



Testing et Biologie

Catherine Genestie, Laurence Gladieff,
Isabelle Treilleux, Alain Lortholary, Marie Aude Le
Frère Belda, Dominique Vaur, Dominique Stoppa
Lyonnet

Prescription d'une analyse BRCA1/2

Recherche de variant pathogène (mutation délétère) des *gènes* BRCA1/2

- pour tout cancer infiltrant de haut grade de l'ovaire, à l'exception des carcinomes mucineux
- Analyse TUMORALE première, examen complet des *gènes* BRCA1/2, rendu de résultats en 6 semaines

Prescription d'une analyse BRCA

- **Formaliser le circuit** : prescription/récupération du résultat/rendu de résultat
- **Prescripteur** de l'analyse tumorale : clinicien prenant en charge la patiente (chirurgien, oncologue médical), possibilité de délégation à l'anatomopathologiste -> circuit à formaliser localement.
- **Obligation pour le prescripteur d'informer en amont** la patiente de la réalisation de cette analyse génétique tumorale et des répercussions possibles pour elle-même, mais également pour sa famille.
- **Tracer cette information** dans le dossier médical
- **Rendu du résultat de l'analyse tumorale** par le prescripteur lui-même ou un autre clinicien prenant en charge la patiente.
- **Consultation d'oncogénétique et partenariat formalisé avec une équipe oncogénétique**

Quel prélèvement ?

- Tout prélèvement tumoral : ovaire, trompe, péritoine....
 - Pas d'hétérogénéité pour BRCA1/2
- Type histologique : carcinome infiltrant de haut grade de l'ovaire, à l'exception des carcinomes mucineux
- Type de prélèvement :
 - Le plus souvent
 - Biopsique (lors de la coelioscopie diagnostique)



Prévoir suffisamment de matériel (6 à 8) fragments de ≈ 10 mm en plusieurs blocs

- Pour le typage histologique
 - Pour l'étude moléculaire
-
- **De préférence avant la chimiothérapie ++++**

Importance du pré-analytique !

- Temps d'ischémie froide (délai entre l'exérèse du prélèvement et la fixation) réduit
 - Pour les pièces opératoires < 1h
 - Inclus la préparation des pièces avant fixation (ouverture des pièces, mesures, congélations...)
 - Conservation sous vide (système TissueSAFE®) et à +4°C
 - Pour les biopsies : fixation quasi immédiate
- Fixation :
 - Formol tamponné à 10%
 - 6h à 48h selon la taille

Quel matériel à transmettre par les pathologistes à la plateforme de biologie moléculaire ?

- Blocs de paraffine, lames blanches, copeaux, grattage.....
- En fonction de la cellularité et de la surface tumorale
- Définition de la cellularité
 - rapport nombre de cellules tumorales/nombre total de cellules (tous types confondus), ne pas confondre surface et cellularité
 - Analyse des cellules viables
 - Attention aux lymphocytes+++
 - Attention nécrose
- **Seuil pour lequel la fiabilité du résultat moléculaire devient limite : moins de 20% de cellules tumorales et moins de 5 mm² de surface tumorale**

Quand réaliser un test constitutionnel en parallèle de la recherche tumorale ?

○ Test constitutionnel (test germinale)

- Analyse ciblée : Si variant pathogène (mutation délétère) des *gènes* BRCA1/2 tumoral identifié.
- Criblage complet (analyse en panel) : Si suspicion de prédisposition devant :
 - Diagnostic de l'atteinte ovarienne avant 70 ans ou antécédent personnel de carcinome mammaire
 - Antécédents familiaux de cancers de l'ovaire et/ou du sein.
 - Toute autre situation pouvant être évocatrice d'une prédisposition (association à des cancers de la prostate ou du pancréas,...)

○ Discussion avec l'équipe d'oncogénétique correspondante de la pertinence

- d'une consultation (physique ou entretien distanciel),
- Analyse d'un panel de *gènes* HBOC, intégrant en février 2019, BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51, RAD51SD, MMR dont les altérations sont associées à l'augmentation du risque ovarien

Quelle plateforme ou laboratoire moléculaire?

- Recherche de variant pathogène (mutation délétère) des gènes *BRCA1/2* dans la **tumeur**
 - réalisée par des biologistes médicaux, pathologistes habilités à la pathologie moléculaire ou des généticiens habilités à la biologie médicale.
- Recherche d'anomalies **constitutionnelles**
 - réalisée dans des laboratoires de biologie médicale autorisés par les ARS, par des biologistes agréés par l'Agence de la BioMédecine.

Quels sont les variants BRCA1/2 d'intérêt ?

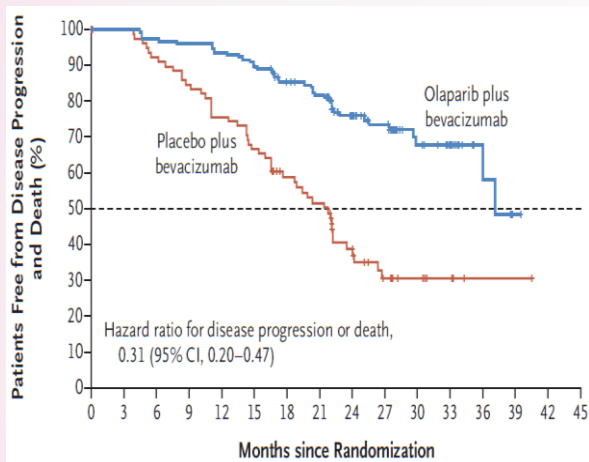
Classe	Description
5	Pathogène
4	Probablement pathogène
3	Variant de signification inconnue
2	Probablement non pathogène
1	Non pathogène

- Seuls les **variants pathogènes (Classe V)** (historiquement nommés « mutation délétère ») et **probablement pathogènes (Classe IV)** mis en évidence dans la tumeur sont rapportés dans le compte-rendu car seuls utilisables en thérapeutique.
- Les variants de **classe III** (variants de signification inconnue) ne sont rapportés que sur le CR d'oncogénétique constitutionnelle dans un contexte de prédisposition par des biologistes experts (agréés par l'ABM).

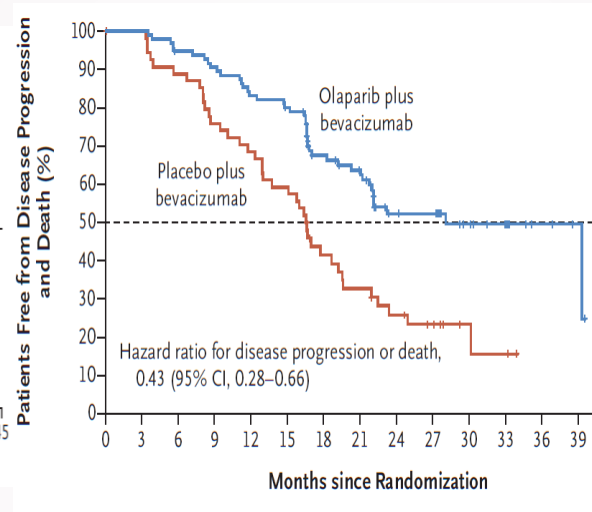
PAOLA: Bénéfice d'ajouter Olaparib au "bevacizumab" en fonction du statut BRCA ou HRD

Sans mutation BRCA

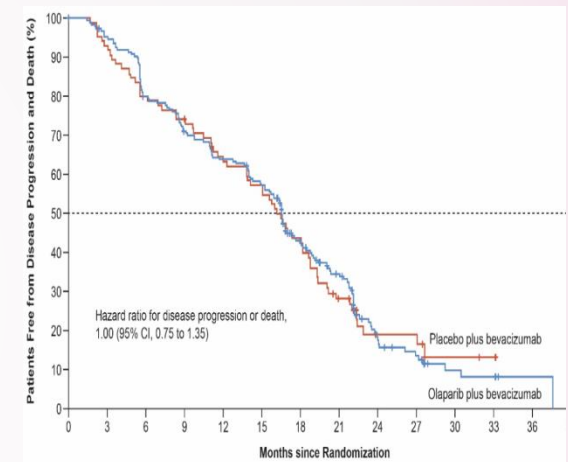
BRCA1/2m



HRD+



non-HRD



Bénéfice de l'olaparib + "beva" en entretien de 1ere ligne:

- +++ chez les BRCAm,
- ++ sans mut BRCA mais HRD+
- Intérêt du statut HRD
- PAS de bénéfice non-HRD

Suite à ces résultats pour l'accès à Olaparid en association avec le Bevacizumad

statut positif de la déficience en recombinaison homologue défini par une *mutation des gènes BRCA1/2* et/ou une instabilité génomique

- Pour l'année 2021

- Estimation de l'instabilité génomique

- Cicatrice (signature) HRD (My choice – Myriad)
 - Circuit identique à celui mis en place pour BRCA1/2
 - Résultats transmis à la plateforme et/ou laboratoire

- Au-delà de l'année 2021

- Autres estimations de l'instabilité génomique en cours de validation

- Signatures académiques ou autres
 - Essai Great :
 - Place des autres gènes impliqués dans la réparation homologue
 - Recherche de signatures académiques
 - Résultat du test (My Choice-Myriad), si réalisé sera saisi CRF

Pour tout cancer infiltrant de haut grade de l'ovaire, à l'exception des carcinomes mucineux

- Analyse TUMORALE première, rendu de résultats en 6 semaines
- Résultats :
 - BRCA1/2 :Recherche de variant pathogène IV et V
 - Estimation de l'instabilité génomique durant l'année 2021
 - Test myChoice[®] – Myriad
 - validation d'autres signatures académiques ou autres
- Circuit identifié
- Prélèvements suffisants