

Les mutations germinales constitutionnelles et tumorales des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans les cancers de la prostate et du pancréas

Germline and tumor mutations of BRCA1 and BRCA2 genes in prostatic and pancreatic cancers

C. Houdayer*, **, C. Colas*, B. Buecher*

RÉSUMÉ

Les mutations perte de fonction du gène *BRCA2* et, dans une moindre mesure, du gène *BRCA1* sont impliquées dans le déterminisme de certains adénocarcinomes de la prostate et du pancréas, tant au niveau constitutionnel que tumoral. Leur identification chez les cas index est essentielle compte tenu de l'enjeu thérapeutique et, pour ce qui concerne les altérations constitutionnelles, pour le conseil génétique des apparentés. L'échelle de cette caractérisation, depuis les individus à risque jusqu'à l'ensemble des cas sporadiques, ainsi que la stratégie d'analyse (tumorale versus constitutionnelle ; *BRCA1* et *BRCA2* versus un panel de gènes impliqués dans la réparation des lésions de l'ADN) sont aujourd'hui discutées.

Mots-clés : *BRCA1* – *BRCA2* – Cancers prostatiques – Cancers pancréatiques – Mutations.

SUMMARY

Loss of function mutations of *BRCA2* and, to a lesser extent, of *BRCA1* are involved in the determinism of some prostatic and pancreatic adenocarcinomas, both at the constitutional and tumor level. Their identification in the index cases is essential considering the potential therapeutic impact and, for constitutional mutations, for the genetic counseling in relatives. The extent of this characterization, from at-risk individuals to sporadic cases, as well as the analytical strategy (tumor versus constitutional; *BRCA1* and *BRCA2* versus a panel of genes involved in DNA repair) are a matter of debate.

Keywords: *BRCA1* – *BRCA2* – Prostatic cancer – Pancreatic cancer – Mutations.

Le cancer de la prostate est au premier rang mondial des cancers pour l'incidence et au quatrième rang pour la mortalité (1). En France, pour l'année 2017, le nombre de cas incidents est estimé à près de 49 000; le nombre de décès en rapport avec l'évolution de ce cancer, à 8 207 (2). Plus de 90% des cas sont diagnostiqués à un âge supérieur à 50 ans. Il n'y a pas de traitement curatif possible des formes métastatiques, dont le traitement de première ligne correspond à l'hormonothérapie visant la privation androgénique. L'apparition d'une résistance à la privation androgénique marque un tournant évolutif de la maladie. Le pronostic est alors sombre, malgré le développement récent de nouvelles drogues dans cette indication. La sévérité du pronostic à ce stade conduit à investiguer, comme pour les autres localisations tumorales, de nouvelles approches ciblant certaines altérations génétiques tumorales.

Mutations constitutionnelles et tumorales des gènes *BRCA* dans les cancers de la prostate

Mutations tumorales des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

À l'occasion de la caractérisation moléculaire de 333 adénocarcinomes prostatiques localisés, par le groupe The Cancer Genome Atlas (TCGA), 7 groupes distincts ont été décrits: 4 groupes caractérisés par la présence d'un gène de fusion impliquant un facteur de transcription de la famille ETS et 3 groupes définis par la présence d'une mutation des gènes *SPOP*, *FOXA1* ou *IDH1* (3). Une altération mono- ou biallélique d'un gène de réparation des lésions de l'ADN a été identifiée dans 19% des cas: *FANCD2* (7%), *BRCA* (4,7%), *ATM* (4%), *RAD51C* (3%) et *CDK12* (2%). La prévalence des altérations tumorales des gènes *BRCA* était plus élevée dans la série de 150 tumeurs métastatiques hormonorésistantes

* Génétique constitutionnelle, institut Curie, Paris.
** Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris.

rapportée par Robinson et al. (4) : inactivation biallélique de *BRCA2* ou de *BRCA1* dans 18 et 1 cas, respectivement, soit 12,6 % de l'effectif de cette série. D'autres tumeurs présentaient une inactivation biallélique d'*ATM* (n = 9), de *FANCA* (n = 1), de *RAD51C* (n = 1), de *MLH1* (n = 3) ou de *MSH2* (n = 1). Au total, une altération d'un gène de réparation était identifiée dans 21,3 % des cas de cette série. Ces données sont cohérentes avec celles d'autres travaux et permettent de retenir que le profil des altérations génétiques associées aux formes métastatiques est plus complexe que celui des formes localisées et que la prévalence des altérations des gènes de réparation de l'ADN, et notamment du gène *BRCA2*, est plus élevée. Il est intéressant de noter que, pour 10 des 19 cas avec inactivation biallélique de *BRCA* de la série de Robinson et al., l'une des 2 mutations tumorales était identifiée au niveau constitutionnel (4).

Mutations constitutionnelles des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Les formes héréditaires des cancers de la prostate sont rares. Elles sont majoritairement le fait d'une mutation constitutionnelle d'un gène *BRCA*. Ces mutations sont également responsables d'une augmentation significative du risque de cancer du sein ou des ovaires, ainsi que, pour *BRCA2*, du risque de cancer du pancréas ou de mélanome cutané. Les éléments devant évoquer une telle prédisposition chez un patient atteint d'un cancer de la prostate sont le jeune âge au diagnostic et la présence d'antécédents familiaux de cancers de la prostate ou des autres organes à risque. Un score de Gleason élevé (≥ 7) et une présentation d'emblée métastatique pourraient également être pris en compte, en raison d'une plus grande fréquence des mutations constitutionnelles des gènes *BRCA* dans ce contexte. Différents groupes d'experts et sociétés ont tenté de définir des critères d'indication pour une étude constitutionnelle (5). Ces critères ne font pas consensus. Surtout, ils manquent manifestement de sensibilité pour identifier les formes héréditaires. Ainsi, dans le travail de Pritchard et al., une mutation constitutionnelle d'un gène de réparation de l'ADN était identifiée chez 82 des 692 patients atteints d'adénocarcinome prostatique métastatique non sélectionnés sur l'âge au diagnostic ni sur les antécédents familiaux de cancers, soit 11,8 % de l'effectif de l'étude (6). Les gènes le plus fréquemment en cause étaient *BRCA2* (n = 37), *ATM* (n = 11), *CHEK2* (n = 10) et *BRCA1* (n = 6). La prévalence des mutations constitutionnelles d'un gène de réparation de l'ADN dans ce contexte métastatique était significativement plus élevée que chez les patients ayant un antécédent personnel d'adénocarcinome prostatique

localisé (4,6 % de l'effectif de la cohorte "étendue" du TCGA) et que dans la population générale (2,7 % des individus de la base ExAC; OR = 5,3). Pour certains, ces données, jointes à l'impact thérapeutique potentiel de l'identification d'une mutation, plaident en faveur d'une étude génétique constitutionnelle systématique en cas d'adénocarcinome prostatique métastatique. Les patients chez lesquels une mutation tumorale d'un gène de réparation, et notamment du gène *BRCA2*, a été identifiée sont également candidats à une consultation de génétique en vue de la recherche de cette mutation au niveau constitutionnel, après explication des enjeux personnels et familiaux. L'identification des formes héréditaires est essentielle, puisque la mise en évidence d'une mutation constitutionnelle causale chez le cas index permet de proposer, dans un second temps, un test moléculaire ciblé à ses apparentés et conduit à mettre en place une prise en charge spécifique des apparentés porteurs.

Impact pronostique et enjeux thérapeutiques des mutations tumorales et constitutionnelles des gènes *BRCA*

La plus grande sévérité des adénocarcinomes prostatiques associés à une mutation tumorale constitutionnelle ou non d'un gène de réparation de l'ADN, et notamment du gène *BRCA2*, est maintenant bien établie (7). Elle s'exprime à la fois pour les formes métastatiques et pour les formes localisées. L'impact pronostique de ces mutations s'explique par un profil d'altérations génétiques tumorales propres (8). Le concept de létalité synthétique (figure) et les résultats obtenus avec les inhibiteurs de PARP pour le traitement des cancers de l'ovaire associés à une mutation tumorale ou constitutionnelle de *BRCA* (voir plus loin) ont conduit à évaluer ces agents dans le traitement des cancers de la prostate.

Les résultats de l'étude de phase II TOPARP-A, qui a évalué l'efficacité de l'olaparib administré en monothérapie chez 59 patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormonorésistant non sélectionnés sur les caractéristiques moléculaires, sont particulièrement intéressants (9). En effet, alors que le taux de réponses tumorales est de 33 % pour l'ensemble de l'effectif, il est significativement plus élevé pour les 16 patients dont la tumeur présentait une altération d'un gène de réparation : 88 % versus 6 %. La survie sans progression radiologique et la survie globale des malades étaient également plus favorables pour les malades de ce groupe. Ces données ont conduit la FDA (Food and Drug Administration) à approuver l'olaparib pour le traitement des cancers prostatiques métastatiques

Les mutations germinales constitutionnelles et tumorales des gènes BRCA1 et BRCA2 dans les cancers de la prostate et du pancréas

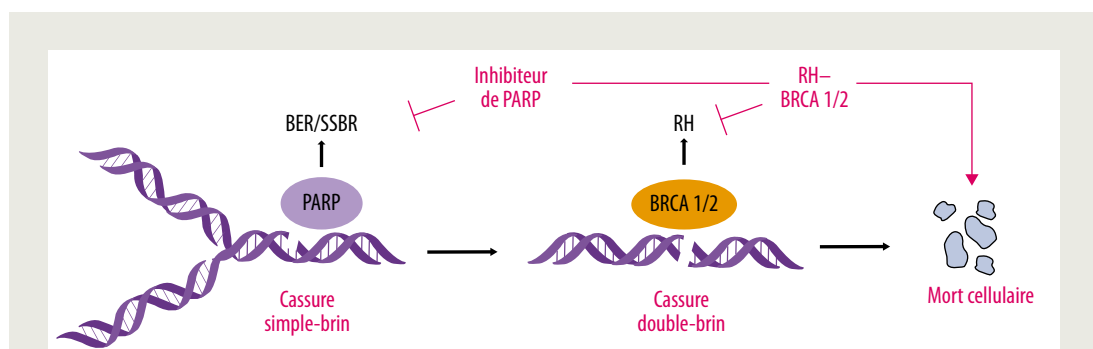


Figure. Schématisation du concept de létalité synthétique. La létalité synthétique équivaut à une mort cellulaire obtenue par synergie d'action de 2 événements non létaux individuellement : par exemple, une action pharmacologique (inhibiteur de PARP, conduisant à un défaut de réparation des cassures simple-brin de l'ADN et à l'accumulation de cassures double-brin) dans un contexte d'altération génétique (mutation délétère d'un gène *BRCA* ne permettant pas la réparation des cassures double-brin induites par défaut de recombinaison homologue).

hormonorésistants associés à des mutations des gènes *BRCA1/2* ou *ATM* après l'échec d'une chimiothérapie à base de taxane et traités antérieurement par une hormonothérapie de nouvelle génération – abiratéron ou enzalutamide. De nombreux essais, dédiés ou non aux cancers déficients pour un gène de réparation, sont actuellement en cours, principalement en situation métastatique, testant l'olaparib ou d'autres inhibiteurs de PARP en monothérapie ou en association avec d'autres agents (10) : cytotoxiques, antiandrogènes, inhibiteurs de PI3K ou de HDAC, antiangiogéniques, immunothérapie, radiothérapie interne. Les approches adjuvantes ou néo-adjuvantes sont également intéressantes et en cours d'évaluation en complément du traitement local des formes à haut risque de récurrence.

Mutations constitutionnelles et tumorales des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans les cancers du pancréas

L'incidence du cancer du pancréas est en progression constante en France depuis 1997. Environ 14 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2017, dont le pronostic reste très sombre (11). Les enjeux concernant la compréhension de la carcinogenèse et la prise en charge individuelle et familiale sont donc majeurs. Les adénocarcinomes canaux pancréatiques représentent 90 % des formes de cancer du pancréas et, à ce titre, seront les seuls traités dans cet article.

Mutations constitutionnelles des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

La majorité des cas d'adénocarcinome pancréatique sont sporadiques, mais on estime qu'il y a chez 10 %

des patients atteints des antécédents familiaux de cette même pathologie. Ceux-ci peuvent s'inscrire dans un cadre syndromique ou non syndromique. Les formes familiales syndromiques sont représentées par :

- ✓ les formes héréditaires des cancers du sein ou de l'ovaire (gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB*, voire *ATM*) ;
- ✓ les formes héréditaires de mélanome cutané (gène *CDKN2A/p16*) ;
- ✓ le syndrome de Peutz-Jeghers (gène *STK11/LKB1*) ;
- ✓ le syndrome de Lynch (gènes *MMR* : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) ;
- ✓ les pancréatites chroniques héréditaires (gène *PRSS1*).

Les formes familiales non syndromiques ont un déterminisme génétique obscur et sont définies par la présence d'un adénocarcinome pancréatique chez 2 apparentés au premier degré ou chez 3 apparentés avec des liens du 1^{er}, 2^e ou 3^e degré. L'analyse d'un panel de gènes dans une cohorte de 185 cas familiaux non syndromiques a mis en évidence des mutations constitutionnelles principalement sur *BRCA2* (8 cas, 4,3 %), *ATM* (6 cas, 3,2 %), *CDKN2A/p16* (4 cas, 2,2 %) et *BRCA1* (2 cas, 1,1 %) [12]. En l'absence de sélection sur la présentation familiale, le taux de détection de mutations est plus faible, il est de 3,8 % pour les gènes *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2* et *MMR* dans une cohorte de 290 patients recrutés sur la base d'un registre (2 cas, soit 0,7 %, pour *BRCA2*, et 1 cas, soit 0,3 %, pour *BRCA1*) [13]. Une autre étude, portant sur 306 cas consécutifs, a mis en évidence 11 porteurs de mutations de *BRCA2* (3,6 %) et 3 porteurs de mutations de *BRCA1* (1,0 %) [14]. Enfin, la sélection, cette fois sur l'absence d'histoire familiale connue, montre des taux de détection similaires, car Shindo et al. (15) rapportent 854 cas de patients sans histoire familiale documentée dont 3,5 % portaient des mutations constitutionnelles dans des gènes connus de

Tableau. Pourcentage estimé des mutations constitutionnelles de *BRCA2* et *BRCA1* dans les adénocarcinomes du pancréas.

Gène	Formes sporadiques (%)	Formes familiales (%)	Cas consécutifs (%)	Risque de cancer
<i>BRCA2</i>	1,4	4,3-6	0,6-3,6	OR = 3,5 (1,87-6,58)
<i>BRCA1</i>	0,3	1,1	0,3-1	OR = 2,26 (1,26-4,06)

RÉFÉRENCES

1. Global burden of disease cancer collaboration, Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2018 [Epub ahead of print].
2. <http://invs.santepublique-france.fr>
3. Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015;163:1011-25.
4. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5): 1215-28.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian (version 1.2018). Fort Washington, PA: NCCN; 2018.
6. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375: 443-53.
7. Na R, Zheng SL, Han M et al. Germline mutations in *ATM* and *BRCA1/2* distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol* 2017;71:740-7.
8. Wedge DC, Gudem G, Mitchell T et al. Sequencing of prostate cancers identifies new cancer genes, routes of progression and drug targets. *Nat Genet* 2018;50:682-92.
9. Mateo J, Carreira S, Sandhu S et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1697-708.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

prédisposition au cancer du pancréas. Parmi ces patients mutés, 12 (1,4%) et 3 (0,4%) avaient des altérations de *BRCA2* et de *BRCA1*, respectivement. En résumé, qu'il s'agisse de cohorte de cas sporadiques, familiaux ou consécutifs, on retiendra que *BRCA2* est un gène majeur dans la prédisposition au cancer du pancréas (tableau). L'identification d'une mutation constitutionnelle a des conséquences pour le patient lui-même mais également pour ses apparentés, qui peuvent alors bénéficier de tests ciblant la mutation familiale et, s'ils en sont porteurs, d'une surveillance adaptée visant à la détection de lésions à un stade précancéreux.

Cependant, il est troublant de constater que les études portant sur des cas consécutifs (13, 14) ne montrent aucune corrélation entre les mutations de *BRCA* et l'histoire familiale d'adénocarcinome du pancréas ou l'âge au diagnostic. En conséquence, les cas concernés n'auraient pas été détectés sur la base des critères familiaux classiquement employés en oncogénétique. La question de l'élargissement de la recherche des mutations de *BRCA* constitutionnelles à l'ensemble des cas sporadiques a donc été posée. La réponse n'est pas évidente, car une telle pratique amènerait à identifier des individus mutés dont le risque individuel n'est pas clairement défini. Elle pourrait aussi être génératrice d'anxiété au regard de la valeur parfois incertaine du dépistage par imagerie. Anxiété redoublée par la mise en évidence de variants nucléotidiques de signification inconnue, dont l'interprétation, dans un contexte clinique donné, n'est pas possible aujourd'hui.

Mutations tumorales des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Les analyses tumorales permettent l'inclusion dans des essais thérapeutiques ciblant les tumeurs avec mutation de *BRCA*. En effet, en l'absence de thérapies ciblant les mutations le plus fréquemment rencontrées dans le cancer du pancréas (par exemple, celles de *TP53*), l'intérêt s'est porté sur les mutations tumorales des gènes *BRCA*, et ce en raison des résultats prometteurs obtenus dans les cancers du sein et de l'ovaire pour les patientes mutées sur *BRCA* et traitées avec un sel de platine ou des inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase. De fait, les cellules mutées sur *BRCA* sont

déficientes pour la réparation de l'ADN par recombinaison homologue (phénotype *BRCAness*); traitées par inhibiteurs de poly(ADP-riboses) polymérase (PARP), elles sont dans l'incapacité de réparer les cassures simple-brin et double-brin de leur ADN et évoluent vers la mort cellulaire. La difficulté de l'analyse tumorale est cependant à prendre en compte, car la qualité des résultats est fortement liée à la cellularité, qui peut s'avérer très faible dans l'adénocarcinome du pancréas. L'analyse du génome entier à la recherche de variants ponctuels et de grande taille menée sur 100 adénocarcinomes du pancréas a ainsi permis d'identifier 7 mutations de *BRCA2*, dont 4 d'origine constitutionnelle, et 2 mutations tumorales exclusives de *BRCA1* (16). Toutes les mutations s'accompagnaient de l'inactivation du second allèle. Ces tumeurs présentaient un patron de réarrangements génomiques lié au défaut de réparation des dommages de l'ADN semblable au phénotype *BRCAness* rapporté dans le cancer de l'ovaire. Les patients présentant cette signature génomique avaient également une meilleure réponse au platine, un résultat partiellement supporté par des études sur les xénogreffes (17). Ce concept de *BRCAness* dans le pancréas reste toutefois à documenter. L'efficacité des inhibiteurs de PARP ou des thérapies à base de platine reste aussi à étayer, particulièrement pour les patients sans mutation constitutionnelle (18). Les essais cliniques en cours ciblant les patients mutés sur *BRCA* et explorant l'efficacité d'inhibiteurs de PARP en monothérapie ou en combinaison avec du platine (19) apporteront peut-être les réponses souhaitées. À noter que des approches combinant génome et transcriptome sont également déployées (20).

En dépit de l'arsenal thérapeutique et des progrès de l'imagerie, le pronostic de l'adénocarcinome du pancréas reste très mauvais. Que ce soit dans une approche constitutionnelle ou tumorale, la question de l'élargissement du séquençage est posée. L'amélioration du pronostic passe aujourd'hui par la détection des lésions à un stade précancéreux, ce qui justifierait une détection précoce et, donc, l'analyse de *BRCA2* et des autres gènes de prédisposition. Cette détection est aujourd'hui recommandée pour des individus à risque et dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire spécialisée. La tentation d'un séquençage systématique des tumeurs est également grande, car les traitements ciblés ne sont aujourd'hui ouverts qu'à un faible nombre de patients. Mais peut-être faut-il d'abord démontrer l'efficacité des traitements chez ces patients avant de recommander la généralisation du séquençage. ■

B. Buecher et C. Houdayer déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.
C. Colas n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Les mutations germinales constitutionnelles et tumorales des gènes BRCA1 et BRCA2 dans les cancers de la prostate et du pancréas

RÉFÉRENCES (SUITE DE LA PAGE 90)

10. Geethakumari P, Schiewer MJ, Knudsen KE, Kelly WK. PARP inhibitors in prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18(6):37.
11. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice: Santé publique France; 2017. Disponible sur www.santepublique-france.fr et www.e-cancer.fr.
12. Chaffee KG, Oberg AL, McWilliams RR et al. Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history. *Genet Med* 2018;20(1):119-27.
13. Grant RC, Selander I, Connor AA et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2015;148(3):556-64.
14. Holter S, Borgida A, Dodd A et al. Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3124-9.
15. Shindo K, Yu J, Suenaga M, Fesharakizadeh S et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3382-90.
16. Waddell N, Pajic M, Patch AM et al. Whole genomes redefining the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015;518(7540):495-501.
17. Golan T, Stossel C, Atias D et al. Recapitulating the clinical scenario of BRCA-associated pancreatic cancer in pre-clinical models. *Int J Cancer* 2018;143(1):179-83.
18. Shahda S, Timms KM, Ibrahim AA et al. Homologous recombination deficiency in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and response to chemotherapy. *JCO Precision Oncology* 2018;2:1-11.
19. www.clinicaltrials.gov
20. Aung KL, Fischer SE, Denroche RE et al. Genomics-driven precision medicine for advanced pancreatic cancer: early results from the COMPASS trial. *Clin Cancer Res* 2018;24:1344-54.