tion	Sy n dr om e pr e valen c e <sup>b</sup>	Estimated breast cancer risk
Cow den syndrome	PTEN	Phosphat ase and ten sin	10q23.3	1-9/1 000 000	30-50% risk by the age of 70
He red itary diffuse gas tric cancer/familial lobular breast cancer	CD H1	hom ol ogu e Cadh er in 1, E- cad heri n	16q22.1	-	years 52% risk by the age of 75 years for 2398 delC
Li- Frau meni syndrome 1	TP53	Transformation- related protein 53	17p13.1	1–9/100 000	50–60% risk by the age of 45 years
Neu rofibro mat osis type I	NF 1	Neu rofibromin	17q11.2	1–5/10 000	SIR: 3.5
Nijm eg en breakage Syndrom e	NBN  ex NBS1	Nibrin	8q21–24	Exceptional	OR: 2.8 for 657de I5
Peu tz– Jeg hers Syndr o m e	STK11  ex LKB1	Ser ine /t hreo nine protein kina se 11	19p13.3	1–9/100 000	45% risk by the age of 70 years

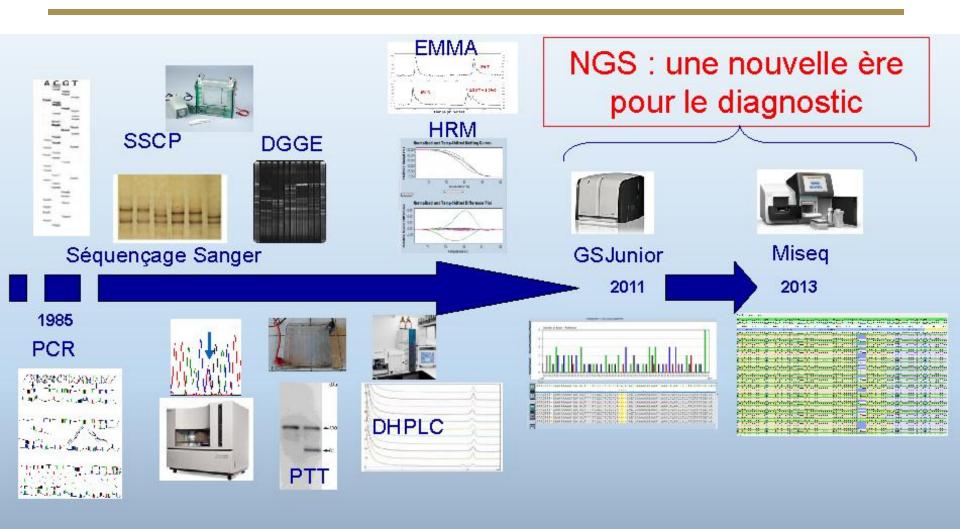
OR: od ds ratio; SIR: standa rdized incidence ratio.

### Voies de réparation de l'ADN



## Séquençage à haut débit : NGS

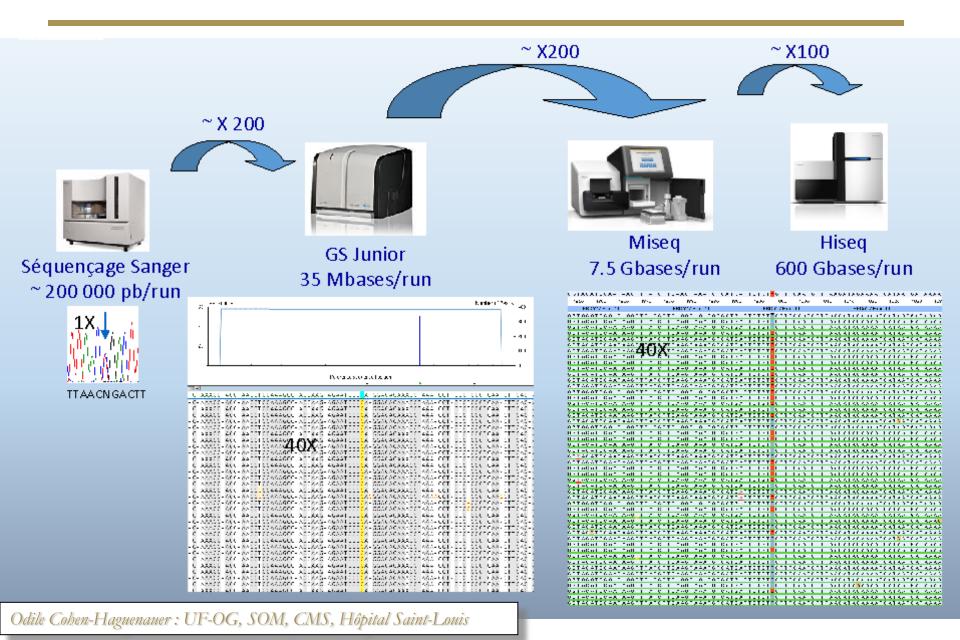
### Séquençage à haut débit : NGS



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

Rusk N, Torrents of sequence, *Nature Methods* **8**, 44 (2011)
Desai A, Next-generation sequencing: ready for the clinics? *Clin Genet* **81**, 503 (2012)

### NGS: Evolution du débit par run



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

	Genes	Chromo- some	Genomic start	Genomic end	Strand orienta tion	Number of Exons	Exon	NCBI RefSeq mRNA Nomenclature <sup>1</sup>
	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
w	BRIP1	17	59 942 920	59 754 547	-	20	8166	NM_032043.2
Ü	CDH1	16	68 769 195	68 871 444	+	16	4815	NM_004360.3
genes	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
НВОС	PALB2	16	23 654 678	23 612 483	-	13	4058	NM_024675.3
工	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
	APC	5	112 005 202	112 219 936	+	16	10730	NM_000038.5
	<b>EPCAM</b>	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
genes	MSH2	2	47 628 263	47 712 360	+	16	3145	NM_000251.2
ger	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
OTHER	PIK3CA	3	178 864 311	178 954 500	+	21	3712	NM_006218.2
OT	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

Credit Nicolas Sevenet

### NGS panel de gènes, résultats Vaur et coll

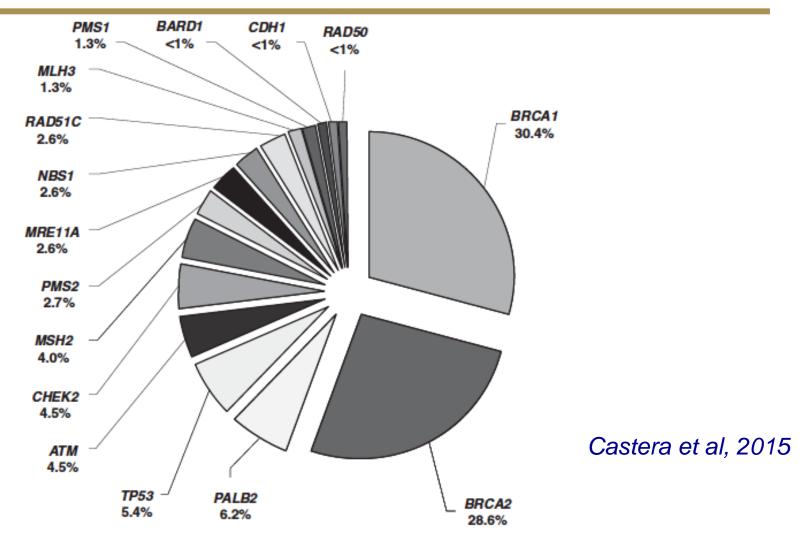


Figure 1 Relative distribution of variants detected with NGS in 708 HBOC patients. Percentages were based on the number of time the gene was sequenced depending on the version of the capture design.

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

### Data generation

Incidental findings





### FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR EXAMEN DES

« Inclaental Jinaings » COORDINATEUR			Loi n°20046800 du 6 août 2004-code de la santé publique		
Consentement éclairé	RROUK-SIMONET GÉNÉTIQUE MÉDICALE	IDENTIFIC	ATION DU PATIENT	IDENTITE DU TI PARENTALE SI	TULAIRE DE L'AUTORITE MINEUR
_	arion BARRAULT PSYCHOLOGIE	NOM: Prénom:		NOM:	
actualisé	YVES BÉCOUARN Oncologie digestive	Nom de Je	une Fille:	Prénom:	
	angoise BONNET NÉTIQUE MOLÉCULAIRE	Date de na	issance:		
	PSYCHOLOGIE  Dr. Virginie BUBIEN	Je	soussigné(e), Mme, Mr		déclare avoir
	GÉNÉTIQUE MÉDICALE Dr. Anne FLOQUET	bénéficié d'	une consultation d'oncogénétique auprès implications et les conséquences des anal	du Dr	et avoir
-	ONCOLOGIE MÉDICALE Mlle Églantine JOLLY	réalisées à p		ryses des caracteristiqu	es geneuques qui uoiveni eue
	CONSEIL GÉMÉTIQUE				
100 220 1 11 41 13					
Pour (préciser le nom de la pathologie):					
Je donne mon consentement	nour la rés	alisation	de ces analyses et ie	reconnais c	onformément
or doubt mon constitution	pour in re-		env a tout moment decides de lie pas por		
		le médecin	lésigné ci-dessus. Le matériel biologique : ntinuera à m'être proposée.		
		Je	suis informé(e) de la nécessité d'avertir l rait mise en évidence.	es membres de ma far	nille au cas où une altération
		0 1	ran mise en evidence. ccepte, si mes résultats apparaissaient méd	licalement essentiels po	ur
			ıtés, qu'ils puissent être utilisés dans leur i		Out Non
Je souhaite être tenu informé d	le la mise	en évide	ence d'une mutation		
« incidente » sans rapport avec ma patho	ologie :			Ot	л Ном
Credit Nicolas Sevenet REUNIO	N DE CONCERTATION	J'a des fins scie	ccepte après anonymisation l'utilisation de ntifiques et leur envoi éventuel à d'autres :	es échantillons biologiq laboratoires dans cette (	ues à optique : OUI 🔲 NON 🔲
CI CAIL I 1100100 CO FOITOL	PLURIDISCIPLINAIRE		•		<del>-</del>
	GENETIQUE dez-vous consultation	Fait à	LeSIGNATUI	RE:	
	act secrétariat RCP				
Odile Cohen-Haguenauer : UF-OG, SOM, CMS, Hôpi	tal Saint-Lou	us	TON DIL MEDECIN PRESCRIPTETR	Signature	et cachet ·

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

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

**ESTABLISHED IN 1812** 

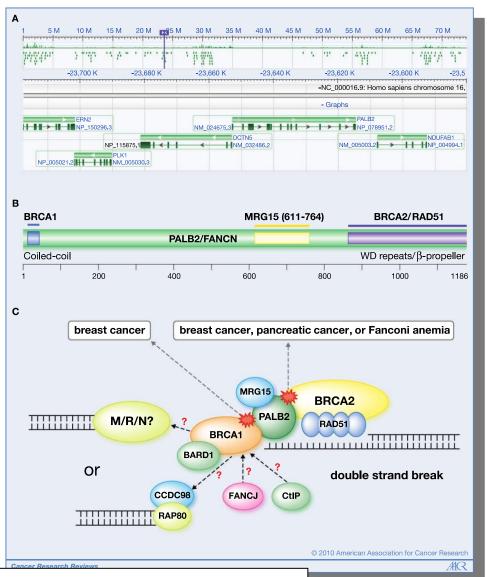
**AUGUST 7, 2014** 

VOL. 371 NO. 6

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

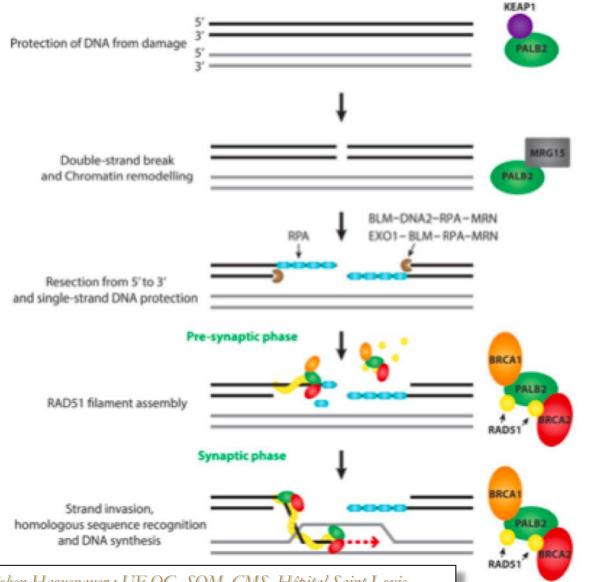
A.C. Antoniou, S. Casadei, T. Heikkinen, D. Barrowdale, K. Pylkäs, J. Roberts, A. Lee, D. Subramanian, K. De Leeneer, F. Fostira, E. Tomiak, S.L. Neuhausen, Z.L. Teo, S. Khan, K. Aittomäki, J.S. Moilanen, C. Turnbull, S. Seal, A. Mannermaa, A. Kallioniemi, G.J. Lindeman, S.S. Buys, I.L. Andrulis, P. Radice, C. Tondini, S. Manoukian, A.E. Toland, P. Miron, J.N. Weitzel, S.M. Domchek, B. Poppe, K.B.M. Claes, D. Yannoukakos, P. Concannon, J.L. Bernstein, P.A. James, D.F. Easton, D.E. Goldgar, J.L. Hopper, N. Rahman, P. Peterlongo, H. Nevanlinna, M.-C. King, F.J. Couch, M.C. Southey, R. Winqvist, W.D. Foulkes, and M. Tischkowitz

### PALB2: Partner and Localizer of BRCA2



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

### PALB2: rôle dans la recombinaison homologue



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

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

Secondly, PALB2 interacts with MRG15 which may promote chromatin remodelling. MGR15 is also important for the recruitment of PALB2 after DNA resection.

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

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

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

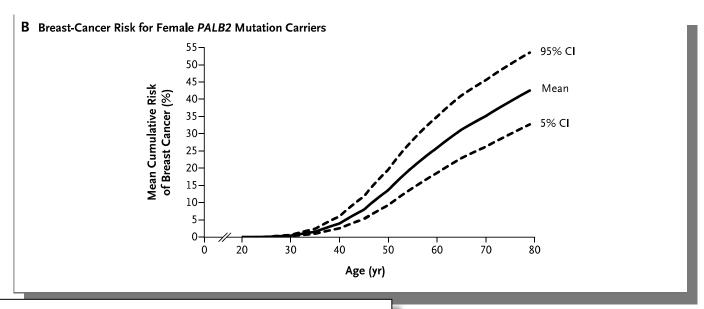


Table 2. Estimated Age-Specific Relative Risk of Breast Cancer for Female *PALB2* Mutation Carriers under the Most Parsimonious Model.\*

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

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

### Effet dit de « cohorte »

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

<sup>†</sup> Values are the estimated mean breast-cancer incidence over all background familial effects.

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

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

### Risque de cancer du sein selon l'histoire familiale

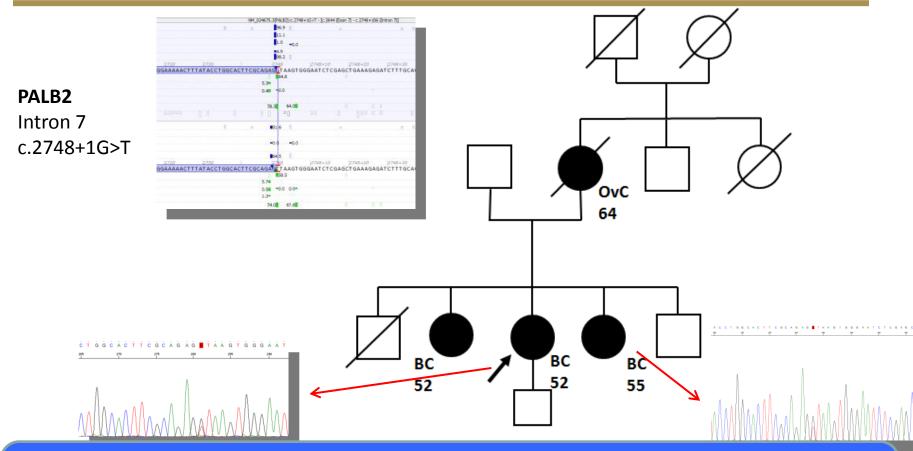
Age	Cumulative Risk (95% CI)				
	Mean Estimate without Family History Taken into Account	Mother Unaffected at 50 Yr of Age, Maternal Grandmother Unaffected at 70 Yr of Age*	Mother with Breast Cancer at 35 Yr of Age* percent	Sister and Mother with Breast Cancer at 50 Yr of Age*	Mother and Maternal Grandmother with Breast Cancer at 50 Yr of Age*
30 yr	0.4 (0.3–0.7)	0.3 (0.2–0.6)	0.8 (0.5–1.1)	0.9 (0.6–1.2)	0.7 (0.5–1.0)
35 yr	2 (1.0–2.4)	1 (0.9–2.2)	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)
40 yr	4 (3–6)	3 (2–5)	7 (5–10)	8 (6–11)	7 (5–9)
45 yr	8 (5–12)	7 (5–11)	14 (9–20)	16 (12–21)	13 (10–18)
50 yr	14 (9–20)	13 (8–18)	23 (16–31)	27 (21–33)	22 (17–29)
55 yr	20 (14–28)	19 (13–26)	33 (24–43)	38 (30–45)	32 (25–40)
60 yr	26 (19–35)	24 (18–33)	40 (31–51)	46 (38–54)	40 (32–48)
65 yr	31 (23–42)	29 (22–39)	47 (37–58)	53 (45–61)	46 (38–55)
70 yr	35 (26–46)	33 (25–44)	52 (41–63)	58 (50–66)	51 (42–60)
75 yr	40 (30–51)	38 (28–48)	57 (46–68)	63 (55–71)	56 (47–65)
80 yr	44 (34–55)	41 (32–53)	61 (50–72)	67 (59–75)	61 (51–69)

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

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

### HBOC families: PALB2 mutations

Index cases are indicated with an arrow on the pedigree



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

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

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

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

### PALB2-NEJM Aug 2014 Discussion

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

### En conclusion

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

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

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

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

Steven Narod and the Polish Hereditary Breast cancer Consortium

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

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

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

 Risque cumulé de cancer du sein à 75 ans estimé entre 24 et 40% ce qui est comparable à BRCA2

#### Survie

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

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

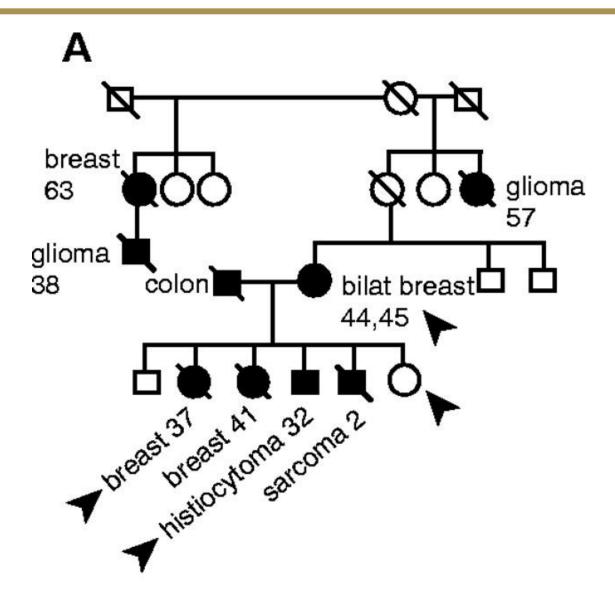
#### En conclusion

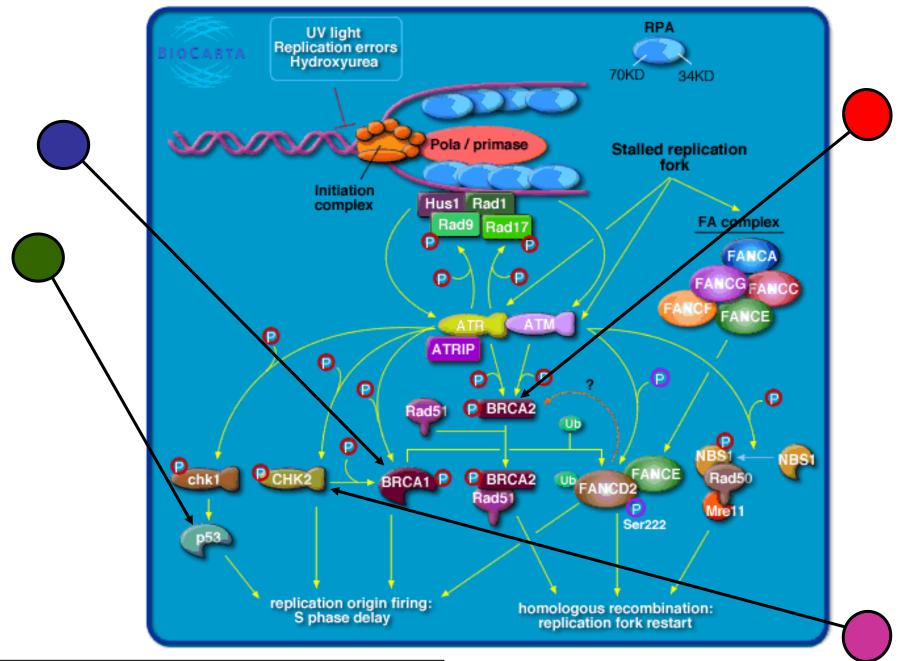
- •Les porteuses de mutation de PALB2 ont un risque accru de développer des cancers du sein, proche de celui de BRCA2
- Le pronostic est plus sévère que les non-mutées ou mutées BRCA1
- Le pronostic est fonction de la taille tumorale
- •On observe un excès de formes triple négatives (30%)
- Des cas précoces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

### Position du groupe Génétique et cancer national

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

### Identification of CHEK2 1100delC





### NGS panel de gènes, résultats Vaur et coll

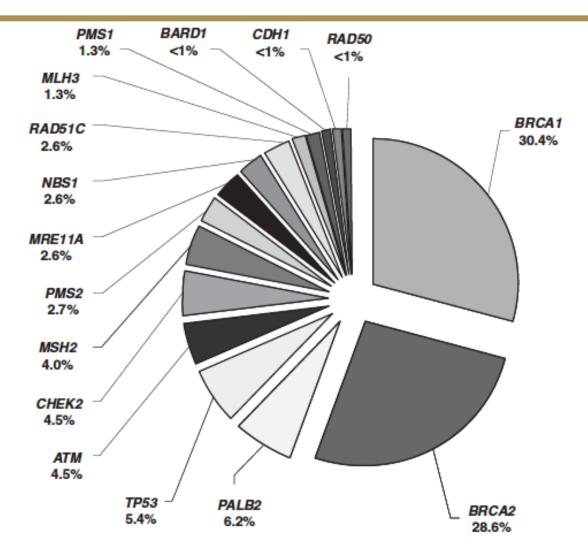


Figure 1 Relative distribution of variants detected with NGS in 708 HBOC patients. Percentages were based on the number of time the gene was sequenced depending on the version of the capture design.

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

### CHEK2: gene & rôle

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

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

Mutations retrouvées :

```
55 / 1071 (5.1%) cancer du sein familial
18 / 1620 (1.1%) contrôles
(P=0.00000003)
```

- Risque relatif estimé 2.0 (95% CI = 1.5 3.8)
- La mutation CHEK2\*1100delC est un allèle de susceptibilité au cancer du sein de faible penetrance.

### CHEK2 in breast cancer: new chinese mutation

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

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

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

### Mutations CHEK2 & réponse au traitement

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

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

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

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

### CHEK2\*1100delC dans le cancer du sein

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

### En conclusion générale

### 1. Tests génétiques au-delà de BRCA1/2

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

### 2. Dépistage et prise en charge

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

### Unité fonctionnelle d'Oncogénétique

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

Conseillers en génétique

Aurélien PALMYRE

Rabia BENKORTEBI

Ingénieur réseau APHP

Caroline DUROS

Psychologues CMS

D. Cano L. Locatelli K Mebrak

Psychologue réseau APHP

N. Espié (statut expert & ED)

Médecin Oncogénéticien

Odile COHEN-HAGUENAUER

recrutement PHC

Co-coordination du réseau sein à risque APHP