

Atelier

Recommandations pour analyse et
interpréter les marqueurs du Déficit
de Recombinaison Homologue

Céline Garrec, William Jacot, Isabelle Soubeyran

Avec le soutien du



Groupe Français de
Cytogénomique Oncologique

Céline Garrec : AstraZeneca

William Jacot : Astra Zeneca, Roche, Eisai, Pfizer, Lilly

Isabelle Soubeyran : AstraZeneca, MSD, Pfizer, Roche, ThermoFisher

Outils d'analyse de l'HRD

Mme L., 58 ans, vient d'être diagnostiquée atteinte d'un adénocarcinome séreux de haut grade de l'ovaire, est actuellement en cours de chimiothérapie basée sur un sel de platine pour récurrence (carcinose péritonéale) de son cancer.

Après consultation d'oncogénétique, une demande de recherche urgente de mutation BRCA1/2 vous est adressée.

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- Au diagnostic de cancer de l'ovaire, l'étude complète des gènes BRCA1 et BRCA2 au niveau constitutionnel est réalisée dans un premier temps.
En l'absence d'anomalie identifiée, l'étude BRCA1 et BRCA2 au niveau tumoral est réalisée (délai de 6 mois en tout)
- En cas de rechute et de statut BRCA non connu, les études au niveau constitutionnel et tumoral sont réalisées en parallèle, dans un délai de 2 mois maximum.

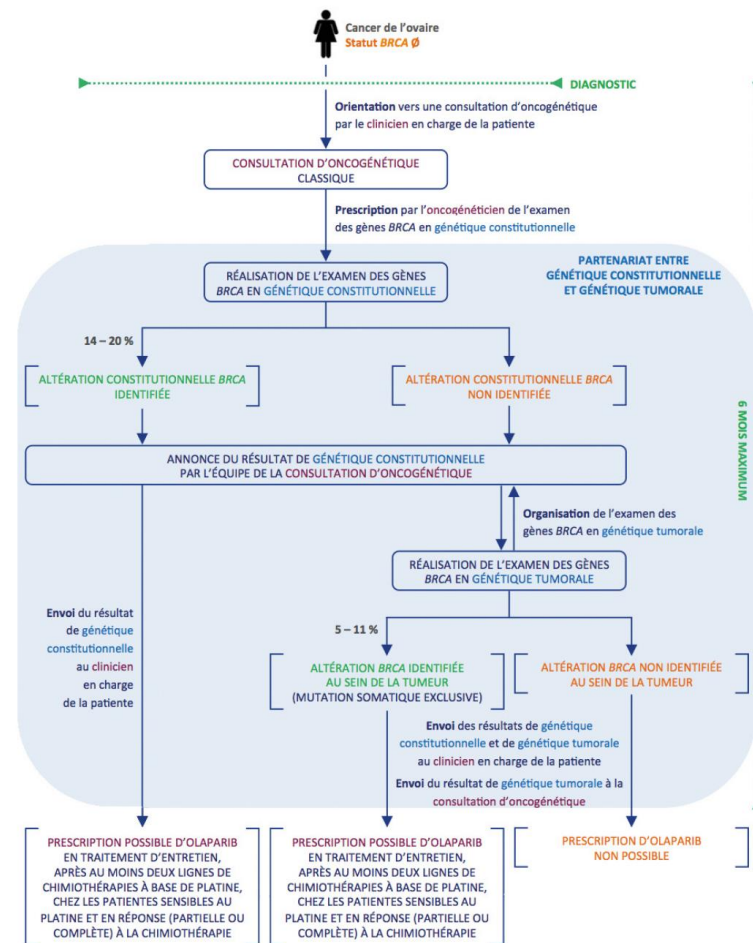
ACCORD DE L'ATELIER

Outils d'analyse de l'HRD

Recommandations INCa 2017 :

Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique, collection Outils pour la Pratique, INCa, janvier 2017.

AU MOMENT DU DIAGNOSTIC : PARCOURS STANDARD EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DE L'OVAIRE ET DONT LE STATUT *BRCA* N'EST PAS CONNU (CONSTITUTIONNEL ET TUMORAL)



Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

Concernant l'analyse à partir de bloc tumoral inclus en paraffine :

- L'analyse doit être réalisée sur prélèvement avant chimiothérapie de préférence.

ACCORD DE L'ATELIER

AFFIRMATION

- Un seuil de cellularité tumorale minimal défini par le laboratoire selon la sensibilité de sa technique, est exigé.
Sous ce seuil, l'analyse n'est pas réalisée.
- Un bloc tumoral trop ancien peut être refusé.

ACCORD DE L'ATELIER

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

Concernant l'analyse NGS à partir de bloc tumoral inclus en paraffine :

- Toutes les méthodes NGS existantes (capture, amplicon) sont équivalentes en termes de seuil de détection des mutations ponctuelle de BRCA1 et 2, de couverture, de possibilité d'analyse de grands réarrangements...

ACCORD DE L'ATELIER

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

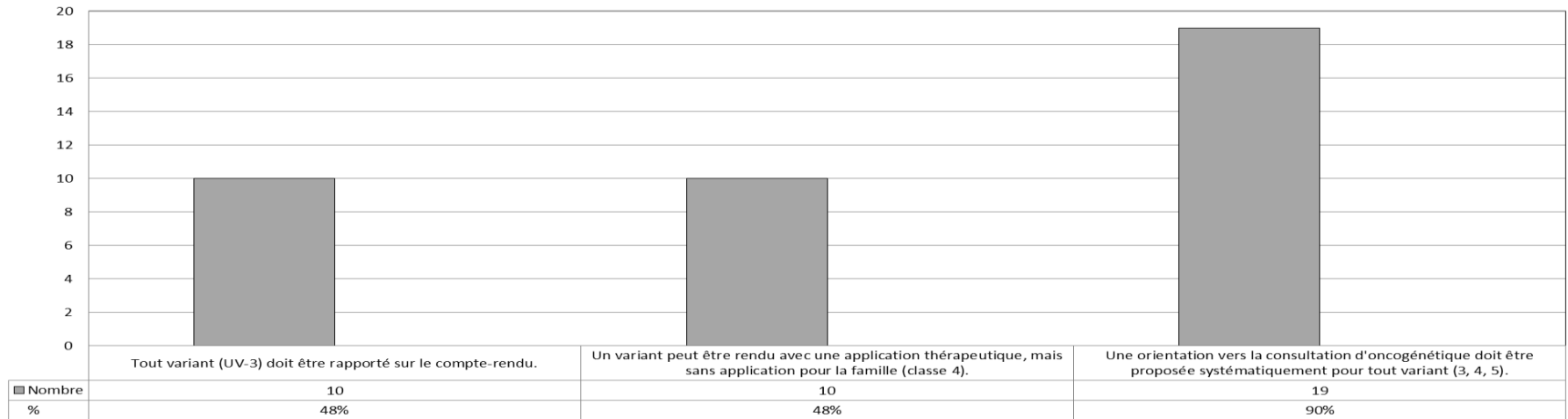
- Les variants de signification inconnue (classe 3) doivent être rapportés sur le CR.
- Un variant peut être rendu avec une application thérapeutique, mais sans application pour la famille (classe 4).

ACCORD DE L'ATELIER

Outils d'analyse de l'HRD

GENETISS:

Attitude sur le rendu des variants en fonction des classes (n=21)



Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

ACCORD DE L'ATELIER

Concernant le compte-rendu (CR) de résultat d'analyse moléculaire des gènes BRCA1 et BRCA2 :

- Doivent figurer dans le compte-rendu :
 - L'absence de recherche de grands réarrangements / la recherche de mutation ponctuelle exclusive

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- Doivent figurer dans le compte-rendu :
 - Le pourcentage de couverture et la profondeur minimale exigée
 - Le seuil de détection des mutations

ACCORD DE L'ATELIER

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- Quel que soit le résultat de l'étude moléculaire, le CR doit comporter une interprétation du résultat.
- Cette interprétation ne peut pas être trop « directive » (ex: « ce patient/cette tumeur » peut être traité...) ni comporter de nom précis de molécule (ex : Olaparib).

ACCORD DE L'ATELIER

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

ACCORD DE L'ATELIER

Liens avec la génétique constitutionnelle

- en cas de résultat négatif :
Le CR rappelle la nécessité d'une étude complète des gènes BRCA1 et BRCA2 dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique si elle n'a pas été faite.
- en cas de mutation délétère :
Le CR rappelle la nécessité de recherche de la mutation au niveau constitutionnel dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique.

Outils d'analyse de l'HRD

GENETISS:

Résultat « sauvage » au niveau tumoral

- 13/19 : maintien d'une consultation d'oncogénétique / recherche de mutation constitutionnelle
 - Commentaires : à cause des grands réarrangements ou en fonction de l'histoire familiale
- 2/19 : pas de recherche de mutation constitutionnelle
 - 1 : maintien quand même de la consultation
- 1 cas où la recherche somatique est faite après la recherche constitutionnelle

Outils d'analyse de l'HRD

GENETISS:

Résultat « muté » au niveau tumoral

- 13/19 Déclenchement d'un nouveau test génétique sur l'ADN constitutionnel
- 16/19 Maintien de la consultation d'oncogénétique si statut inconnu
- Commentaires : analyse constitutionnelle en parallèle

Outils d'analyse de l'HRD

Suite à votre analyse, il n'est pas identifié de mutation constitutionnelle ni tumorales dans les gènes BRCA1 et BRCA2.

Cherchez-vous d'autres anomalies de la recombinaison homologue chez cette patiente, et si oui, la ou lesquelles ?

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- Seules les mutations ponctuelles des gènes BRCA1 et BRCA2 sont à rechercher actuellement au niveau tumoral dans le cadre de l'indication d'un anti-PARP.
- En dehors des essais cliniques, il n'est pas recommandé actuellement de tester un panel HRD.

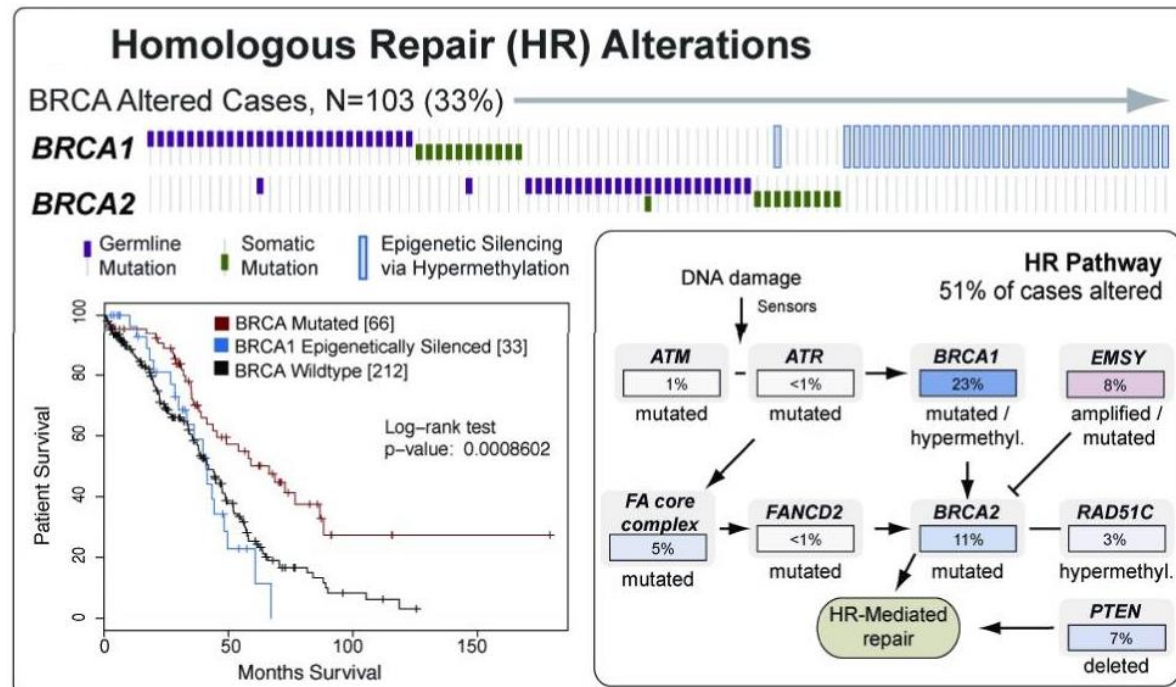
ACCORD DE L'ATELIER

Outils d'analyse de l'HRD

Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma

The Cancer Genome Atlas Research Network

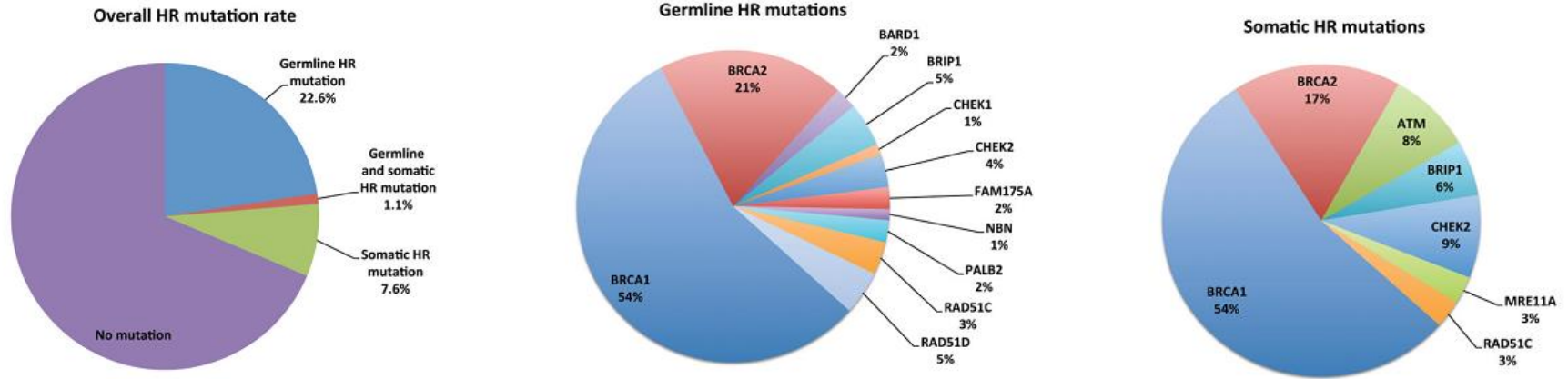
Nature. ; 474(7353): 609–615.



Study	Included histologic subtypes	Findings
TCGA [7]	High grade serous ovarian cancer (316)	Germline mutations (N = 316) BRCA1 – 9% BRCA2 – 8% Somatic mutations (N = 216) BRCA1/2–3% EMSY – 8% PTEN – 7% RAD51C – 3% ATM/ATR – 2% Fanconi anemia genes – 5%

Frey and Pothuri *Gynecologic Oncology Research and Practice* (2017) 4:4
DOI 10.1186/s40661-017-0039-8

Outils d'analyse de l'HRD



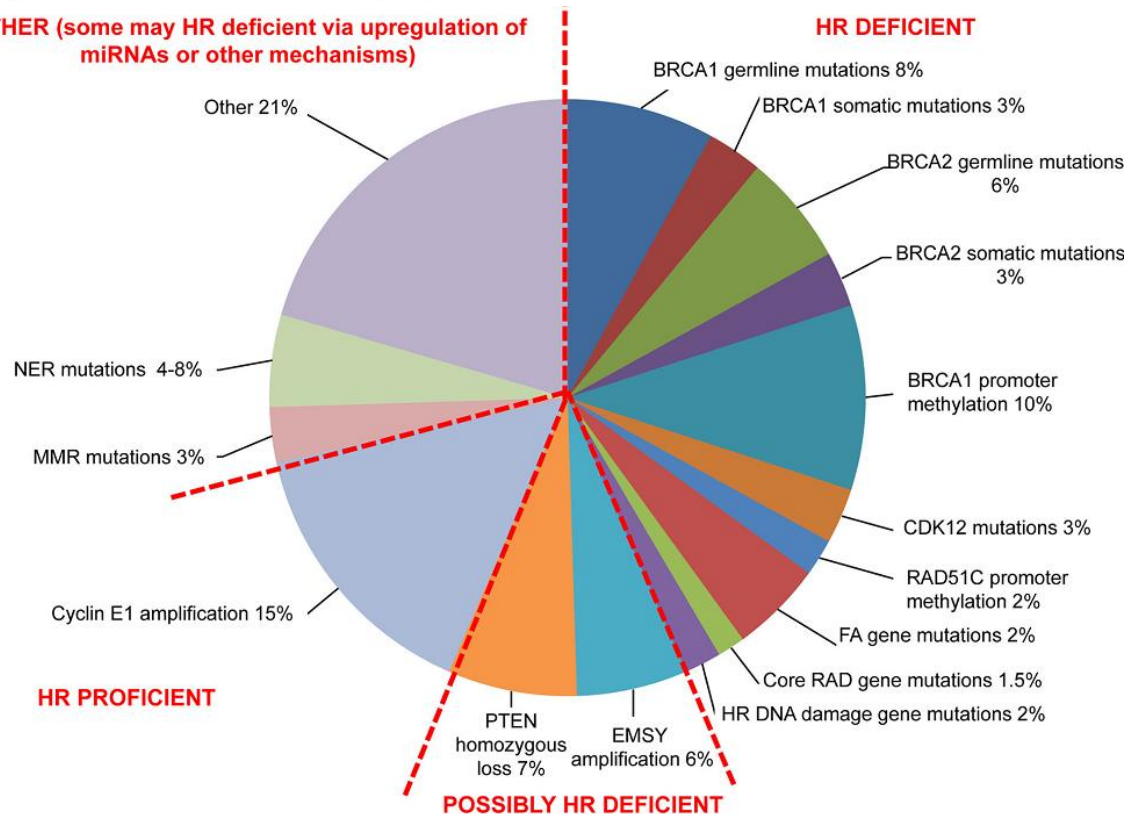
Germline and Somatic Mutations in Homologous Recombination Genes Predict Platinum Response and Survival in Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Carcinomas

Kathryn P. Pennington¹, Tom Walsh², Maria I. Harrell¹, Ming K. Lee², Christopher C. Pennil¹, Mara H. Rendi³, Anne Thornton², Barbara M. Norquist¹, Silvia Casadei², Alexander S. Nord², Kathy J. Agnew¹, Colin C. Pritchard⁴, Sheena Scroggins⁴, Rochelle L. Garcia³, Mary-Claire King², and Elizabeth M. Swisher^{1,2}

Outils d'analyse de l'HRD

Approximately 50% of high grade serous EOC have alterations in HR repair genes

OTHER (some may HR deficient via upregulation of miRNAs or other mechanisms)



⇒ De multiples anomalies peuvent conduire à un profil tumoral HRD

alternative: « Genomic scar » ou signature moléculaire d'altération de la recombinaison homologue sur la tumeur

Cancer Discov. 2015 November ; 5(11): 1137–1154. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0714.

Homologous recombination deficiency: Exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer

Panagiotis A. Konstantinopoulos, M.D., Ph.D.^{1,3}, Raphael Ceccaldi, Ph.D.^{2,3}, Geoffrey I. Shapiro, M.D., Ph.D.^{3,4}, and Alan D. D'Andrea, M.D.^{2,3,*}

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

L'HRD peut être étudiée par :

- NGS ciblé analysant un panel de gènes intervenant dans la RH
- SNP-array recherchant une perte d'hétérozygotie et gains/pertes génomiques (HRD score)
- Exome-seq (CNV+mutations = score d'instabilité génomique)
- Tests fonctionnels (ex : IF Rad51)

ACCORD DE L'ATELIER

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

Les tests fonctionnels de DNA damage (par ex : mesure foci Rad51 par immunofluorescence) permettent d'évaluer la sensibilité aux traitements mais sont :

- non faisables en routine
- non faisables sur tissus fixés

ACCORD DE L'ATELIER

Mukhopadhyay, Clin Cancer Res; 16(8) 2010

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- Les panels de gènes par NGS ciblant les gènes de l'HR ne permettent pas d'étudier la fonction de la recombinaison homologue
- Les panels doivent inclure:
 - BRCA1 et BRCA2
 - RAD51C
 - PALB2
 - ATM
 - CHEK2
 - BRIP1...

ACCORD DE L'ATELIER

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

Toutes les mutations délétères de BRCA n'ont pas la même valeur en termes de pronostic et de prédiction de sensibilité

ACCORD DE L'ATELIER

Distinct implications of different BRCA mutations: efficacy of cytotoxic chemotherapy, PARP inhibition and clinical outcome in ovarian cancer

This article was published in the following Dove Press journal:

OncoTargets and Therapy

11 May 2017

[Number of times this article has been viewed](#)

Robert L Hollis
Michael Churchman
Charlie Gourley

Nicola Murray Centre for Ovarian
Cancer Research, Edinburgh Cancer
Research UK Centre, MRC IGMM,
Western General Hospital, University
of Edinburgh, Edinburgh, UK

Abstract: Approximately a fifth of ovarian carcinoma (OC) is associated with inherited germline mutations, most commonly in the DNA repair genes *BRCA1* or *BRCA2* (*BRCA*). *BRCA1*- and *BRCA2*-associated OCs have historically been described as a single subgroup of OC that displays a distinct set of characteristics termed the “BRCAness” phenotype. The hallmarks of this phenotype are superior clinical outcome and hypersensitivity to platinum-based chemotherapy and poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. However, growing evidence suggests that *BRCA1*- and *BRCA2*-associated OCs display distinct characteristics, most notably in long-term patient survival. Furthermore, recent data indicate that the site of *BRCA1* mutation is important with regard to platinum and PARP inhibitor sensitivity. Here, we summarize the body of research describing the BRCAness phenotype and highlight the differential implications of different *BRCA* mutations with regard to clinicopathologic features, therapy sensitivity and clinical outcome in OC.

Keywords: ovarian cancer, *BRCA1*, *BRCA2*, BRCAness

Outils d'analyse de l'HRD

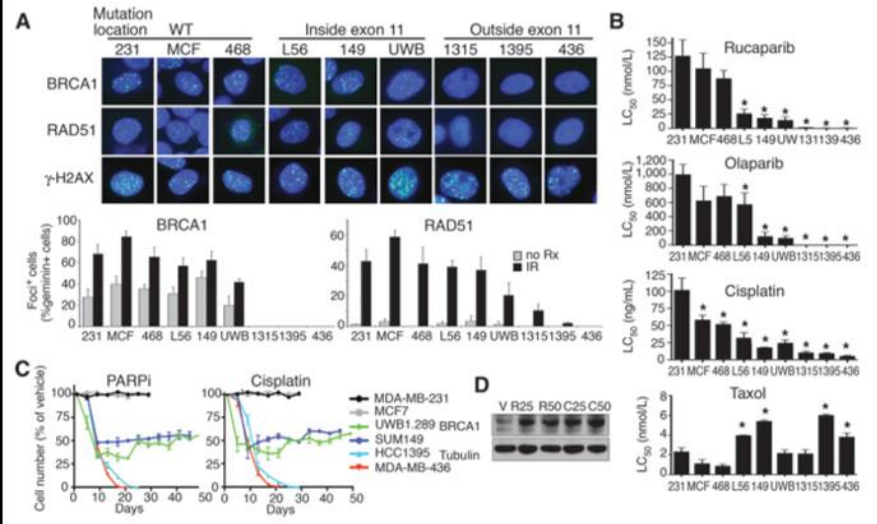
Cancer Res; 76(9) May 1, 2016

Cancer
Research

Therapeutics, Targets, and Chemical Biology

The BRCA1- Δ 11q Alternative Splice Isoform Bypasses Germline Mutations and Promotes Therapeutic Resistance to PARP Inhibition and Cisplatin

Yifan Wang¹, Andrea J. Bernhardt¹, Cristina Cruz^{2,3}, John J. Krais¹, Joseph Nacson¹



The Journal of Clinical Investigation J Clin Invest. 2016;126(8):3145–3157. RESEARCH ARTICLE

RING domain-deficient BRCA1 promotes PARP inhibitor and platinum resistance

Yifan Wang,¹ John J. Krais,¹ Andrea J. Bernhardt,¹ Emmanuelle Nicolas,² Kathy Q. Cai,¹ Maria I. Harrell,³ Hyoung H. Kim,⁴ Erin George,⁴ Elizabeth M. Swisher,¹ Fiona Simpkins,⁴ and Neil Johnson¹

Tumor Biol. (2016) 37:12329–12337
DOI 10.1007/s13277-016-5109-8



ORIGINAL ARTICLE

Germline mutations of BRCA1 gene exon 11 are not associated with platinum response neither with survival advantage in patients with primary ovarian cancer: understanding the clinical importance of one of the biggest human exons. A study of the Tumor Bank Ovarian Cancer (TOC) Consortium

Desislava Dimitrova¹ · Ilary Ruscito² · Sven Olek³ · Rolf Richter¹ · Alexander Hellweg³ · Ivana Türbachova³ · Hannah Woopen¹ · Udo Baron³ · Elena Ioana Braicu¹ · Jalid Sehouli¹

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

Un score d'instabilité génomique réalisé par Exome-seq, prenant en compte les CNV et les mutations :

- Est capable d'identifier les tumeurs avec une HRD due, entre autres à l'hyperméthylation de BRCA1 ou à 1 amplification d'EMSY.
- Est corrélé avec le taux de réponse à la chimio, la sensibilité aux sels de platine et la survie dans le cancer de l'ovaire indépendamment du statut BRCA.

ACCORD DE L'ATELIER

RESEARCH ARTICLE

A Genomic Instability Score in Discriminating Nonequivalent Outcomes of BRCA1/2 Mutations and in Predicting Outcomes of Ovarian Cancer Treated with Platinum-Based Chemotherapy

Shaojun Zhang^{1*}, Yuan Yuan^{1,2*}, Dapeng Hao^{1*}

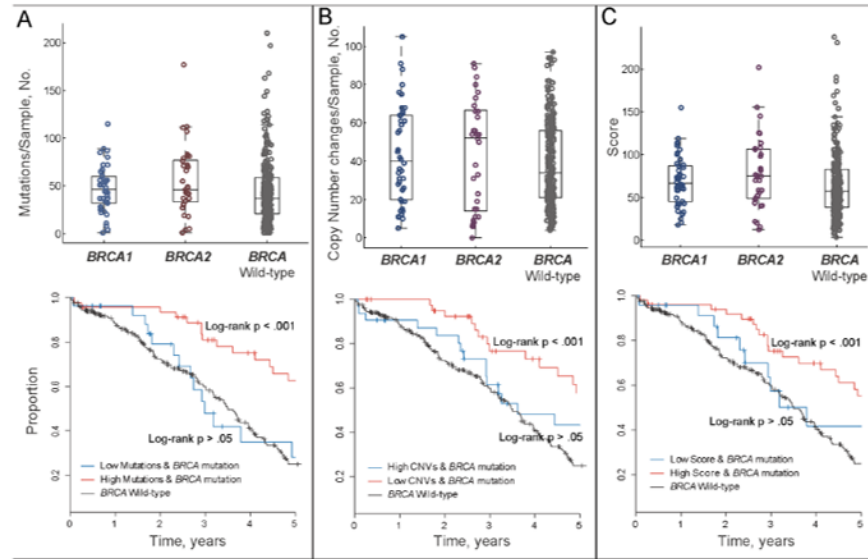


Figure 2. Association of genomic instability with *BRCA1/2* mutations and survival in ovarian cancer. (A) Both *BRCA1* and *BRCA2* mutated tumors

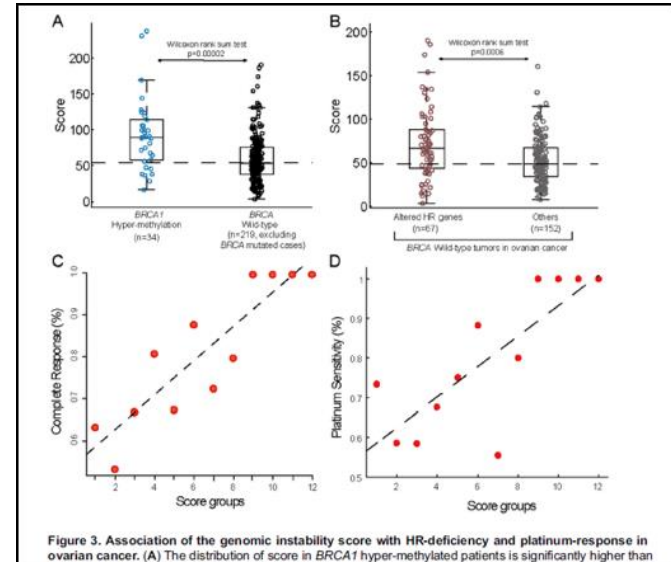


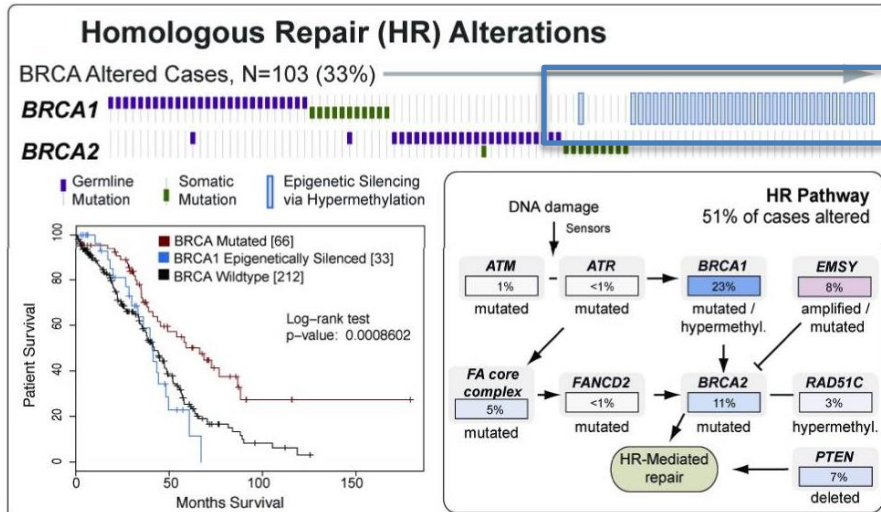
Figure 3. Association of the genomic instability score with HR-deficiency and platinum-response in ovarian cancer. (A) The distribution of score in *BRCA1* hyper-methylated patients is significantly higher than

Outils d'analyse de l'HRD

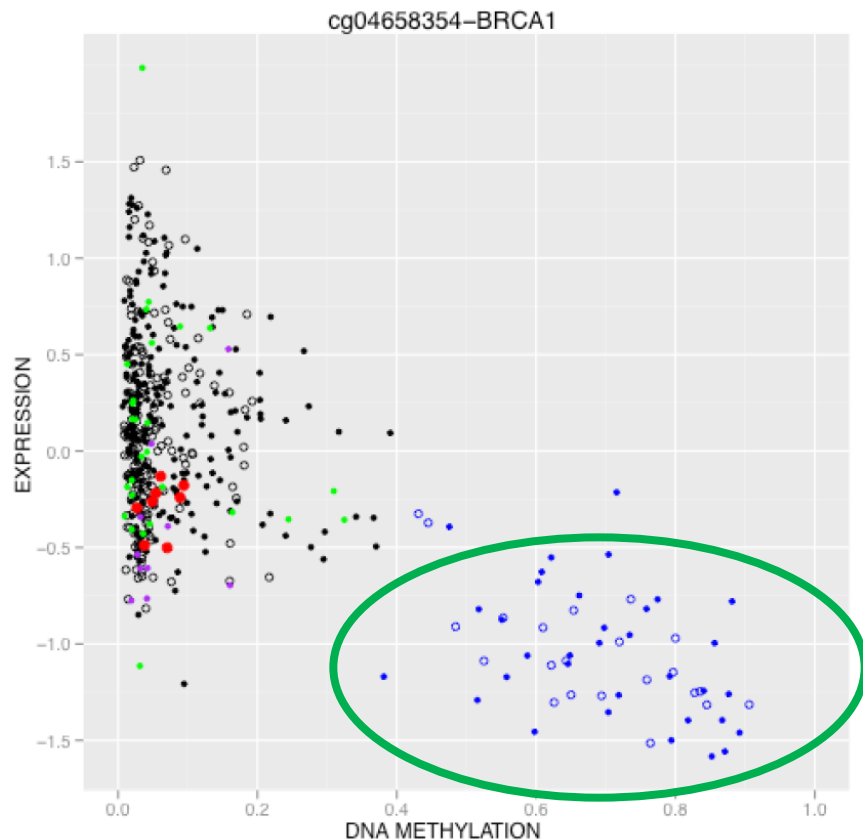
AFFIRMATION

- L'hyperméthylation de BRCA1 est techniquement faisable, mais sans indications actuellement

ACCORD DE L'ATELIER



Outils d'analyse de l'HRD



Large red dots: fallopian tube, n=8

Other colors/small: ovarian tumors, n=489

Blue dots: *BRCA1* epigenetically silencing

Green dots: *BRCA1* germline mutation

Purple dots: *BRCA1* somatic mutation

Hollow dots: unsequenced tumors

Hyperméthylation du promoteur de *BRCA1*

Hyperméthylation et sensibilité aux PARPi

PDX in vivo cisplatin response		BRCA1 or BRCA2 mutation			No mutation found		
	Sensitive ≥100 d	#5 BRCA2	#19 BRCA2	#56 BRCA1	#11 BRCA1 methylated		
		1st TFI	10	17 ^c	>7	>21	
	Resistant <100 d	Alive ^a	30	23	12	25	
			#13 BRCA2	#54 BRCA1		#27	
	Resistant/Refractory	1st TFI	5	>9		17 ^b	
		Alive ^a	No, 14	13		22	
	Refractory					#62 BRCA1 methylated CCNE1hi ^d	
		1st TFI				>6	
		Alive ^a				10	
						#29 CCNE1/MYCN/LIN28B/BCL2hi	
	1st TFI				#36 LIN28B/BCL2 hi		
	Alive ^a				3		
					No, <1		
					16		

2 PDXs avec hyperméthylation

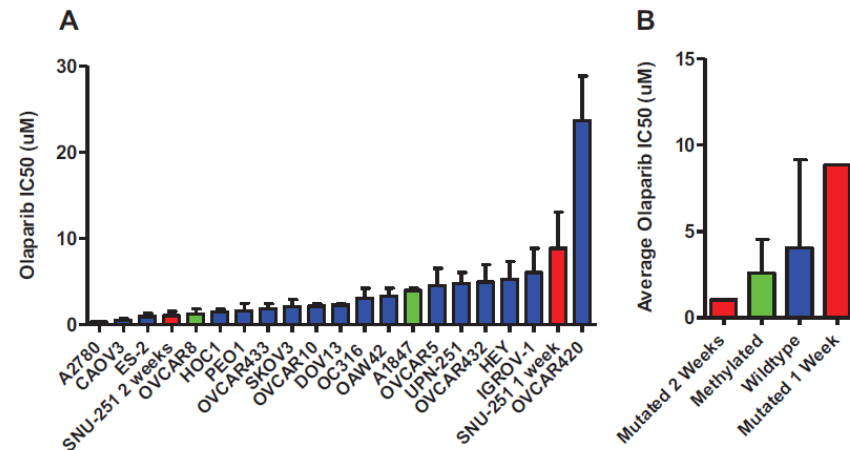
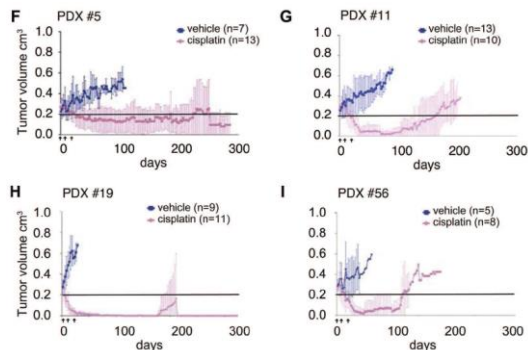


Figure 3 – Cytotoxicity and doubling time in ovarian cell line panel. Wild-type cells are shown with blue bars, methylated cells with green bars and the deleterious mutation with a red bar. A) Cytotoxicity of olaparib in 20 ovarian cancer cell lines. B) Average cytotoxicity of olaparib by cell and assay type. C) Doubling time of 19 ovarian cancer cell lines. D) Average doubling time by cell type. E) Cytotoxicity of veliparib in 20 ovarian cancer

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- La biopsie liquide (CTC ou ADNct) pourra être utilisée dans l'avenir pour étudier l'HRD.

ACCORD DE L'ATELIER

Outils d'analyse de l'HRD



RESEARCH ARTICLE

Chromosomal Instability Estimation Based on Next Generation Sequencing and Single Cell Genome Wide Copy Number Variation Analysis

Stephanie B. Greene¹, Angel E. Dago¹, Laura J. Leitz¹, Yipeng Wang¹, Jerry Lee¹, Shannon L. Werner¹, Steven Gendreau², Premal Patel², Shidong Jia^{2*}, Liangxuan Zhang², Eric K. Tucker³, Michael Malchiodi¹, Ryon P. Graf¹, Ryan Dittamore¹, Dena Marrinucci¹, Mark Landers^{1*}

¹ Epic Sciences, Inc., San Diego, CA, United States of America, ² Genentech, Inc./ Roche, San Francisco, CA, United States of America

Author Manuscript Published OnlineFirst on April 27, 2017; DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0146
Author manuscripts have been peer reviewed and accepted for publication but have not yet been edited.

TITLE
Analysis of circulating cell-free DNA identifies multi-clonal heterogeneity of *BRCA2* reversion mutations associated with resistance to PARP inhibitors

AUTHORS
David Quigley^{1,2*}, Joshi J. Alumkal^{3,4*}, Alexander W. Wyatt⁵, Vishal Kothari^{1,6}, Adam Foye^{1,7}, Paul Lloyd^{1,7}, Rahul Aggarwal^{1,7}, Won Kim^{1,7}, Eric Lu³, Jacob Schwartzman³, Kevin Beja⁵, Matti Annala^{5,8}, Rajdeep Das^{1,6}, Morgan Diolaiti¹, Colin Pritchard⁹, George Thomas^{3,10}, Scott Tomlins¹¹, Karen Knudsen¹², Christopher J Lord¹³, Charles Ryan^{1,7}, Jack Youngren^{1,7}, Tomasz M. Beer³, Alan Ashworth^{1,14*}, Eric J. Small^{1,7*}, Felix Y. Feng^{1,6*}

* These authors contributed equally * Co-corresponding authors



PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0165089 November 16, 2016

Outils d'analyse de l'HRD

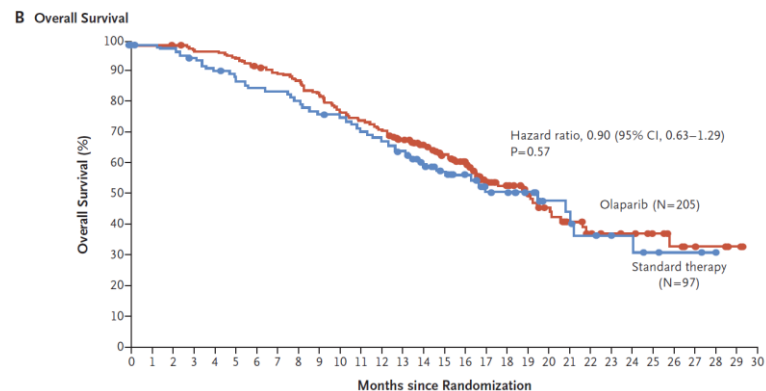
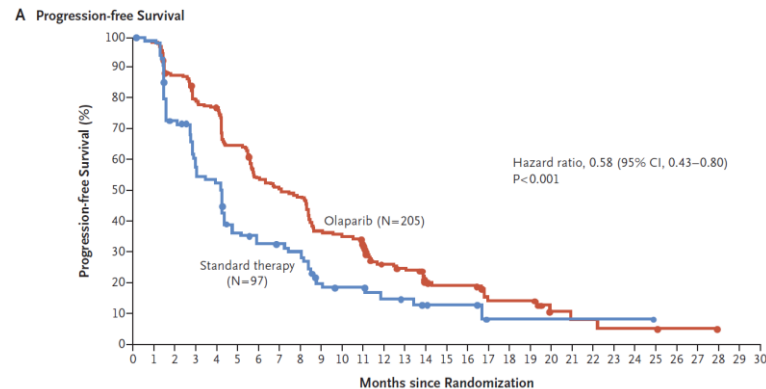
Et au-delà du cancer de l'ovaire en pratique clinique ?

Cancer du sein mutés *BRCA1/2*

ORIGINAL ARTICLE

Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation

Mark Robson, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Elzbieta Senkus, M.D., Ph.D.,
Binghe Xu, M.D., Ph.D., Susan M. Domchek, M.D., Norikazu Masuda, M.D., Ph.D.,
Suzette Delaloge, M.D., Wei Li, M.D., Nadine Tung, M.D.,
Anne Armstrong, M.D., Ph.D., Wenting Wu, Ph.D., Carsten Goessl, M.D.,
Sarah Runswick, Ph.D., and Pierfranco Conte, M.D.



Outils d'analyse de l'HRD

Et au-delà du cancer de l'ovaire en pratique clinique ?

Cancer du sein, hyperméthylation du promoteur de *BRCA1/2*



in partnership with



CANCER
RESEARCH
UK

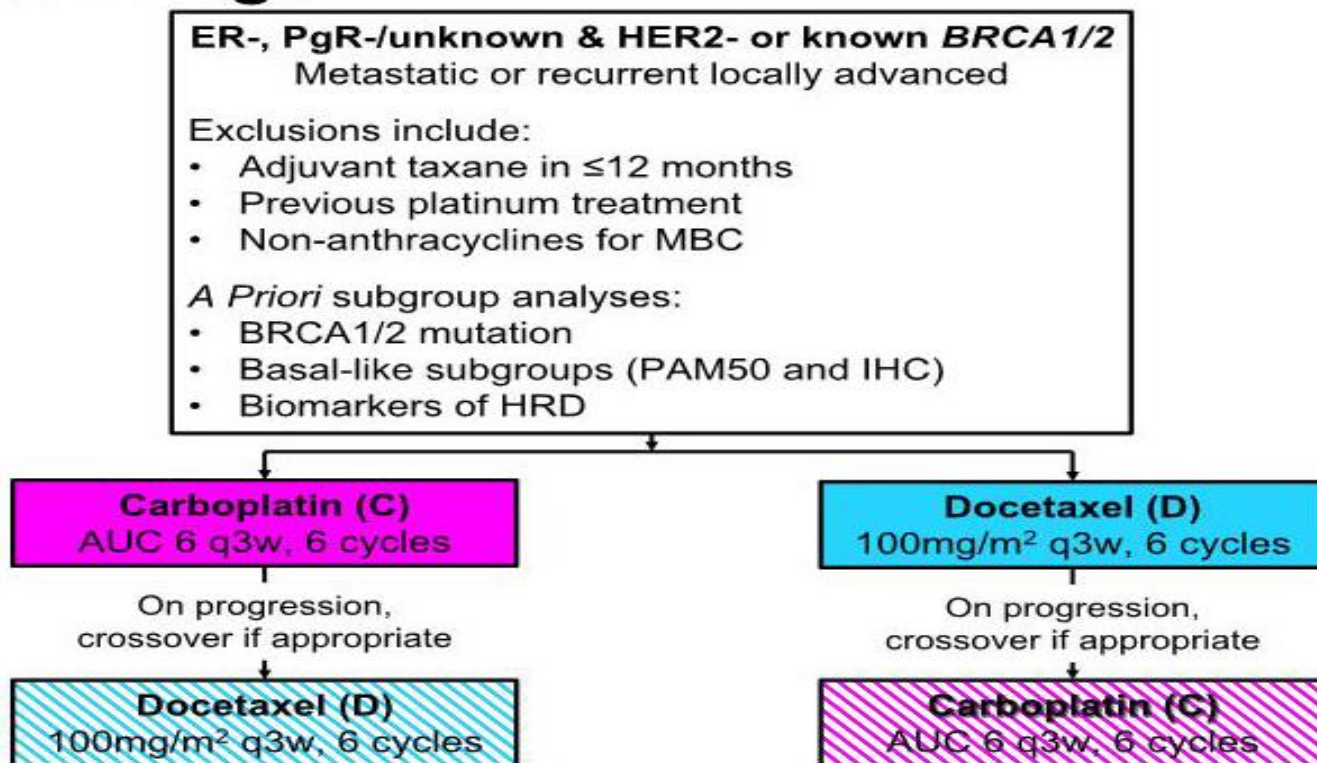


TNT: A randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or *BRCA1/2* breast cancer

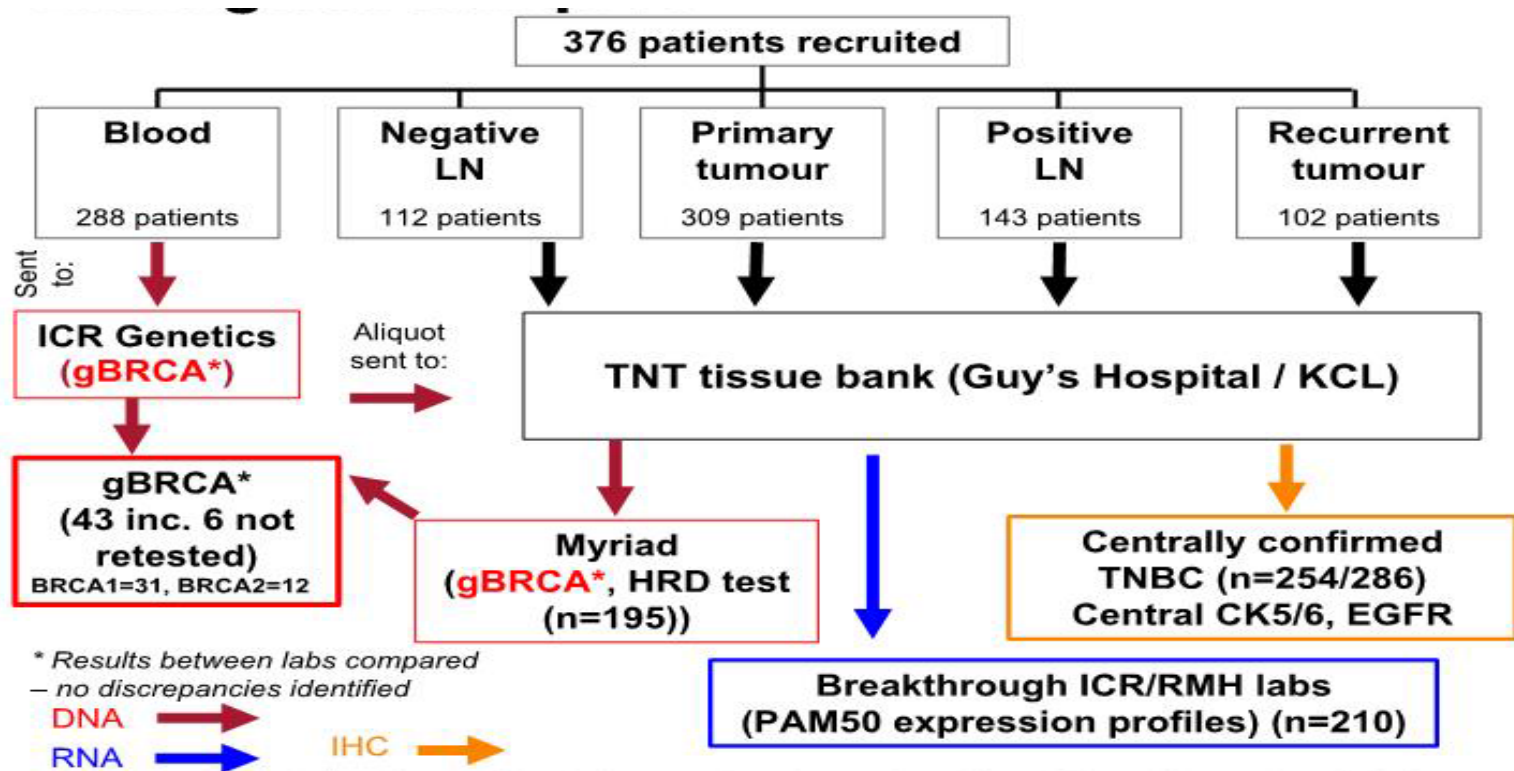
Andrew Tutt, Paul Ellis, Lucy Kilburn, Cheryl Gillett, Sarah Pinder, Jacinta Abraham, Sophie Barrett, Peter Barrett-Lee, Stephen Chan, Maggie Cheang, Mitch Dowsett, Lisa Fox, Patrycja Gazinska, Anita Grigoriadis, Alexander Gutin, Catherine Harper-Wynne, Matthew Hatton, Sarah Kernaghan, Jerry Lanchbury, James Morden, Julie Owen, Jyoti Parikh, Peter Parker, Nazneen Rahman, Rebecca Roylance, Adam Shaw, Ian Smith, Rose Thompson, Kirsten Timms, Holly Tovey, Andrew Wardley, Gregory Wilson, Mark Harries, Judith Bliss
on behalf of the TNT trial management group and investigators

CRUK/07/012

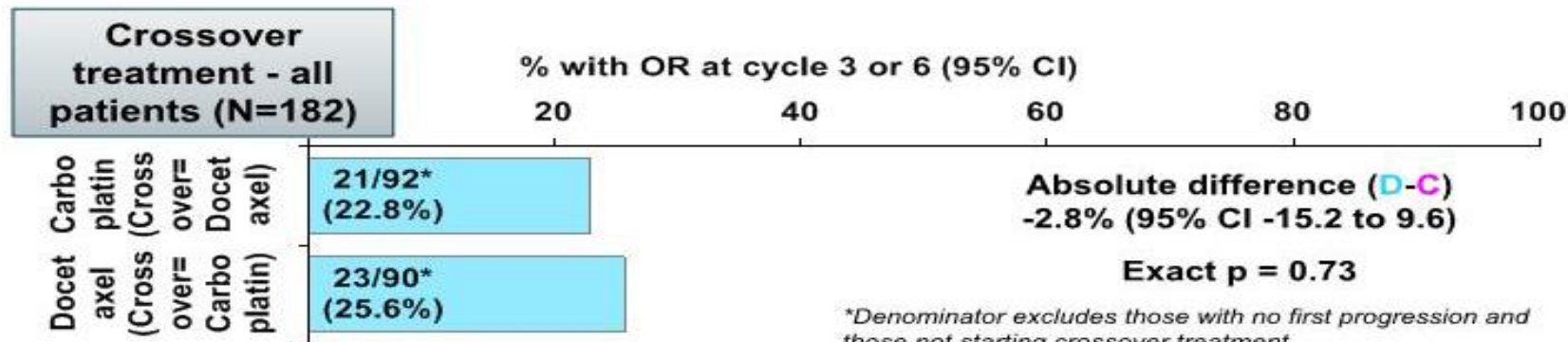
Cancer du sein



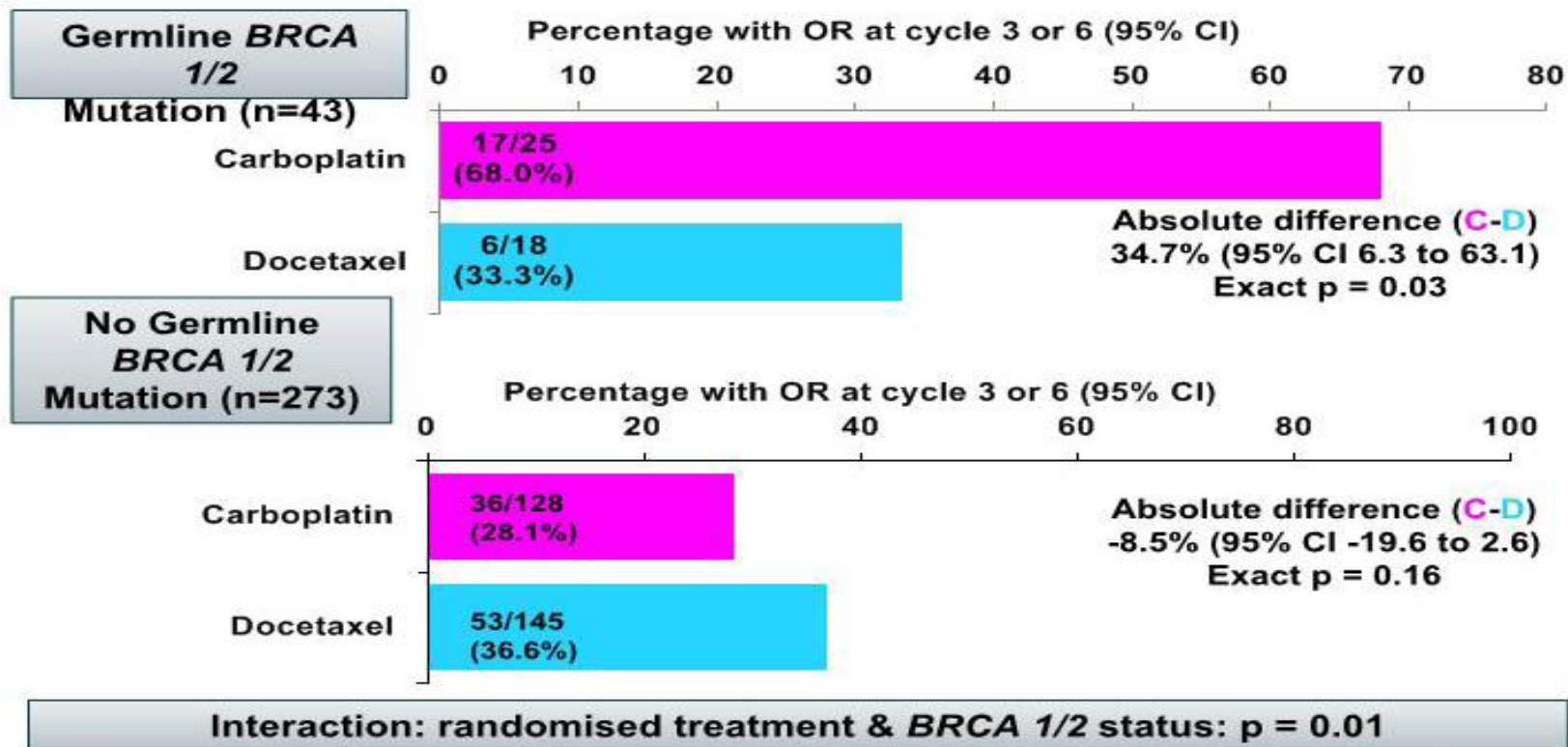
Cancer du sein



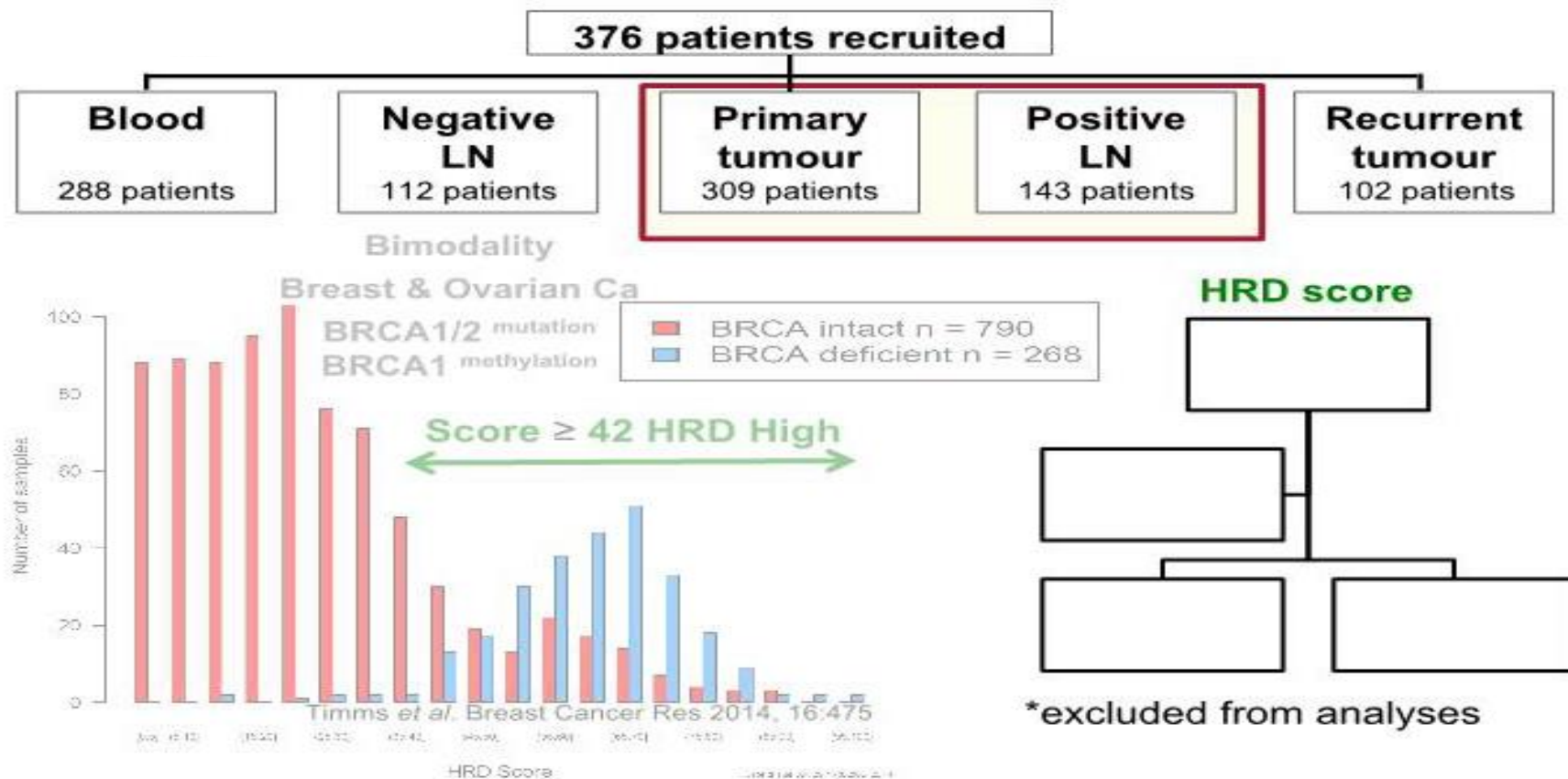
Cancer du sein



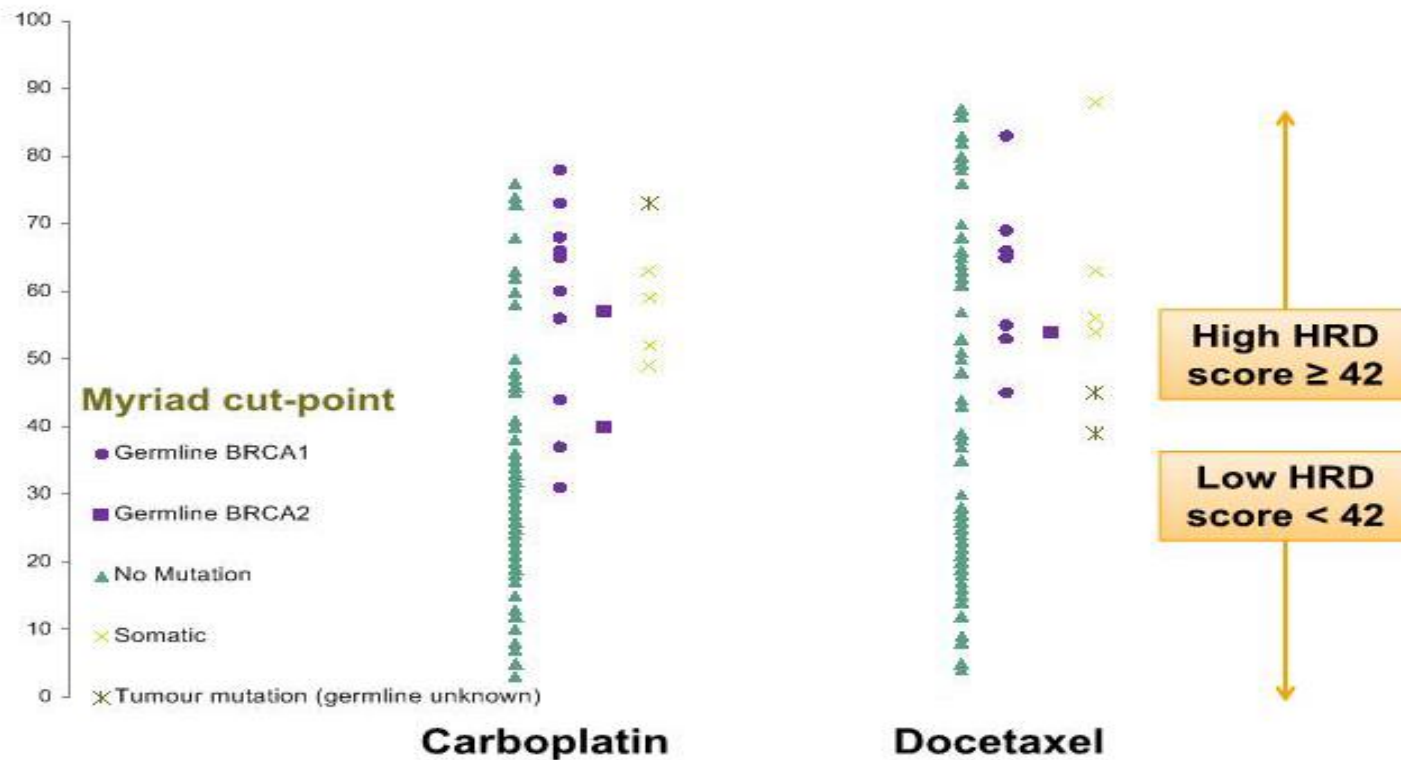
Cancer du sein



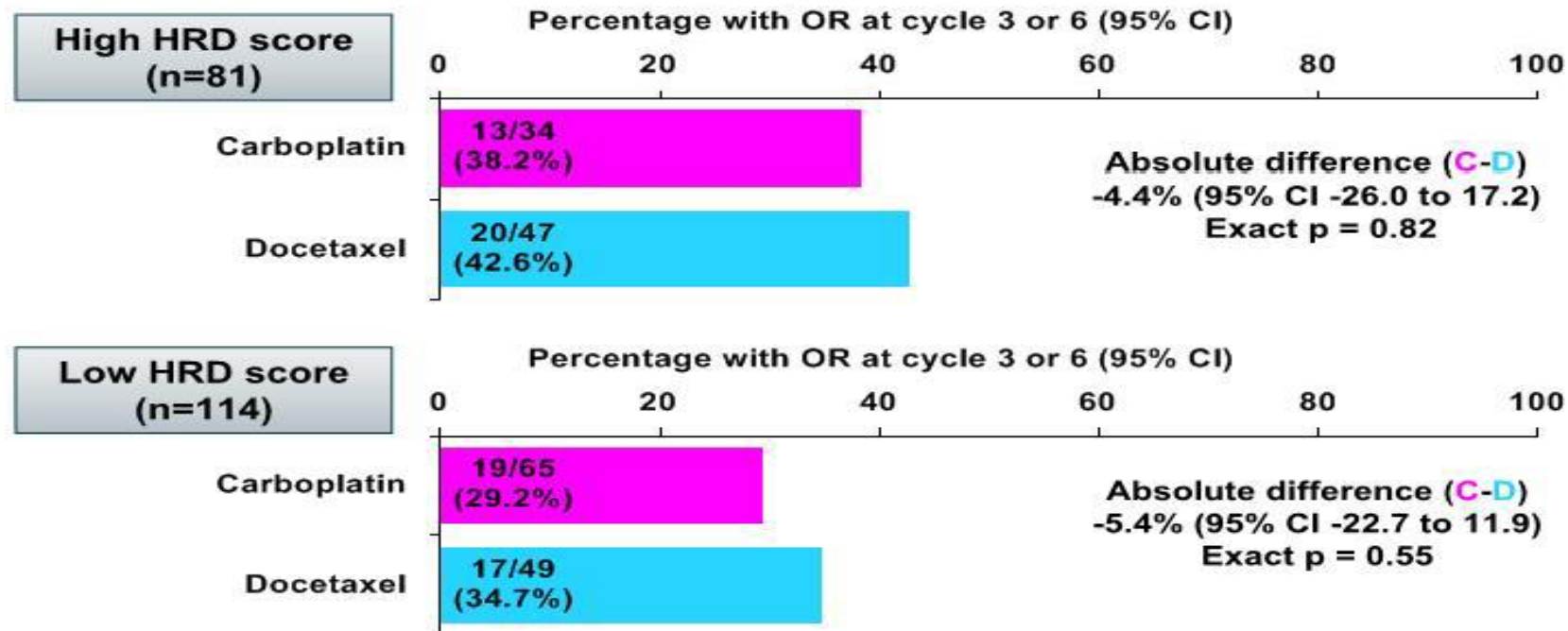
MYRIAD composite HRD biomarker analysis



HRD score by BRCA 1/2 mutation



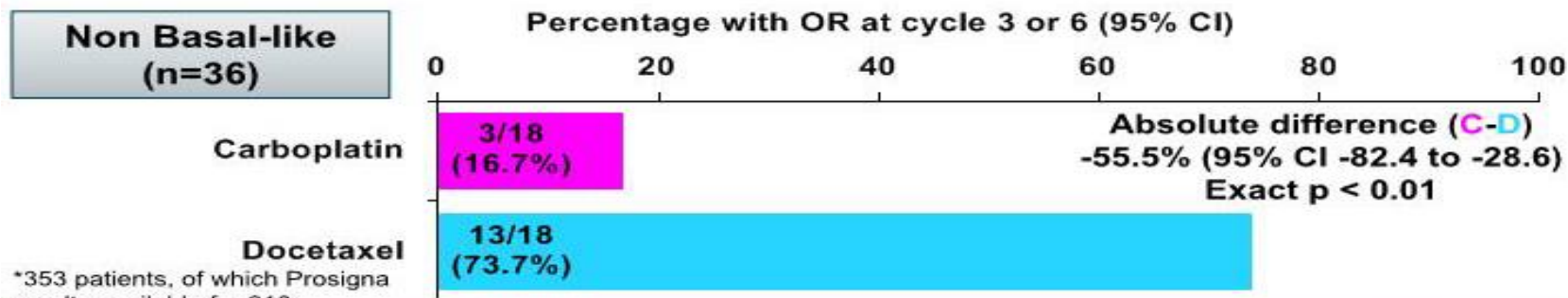
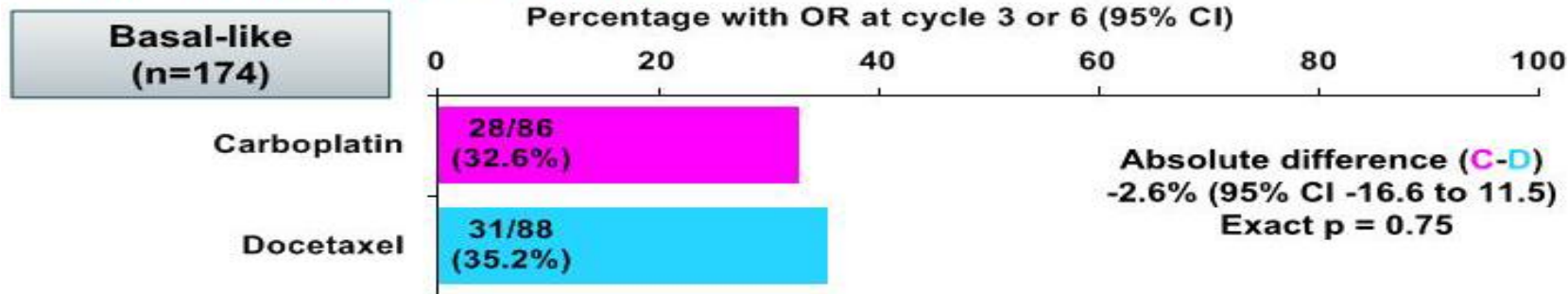
Objective response – HRD score



Interaction: randomised treatment & dichotomised HRD score: p = 0.91

Objective response – Basal-like (Prosigna PAM50)

All patients entered by site as TNBC*



*353 patients, of which Prosigna results available for 210

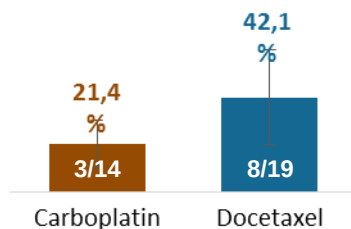
Interaction: randomised treatment & basal-like status (Prosigna PAM50): p = 0.01

Le statut de méthylation BRCA1 (analysé sur la tumeur primitive...) ne prédit pas le bénéfice du carboplatine

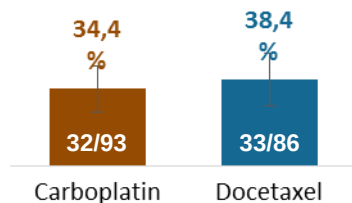
Objective response –BRCA 1 methylation

% with OR at cycles 3 or 6 (95% CI)

Absolute difference (C-D) -20,7% (95% CI – 51,6 à 10,2) ; Exact p=0,28
 Absolute difference (C-D) 24,0% (95% CI – 18,1 à 10,1) ; Exact p=0,64



BRCA1 methylated
(n=33)



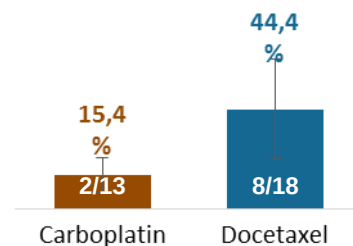
BRCA1 non-methylated
(n=33)

Interaction: randomized treatment & BRCA methylation status: p=0,35

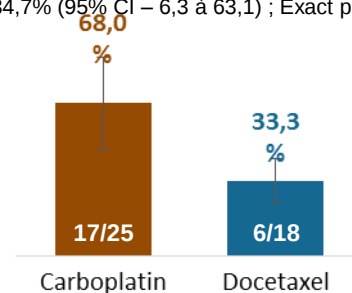
BRCA 1 methylation has a different relationship with

treatment effect mutation -% with OR at cycles 3 or 6 (95% CI)

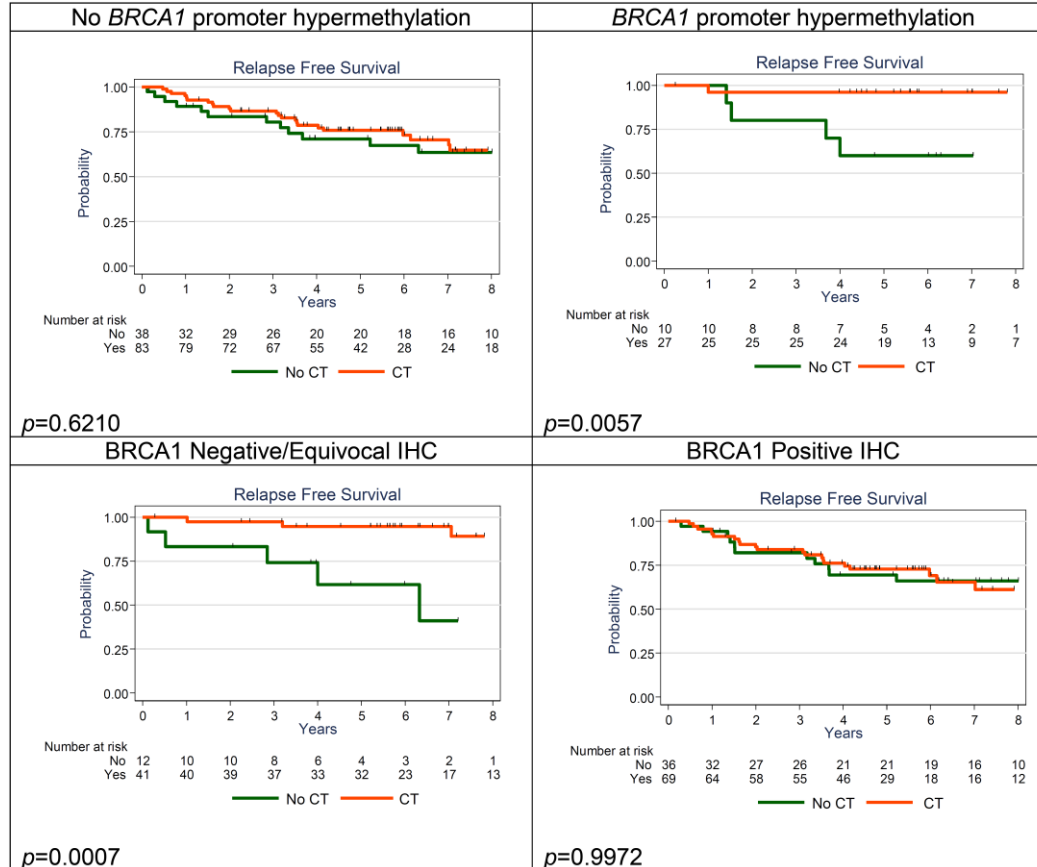
Absolute difference (C-D) -29,0% (95% CI – 59,2 à 1,2) ; Exact p=0,13
 Absolute difference (C-D) 34,7% (95% CI – 6,3 à 63,1) ; Exact p=0,03



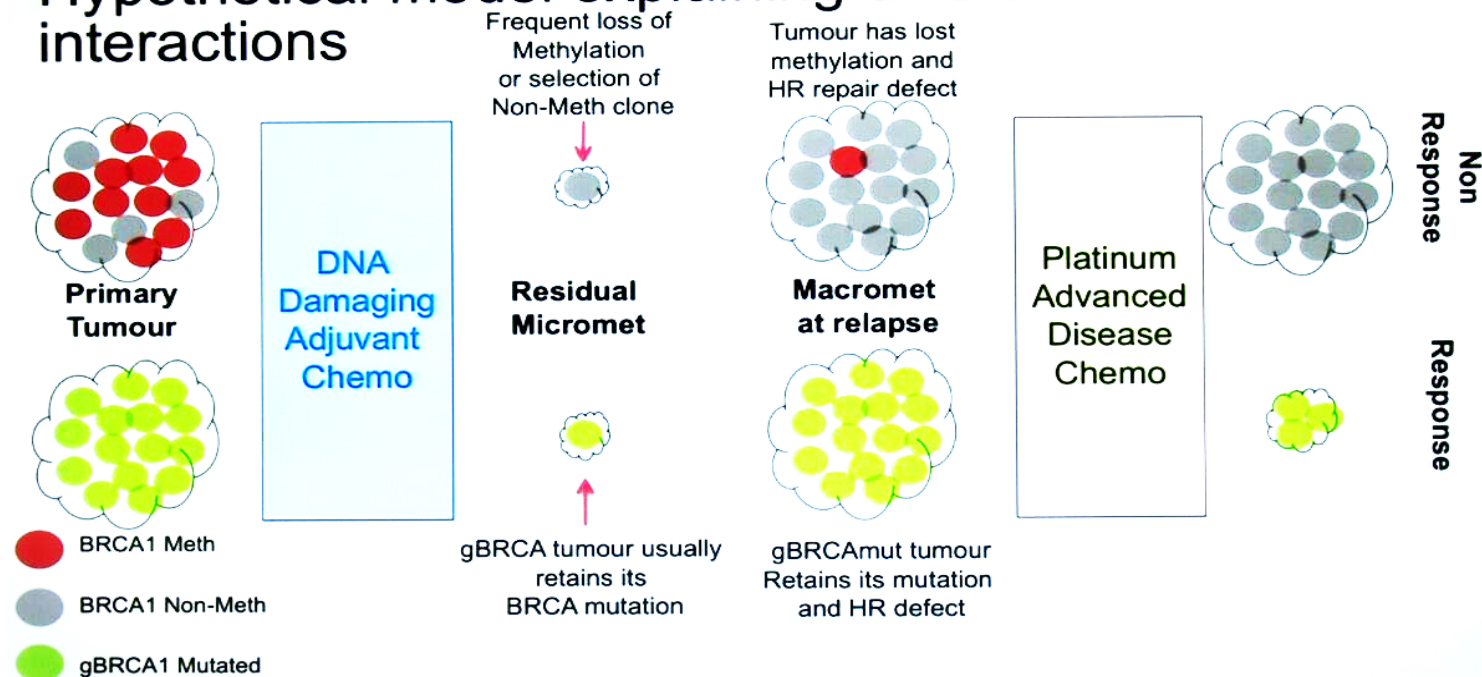
**BRCA1 methylated & gBRCA WT
or unknown** (n=31)



gBRCA mutated
(n=43)



Hypothetical model explaining differences in treatment interactions



Outils d'analyse de l'HRD

En synthèse...

Cancer du sein, sels de platine et PARPi

- Mutations constitutionnelles de *BRCA1/2*
- Mutations somatiques ?
- Pour l'instant pas de données fiables sur les scores ni sur l'hyperméthylation

Restitution

Recommandations pour analyse et
interpréter les marqueurs du Déficit
de Recombinaison Homologue

Céline Garrec, William Jacot, Isabelle Soubeyran

Avec le soutien du



Groupe Français de
Cytogénomique Oncologique

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- Au diagnostic de cancer de l'ovaire, l'étude complète des gènes BRCA1 et BRCA2 au niveau constitutionnel est réalisée dans un premier temps.
En l'absence d'anomalie identifiée, l'étude BRCA1 et BRCA2 au niveau tumoral est réalisée (délai de 6 mois en tout)
- En cas de rechute et de statut BRCA non connu, les études au niveau constitutionnel et tumoral sont réalisées en parallèle, dans un délai de 2 mois maximum.

ACCORD DE L'ATELIER

- Un adressage systématique en Cs d'oncogénétique est à réaliser au diagnostic.
- Le délai de 6 mois est un vœux pieux auquel il faut tendre
- Accord de la salle

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

Concernant l'analyse à partir de bloc tumoral inclus en paraffine :

- L'analyse doit être réalisée sur prélèvement avant chimiothérapie de préférence.

ACCORD DE L'ATELIER

Accord de la salle.

Nécessité de tenir compte du besoin d'un matériel en quantité suffisante lors de la chirurgie pré-chimiothérapie pour les analyses de biologie moléculaire.

AFFIRMATION

- Un seuil de cellularité tumorale minimal défini par le laboratoire selon la sensibilité de sa technique, est exigé.
Sous ce seuil, l'analyse n'est pas réalisée.
- Un bloc tumoral trop ancien peut être refusé.

ACCORD DE L'ATELIER

- Un seuil minimal, fixé selon la technique utilisée, de 20 à 30% est recommandé
- En dessous de ce seuil, un résultat négatif sera rendu comme non contributif
- L'âge du bloc, à lui seul, ne peut être une cause de refus

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

Concernant l'analyse NGS à partir de bloc tumoral inclus en paraffine :

- Toutes les méthodes NGS existantes (capture, amplicon) sont équivalentes en termes de seuil de détection des mutations ponctuelle de BRCA1 et 2, de couverture, de possibilité d'analyse de grands réarrangements...

ACCORD DE L'ATELIER

- Non

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- Les variants de signification inconnue (classe 3) doivent être rapportés sur le CR.
- Un variant peut être rendu avec une application thérapeutique, mais sans application pour la famille (classe 4).

ACCORD DE L'ATELIER

- L'atelier valide cette proposition en l'accompagnant de la mention « ne peut pas bénéficier d'un traitement par iPARP en l'état actuel des connaissances médicales »
- Pas de consensus émis par la salle

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

ACCORD DE L'ATELIER

Concernant le compte-rendu (CR) de résultat d'analyse moléculaire des gènes BRCA1 et BRCA2 :

- Doivent figurer dans le compte-rendu :
 - L'absence de recherche de grands réarrangements / la recherche de mutation ponctuelle exclusive
- **Oui**

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- Doivent figurer dans le compte-rendu :
 - Le pourcentage de couverture et la profondeur minimale exigée
 - Le seuil de détection des mutations

ACCORD DE L'ATELIER

- **Oui**

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- Quel que soit le résultat de l'étude moléculaire, le CR doit comporter une interprétation du résultat.
- Cette interprétation ne peut pas être trop « directive » (ex: « ce patient/cette tumeur » peut être traité...) ni comporter de nom précis de molécule (ex : Olaparib).

ACCORD DE L'ATELIER

- **Oui**
- **Oui**

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

Liens avec la génétique constitutionnelle

- en cas de résultat négatif :
Le CR rappelle la nécessité d'une étude complète des gènes BRCA1 et BRCA2 dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique si elle n'a pas été faite.
- en cas de mutation délétère :
Le CR rappelle la nécessité de recherche de la mutation au niveau constitutionnel dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique.

ACCORD DE L'ATELIER

- **Oui (situation normalement non relevante)**
- **Oui (situation normalement non relevante)**

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- Seules les mutations ponctuelles des gènes BRCA1 et BRCA2 sont à rechercher actuellement au niveau tumoral dans le cadre de l'indication d'un inhibiteur de PARP.
- En dehors des essais cliniques, il n'est pas recommandé actuellement de tester un panel HRD.

ACCORD DE L'ATELIER

- **Oui**
- **Oui**

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

L'HRD peut être étudiée par :

- NGS ciblé analysant un panel de gènes intervenant dans la RH
- SNP-array recherchant une perte d'hétérozygotie et gains/pertes génomiques (HRD score)
- Exome-seq (CNV+mutations = score d'instabilité génomique)
- Tests fonctionnels (ex : IF Rad51)

ACCORD DE L'ATELIER

Oui, sur le principe

Mais uniquement dans le cadre d'essais cliniques

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

Les tests fonctionnels de DNA damage (par ex : mesure foci Rad51 par immunofluorescence) permettent d'évaluer la sensibilité aux traitements mais sont :

- non faisables en routine
- non faisables sur tissus fixés

Mukhopadhyay, Clin Cancer Res; 16(8) 2010

ACCORD DE L'ATELIER

Accord de l'atelier

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- Les panels de gènes par NGS ciblant les gènes de l'HR ne permettent pas d'étudier la fonction de la recombinaison homologue
- Les panels doivent inclure:
 - BRCA1 et BRCA2
 - RAD51C
 - PALB2
 - ATM
 - CHEK2
 - BRIP1...

ACCORD DE L'ATELIER

- Oui
- Trop tôt pour répondre

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

Toutes les mutations délétères de BRCA n'ont pas la même valeur en termes de pronostic et de prédiction de sensibilité

ACCORD DE L'ATELIER

En somatique, des pistes commencent à être publiées, mais sans implication clinique à ce jour.

Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

Un score d'instabilité génomique réalisé par Exome-seq, prenant en compte les CNV et les mutations :

- Est capable d'identifier les tumeurs avec une HRD due, entre autres à l'hyperméthylation de BRCA1 ou à 1 amplification d'EMSY.
- Est corrélé avec le taux de réponse à la chimio, la sensibilité aux sels de platine et la survie dans le cancer de l'ovaire indépendamment du statut BRCA.

ACCORD DE L'ATELIER

Techniquement faisable

Sans indication thérapeutique à ce jour

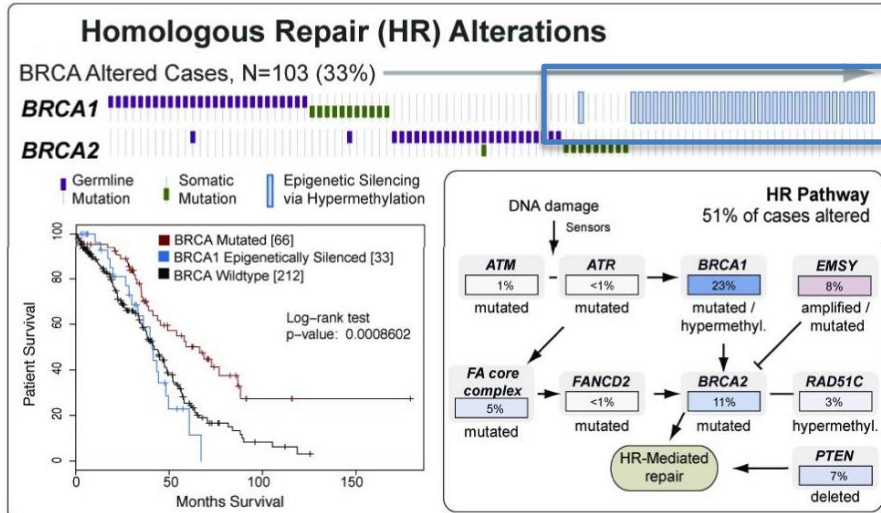
Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- L'hyperméthylation de BRCA1 est techniquement faisable, mais sans indications actuellement

ACCORD DE L'ATELIER

- Accord de l'atelier



Outils d'analyse de l'HRD

AFFIRMATION

- La biopsie liquide (CTC ou ADNct) pourra être utilisée dans l'avenir pour étudier l'HRD.

ACCORD DE L'ATELIER

- Techniquement faisable sur les mutations de résistance
- Actuellement limité pour étudier globalement l'HRD