



EX²TRICAN Exome Analysis Position in the Strategy of Genetic Predisposition Factors Identification in Early-onset Cancer

CHU Dijon Bourgogne – Pr Laurence FAIVRE
Juliette ALBUISSON, Sophie NAMBOT, Anaïs FOLLETET, Benoit MAZEL



Rationnel/introduction

5 à 10% des cancers sont dues à la présence d'une altération génétique constitutionnelle

Panels multigènes (1^{ère} intention)

- Analyse constitutionnelle
- Critères d'indication
- Rendement : 5-15% selon K

CANCERS SEIN +/- OVAIRES		
Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test
Sein Ovaire Trompe	Pancréas Prostate	1 cas de cancer du sein et 1 cas de cancer de l'ovaire
		3 cas de cancer du sein chez des apparentés au 1 ^{er} ou 2 nd degré passant par un homme < 80 ans
		2 cas de cancer du sein dont 1 avant 50 ans chez des apparentés au 1 ^{er} ou 2 nd degré passant par un homme
		1 cas de cancer du sein bilatéral dont un avant 50 ans
		1 cas de cancer du sein avant 40 ans
		1 cas de cancer du sein triple négatif (dont médullaire) < 70 ans
		1 cancer du sein chez un homme quelque soit l'âge

EX²TRICAN

?

Séquençage de génome

- Analyse constitutionnelle
- Critères d'indication **restrictifs**
- Rendement : ?

- cancer du sein infiltrant ♀ ≤25 ans, controlatéral avant 41 ans.
- cancer du sein infiltrant ♂ ≤ 45 ans
- cancer épithélial de l'ovaire ≤40 ans
- cancer de la prostate ≤45 ans
- cancer du pancréas ≤ 40 ans
- mélanome uvéal ≤45 ans
- cancer colorectal ≤ 20 ans
- cancer du rein ≤ 30 ans (sous réserve d'absence d'anomalie tumorale)
- 4 tumeurs dont la première avant 60 ans

Stratégie diagnostique

Matériels et méthodes

Critères d'inclusions :

- Cancer inexpliqué **<40 ans** (ou <30 ans si cancer du sein)
- **Aggrégation familiale** inexpliquée de cancers du même spectre (discussion RCP)
- Panel de 1^{ère} intention négatif
- +/- tissu tumoral disponible

Méthodes :

- **Séquençage d'exome constitutionnel** en solo, duo, trio ou quatuor
- Analyse portant sur une liste de 661 genes de predisposition au cancer :
 - gène de reparation de l'ADN ou gènes drivers d'après la base de données COSMIC Census
 - Listes publiées de gènes de predisposition
 - Revue de la littérature
- Evaluation de la pathogénicité selon les critères ACMG/CanVIG-UK, bases de données de référence (COSMIC, OncoKB), priorité donnée aux LOF
- +/- **séquençage d'exome tumoral** avec analyse de **biomarqueurs génomiques** spécifiques (TMB, HRD, MSI, LOH, signatures mutationnelles)

Résultats constitutionnels (1)

Depuis 2017 : 189 patients inclus, dont 83 cas index et 14 apparentés atteints

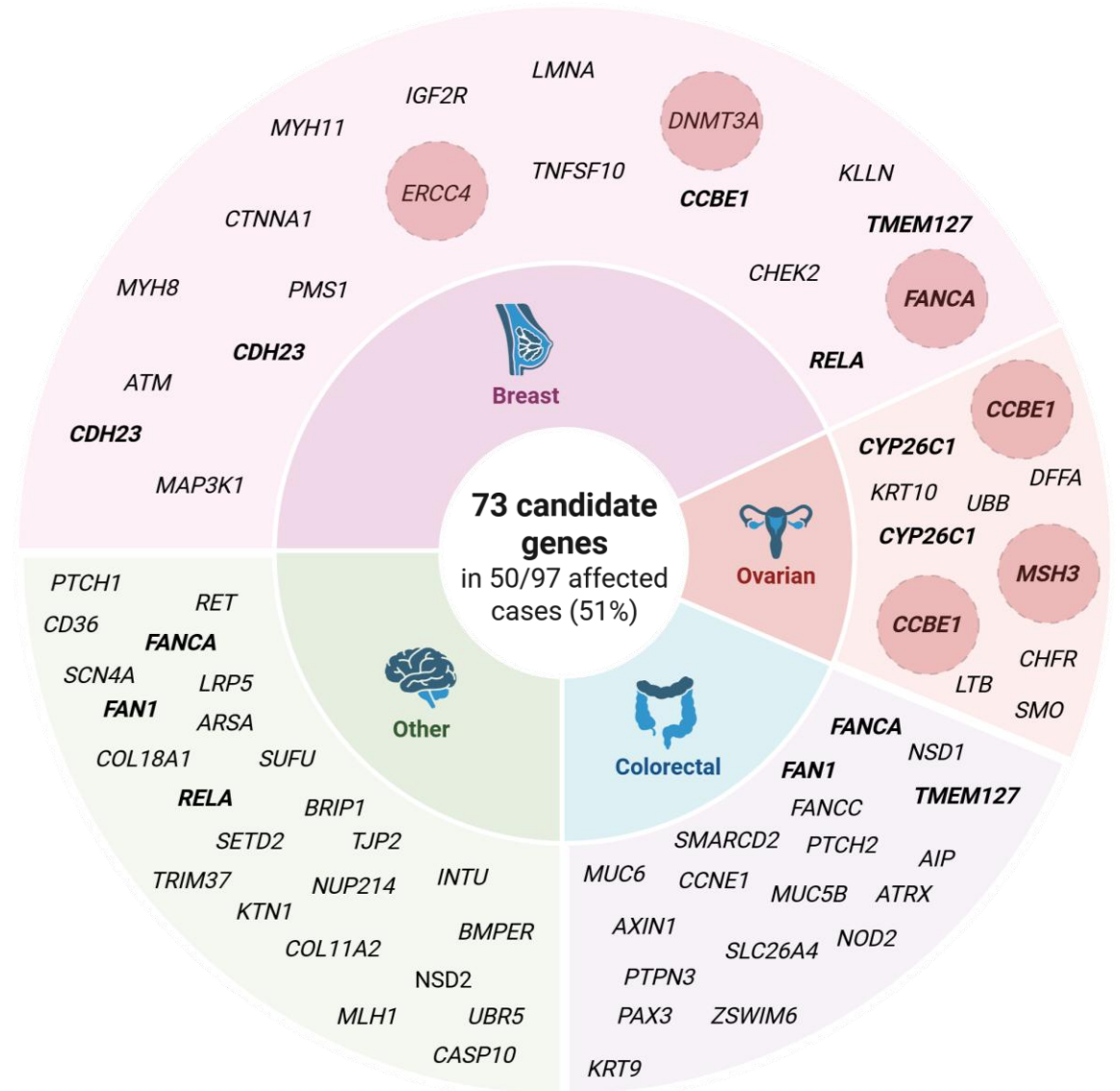
Cancer	Index Cases (n)	Affected Relatives (n)	Total Cases (n)	Median age years (range)	Ambiguous status (n)	Unaffected (n)	Median age years (range)	Total (n)
Breast	36 (43.5%)	9	45	35 (20-67)	2	39	64 (48-88)	86
Ovarian	11 (13%)	0	11	30 (24-39)	0	10	67 (50-81)	21
Colorectal	16 (19%)	1	17	33 (16-45)	2	19	64 (51-72)	38
Other	20 (24.5%)	4	24	30 (7-64)	0	20	55 (30-87)	44
All	83	14	97	33 (7-67)	4	88	62 (30-88)	189

≥ 1 variant hétérozygote d'intérêt identifié chez **51%** (50/97) des patients ayant présenté un cancer

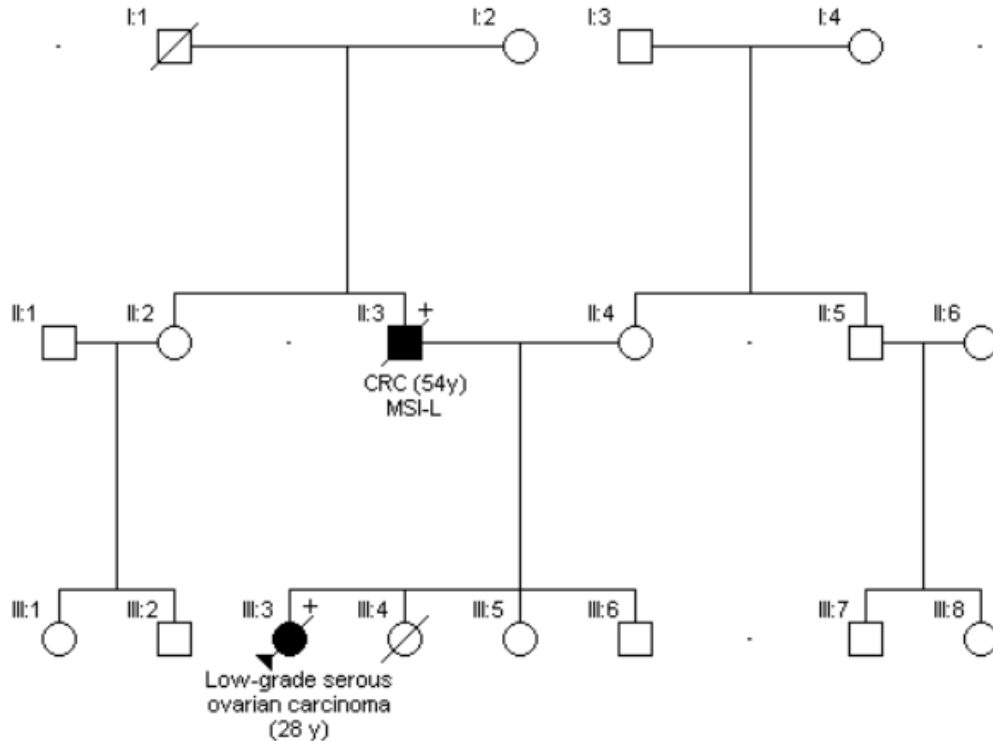
Résultats constitutionnels (2)

Figure 2. Candidate genes identified in the EX²TRICAN cohort.

- Genes in bold were found in multiple individuals.
- Red circles highlight variants prioritized for recurrence, predicted LoF and/or tumor relevance. These variants were selected for further investigation due to their absence in population databases, biological plausibility, and co-occurrence with somatic hits.



Exemple de *MSH3*



Key findings	Supporting data
Rare variant	Frameshift c.2814del / p.Met939TrpfsTer18 Absent from gnomAD (MAF $\approx$ 0.0058)
Functional impact	Predicted loss-of-function Affects MutS_V domain
Tumor phenotype (father: II.3)	CRC at 54 y, MSI-L, LOH of <i>MSH3</i>
Tumor phenotype (daughter: III.3)	MSS, pMMR, KRAS-mutated, no LOH

Des variants bialléliques LOF de *MSH3* ont été associés à des polyposes adénomateuse et des CCR

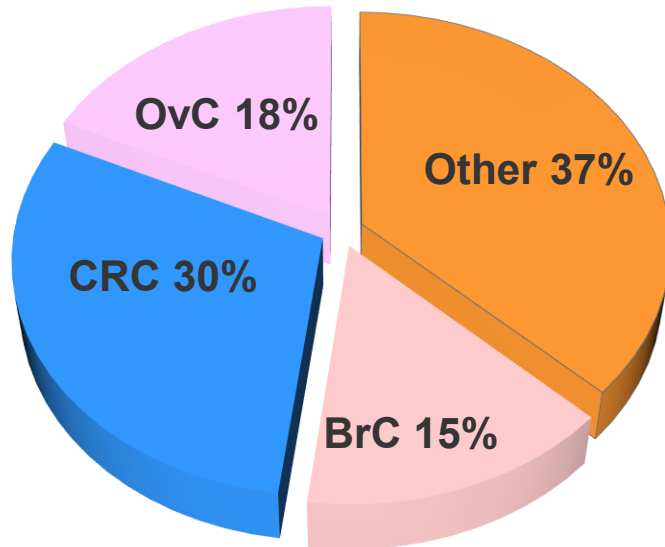
- ➔ Sur-risque chez les hétérozygotes ?
- ➔ Poursuite par recherche d'**instabilité des tétranucléotides** (EMAST) tum et constit + **IHC MSH3**

Résultats tumoraux (1)

Séquençage d'exome tumoral réalisé dans 28% des tumeurs de la cohorte (n=27/97)

→ Analyse des drivers pertinents

TUMOR TYPES DISTRIBUTION: 27 TES

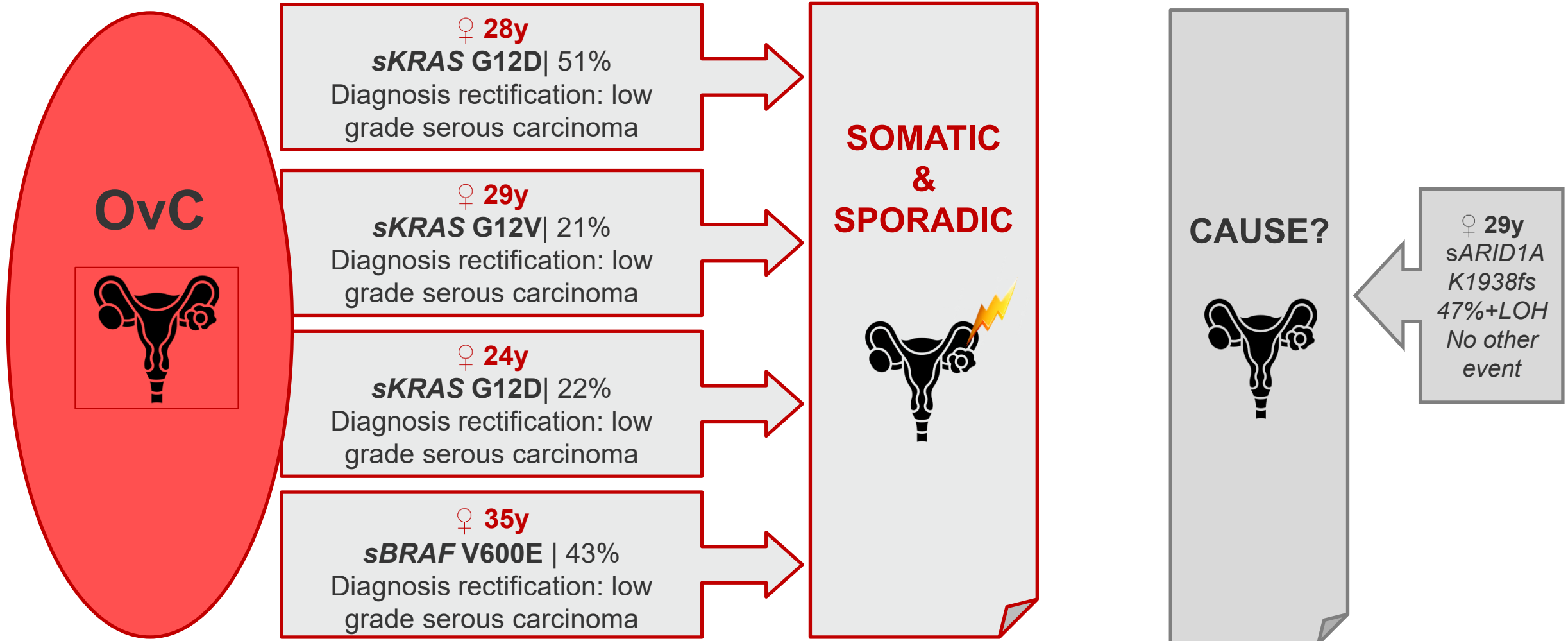


Tumeurs classées en 3 groupes :

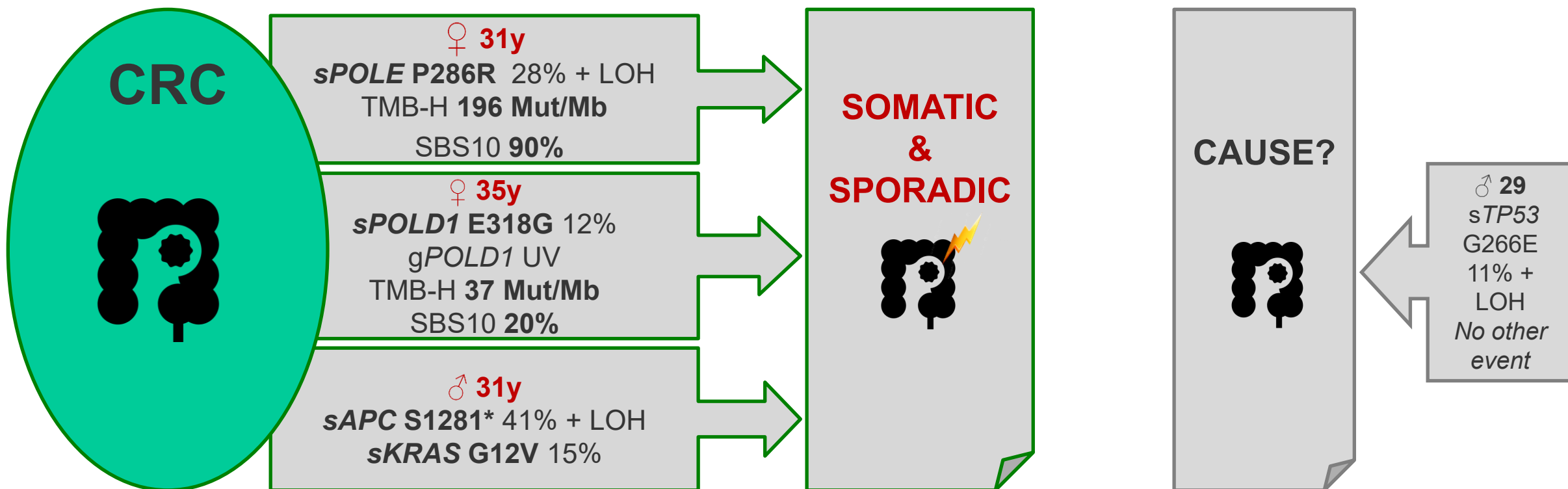
- **Groupe 1: Sporadic (37%)** → Early-onset, no family history
- Groupe 2: Insufficient Drivers (26%) → Needs further analysis
- Groupe 3: Unresolved (37%) → No clear drivers

- **>1/3 des tumeurs** → classées comme **sporadiques**
- **Cancers précoces** : d'abord suspectés héréditaires, mais absence d'ATCD familiaux
- **Cas familiaux** : pas de driver somatique identifié
- **Exome tumoral** → a permis de **réorienter certains diagnostics histologiques** (ex. carcinomes séreux de l'ovaire bas grade).

Résultats tumoraux (2)



Résultats tumoraux (3)



Résultats tumoraux (4)

Other



♂ **35y: Astrocytoma**

sIDH1 R132H 41%
*sATR*X M734fs 61%
sTP53 R273C 86% + LOH

♀ **49y: CSCC (multiple tumors phenotype)**

sCDKN2A H83T 65% + LOH

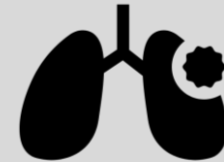
♂ **16y, CR Adenoma**

sAPC E1353fs 54% + LOH

**SOMATIC
&
SPORADIC**



CAUSE?



♀ **20y
LUAD**
sCTNNB1
I35S
43%
No other
event

Conclusions

- **ES constitutionnel** efficace pour identifier de **nouveaux gènes candidats** de prédisposition au cancer, au-delà des panels classiques.
 - Nécessite néanmoins des **études complémentaires**
 - Probablement gènes à **effet faible ou modéré**
- permet d'identifier dans un grand nombre de cas des **drivers somatiques ES tumoral suffisants**, soutenant une origine sporadique
- **GES + TES** apparait comme une stratégie efficace pour **distinguer héréditaire et sporadique**
 - Impact prise en charge et conseil génétique