Cancéropôle Île-de-France

# Cancers rares

## TP53 à l'âge adulte

Dr Olivier Caron

11/02/2021

GUSTAVE ROUSSY CANCER CAMPUS GRAND PARIS

INTERCEPTION GUSTAVE ROUSSY Le programme de prévention personnalisée des cancers

# Cancer du sein

- Age précoce au diagnostic

- 5 à 8 % des cancers du sein <31 ans
- Très rare après 45 ans, s'il n'y a pas d'autres antécédents évocateurs

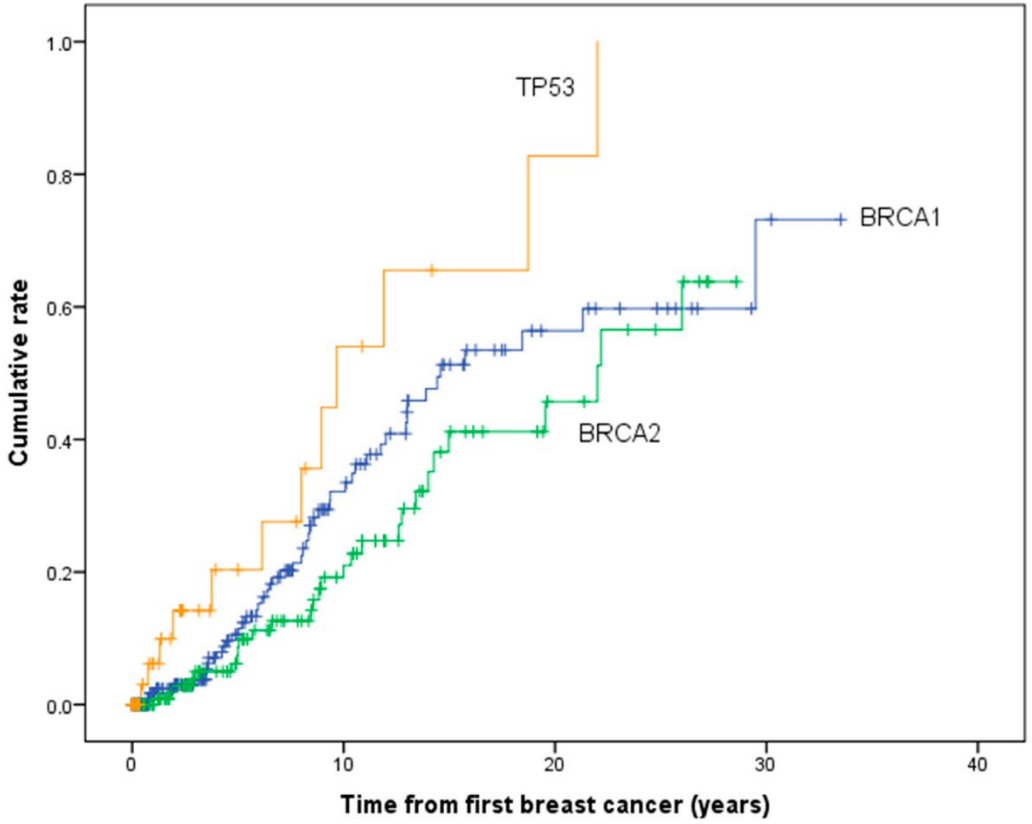
- Carcinome canalaire avec composante in situ le plus souvent
- Haut grade (SBR3), 70% Her2 amplifiés
- (2/21 tumeurs phyllodes de haut grade)

Masciari, BCRT, 2012
Kuba, Mod Pathol, 2020
Fortuno, Hum mut, 2018
Rana, JNCI, 2018
Rosenberger, Ann Surg Oncol, 2020

Joint ER and HER2 status of the tumors in the cohort

| | N | ER+/HER2+ | ER−/HER2+ | ER+/HER2- | ER−/HER2- |
|---|---|---|---|---|---|
| **DCIS** | 11 | 3 | 5 | 3 | - |
| **IDC** | 32 | 17 | 3 | 10 | 2 |
| **Total** | 43 | 20 (47%) | 8 (19%) | 13 (30%) | 2 (5%) |

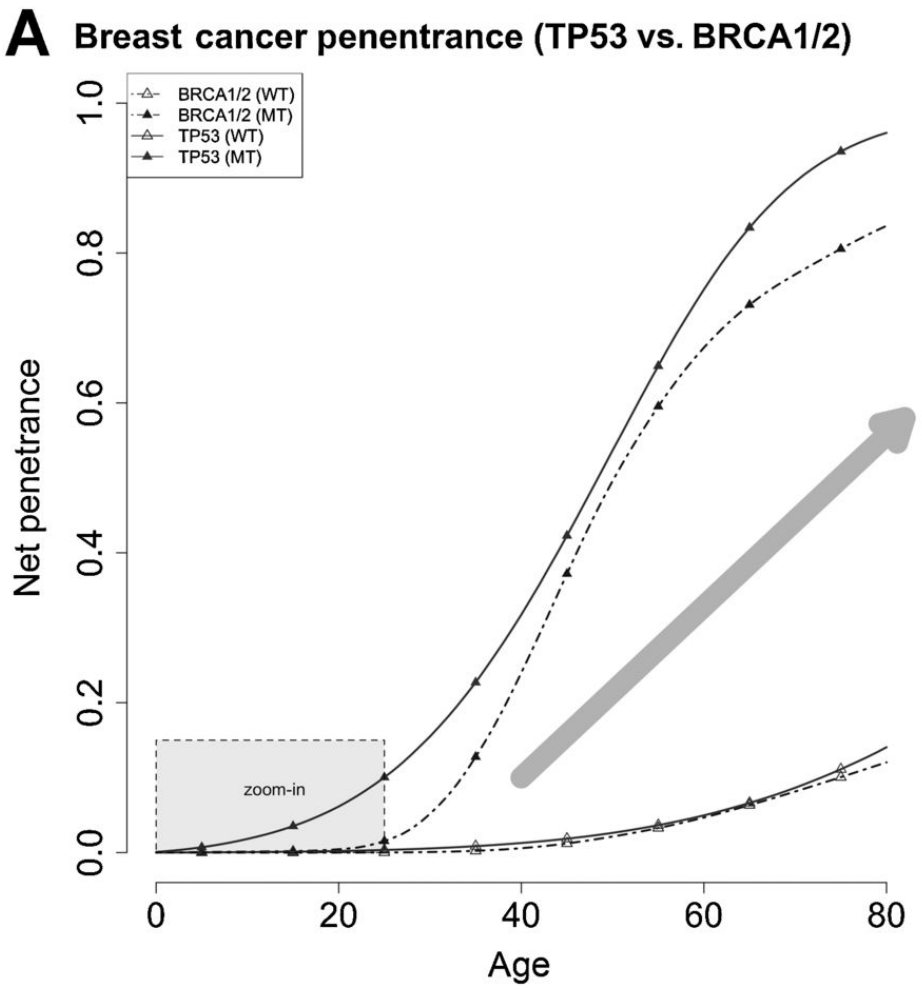
- 4 % de risque annuel de cancer du sein controlatéral




47 femme avec cancers du sein diagnostiqués avant l'âge de 36 ans

Hyder, Cancers, 2020

# Un risque absolu de cancer du sein




Shin, Cancer Res, 2019

**Table 2** | Tumour-specific cancer risks in relation to germline *TP53* mutations

| Tumour type | Observed | Expected | RR (95% CI) | *P* value |
|---|---|---|---|---|
| ***Ruijs et al. (2010)***[8]* | | | | |
| Breast | 28 | 4.4 | 6.4 (4.3–9.3) | 0.000 |
| Soft-tissue sarcoma | 14 | 0.23 | 61 (33–102) | 0.000 |
| Brain | 13 | 0.37 | 35 (19–60) | 0.000 |
| Osteosarcoma | 9 | 0.08 | 107 (49–203) | 0.000 |
| Adrenocortical | 2 | ND‡ | ND | ND |
| Colorectal | 6 | 2.2 | 2.8 (1–6) | 0.049 |
| Liver | 2 | 0.1 | 18 (2.1–64) | 0.017 |
| Pancreas | 4 | 0.54 | 7.3 (2–19) | 0.006 |
| ***Birch et al. (2001)***[32]§ | | | | |
| Breast | 38 | 2.46 | ND | 0.0126 |
| Soft-tissue sarcoma | 19 | 0.27 | ND | <0.0001 |
| Brain | 14 | 0.64 | ND | 0.009 |
| Osteosarcoma | 10 | 0.05 | ND | <0.0001 |
| Adrenocortical | 7 | 0.009 | ND | <0.0001 |
| Wilms | 4 | 0.034 | ND | 0.0005 |
| Malignant phyllodes | 2 | 0.002 | ND | 0.0003 |
| ***Garber et al. (1991)***[5]‖ | | | | |
| Sarcomas | 3 | 0.22 | 13.4¶ | ND |
| Breast | 15 | 3.37 | 4.5¶ | ND |
| CNS | 5 | 0.43 | 11.5¶ | ND |
| Leukaemia | 4 | 0.67 | 6.0¶ | ND |
| Adrenocortical | 1 | 0.02 | 45.5¶ | ND |
| Other tumours | 24 | 19.81 | 1.2 (0.8–1.8) | ND |

*Review de McBride et al. Nature Review Clinical Oncology 2014*

Table 2 Risk ratios for each of the genes examined

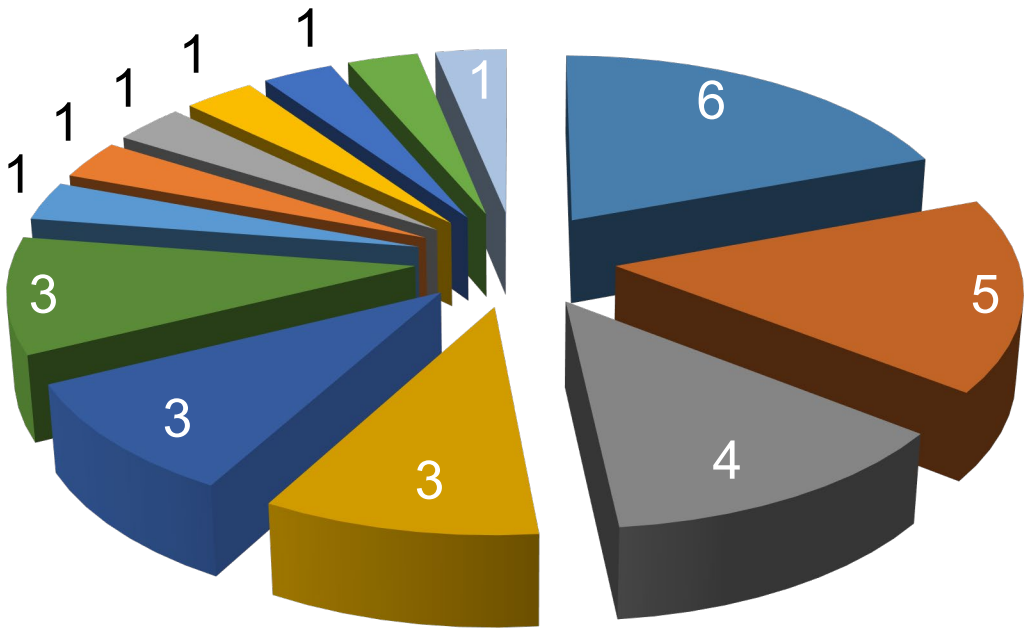
| Gene | N family* | All cases | | Confirmed cases† | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | % BRCA2 | Constant RR | % BRCA2 | Constant RR |
| *ATM* | 7 | 0.13 (0.05 to 0.42) | 2.51 (0.95 to 8.26) | 0.13 (0.04 to 0.55) | 2.67 (0.82 to 10.56) |
| *BARD1* | 3 | 0.22 (0.04 to 1.37) | 1.58 (0.41 to 8.37) | 0.29 (0.05 to 2.26) | 2.27 (0.47 to 18.91) |
| *BRIP1* | 12 | 0.03 (0.01‡ to 0.08) | 0.47 (0.15 to 1.18) | 0.04 (0.01 to 0.11) | 0.57 (0.17 to 1.56) |
| *CDH1* | 1 | 0.79 (0.01 to 3.00‡) | 13.62 (1.12 to 24.0‡) | 0.32 (0.02 to 1.44) | 5.21 (0.25 to 23.26) |
| *CHEK2* | 13 | 0.16 (0.08 to 0.39) | 2.22 (1.14 to 4.68) | 0.35 (0.11 to 1.33) | 5.00 (1.60 to 20.84) |
| *MRE11A* | 3 | 0.06 (0.01‡ to 0.27) | 0.86 (0.06 to 3.66) | 0.06 (0.01‡ to 0.37) | 0.80 (0.05 to 4.48) |
| *NBN* | 1 | 0.01‡ (0.01‡ to 0.10) | 0.01‡ (0.01‡ to 1.71) | 0.01‡ (0.01‡ to 0.39) | 0.01‡ (0.01‡ to 3.42) |
| *PALB2* | 12 | 0.11 (0.05 to 0.34) | 2.72 (1.12 to 9.66) | 0.13 (0.05 to 0.43) | 2.91 (1.00 to 9.21) |
| *PTEN* | 1 | 0.05 (0.01‡ to 0.30) | 0.89 (0.05 to 4.44) | 0.08 (0.01‡ to 0.53) | 1.16 (0.06 to 6.35) |
| *RAD50* | 1 | 0.01‡ (0.01‡ to 0.11) | 0.01‡ (0.01‡ to 2.96) | 0.01‡ (0.01‡ to 0.11) | 0.01‡ (0.01‡ to 2.96) |
| *RAD51C* | 1 | 0.01‡ (0.01‡ to 0.21) | 0.01‡ (0.01‡ to 2.54) | 0.01‡ (0.01‡ to 0.21) | 0.01‡ (0.01‡ to 2.54) |
| *RAD51D* | 3 | 0.21 (0.02 to 3.00) | 1.40 (0.20 to 18.61) | 0.27 (0.01‡ to 2.07) | 1.57 (0.07 to 19.91) |
| *STK11* | 1 | 0.01‡ (0.01‡ to 0.08) | 0.01‡ (0.01‡ to 1.82) | 0.01‡ (0.01‡ to 0.17) | 0.01‡ (0.01‡ to 4.23) |
| *TP53* | 4 | 0.23 (0.07 to 3.00‡) | 3.76 (1.25 to 24.0‡) | 0.29 (0.07 to 3.00‡) | 4.19 (1.18 to 24.0‡) |

*Number of families informative for penetrance estimation (analysis was restricted to families with one or more additional family members genotyped for the variant identified in the index case).
†Confirmed by pathology or medical records.
‡Maximum likelihood estimate or CI limit at search boundary; true estimate/CI limit could be greater/smaller than this value.

**RR = 3,76 (1,25-24,0)**

Li J Med Genet, 2016

# Spectre des cancers de l'adulte?



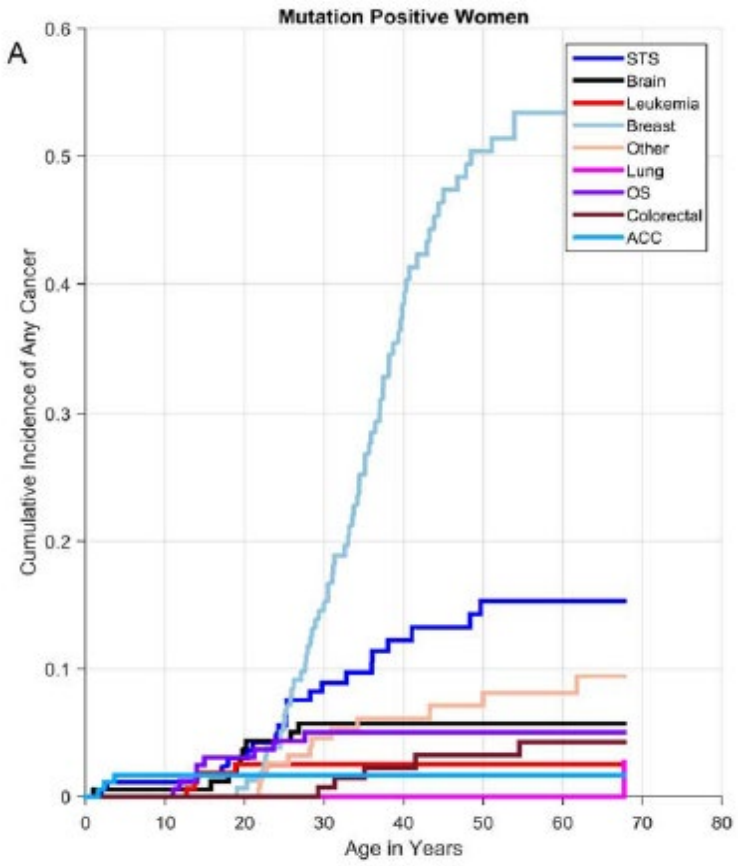

- Cancer du sein (27, 31, 35, 36, 38, 41)
- Cancer du poumon (39, 42, 42, 50, 52)
- Tumeur SNC (6, 9, 14, 40)
- Sarcome (16, 34, 37)
- Leucémie aiguë (10, 50, 62)
- t. basocellulaire (40,41,41)
- t. voies urinaires (44)
- Corticosurrénalome (32)
- Rein cellules claires (50)
- Pancréas (45)
- Myélome (70)
- Colon bifocal (35)
- Choriocarcinome (30)

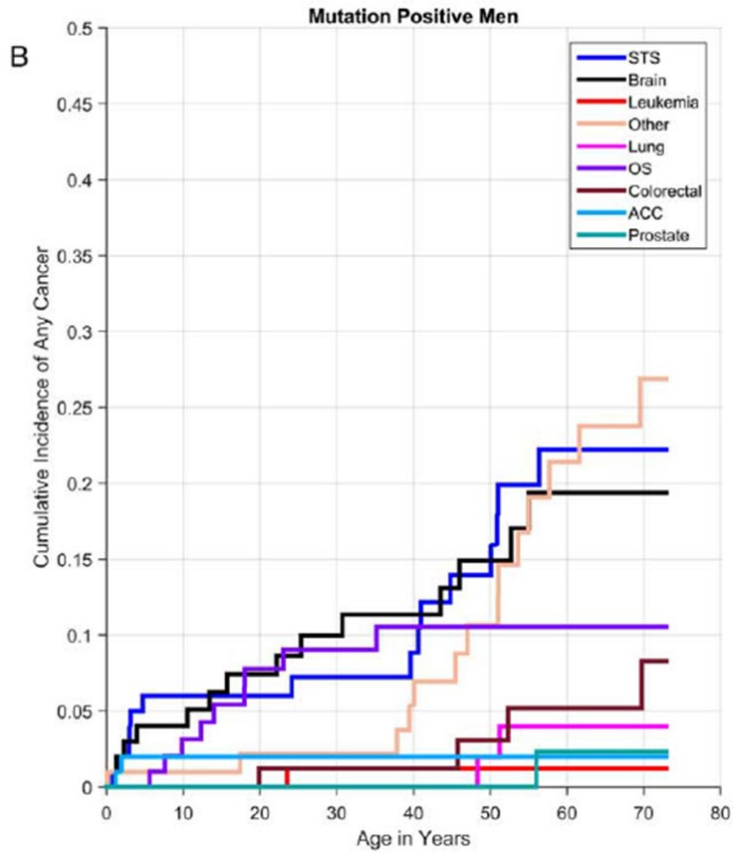
Protocole LIFSCREEN
105 patients TP53

Caron, JAMA Oncol, 2017

5 pt avec 2 cancers
1 avec 3 cancers

# Difficultés d'estimation de la pénétrance



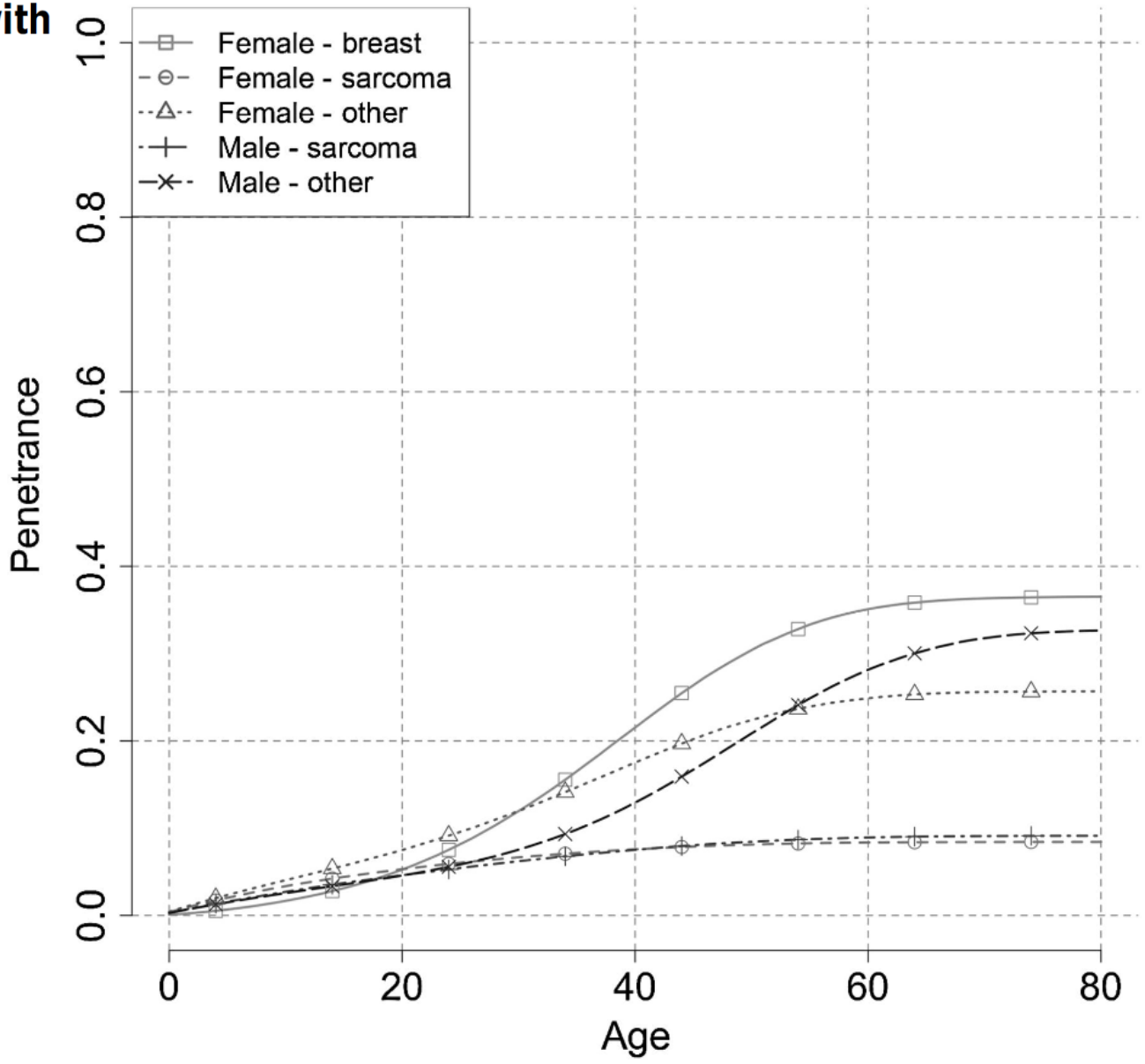

| | 0–17 | 18–29 | 30–44 | 45+ | Total (Females/Males) |
|---|---|---|---|---|---|
| ACC | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 (3/2) |
| Brain | 10 | 8 | 2 | 3 | 23 (9/14) |
| Breast | 0 | 24 | 42 | 6 | 76 (76/0) |
| Colorectal | 0 | 2 | 3 | 4 | 9 (5/4) |
| Leukemia | 3 | 2 | 0 | 0 | 5 (4/1) |
| Lung | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 (2/2) |
| OS | 11 | 6 | 1 | 0 | 18 (9/9) |
| Prostate | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 (–/2) |
| STS | 12 | 10 | 9 | 8 | 41 (25/16) |
| Other | 2 | 7 | 6 | 11 | 28 (14/14) |
| Total | 43 | 59 | 63 | 38 | 211 (147/64) |
| Persons with 1st cancer diagnosis* | 41 | 57 | 59 | 33 | 193 (132/61) |
| Persons at risk | 286 | 207 | 128 | 42 | 286 (186/100) |
| Person-years | 4390 | 2053 | 1236 | 383 | 8062 (5114/2948) |

Mai et al 2016 Cancer

**Penetrance of Different Cancer Types in Families with Li-Fraumeni Syndrome: A Validation Study Using Multicenter Cohorts**

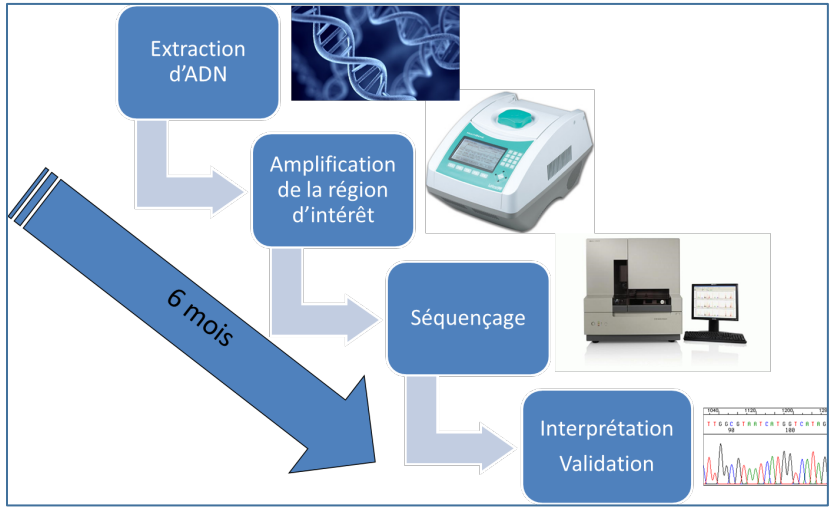
Modélisation à partir de la cohorte historique du MD Anderson

Faibles nombres, biais de recrutement +++



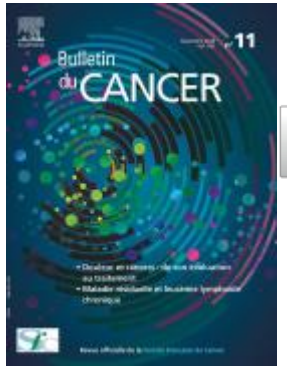

Shin, Cancer Res, 2019

# Evolution des modalités d’analyse




Gène unique analysé sur des critères évocateurs (Single Gene Testing, SGT)

Panel de gènes analysés sur des critères beaucoup moins restrictifs (Multiple Genes Panel Testing, MGPT)




# Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire

Jessica Moretta [1], Pascaline Berthet [2]
Chrystelle Colas [7], Carole Corsini [8], Vé
Christophe Jamain [11], Michel Longy [1
Pascal Pujol [8], Dominique Vaur [16], Na
pour le Groupe Génétique et Cancer

Bull Cancer 2018; 105: 907-917

en ligne sur / on line on
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

**Tableau 1**

**Recommandations de prévention ou dépistage des personnes porteuses d'une mutation d'un des gènes analysés dans le panel GGC-UNICANCER**

| | Surveillance mammaire | Chirurgie de réduction des risques (CRR) | | Surveillance gynécologique |
|---|---|---|---|---|
| | | Mammaire | Pelvienne | |
| ***BRCA1*** ***BRCA2*** | Sur un rythme annuel : De 30 à 65 ans IRM + Mammographie (+/- échographie). Après 65 ans Mammographie +/- Echographie (Recommandations HAS 2014 * et INCa 2017**) | Mastectomie prophylactique recevable (Recommandations HAS 2014 * et INCa 2017**) | Annexectomie prophylactique (âge à discuter à partir de 40 ans et selon la mutation et l'HF de CO) ** | Avant CRR: surveillance standard pas de dépistage ovarien efficace à préconiser ** |
| ***PALB2*** ***CDH1*** | | | Pas de prise en charge gynécologique spécifique. Si HF de CO, prise en charge discutée en RCP | Surveillance standard |
| ***PTEN*** | | | | Surveillance standard. Si atteinte gynécologique MC : prise en charge discutée en RCP |
| ***TP53*** | Sur un rythme annuel Dès 20 ans IRM + Echographie (pas de mammographie systématique) | | | Surveillance standard |
| ***RAD51C*** ***RAD51D*** | Pas de surveillance mammaire spécifique, à adapter à l'HF de CS selon les recommandations HAS 2014* | Non indiquée | Annexectomie prophylactique (âge à discuter à partir de 45 ans et selon l'HF de CO) | Avant CRR: surveillance standard pas de dépistage ovarien efficace à préconiser ** |
| ***MLH1*** ***MSH2*** ***MSH6*** ***PMS2*** | | | CRR ovarienne et/ou utérine à discuter en RCP selon référentiel syndrome de Lynch | Surveillance utérine selon référentiel syndrome de Lynch |

**Abréviations:**

CS = Cancers du sein / CO = Cancers de l'ovaire / HF = Histoire familiale / PEC = Prise en charge / MC = Maladie de Cowden

RCP = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire / CRR = Chirurgie de réduction des risques

**Références:**

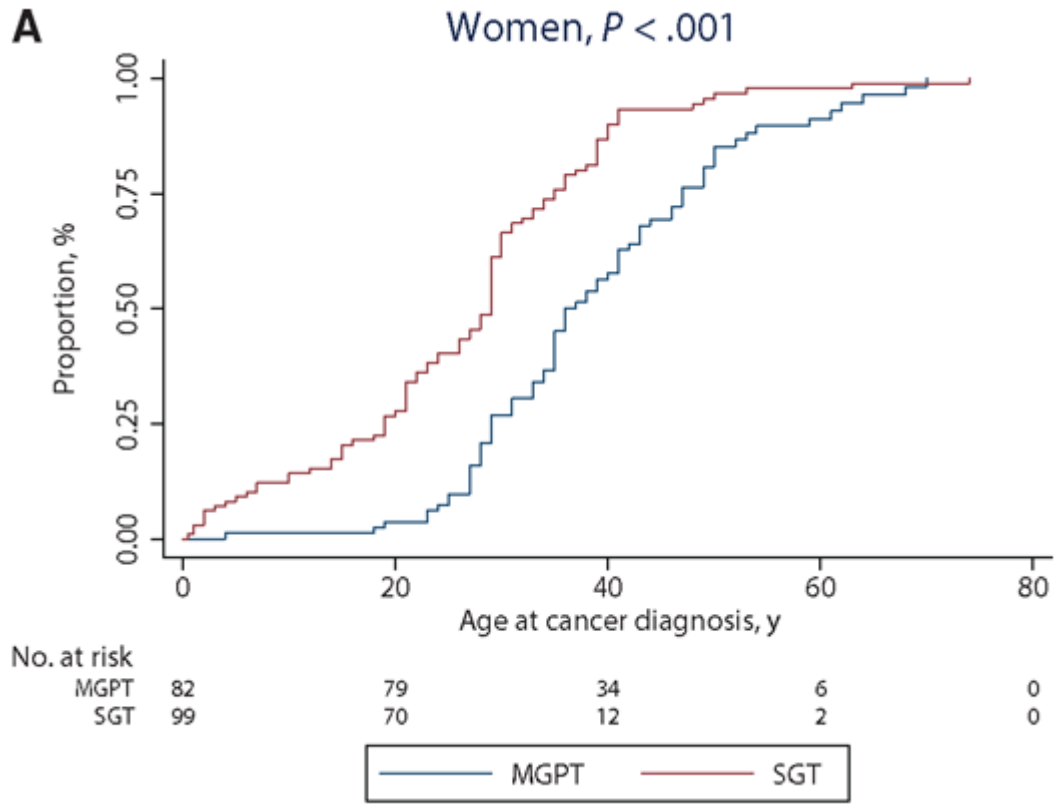
* Recommandation Haute Autorité de santé 2014: Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage

** © / Synthèse INCa, avril 2017- Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, Collection recommandations et référentiels

# Differences in *TP53* Mutation Carrier Phenotypes Emerge From Panel-Based Testing

Huma Q Rana, Rebecca Gelman, Holly LaDuca, Rachel McFarland, Emily Dalton, Jennifer Thompson, Virginia Speare, Jill S Dolinsky, Elizabeth C Chao, Judy E Garber

*JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 110, Issue 8, August 2018, Pages




JNCI JOURNAL of the NATIONAL CANCER INSTITUTE

- Comparaison caractéristiques personnelles et familiales selon modalités d'analyse (panel / gène TP53 seul)
- âge au premier diagnostic plus jeune pour SGT
- Critères de Chompret moins respectés pour MGPT

# TP53 et cancer du colon?

Figure. Pedigrees of 6 Participants With Early-Onset Colorectal Cancer Found to Carry Germline *TP53* Alterations

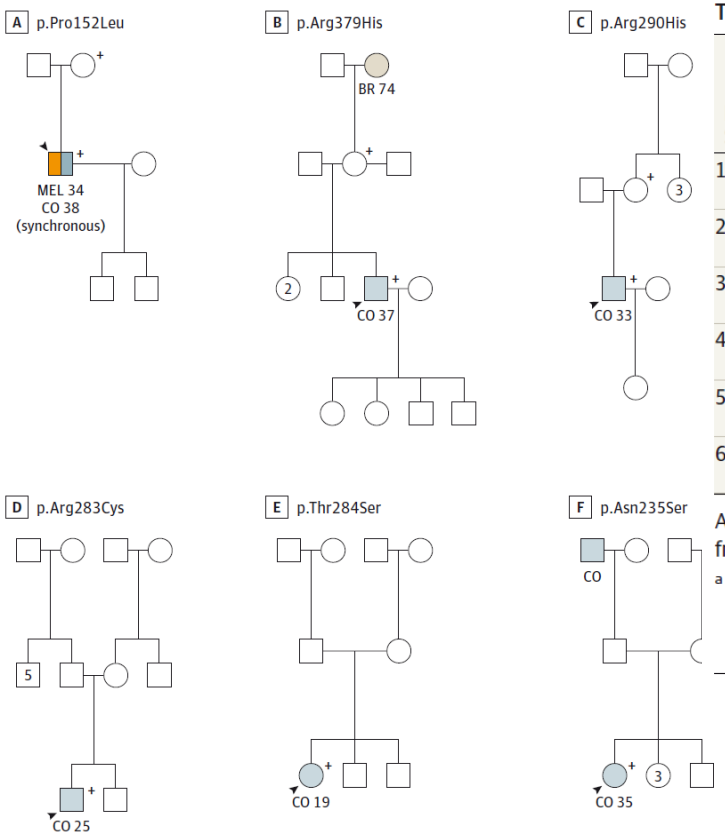



Table 2. Characteristics of *TP53* Alterations Identified Among 457 Participants With Colorectal Cancer (CRC) at Age 40 Years or Younger[a]

| Patient No./ Sex/Age[b] | Family History: Chompret Crit | Family History: Classic LFS Crit | Nucleotide Change | Genome Loc | Amino Acid Change | Minor Allele Freq | Species Conservation | Exon | *In silico* Pathogenicity Assessment Results[c]: PolyPhen-2 | *In silico* Pathogenicity Assessment Results[c]: SIFT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1/M/38 | No | No | c.455C>T | g.7578475 | p.Pro152Leu | Undefined | Highly conserved | 5 | Probably damaging | Not tolerated |
| 2/M/37 | No | No | c.1136G>A | g.7572973 | p.Arg379His | Undefined | Moderately conserved | 11 | Benign | Tolerated |
| 3/M/33 | No | No | c.869G>A rs55819519 | g.7577069 | p.Arg290His | 0.0003EA 0.0002AA | Moderately conserved | 8 | Benign | Tolerated |
| 4/M/25 | No | No | c.847C>T rs149633775 | g.7577091 | p.Arg283Cys | 0.0005EA 0.0002AA | Moderately conserved | 8 | Benign | Not tolerated |
| 5/F/19 | No | No | c.850A>T | g.7577088 | p.Thr284Ser | Undefined | Moderately conserved | 8 | Possibly damaging | Tolerated |
| 6/F/35 | No | No | c.704A>G rs114340710 | g.7577577 | p.Asn235Ser | 0.0001EA 0.0002AA | Moderately conserved | 7 | Benign | Tolerated |

Abbreviations: AA, African American; crit, criteria; EA, European American; freq, frequency; LFS, Li-Fraumeni syndrome; loc, location.

[a] None of the 6 *TP53* probands carried a known germline variant of uncertain significance in *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, or *PMS2*; none carried a monoallelic *MUTYH* mutation.

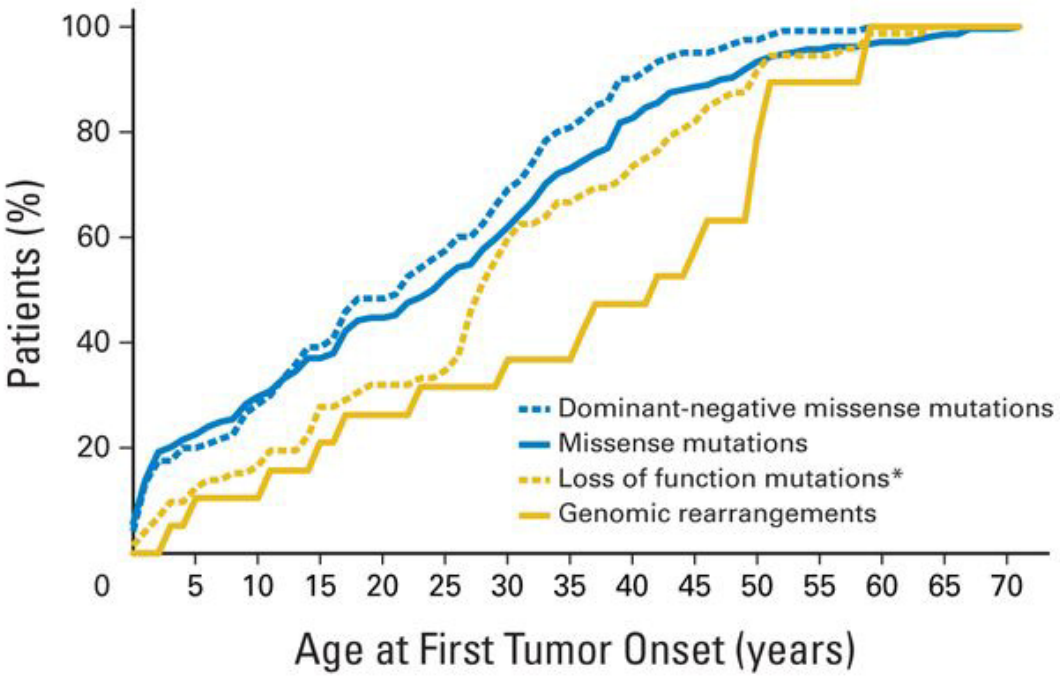
[b] Age in years at CRC diagnosis.

[c] Interactive Biosoftware.

4/6 variants reclassés comme VSI…

Yurgelun, JAMA Oncol, 2016

# Corrélation phénotype / génotype

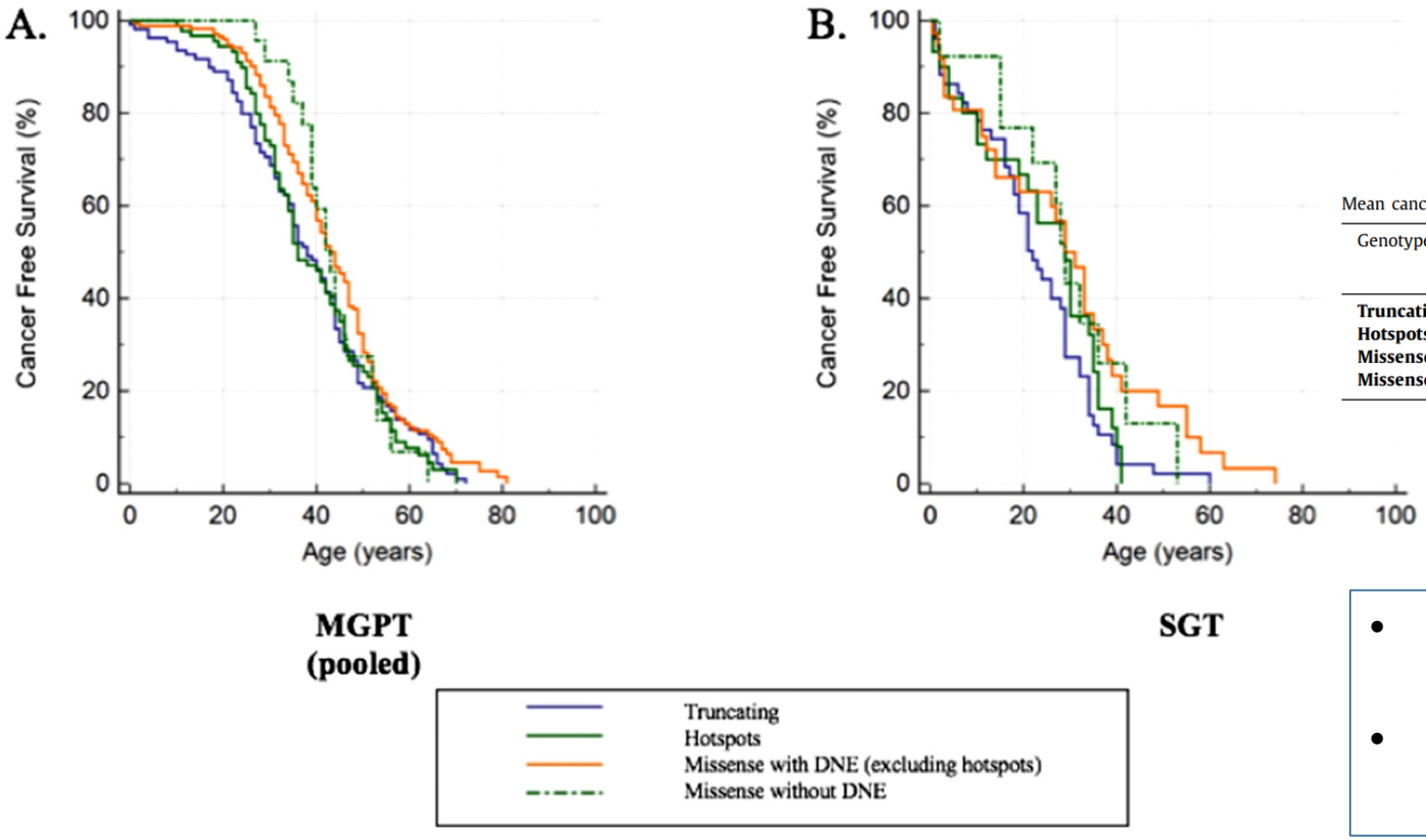



415 cas index, SGT

- Différence significative selon le type de variant.
- Variant tronquant avec âge au 1er cancer plus tardif

Bougeard, JCO, 2015

# Corrélation phénotype / génotype?




428 cas index en MGPT
157 cas index en SGT

Mean cancer-free survival time for *TP53* carriers identified by the three datasets used in this study.

| Genotype category | Mean cancer-free survival time in years (95% CI) for the different datasets | | |
|---|---|---|---|
| | Ambry MGPT | GeneDx MGPT | Ambry SGT |
| **Truncating** | 41.26 (37.27 - 45.25) | 32.47 (28.17 - 36.77) | 22.44 (18.74 – 26.14) |
| **Hotspots** | 41.08 (37.73 - 44.43) | 34.20 (28.84 - 39.56) | 24.12 (19.15 – 29.08) |
| **Missense with DNE (excluding hotspots)** | 45.20 (42.55 - 47.84) | 40.21 (35.88 - 44.54) | 28.98 (22.23 – 35.73) |
| **Missense without DNE** | 44.25 (39.63 - 48.87) | 41.67 (38.82 - 44.51) | 29.64 (21.50 – 37.78) |

- Pas de différence significative selon le type de variant.
- Variant tronquant / hotspots plus en lien avec présentation « LFS »?

Fortuno, Cancer Genetics, 2020

# Variant TP53 = prédisposition?

- La profondeur de l'analyse NGS permet de détecter des variants avec une faible fréquence allélique

Mutation constitutionnelle (homogène ou en mosaïque)

Mutation tumorale circulante

Expansion clonale aberrante

Weitzel, Genet Med, 2018

# Cofacteurs de risque

- Gènes modificateurs / Polygenic Risk Scores:  inconnus à ce jour

- Facteurs d’environnement: inconnus à ce jour (en dehors des traitements génotoxiques donnés antérieurement)

Kasper, EJC, 2018

# Cofacteurs de risque

- Gènes modificat

- Facteurs d'envir
  traitements gén

Table 1
Evaluation of radiotherapy and chemotherapy genotoxicity in mice using the *ex vivo* and *in vivo* Trp53 genotoxicity assays.

| Agent | Mechanism of action | *Ex vivo* Trp53 genotoxicity assay | | | *In vivo* Trp53 genotoxicity assay | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Working condition[a] | Average fold-change of TG expression | | Working condition[a] | Average fold-change of TG expression |
| | | | Wild-type *Trp53* splenocytes (genotoxicity score) | Mutant *Trp53* splenocytes | | Wild-type *Trp53* splenocytes (genotoxicity score) |
| NaCl | Negative control | 50 μM | 1.0 ± 0.0 | 1.0 ± 0.2 | 30 mg/kg | 1.0 ± 0.0 |
| X-rays | DNA breaks | 10 Gy | 20.2 ± 4.6 | 3.9 ± 0.8 | 5 Gy | 25.4 ± 0.7 |
| | | | | | 1 Gy | 6.7 ± 0.4 |
| Doxorubicin | Topoisomerase inhibitor | 0.3 μM | 19.2 ± 4.8 | 4.2 ± 1.0 | 15 mg/kg | 3.7 ± 0.3 |
| Epirubicin | Topoisomerase inhibitor | 7.5 μM | 22.7 ± 4.4 | 5.8 ± 1.2 | 30 mg/kg | 4.0 ± 1.8 |
| Etoposide | Topoisomerase inhibitor | 10 μM | 20.7 ± 4.6 | 4.6 ± 1.0 | 15 mg/kg | 6.5 ± 2.7 |
| Gemcitabine | Antimetabolite agent | 10 μM | 12.8 ± 1.9 | 4.2 ± 1.7 | 20 mg/kg | 2.7 ± 0.4 |
| 5-FU | Antimetabolite agent | 38 μM | 13.4 ± 4.3 | 3.1 ± 1.0 | 30 mg/kg | 2.2 ± 0.8 |
| Cisplatin | Alkylating agent | 50 μM | 6.3 ± 0.8 | 2.8 ± 0.8 | 35 mg/kg | 2.6 ± 0.4 |
| Melphalan | Alkylating agent | 10 μM | 12.4 ± 4.1 | 2.7 ± 0.5 | 20 mg/kg | 2.1 ± 0.1 |
| Cyclophosphamide | Alkylating agent | Not tested | – | – | 300 mg/kg | 3.2 ± 0.8 |
| Bleomycin sulphate | Antitumour antibiotic | 14 μM | 14.1 ± 2.1 | 3.4 ± 0.3 | 15 mg/kg | 3.7 ± 0.2 |
| Paclitaxel | Spindle poison | 7 nM | 0.7 ± 0.3 | 1.2 ± 0.3 | 5 mg/kg | 0.8 ± 0.1 |
| Docetaxel | Spindle poison | 3.2 nM | 1.1 ± 0.3 | 1.2 ± 0.2 | 15 mg/kg | 1.0 ± 0.1 |
| Vindesine | Spindle poison | 0.3 nM | 0.7 ± 0.3 | 1.2 ± 0.1 | 5 mg/kg | 1.1 ± 0.2 |
| Vincristine | Spindle poison | 1 μM | 0.6 ± 0.3 | 1.2 ± 0.3 | 5 mg/kg | 1.2 ± 0.1 |
| Eribulin | Spindle poison | 30 nM | 0.8 ± 0.3 | 1.3 ± 0.2 | 5 mg/kg | 1.0 ± 0.1 |

[a] Doses of chemicals were defined on the basis of publications in the field and the Toxnet Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS) database (http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/ccris.htm).

Kasper, EJC, 2018

# Gestion du risque

# Recommandations européennes (GENTURIS)

| Examen | Périodicité | Age de début | Age d'arrêt | Condition | Niveau de preuve |
|---|---|---|---|---|---|
| **Clinique** | Annuelle | 18 ans | - | | Modéré |
| **IRM corps entier de diffusion** | Annuelle | 18 ans | - | | Modéré |
| **IRM des seins** | Annuelle | 20 ans | 65 ans | | Elevée |
| **IRM cérébrale** | Annuelle | 18 ans | 50 ans | | Modéré |
| **Coloscopie** | /5 ans | 18 ans | - | radiothérapie abdominale ou atctd familiaux de cancers du colon | Faible |

Mastectomie prophylactique envisageable

Frébourg Eur J Hum Genet, 2020

# *CONCLUSION*

« syndrome de Li Fraumeni » → « prédisposition associée aux variants de TP53 »

- *Corrélations phénotype / génotype* encore mal élucidées
- Estimations de la *pénétrance*, notamment à l'âge pédiatrique et après 45 ans, encore biaisées

- Nécessité *d'études prospectives* pour améliorer ces estimations et améliorer les recommandations de prise en charge

# Questions subsidiaires….

- A partir de quel seuil de risque annuel est-il raisonnable de surveiller?

- A partir de quelle probabilité d’identifier un variant délétère doit-on envisager de faire une analyse?