

# Quels circuits et quelles implications pour la recherche des mutations germinales et somatiques de BRCA dans le cancer de l'ovaire?

**Dr Thibault de la Motte Rouge**

*Oncologue médical, centre Eugène Marquis, Rennes*

**UNICANCER**



## **Quels circuits et quelles implications pour la recherche des mutations germinales et somatiques de BRCA dans les cancers de l'ovaire**

**Dr Thibault de la Motte Rouge**

***Monaco, 1 février 2018***

**UNICANCER**  
*Groupe des Centres de Lutte Contre le Cancer*

## Liens d'intérêts

- Les invitations à des congrès par des entreprises en lien avec des produits de santé
  - Roche, Novartis, Pfizer
- Les parts personnelles ou familiales dans le capital des entreprises en lien avec des produits de santé
  - Aucune
- Les rémunérations personnelles par des entreprises de produits de santé :
  - Consultant : Roche/Genentech, Pfizer, Eisai, Sanofi
  - Intervention dans des conférences organisées par des entreprises de produits de santé: Roche, Astra Zeneca, Pfizer, Sanofi, Tesaro
- Soutien à la recherche
  - Novartis; Pfizer

## ↳ Introduction

## ↳ Recherche BRCA : intérêt pour les cancers de l'ovaire ?

- ↳ Prise en charge familiale
- ↳ Guider la prise en charge thérapeutique

## ↳ Modalités et circuits de tests

- ↳ Recommandations
- ↳ Perspectives

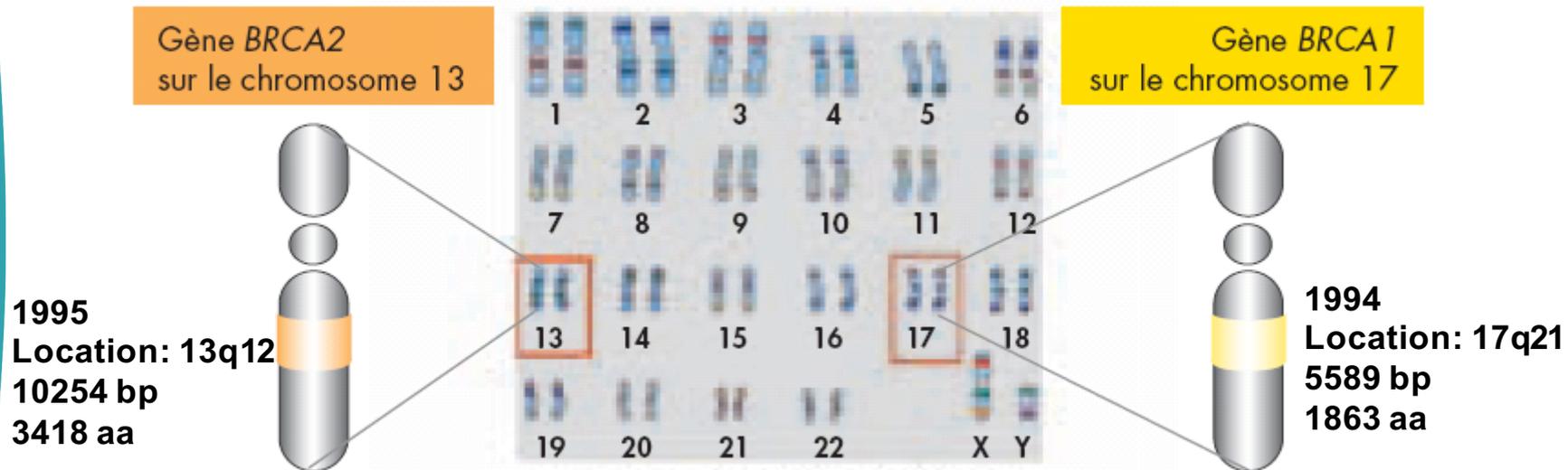
## ↳ Conclusion

# CANCERS DE L'OVAIRE ET MUTATIONS BRCA

## INTÉRÊT FAMILIAL DU DÉPISTAGE

# BRCA1 et BRCA2

## Gènes suppresseurs de tumeurs

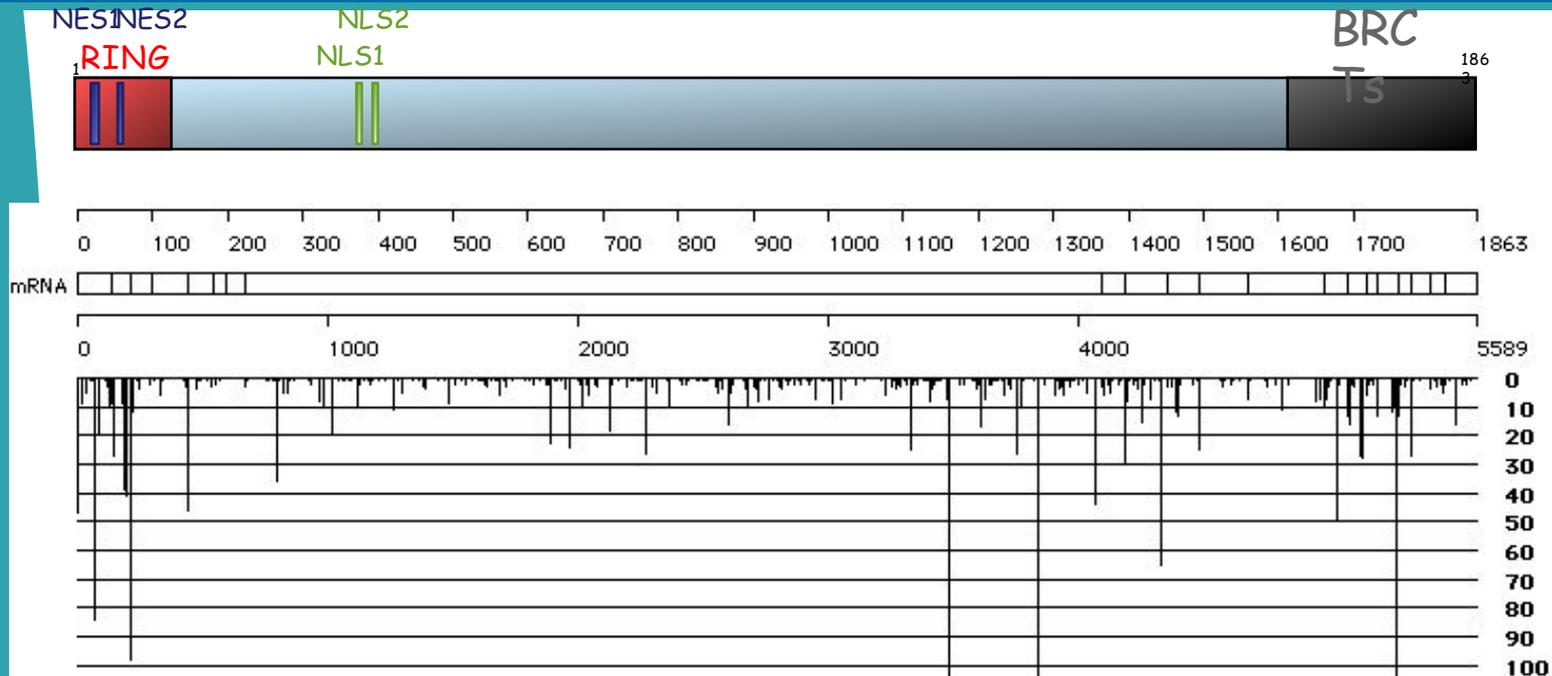


**Gènes clés de la réparation de l'ADN : cassures doubles brins, recombinaison homologue**

**Autosomique Dominant**  
**2-3% des cancers du sein**

**Fréquence des hétérozygotes: 1/250 à 1/500**

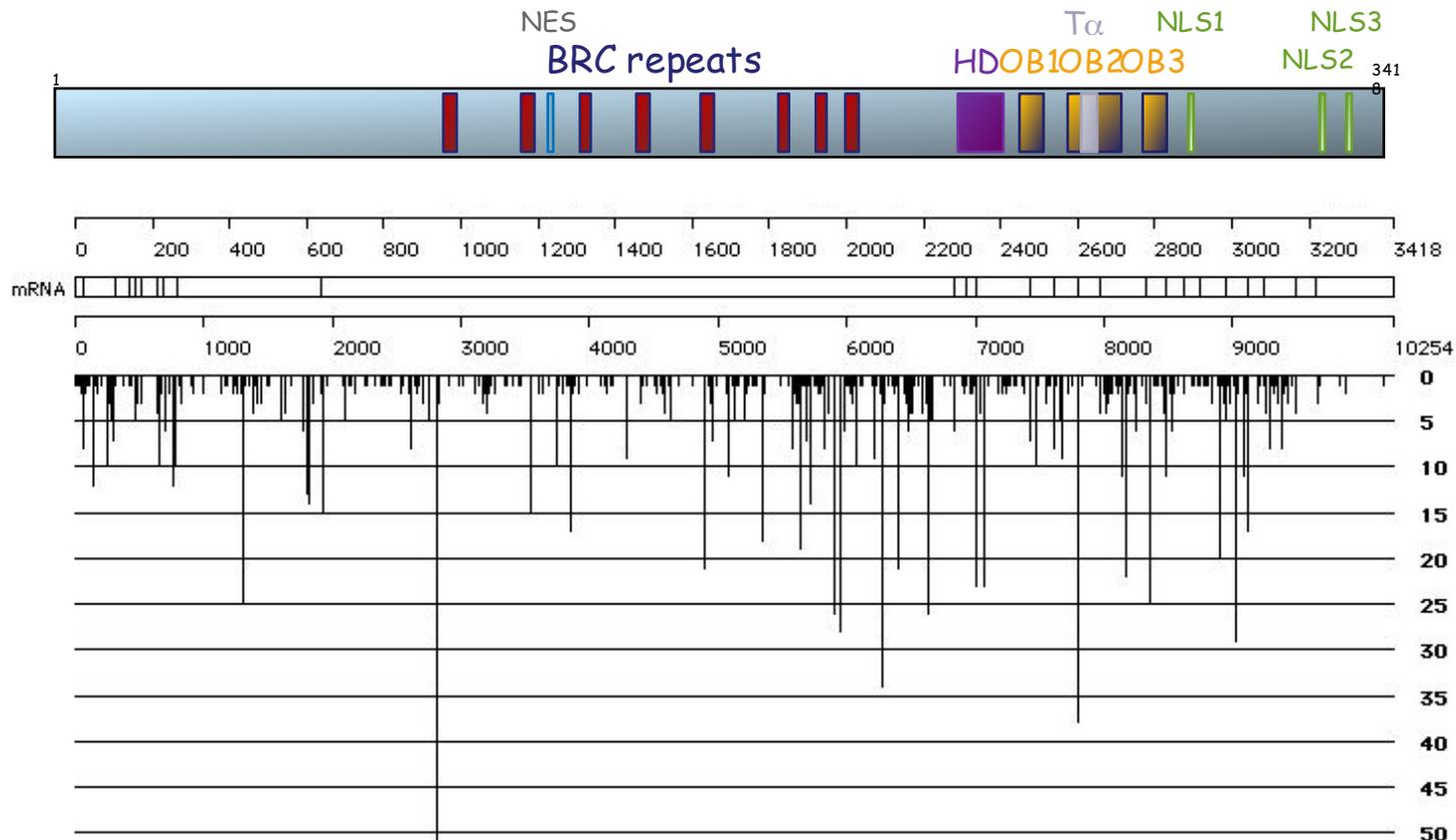
> 1 000 different point or small size *BRCA1* mutations  
with a pathogenic effect reported to the BIC data base



Among 2,567 pathogenic *BRCA1* mutations reported from different families in May 2011 in the French mutation database, 565 are different

<http://www.umd.be/BRCA1>

>1000 different point or small size *BRCA2* mutations with a pathogenic effect reported to the BIC data base



Among 1,547 pathogenic *BRCA2* mutations reported in May 2011 in the French mutation database from different families, 525 are different

<http://www.umd.be/BRCA2>

# Cancers de l'ovaire gBRCAm : entité particulière

## ↳ Âge au diagnostic : mBRCA1 plus jeune<sup>1</sup>

↳ BRCA1 : 53,4 ans, BRCA2 : 59,8 ans, non muté : 60,5 ans

## ↳ Amélioration de la survie globale

Statut Mutationnel	Survie à 5 ans %; HR <sup>2</sup>	Survie à 5 ans %; HR <sup>3</sup>
BRCA1	44%; 0,73 P<0,001	44%; 0,76 P= 0,35
BRCA2	52%; 0,49 P<0,001	61%; 0,33 P = 0,003
Non mutés BRCA	36%	25%

## ↳ Histologie : carcinome séreux/endométriode de haut grade surtout

## ↳ Forme clinique : atteinte viscérale (foie, poumon, rate)<sup>4</sup>

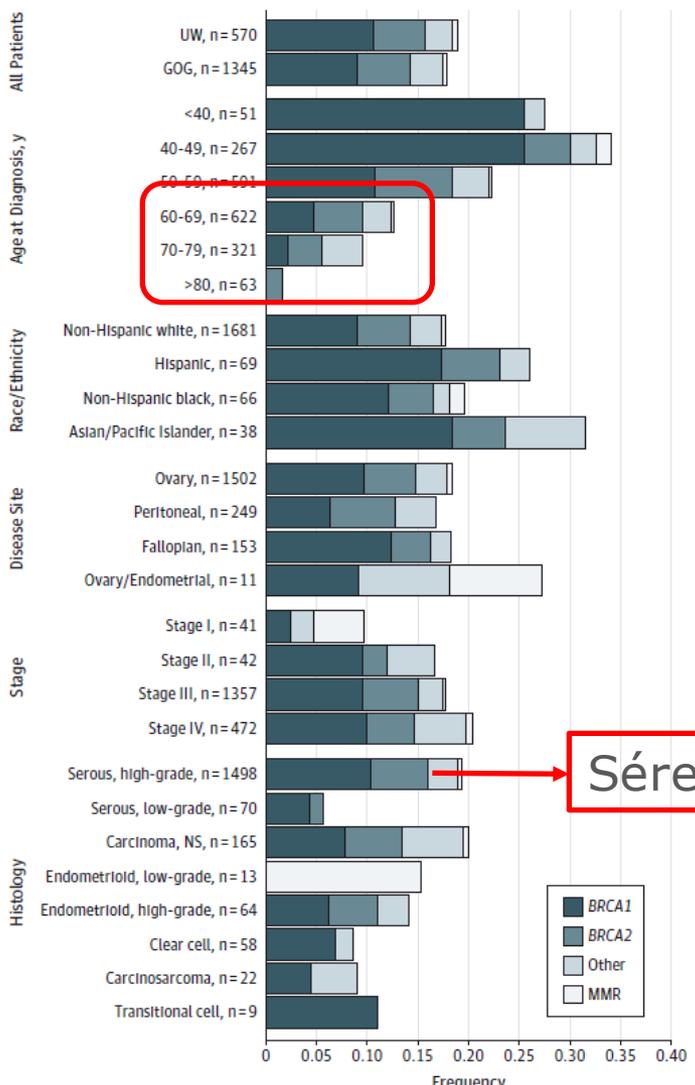
1. Alsop, J Clin Oncol 2012

2. Bolton, JAMA 2012

3. Yang, JAMA 2011

4. Gourley, JCO 2010

# Cancer de l'ovaire : données récentes de prédisposition génétique chez des patientes non sélectionnées



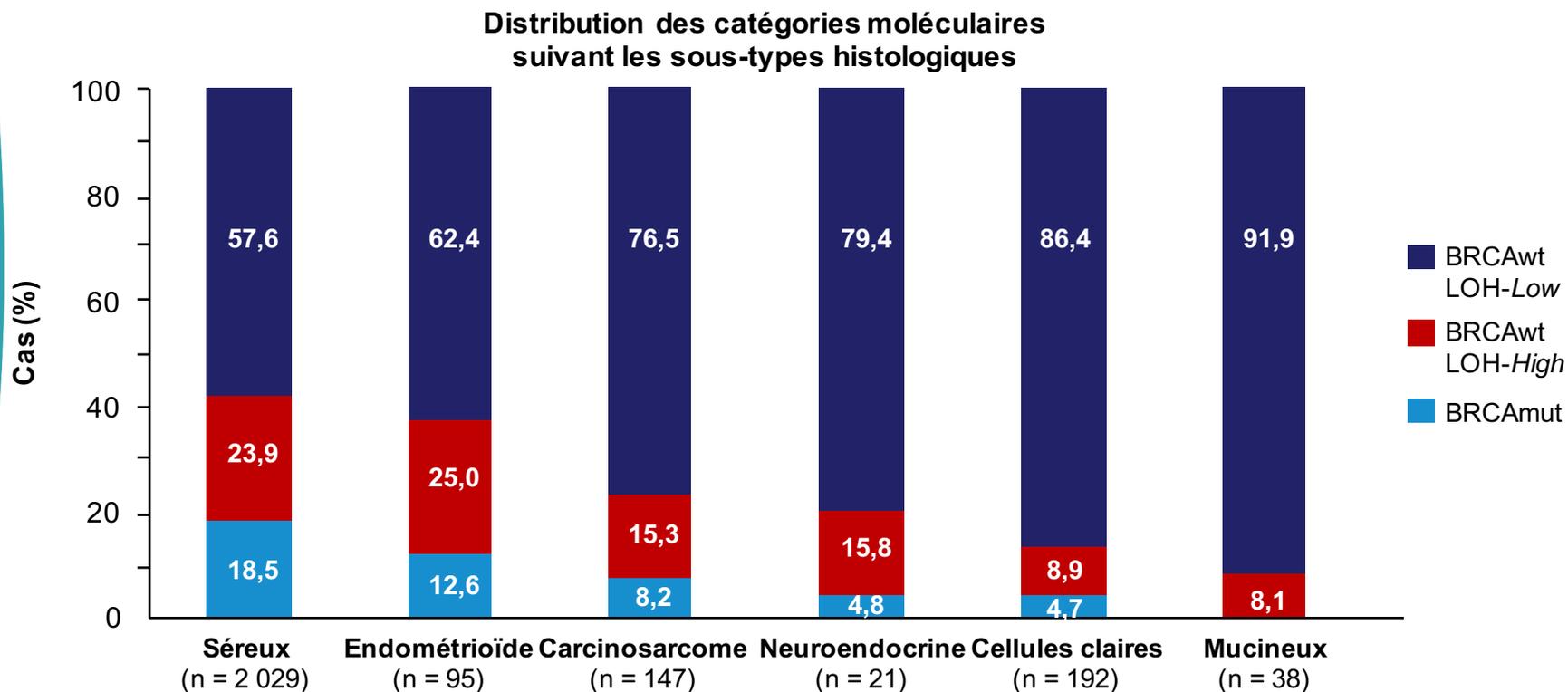
N=1915. Comparaison avec données en population globale (bases ESP, ExAC)

Fréquente même à un âge > 70 ans

➤ Mais plus rare si > 80 ans

Séreux de haut grade : BRCA : 16,1%

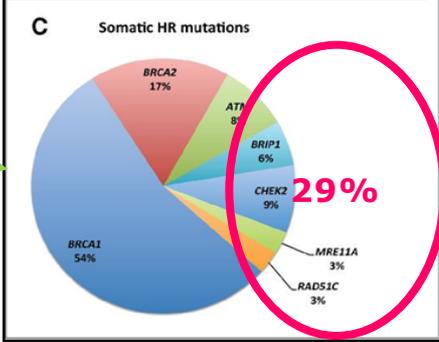
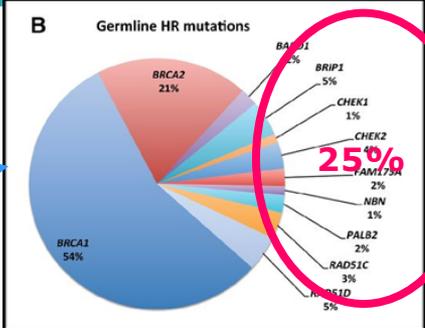
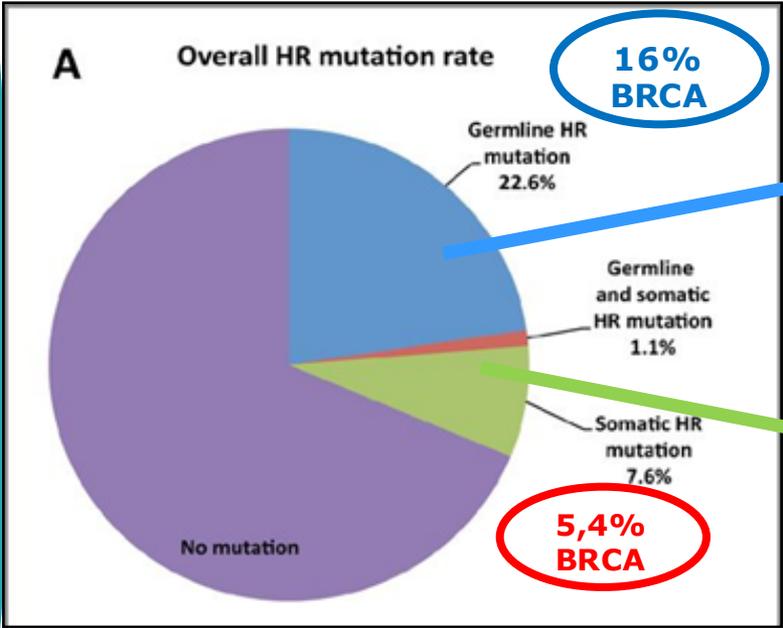
## Profil génomique + recherche de perte d'hétérozygotie (LOH) par le test FoundationOne® chez 4 114 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire



- Mutation BRCA et/ou perte d'hétérozygotie (LOH-High)
  - Plus fréquentes dans les adénocarcinomes séreux
  - Mais identifiées dans tous les sous-types histologiques

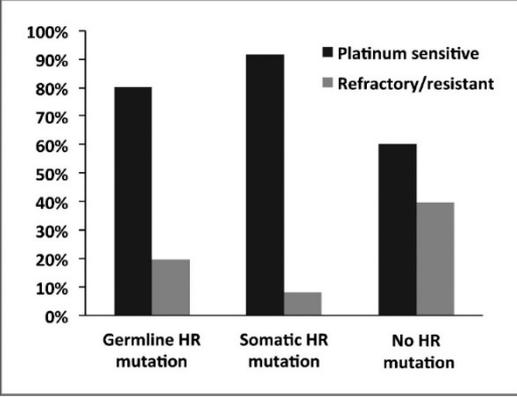
# Cancers de l'ovaire

Mutations : BRCA + autres partenaires HRD :  
constitutionnelles + tumorales (somatiques)



↳ **Mutations constitutionnelles (22%) > mutations somatique (8%)**

- ↳ Pas de différence en terme de sensibilité
  - ↳ aux sels de platine,
  - ↳ aux inhibiteurs de PARP (à priori)



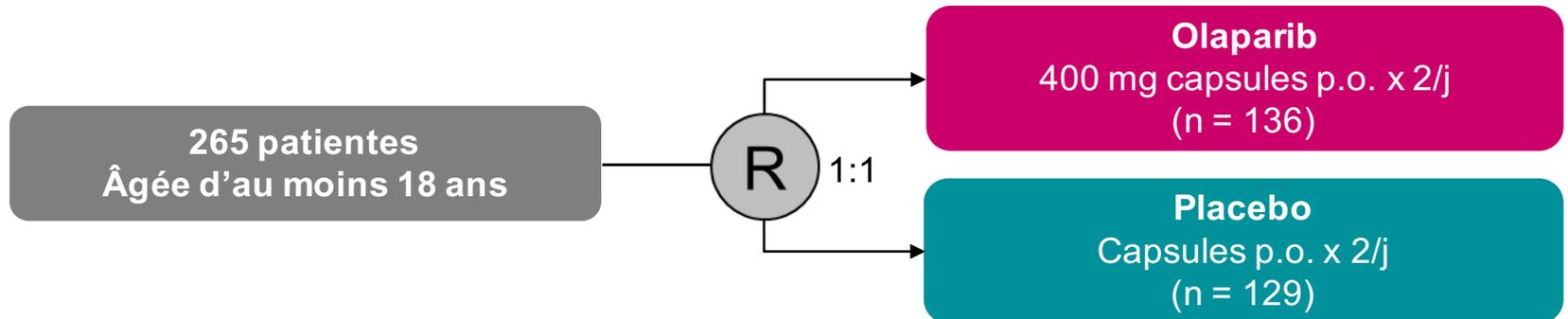
# **CANCERS DE L'OVAIRE ET MUTATIONS BRCA**

**INTÉRÊT THERANOSTIQUE  
RECHERCHE MUTATION BRCA  
POUR UN TT PAR PARPi**



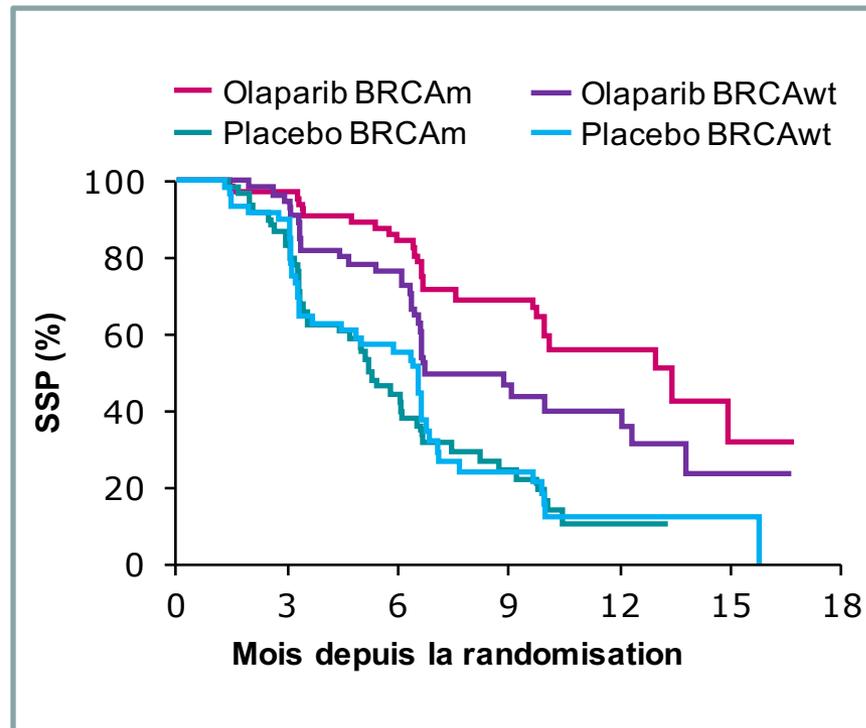
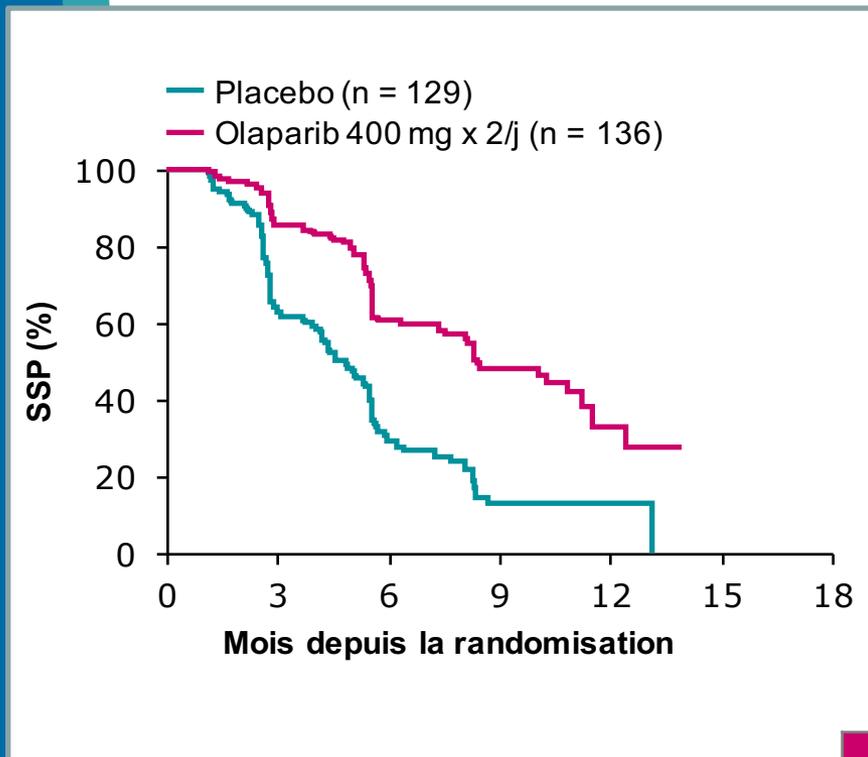
# ETUDE 19 : PHASE 2 OLAPARIB

## Étude 19 : phase II randomisée



- Patientes en rechute, sensibles aux sels de platine
- Critère principal : SSP
- Stratification préspecifiée
  - Durée entre la fin de la dernière chimiothérapie à base de platine et la progression tumorale (6-12 versus > 12 mois)
  - Chimiothérapie la plus récente (RC versus RP)
  - Patientes juives versus non juives (selon l'autodéclaration)
- Note : le statut mutationnel de BRCA1/2 était enregistré si disponible ou testé de manière rétrospective, mais n'était pas un facteur de stratification

# Étude 19 : phase II randomisée entretien par olaparib



**SSPm olaparib vs placebo : 8,4 mois vs 4,8 mois (HR=0,35; 95% CI 0.25-0.49; P<0.001)**

	BRCAm (n = 136)		BRCAwt (n = 118)	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
<b>EI/patients (%)</b>	26/74 (35,1)	46/62 (74,2)	32/57 (56,1)	44/61(72,1)
<b>SSP médiane (mois)</b>	11,2	4,3	5,6	5,5
	HR = 0,18 ; IC <sub>95</sub> : 0,11-0,31 p < 0,00001		HR = 0,53 ; IC <sub>95</sub> : 0,33-0,84 p = 0,007	

👉 Étude positive en termes de SSP (critère principal)

👉 **Activité chez les patientes non mutées BRCA**

# AMM olaparib (Lynparza)

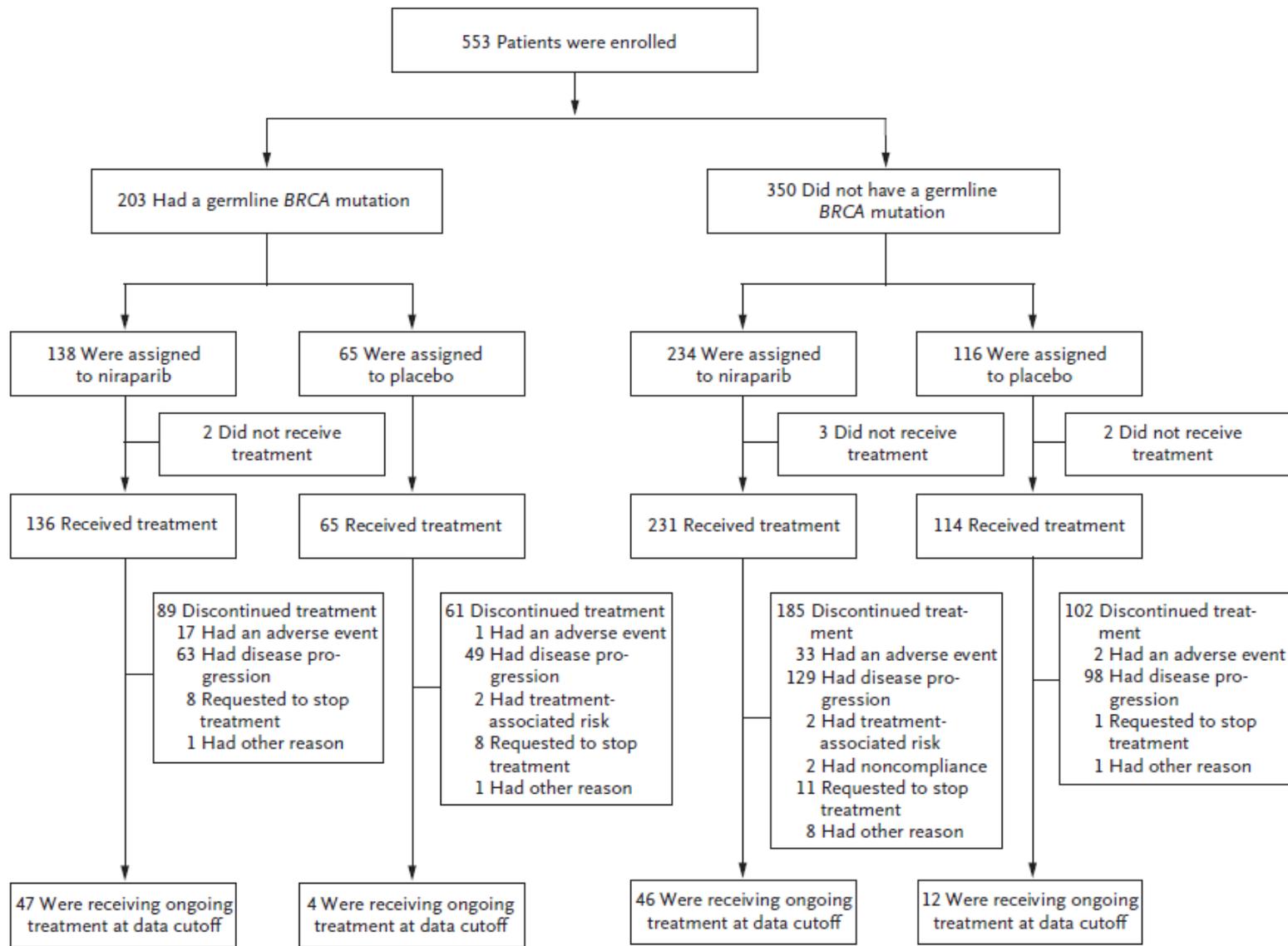
- **Cancer de l'ovaire, du péritoine ou des trompes de haut grade séreux**
  - + **Mutation délétère BRCA** : constitutionnelle ou somatique
  - + **Rechute sensible** : réponse (PR + CR) post CT à base de platine
  - **En entretien** après la chimiothérapie à base de platine
  
- **Nécessite connaissance statut BRCA constitutionnel et somatique**
  - Pour **toutes** les patientes dans cette situation
  - Si BRCAc+ : somatique inutile
  - Si BRCAc- : faire analyse somatique
  
- **Olaparib : 400 mg x 2 = 8 caps x 2 /24 h à prendre 1h avant ou 2h après un repas**
  - Tox: hémato, digestive, fatigue



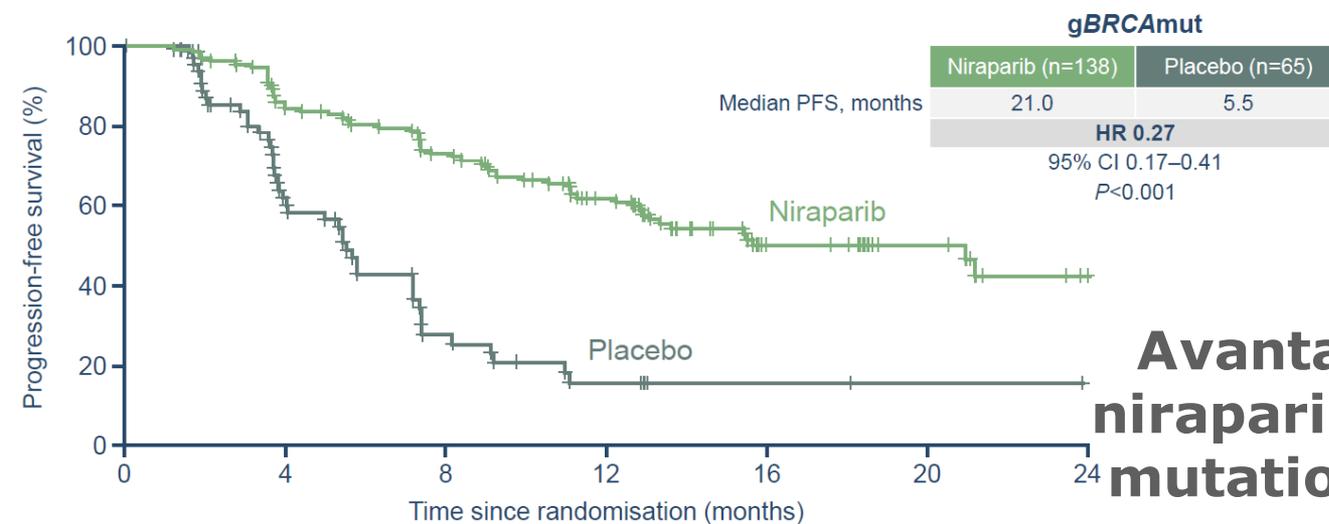
# ETUDE NOVA: PHASE 3 NIRAPARIB

# Étude NOVA/ENGOT-Ov16

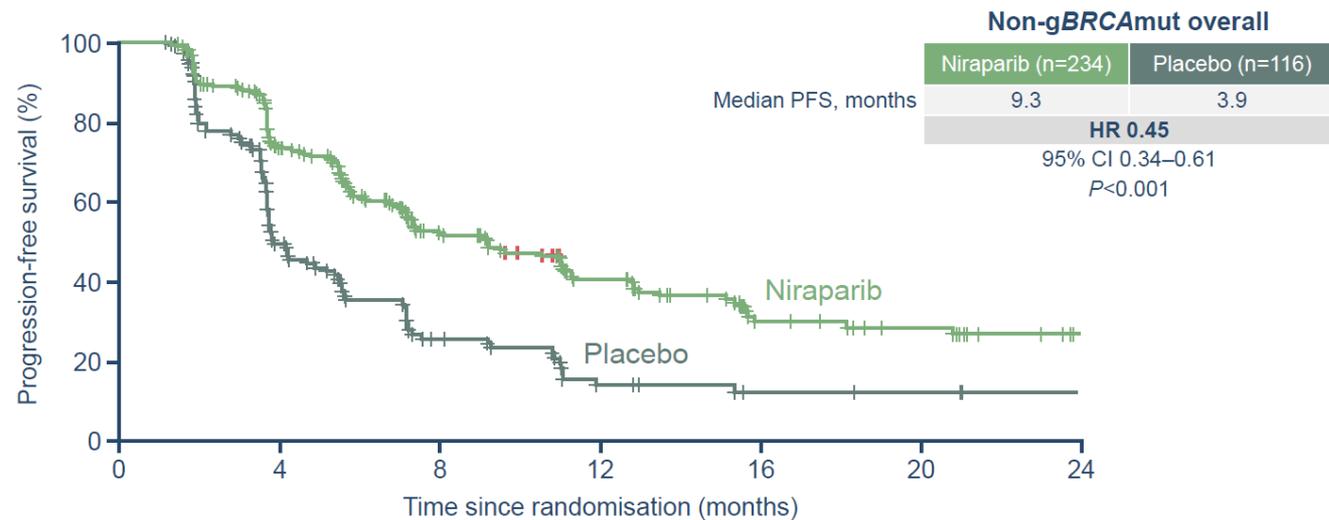
Mirza et al. *J Clin Oncol* 2016, 34:2535-2542



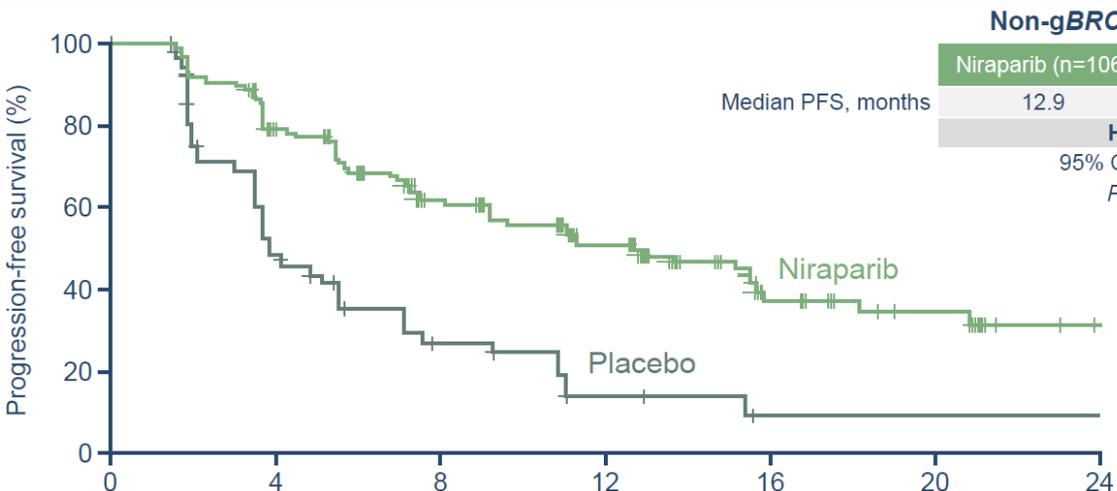
# ENGOT-OV16 / NOVA: PFS analyse principale



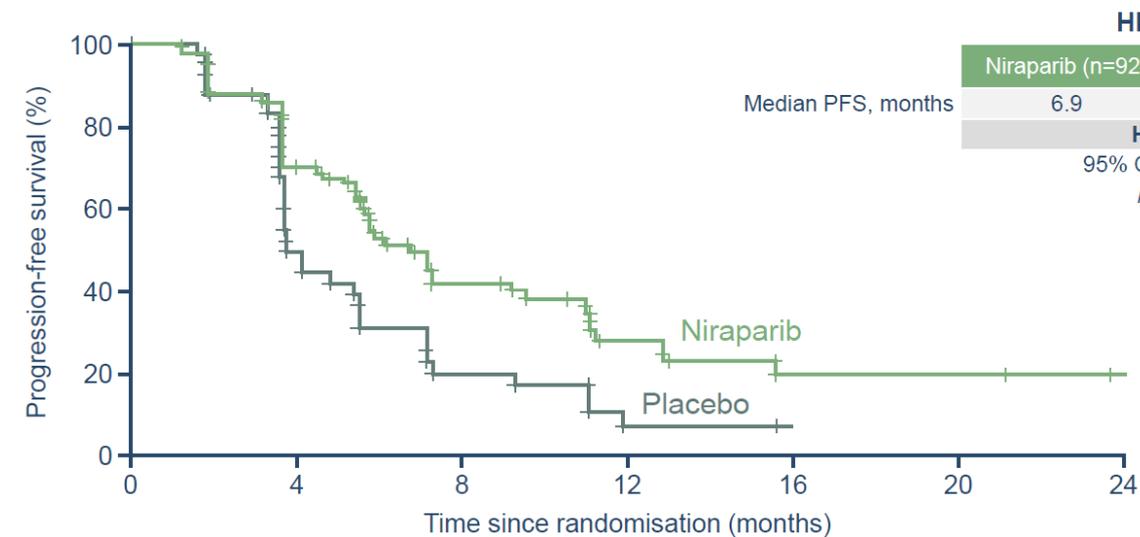
**Avantage significatif du niraparib quelle que soit la mutation germinale BRCA**



# ENGOT-OV16 / NOVA: PFS analyse exploratoire



**Bénéfice moins net chez ptes non mutées=BRCA facteur pronostique ?**



# AMM niraparib (Zejula) EMEA

- **Cancer de l'ovaire, du péritoine ou des trompes de haut grade séreux en Rechute platine sensible**
  - En réponse (PR + CR) post CT à base de platine
  - **En entretien** après la chimiothérapie à base de platine
- Dose : 300 mg / j, à prendre sans tenir compte des repas
- ATU en France : patientes non mutées BRCA
  - Impose de connaître le statut germlinal et somatique BRCA
- Dans le cadre de l'AMM : pas de nécessité de recherche BRCA pour la prescription ?

# Recherche gBRCAm: indispensable à une bonne prise en charge

## ↳ Intérêt familial (+++)

↳ Oncogénétique

## ↳ Intérêt individuel

↳ thérapeutique (+++)

↳ PARPi en rechute platine-sensible

↳ Olaparib : patientes mutées BRCA

↳ Niraparib : patientes mutées ou non BRCA

↳ PARPi en 1<sup>ère</sup> ligne ?

↳ SOLO1 : uniquement BRCAm

↳ PAOLA-1, PRIMA : toutes tumeurs

↳ Pronostic pathologie

# Problématique & difficultés pratiques de l'analyse BRCA

- Recherche BRCA dans un but théranostique complique la prise en charge pour l'oncologue
  
- Délais et accessibilité
  - consultation oncogénétique
  - tests BRCA
  
- Ne sera plus nécessaire à court/moyen terme pour le choix du traitement ?
  - Mais problématique 1<sup>ère</sup> ligne : patientes non sélectionnées par le filtre de la sensibilité au platine
  - Payeur perspective : SMR & ASMR pour la population non mutée BRCA ?
    - Si absence de prise en charge, test BRCA obligatoire pour prescrire un PARPi ?

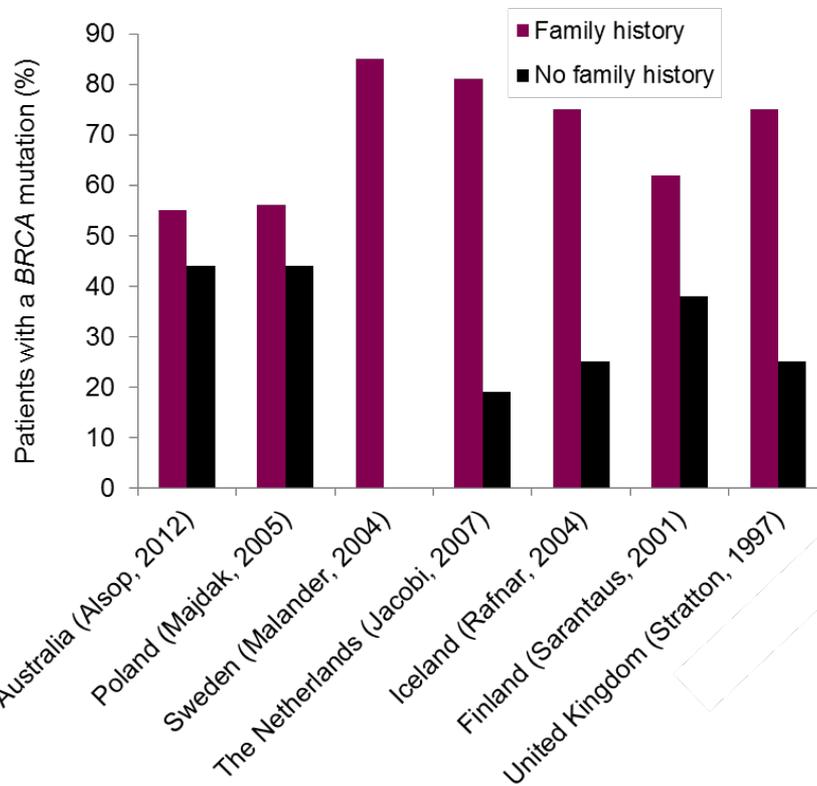
# RECHERCHE BRCA

**RECOMMANDATIONS INCA**

**INDICATIONS & CIRCUITS**

# Quelles sont les indications de consultation d'oncogénétique ?

## Patientes mutées BRCA et histoire familiale évocatrice



↳ Pas d'histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire

↳ **15 à 44%** des patientes mutées BRCA constitutionnelles

↳ Mutation BRCA

↳ Traitement ciblé disponible (olaparib)

➔ **Consultation oncogénétique:  
Toutes les patientes  
(sf mucineux) ?**

Alsop K, et al. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2654–2663.  
Majdak EJ, et al. *Eur J Cancer* 2005;41(1):143–150.  
Malandar S, et al. *Eur J Cancer* 2004;40(3):422–428.  
Jacobi CE, et al. *Genet Med* 2007;9(3):173–179.

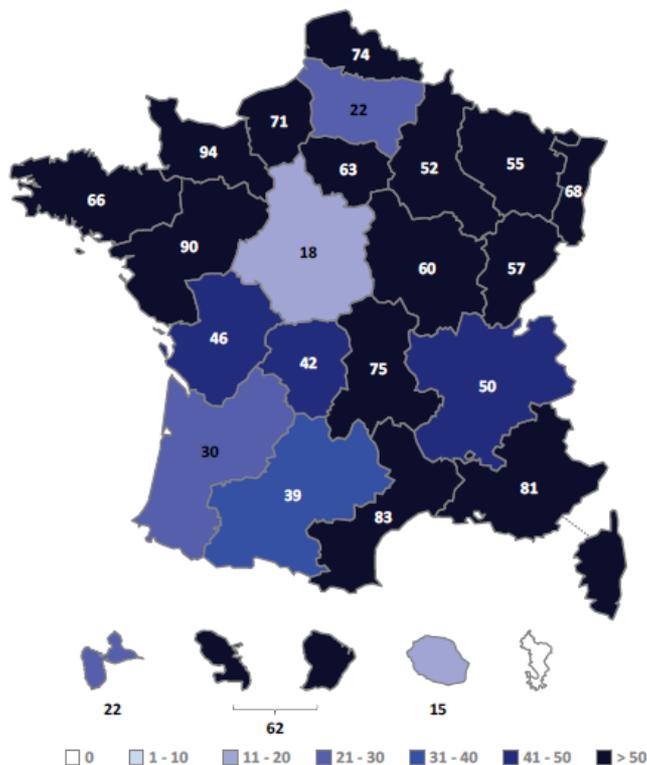
Rafnar T, et al. *Eur J Cancer* 2004;40(18):2788–2793.  
Sarantaus L, et al. *Eur J Hum Genet* 2001;9(6):424–430.  
Stratton JF, et al. *N Engl J Med* 1997;336(16):1125–1130.  
Yazici H, et al. *Hum Mutat* 2002;20(1):28–34.

# Recherche mutation BRCA intérêt familial (+++)

- Depuis 2008 en France : consultation d'oncogénétique **doit** être proposée **pour toutes les patientes**
  - cancer de l'ovaire isolé < 70 ans
  - cancer de l'ovaire > 70 ans + antécédent familial de cancer du sein ou de l'ovaire chez un apparenté au premier degré.
- Enjeu principal : **identification d'un risque familial**
  - proposer aux apparentés un test de dépistage de prédisposition génétique
  - prise en charge préventive

# Accès à un test BRCA constitutionnel via la consultation d'oncogénétique

[ FIGURE 10 ] ► 2014 • Consultations d'oncogénétique • Régions • Syndrome seins-ovaires  
 ► Répartition régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants ◀



## ► Circuit « normal »

- Consultation : 14 semaines
- Laboratoire : 24 semaines

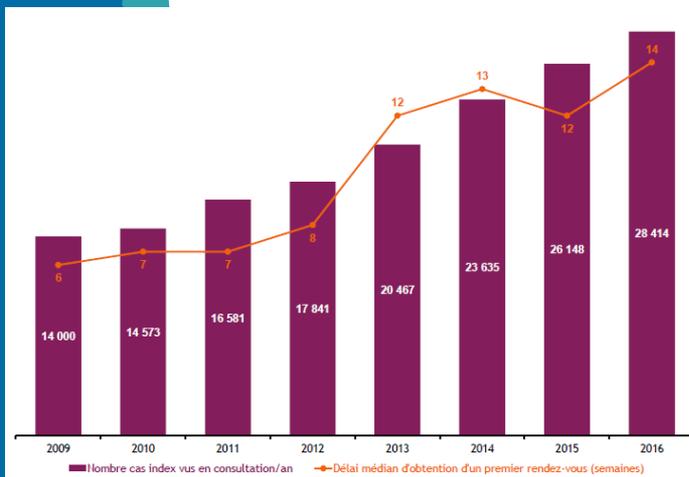
## ► Circuit rapide mis en place lorsque problématique thérapeutique

- Consultation : 10 jours
  - Laboratoire : 46 jours
- Durée minimale de 8 semaines

## ► NB: Test via Myriads Genetics

- 2-3 semaines

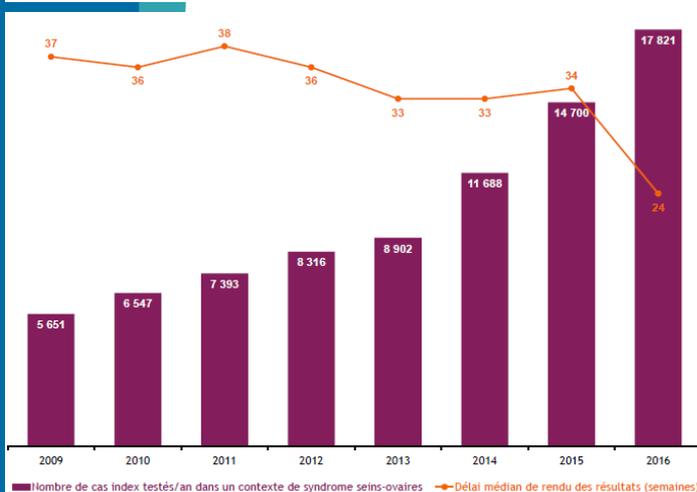
# Consultation d'oncogénétique : problématique actuelle



## ➤ Rapport INCA (décembre 2017) :

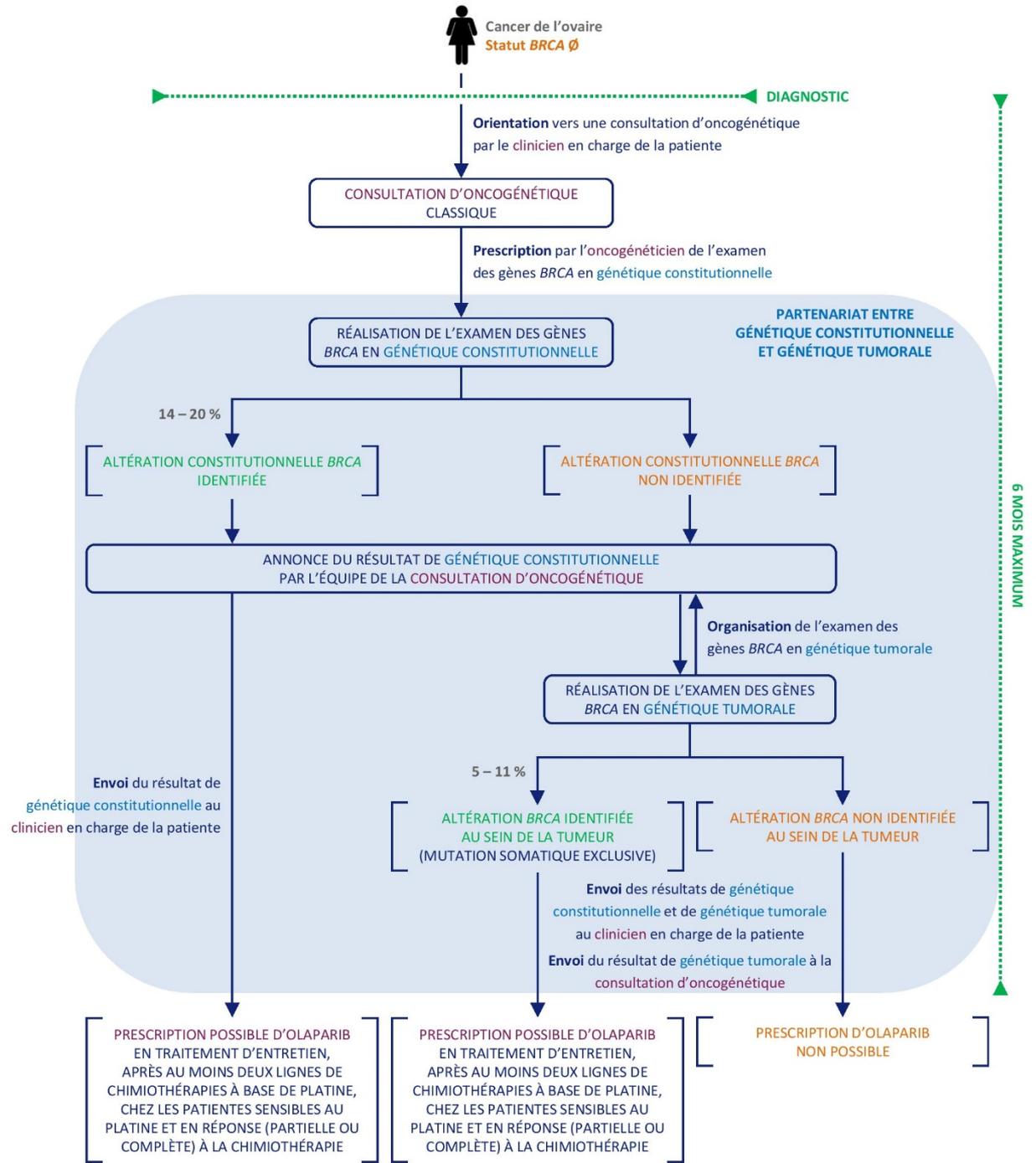
### ➤ Consultation oncogénétique en 2016

- Syndrome sein ovaire : 2/3 des consultations
- Des délais qui s'allongent...



## ➤ Laboratoires oncogénétique

- **Des délais qui se raccourcissent mais restent élevés (24 semaines)**
- Implémentation NGS : réduction significative du délai (8-20 semaines)



Cancer de l'ovaire  
Statut BRCA Ø

Au plus tôt 6 mois après la fin de la 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie

RECHUTE

Orientation vers une consultation d'oncogénétique par le clinicien en charge de la patiente

CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE À VISÉE THÉRANOSTIQUE

Prescription par l'oncogénéticien de l'examen des gènes BRCA

RÉALISATION DE L'EXAMEN DES GÈNES BRCA EN GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE

RÉALISATION DE L'EXAMEN DES GÈNES BRCA EN GÉNÉTIQUE TUMORALE

14 – 20 %

5 – 11 %

ALTÉRATION CONSTITUTIONNELLE BRCA IDENTIFIÉE  
ALTÉRATION BRCA IDENTIFIÉE AU SEIN DE LA TUMEUR

ALTÉRATION CONSTITUTIONNELLE BRCA NON IDENTIFIÉE  
ALTÉRATION BRCA IDENTIFIÉE AU SEIN DE LA TUMEUR (MUTATION SOMATIQUE EXCLUSIVE)

ALTÉRATION CONSTITUTIONNELLE BRCA NON IDENTIFIÉE  
ALTÉRATION BRCA NON IDENTIFIÉE AU SEIN DE LA TUMEUR

ANNONCE DU RÉSULTAT DE GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE PAR L'ÉQUIPE DE LA CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE

PARTENARIAT ENTRE GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE ET GÉNÉTIQUE TUMORALE

Envoi des résultats de génétique constitutionnelle et de génétique tumorale au clinicien en charge de la patiente

PRESCRIPTION POSSIBLE D'OLAPARIB EN TRAITEMENT D'ENTRETIEN, APRÈS AU MOINS DEUX LIGNES DE CHIMIOTHÉRAPIES À BASE DE PLATINE, CHEZ LES PATIENTES SENSIBLES AU PLATINE ET EN RÉPONSE (PARTIELLE OU COMPLÈTE) À LA CHIMIOTHÉRAPIE

PRESCRIPTION POSSIBLE D'OLAPARIB EN TRAITEMENT D'ENTRETIEN, APRÈS AU MOINS DEUX LIGNES DE CHIMIOTHÉRAPIES À BASE DE PLATINE, CHEZ LES PATIENTES SENSIBLES AU PLATINE ET EN RÉPONSE (PARTIELLE OU COMPLÈTE) À LA CHIMIOTHÉRAPIE

PRESCRIPTION D'OLAPARIB NON POSSIBLE

2 MOIS MAXIMUM

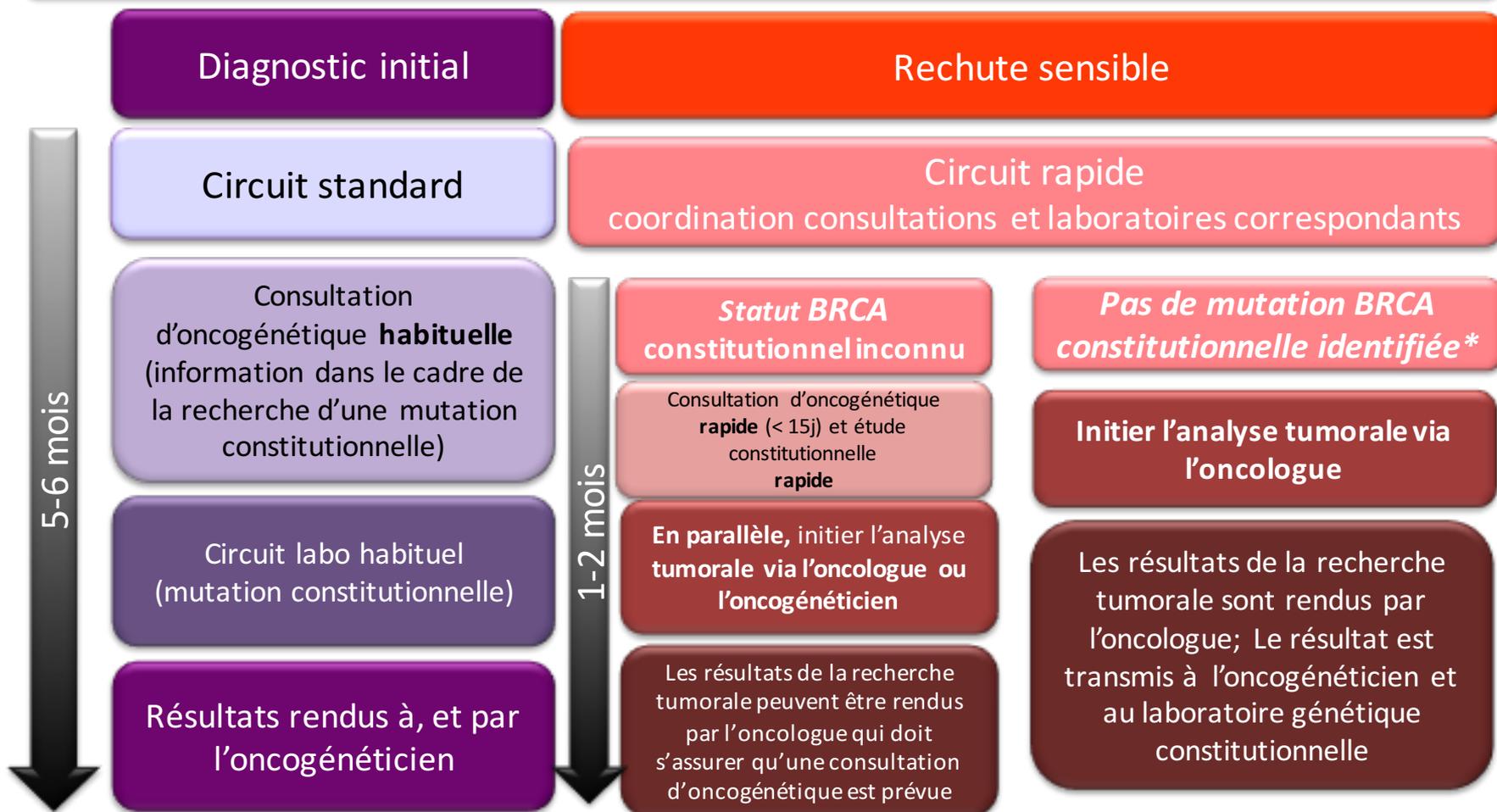


# Circuit de prescription et de rendu des résultats des tests BRCA dans le cadre de l'AMM Olaparib

## Accord d'experts avec le Groupe Génétique et Cancer

Cancers du sein  
Cancers de l'ovaire  
Soins de s

### Cancer de l'ovaire (haut grade)

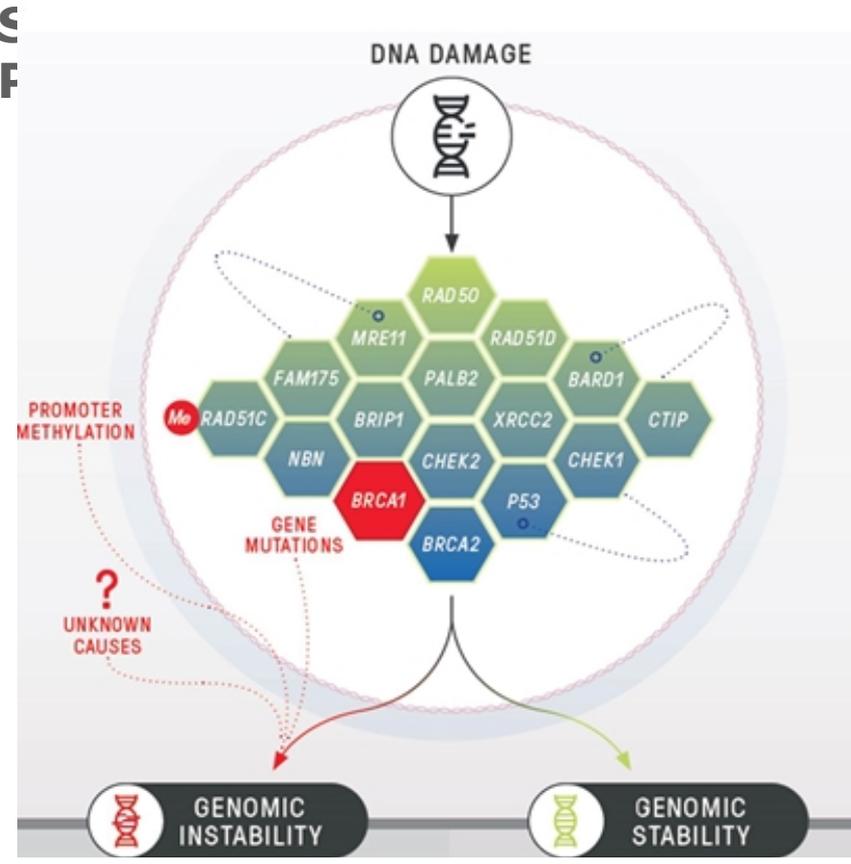
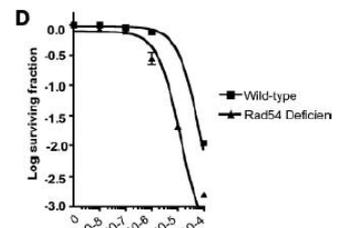
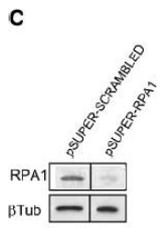
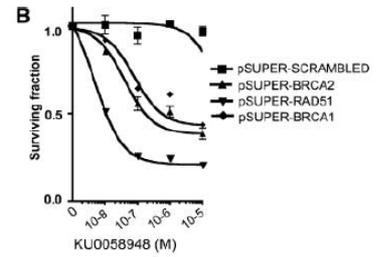
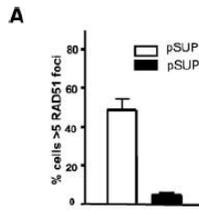
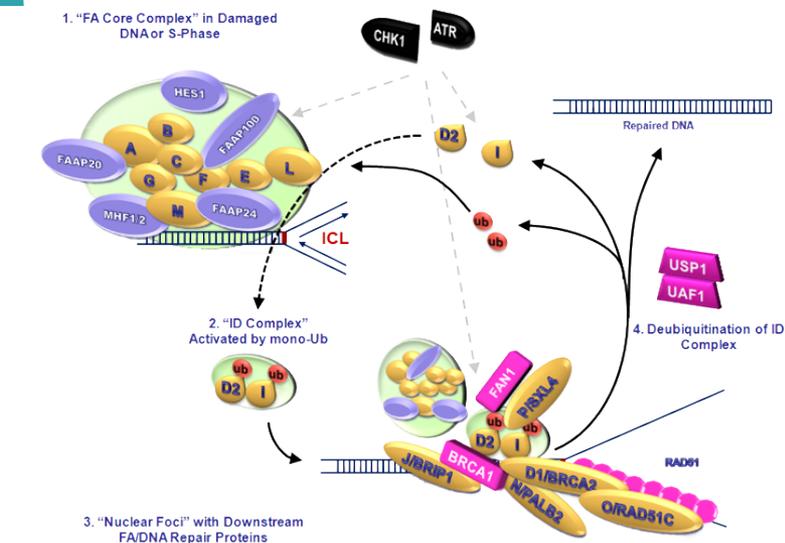


\*pas d'indication à réaliser une recherche tumorale en cas de mutation constitutionnelle connue de BRCA. Si analyse ancienne, reconsidérer en parallèle une nouvelle analyse constitutionnelle

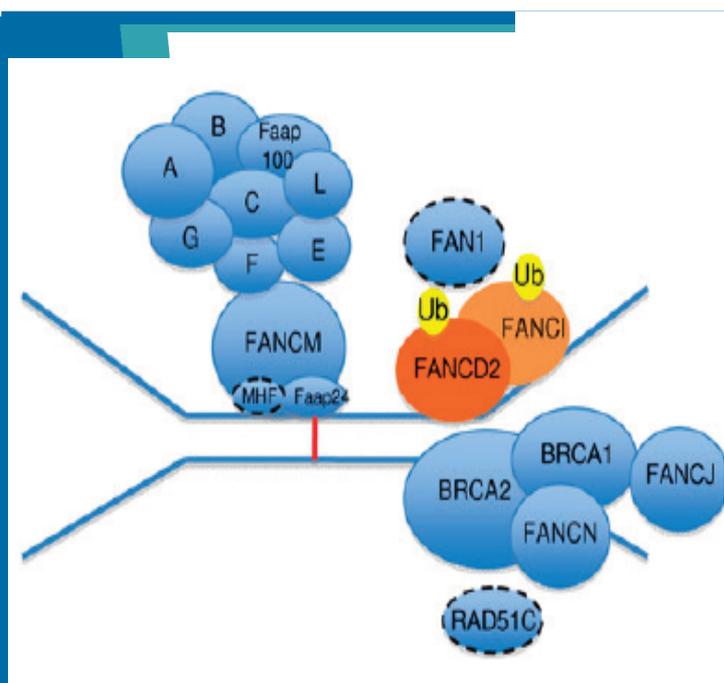
# Perspectives : circuits tests BRCA

- Débuter la recherche BRCA par un test tumoral ?
  - Optimisation du circuit, des ressources médicales & techniques
  - Augmenter le nombre de patientes testées et l'accès à l'oncogénétique
  - Correspond au modèle de biomarqueurs prédictifs utilisés en oncologie
    - Futur : analyse moléculaire génétique systématique tumorale
  
- Identification au-delà de BRCA par un test tumoral des patientes à haute probabilité de réponse aux PARPi ?
  - Faire entrer le cancer de l'ovaire dans l'ère de la médecine personnalisée
  - Modèles pour autres tumeurs (sein, prostate, ...)

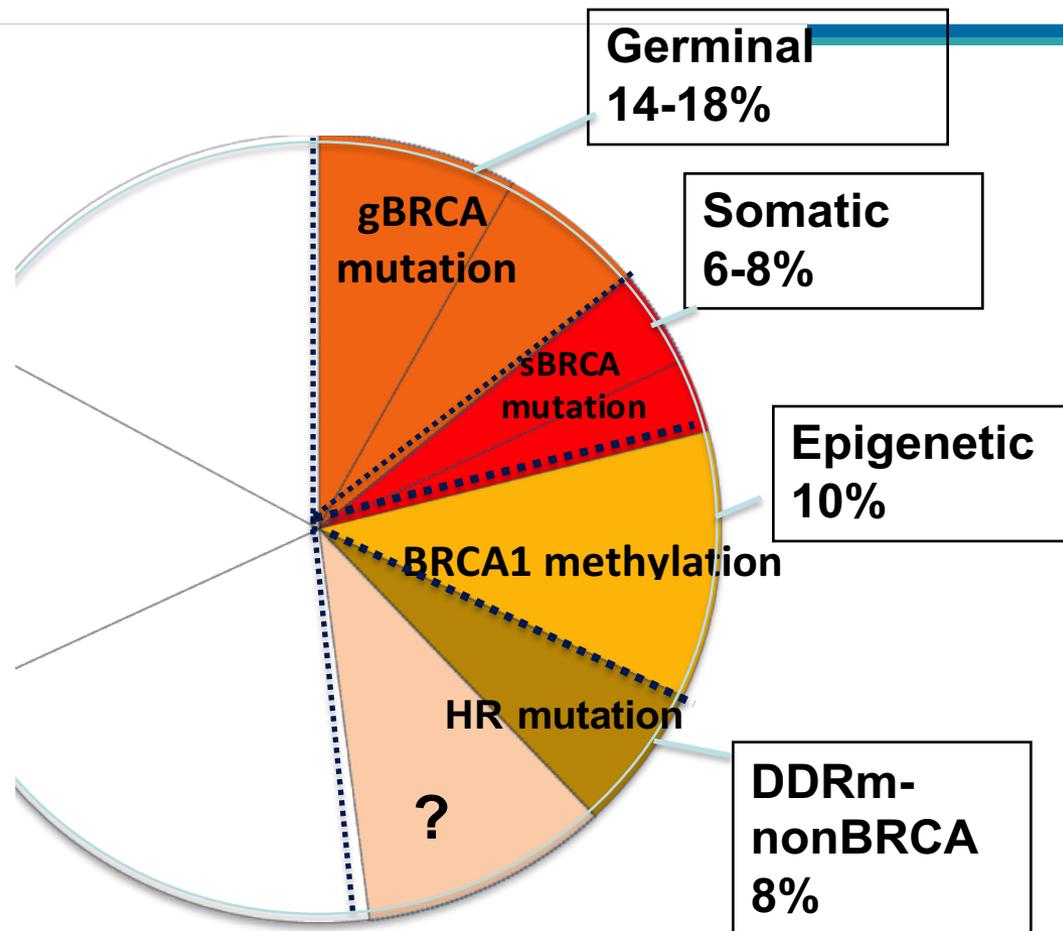
# Sensibilité aux PARPi / déficience gènes HR « HRness »



# BRCA and Homologous Recombination Deficiency in High Grade Serous OC



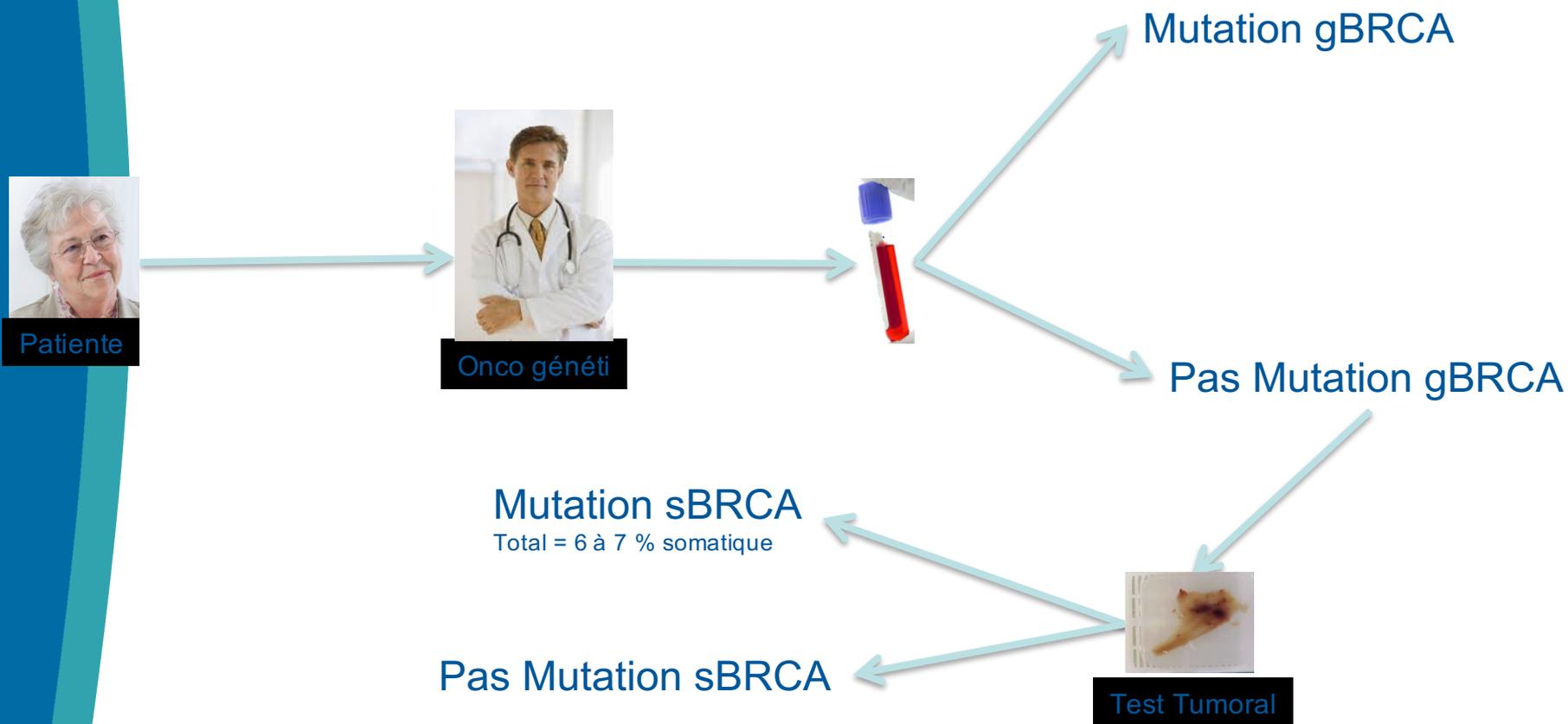
Homologous recombination pathway



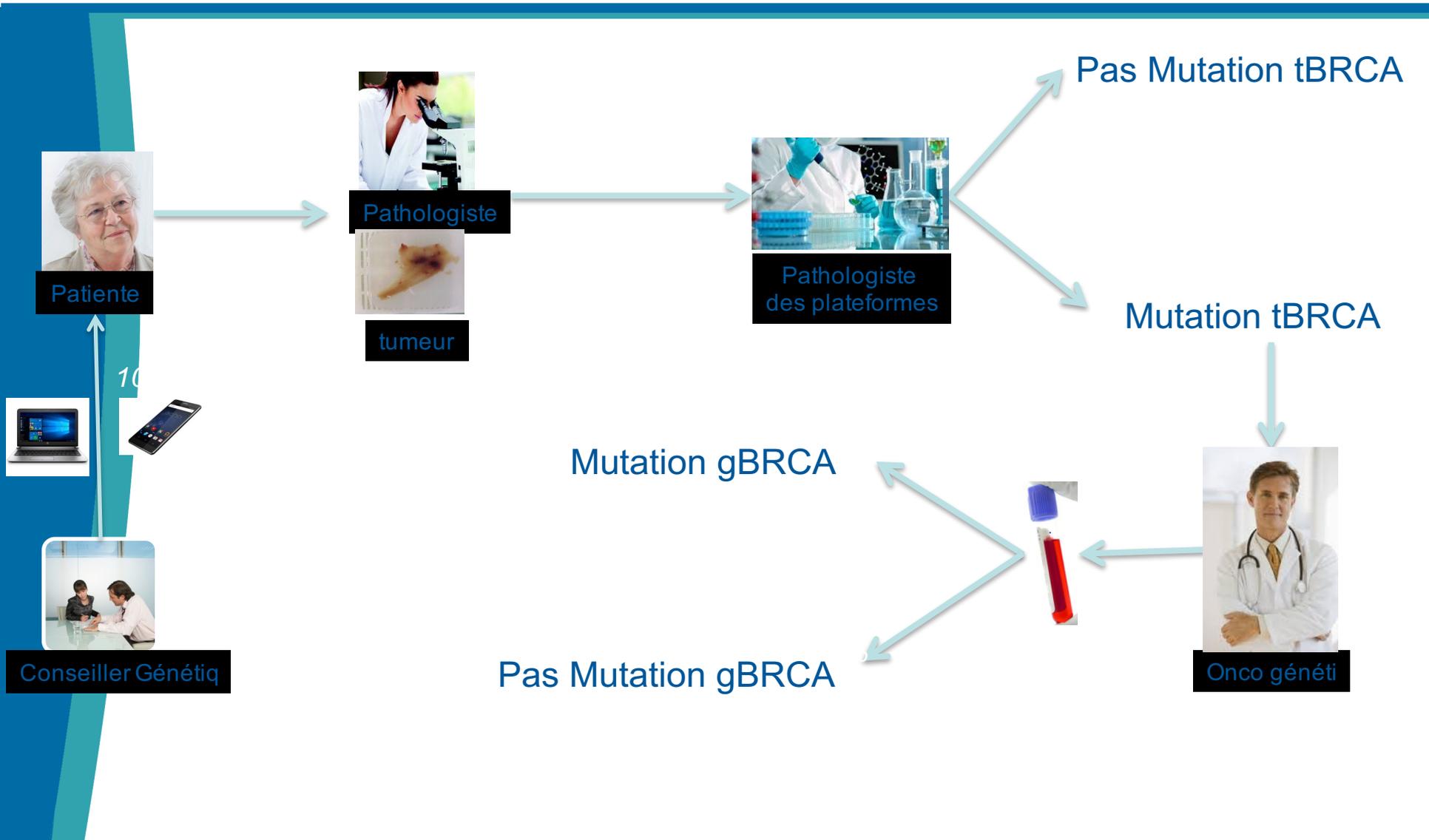
HGSC: high-grade serous ovarian cancer;

TCGA Consortium. Nature 2011; Turner, et al. Nat Rev Cancer 2004; Patch, et al, Nature 2015

# Circuit actuel d'oncogénétique



# Circuit d'oncogénétique Proposé dans GREAT



# Test germinale vs somatique initial modèle GREAT

Activité / % de pt	ACTUELLEMENT	DANS GREAT
test BRCA sanguin	100%	20%
test BRCA tumoral	85%	100%
VISITE ONCOGENETICIEN	100%	20%
<b>contact*</b> avec un conseiller en génétique <i>*tel/ skype/ visite</i>	—	100%

## ↳ En débutant par le test somatique

- ↘ de 80% le nb de consultation chez l'oncogénéticien
- ↘ d'1/3 le nb de test BRCA
- Mettre en place des contacts : patientes vs Conseiller en génétique

# Conclusions : recherche mutation BRCA & cancers de l'ovaire

## ↳ Recherche BRCA

- ↳ Obligatoire pour l'enjeu familial
- ↳ Utile pour sélectionner le traitement mais non indispensable ?

## ↳ Avenir : test tumoral avant test germinal ?

- ↳ Faisable, fiable
- ↳ Avantage médico-économique
- ↳ Consommation moindre ressources médicales limitées (oncogénétique)
- ↳ Evolutivité et élargissement possible en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques
- ↳ Ouvre la voie à la médecine de précision
  - ↳ Collecte ADN tumoral permet de rechercher d'autres marqueurs



# Remerciements



## ↳ Oncologues

- ↳ Claudia Lefeuvre
- ↳ Christophe Perrin
- ↳ Fanny le Du
- ↳ Laurence Crouzet

## ↳ Oncologues

- ↳ Florence Joly
- ↳ Oncogénétique (Laboratoire)
  - ↳ Dominique Vaur

## ↳ Projet GREAT

- ↳ Eric Pujade-Lauraine
- ↳ Etienne Rouleaux
- ↳ Bernard Asselain

## ↳ Oncogénéticiens

- ↳ Louise Crivelli
- ↳ Philippe Denizeau