

OCTOBRE 2017

AVIS

DÉTECTION DE L'ALLÈLE Q775X DU GÈNE *PALB2* PAR SÉQUENÇAGE DIRECT

(RÉFÉRENCE - 2013.02.006R)

Transmission au ministre : 3 août 2017

Publication officielle : 2 octobre 2017

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

DÉTECTION DE L'ALLÈLE Q775X DU GÈNE *PALB2* PAR SÉQUENÇAGE DIRECT (RÉFÉRENCE - 2013.02.006R)

Avis de réévaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 **Demandeur** : Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
- 1.2 **Date de transmission de l'avis au ministre** : 3 août 2017
- 1.3 **Date de publication de l'avis** : 2 octobre 2017

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes en charge de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Conflit d'intérêts

Le D^r David Rosenblatt et le D^r François Rousseau se sont retirés au moment de formuler la recommandation.

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, les experts consultés sont :

- D^r Sébastien Chénier (Médecin généticien, CHUS);
- D^{re} Rachel Laframboise (Médecin généticien, CHU de Québec).

1.4 Retour sur l'évaluation précédente

Le présent document est une réévaluation de l'analyse de détection de l'allèle Q775X du gène *PALB2* présentée dans l'avis intitulé *Cancer du sein et du pancréas – recherche de l'allèle Q775X du gène PALB2 par RFLP et recherche de mutations du gène PALB2 par HRM et séquençage direct* transmis au ministre le 31 octobre 2013. L'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) avait recommandé une réévaluation de l'analyse lorsque des données supplémentaires deviendraient disponibles concernant les points suivants:

- utilité clinique;
- impact clinique des résultats sur le suivi des patients;
- performance analytique;
- présentation d'un algorithme décisionnel.

La version originale de la demande incluait la recherche de l'allèle Q775X du gène *PALB2* par RFLP (*restriction fragment length polymorphism*), HRM (*High-Resolution Melting Assay*) et séquençage direct. Ces deux techniques (RFLP et HRM) ont toutefois été retirées de la présente demande. Seul le séquençage direct demeure.

2 RÉSUMÉ

La présence de l'allèle Q775X du gène *PALB2*, principalement retrouvé dans la population canadienne-française du Québec, est à l'origine d'une prédisposition familiale au cancer du sein. Cet allèle sera recherché chez les patientes atteintes d'une forme familiale de cancer du sein en absence de mutation des gènes *BRCA1-2*, ainsi que d'autres mutations familiales connues chez les personnes à risque apparentées au cas probant. Suite à une mise à jour de la littérature et à la réception de nouvelles données du centre demandeur, l'analyse de l'allèle Q775X fait l'objet d'une réévaluation.

Valeur diagnostique

Selon les données présentées dans l'avis d'évaluation publié en 2013, comparativement à une population témoin et en absence de mutations dans les gènes *BRCA1-2*, la fréquence de détection d'une mutation du gène *PALB2* variait entre 0 et 3 %. Notamment, la mutation Q775X a été détectée chez 0,7 % et 1,4 % des cas de cancer du sein diagnostiqués avant l'âge de 50 et 65 ans respectivement. Les données probantes retenues pour la présente évaluation ont montré la présence de 2 mutations tronquantes de *PALB2* (autres que la Q775X) dans 0,3 à 0,6 % des cas de cancer du sein.

Valeur pronostique et thérapeutique

Le risque de cancer du sein associé à certaines mutations tronquantes du gène *PALB2* dans un contexte de *BRCA1-2* sauvage varie de 2 à 11 fois selon les études. Les études retenues pour la présente évaluation ont rapporté un risque élevé de cancer du sein associé à certaines mutations tronquantes du gène *PALB2* (notamment, L531Cfs et W1038X). Les femmes porteuses de ces mutations pourraient être classées à risque élevé de cancer du sein, particulièrement si des antécédents familiaux sont présents. La survie à 10 ans était de 48 % chez les femmes porteuses d'une mutation tronquante de *PALB2* comparativement à 74,7 % chez celles qui en étaient dépourvues et à 72 % en présence du gène *BRCA1* muté. Une modification de la prise en charge a été recommandée pour une majorité de patientes porteuses d'une mutation de *PALB2*.

Validité analytique

Le laboratoire de diagnostic moléculaire-Centre universitaire de santé McGill-CUSM a mis au point un essai qualitatif de type Sanger permettant la détection des mutations spécifiques du gène *PALB2* identifiant précisément la mutation Q775X dans la population canadienne-française.

Impacts budgétaires

Les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse permettant la recherche de l'allèle Q775X du gène *PALB2* sont estimés à environ 190 000 \$ pour le total des trois premières années.

Positions ou orientations d'organisations d'intérêt

Les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) incluent le gène *PALB2* parmi les gènes à étudier pour les cancers du sein et de l'ovaire à risque élevé d'être héréditaires. Toutefois, aucune recommandation formelle n'a été émise quant à l'analyse mutationnelle du gène *PALB2* en absence de mutations des gènes *BRCA1-2* dans un contexte où les antécédents familiaux suggèrent une forme héréditaire de cancer.

3 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectif de l'analyse

L'analyse proposée par le demandeur possède deux volets :

- 1) Détection de l'allèle Q775X du gène *PALB2* chez les patientes atteintes d'une forme familiale de cancer du sein et pour lesquelles aucune mutation dans les gènes *BRCA1* et *2* n'a été détectée;
- 2) Recherche de toutes autres mutations familiales connues du gène *PALB2* chez les personnes apparentées au cas probant et à risque d'être porteuses.

3.2 Description de la méthode

La recherche de mutation sera réalisée à l'aide de la méthode de séquençage de Sanger [Sanger et al., 1977]. Le principe de cette méthode de séquençage, dite par terminaison de chaîne, consiste à amorcer la polymérisation de l'ADN à l'aide d'une amorce complémentaire à une partie du fragment d'ADN à séquencer, préalablement amplifié par PCR (amplification en chaîne par polymérase). L'élongation de l'amorce est réalisée par une ADN polymérase en présence des quatre désoxyribonucléotides (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) ainsi que d'une faible concentration de didésoxyribonucléotides marqués d'un fluorochrome unique (ddNTP*) : ddATP, ddCTP, ddGTP ou ddTTP. L'incorporation aléatoire d'un ddNTP* en cours d'élongation provoque l'arrêt de la polymérisation du nouveau brin. Il en résulte un mélange de fragments d'ADN de tailles variables qui se terminent tous par un nucléotide marqué. Les fragments sont ensuite séparés en fonction de leur taille par électrophorèse capillaire, puis détectés au moyen d'un laser qui excite le fluorochrome du ddNTP terminal. La séquence des fluorochromes, analysée par ordinateur, correspond à celle des bases de l'ADN original. Le logiciel Mutation Surveyor sera utilisé pour l'analyse des résultats.

3.3 Modalité d'administration du test selon le demandeur

Les spécimens seront transmis par les services de conseil génétique de l'Hôpital général juif, de l'Hôpital Royal Victoria, du CHUM, du CHU de Québec et du CHUS. Les

spécimens sont ensuite acheminés au laboratoire central de biologie moléculaire du CUSM (site Glen) où l'ADN sera extrait à partir du sang périphérique, amplifié et séquencé. Une validation technique sera réalisée par le scientifique en charge des analyses, suivie d'une validation médicale faite par le généticien. Le temps de réponse prévu est de deux semaines.

3.4 Société ou concepteur

Protocole maison

3.5 Homologation

Analyse maison non homologuée par Santé Canada ou la FDA.

3.6 Valeur pondérée : 142,25

4 CONTEXTE

4.1 Patients ciblés

Les patientes ciblées par l'analyse proposée sont celles :

- ayant des antécédents familiaux établis pour le cancer du sein et/ou de l'ovaire et chez qui l'on soupçonne une forme héréditaire;
- qui sont d'origine canadienne-française (Q775X seulement et négatives au panel *BRCA1-2*);
- qui pourraient être porteuses d'une mutation familiale du gène *PALB2* les rendant à risque de développer la maladie.

4.2 Description de la maladie visée

En 2016, le cancer du sein était le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes au Canada. Selon les statistiques de la Société canadienne du cancer [2016], les Canadiennes présentent un risque de 11,7 % de développer un cancer du sein au cours de leur vie. En 2016, l'incidence du cancer du sein au Québec était estimée à 6 300 cas et le nombre de décès associés à celui-ci était estimé à 1 300. Le cancer de l'ovaire est plus rare. Les Canadiennes présentent un risque de 1,4 % de développer un cancer de l'ovaire au cours de leur vie. En 2016, l'incidence du cancer de l'ovaire au Québec était estimée à 700 cas et le nombre de décès associés à celui-ci était estimé à 420 [Société canadienne du cancer, 2016].

Entre 20 % et 30 % des cas de cancer du sein ont des antécédents familiaux et 5 à 10 % des cancers du sein s'expliquent par une anomalie génétique connue (Programme québécois de dépistage du cancer du sein)¹. Au Québec, environ 40 % des familles canadiennes-françaises comportant au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire sont porteuses d'une mutation pathogénique dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* [Tischkowitz *et al.*, 2013; Cote *et al.*, 2012; Cavallone *et al.*, 2010]. D'autres gènes ont été associés à un risque à vie modéré de cancer du sein, notamment le gène *PALB2*.

¹ Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS) [site Web], disponible à : <http://sante.gouv.qc.ca/programmes-et-mesures-daide/programme-quebecois-de-depistage-du-cancer-du-sein-pqdcsc/>.

PALB2 (*Partner and localizer of BRCA2*), interagit directement avec *BRCA1-2* et contribue au bon fonctionnement de la recombinaison homologue et au maintien de la stabilité du génome [Antoniou *et al.*, 2014]. *PALB2* est localisé sur le chromosome 16p12.1, contient 13 exons et code pour une protéine de 1 186 acides aminés. Une mutation hétérozygote causant le dysfonctionnement de la protéine *PALB2* (très souvent des mutations tronquantes) est à l'origine d'une prédisposition familiale au cancer du sein [Teo *et al.*, 2013], alors que les mutations homozygotes causent l'anémie de Fanconi [Buisson *et al.*, 2014; Tischkowitz *et al.*, 2013].

4.3 Nombre prévu d'analyses et de patients visés

D'après l'expertise externe, le nombre de cas de cancer du sein et/ou de l'ovaire avec composante d'antécédents familiaux serait de 1 220 par année. Ce chiffre est estimé en calculant le nombre de femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein multiplié par le pourcentage de cas ayant des antécédents familiaux ($6\,100 \times 0,2 = 1\,220$). Toutefois, ce chiffre ne tient pas compte, entre autres, du nombre de cas qui ne seront pas référés ou qui ne désireront pas faire de test génétique. Également, aux 1 220 cas estimés par année, suivant l'algorithme d'investigation du demandeur, il faut soustraire tous les cas qui auront un résultat anormal à la première ligne d'investigation, soit le panel de mutations *BRCA1-2* spécifiques à la population canadienne-française ou juive-ashkénaze. Enfin, il faut ajouter un nombre supplémentaire de cas découlant de l'investigation familiale suite à l'identification d'un nouveau cas avec une mutation dans le gène *PALB2*.

Selon les données de volumétrie 2015-2016 pour le code 55170 (*BRCA1-2* panel de mutations canadiennes-françaises), 743 analyses ont été réalisées. De celles-ci, 517 ont été réalisées au CHUM et 226 au CUSM. La fréquence de positivité du panel de mutations canadiennes-françaises est de 15 %, donc 632 cas négatifs (85 %) seraient admissibles à l'analyse proposée. Selon le demandeur, en fonction du médecin traitant et des antécédents familiaux, l'analyse serait réalisée dans 70 % des cas totalisant ainsi 442 analyses.

4.4 Brève description de la situation actuelle

Le diagnostic moléculaire des patientes atteintes de cancer du sein et/ou de l'ovaire avec antécédents familiaux s'inscrit dans un continuum de prise en charge bien établi. À ce jour, la détection des mutations du gène *PALB2* par séquençage de type Sanger est effectuée à l'extérieur du Québec, notamment chez Fulgent Diagnostic, Invitae Corporation, Ambry Genetics et City of Hope. Toutefois, le demandeur souhaite rapatrier cette analyse au Québec et effectuer la recherche de la mutation *PALB2* c.2323C>T (p.Q775X) suivant un résultat négatif du panel de mutations canadiennes-françaises des gènes *BRCA1* et 2 (voir algorithme décisionnel à l'annexe A).

4.5 Données médico-administratives

Cette analyse est actuellement effectuée à l'extérieur du Québec, parfois seule ou incluse dans un panel de gènes (tableau 1).

Tableau 1 Envois hors Québec pour l'analyse de *PALB2* (2013 à 2016)

	NOMBRE	COÛT
Séquençage du gène <i>PALB2</i> seulement		
2013-2014	9	9 015 \$
2014-2015	22	35 705 \$
2015-2016	3	1 151 \$
Séquençage du gène <i>PALB2</i> inclus dans un panel multigènes		
2013-2014	11	16 500 \$
2014-2015	37	58 950 \$
2015-2016	15	9 783 \$

4.6 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Selon le demandeur, cette analyse permet de compléter l'évaluation des patientes atteintes d'un cancer du sein et/ou de l'ovaire ayant des antécédents familiaux. Le rapatriement de l'analyse au Québec permettrait aussi une diminution des coûts.

L'analyse serait complémentaire à l'analyse des gènes *BRCA1-2* incluse dans le *Répertoire* sous les codes suivants :

- 55166 - Cancer du sein, cancer de l'ovaire; *BRCA1*, *BRCA2*; [TAAN, mutations juives-ashkénazes] (CUSM);
- 55168 - Cancer du sein, cancer de l'ovaire; *BRCA1*, *BRCA2*; (Mutation individuelle) (CUSM et CHUM);
- 55170 – Cancer du sein, cancer de l'ovaire; *BRCA1*, *BRCA2*; (Mutations canadiennes-françaises) (CUSM et CHUM).

4.7 Assurance qualité

L'analyse sera réalisée selon les normes internationales de contrôle de la qualité du Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) et du College of American Pathologists (CAP). Des contrôles de qualité seront réalisés à chaque étape de l'analyse, de la réception de l'échantillon jusqu'à l'émission du rapport. Pour chaque analyse, des échantillons témoins positifs et négatifs seront séquencés. Les résultats seront analysés en première instance par le personnel technique, puis par le scientifique responsable de l'analyse et finalement par le généticien.

Le laboratoire participe actuellement aux différents programmes de contrôle de la qualité du CAP en plus de participer aux programmes spécifiques pour le séquençage de Sanger : CAP/ACMG Molecular Genetics Sequencing SEC, SEC1. Ce programme évalue la partie pratique et l'interprétation des résultats du séquençage de Sanger.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Valeur diagnostique

Bref retour sur les données probantes présentées dans l'avis d'évaluation antérieur

L'avis d'évaluation publié en 2013 intitulé *Cancer du sein et du pancréas – recherche de l'allèle Q775X du gène PALB2 par RFLP et recherche de mutations du gène PALB2 par HRM et séquençage direct*, avait entre autres présenté l'association entre la fréquence de détection d'une mutation du gène *PALB2* et le cancer du sein (tableau 2). Selon ces données, comparativement à une population témoin saine et dans un contexte où les cas familiaux ne présentaient pas de mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, la fréquence de détection d'une mutation pathogénique du gène *PALB2* varie entre 0 et 3 %.

Tableau 2 Association positive entre la fréquence de détection d'une mutation de *PALB2* et la présence d'un cancer du sein

ÉTUDE	MUTATION DU GÈNE <i>PALB2</i>	FRÉQUENCE DE DÉTECTION N/N (%)		VALEUR DE P
		CANCER DU SEIN	TÉMOIN	
[Dansonka-Mieszkowska <i>et al.</i> , 2010]	R170fsX	4/648 (0,6 %)	1/1310 (0,08 %)	0,044
[Cao <i>et al.</i> , 2009]	Q251X, Q350fsX	3/360 (0,8 %)	0/864 (0 %)	0,025
[Erkko <i>et al.</i> , 2007]	L531fsX	3/113 (2,7 %)	6/2501 (0,6 %)	0,005
[Foulkes <i>et al.</i> , 2007]	Q775X	5/406 (0,7 %)	0/6442 (0 %)	0,003
[Rahman <i>et al.</i> , 2007]	G796X, A995fsX, N1039fsX, W1038X, Y1183X	10/923 (1,1 %)	0/1084 (0 %)	0,0004
[Southey <i>et al.</i> , 2010]	W1038X	5/1 403 (0,4 %)	0/764 (0 %)	< 0,0001

Par ailleurs, cinq études portant sur la recherche de mutations dans le gène *PALB2*, incluant la mutation Q775X, dans un contexte de cancer du sein et/ou de l'ovaire héréditaire dans la population canadienne-française avaient été retenues (tableau 3). Les résultats de ces études indiquent que les mutations du gène *PALB2* sont peu fréquentes et ne seraient pas impliquées dans une proportion substantielle de familles canadiennes-françaises à risque élevé de cancer du sein [Guenard *et al.*, 2010]. Selon Tischkowitz et ses collaborateurs [2013], la présence de la mutation Q775X confère un risque accru de cancer du sein dans la population canadienne-française au Québec. La contribution de celle-ci semble toutefois être moindre que celle attribuable aux mutations des gènes *BRCA1-2*. Toutefois, un jeune âge au diagnostic ainsi que des antécédents familiaux associés au cancer du sein suggèrent l'ajout de cette mutation délétère à celles actuellement recherchées afin de déterminer le risque de cancer du sein dans cette population unique.

Tableau 3 Identification des mutations pathogéniques de *PALB2* et leur distribution parmi les cas de cancer du sein héréditaires dans la population canadienne-française sans mutation connue de *BRCA1-2*

ÉTUDE	GROUPE	N	ÂGE MOYEN	ANALYSE MUTATIONNELLE DE <i>PALB2</i>			ANALYSE STATISTIQUE
				MÉTHODE	TRONCATION (%)	ANOMALIE FAUX SENS (allèle < 1 % seulement)	
[Foulkes <i>et al.</i> , 2007]	CS < 50 ans CS/CO familiaux	50	47 ans (24-65)	Séquençage direct complet et MLPA	Q775X (2,0 %)	0 cas	Q775X et CS; p = 0,003 G115V ou I76 et CS (ns)
	CS < 50 ans	356	43 ans (24-49)	PCR-RFLP + séquençage	Q775X (0,56 %)	G115V (0,28 %); I76V (0 %)	
	Témoins	6 448	s.o.		Q775X (0 %)	ND	
[Tischkowitz <i>et al.</i> , 2007]	Score BRCAPRO > 0.1*	48	ND	Séquençage direct complet	C77fsX99 (2,1 %)	Variants identifiés par Rahman 2007	ND
[Ghadirian <i>et al.</i> , 2009]	CS < 50 ans	564	ND	PCR allèle spécifique	Q775X (0,71 %)	s.o.	ND
	Témoins	6 433	s.o.		0 cas	s.o.	
[Guenard <i>et al.</i> , 2010]	CS/CO familiaux	96	49 ans (31-74)	Séquençage direct complet et MLPA	0 cas	D219G, V932M, L939W (0,5 %)	Variants identifiés et CS (ns)
	Femmes en santé	96	49 ans (30-72)		0 cas	0 cas	
[Tischkowitz <i>et al.</i> , 2013]	CS ≤ 65 ans CS/CO familiaux	71	46 ans (25-65)	PCR allèle spécifique	Q775X (1,4 %)	s.o.	ND

Abréviations : CO : cancer de l’ovaire; CS : cancer du sein; MLPA : amplification multiplex de sondes dépendant d’une ligature (de l’anglais, *multiplex ligation-dependent probe amplification*); ND : non déterminé; ns : non significatif; PCR : réaction d’amplification par polymérisation en chaîne (de l’anglais, *polymerase chain reaction*); RFLP : polymorphisme de longueur des fragments de restriction (de l’anglais, *restriction fragment length polymorphism*); s.o. : sans objet

* BRCAPRO : programme informatique qui permet de calculer la probabilité individuelle d’être porteur d’une mutation délétère de *BRCA1* et/ou de *BRCA2* sur la base des antécédents personnels et familiaux (1^{er} et 2^e degré) de cancer du sein et de l’ovaire [Parmigiani *et al.*, 1998].

Nouvelles études

Depuis la parution de l’avis d’évaluation de 2013, les données probantes publiées en lien avec la présence de mutations délétères du gène *PALB2* étaient majoritairement de nature pronostique. Parmi les études à visée pronostique retenues et présentées à la section 5.2, les données de fréquence de variants du gène *PALB2* en lien avec la présence d’un cancer du sein rapportées dans une de ces études [Cybulski *et al.*, 2015] sont présentées dans le tableau 4.

L’étude de cohorte prospective de Cybulski et ses collaborateurs [2015] visait entre autres à évaluer la fréquence de deux mutations récurrentes du gène *PALB2* (R170fs et Q60Rfs) chez des femmes polonaises avec ou sans cancer du sein.

Parmi les femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein invasif, 116 des 12 529 femmes génotypées avec succès étaient porteuses de mutations tronquantes du gène *PALB2*, soit 0,93 % (IC95 % : 0,76 à 1,09) comparativement à 0,21 % (IC95 % :

0,08 à 0,34) chez 10 des 4 702 femmes de la cohorte témoin (tableau 4). La fréquence de détection attribuable à chacune des 2 mutations tronquantes chez les patientes atteintes de cancer du sein était également significativement supérieure à celle du groupe témoin.

Tableau 4 Fréquence de détection de mutations tronquantes du gène *PALB2* chez les femmes atteintes d'un cancer du sein

MUTATION DU GÈNE <i>PALB2</i>	FRÉQUENCE DE DÉTECTION N (%)		VALEUR DE P
	CANCER DU SEIN	TÉMOIN	
R170fs ou Q60Rfs	116 (0,93)	10 (0,21)	< 0,0001
R170fs	76 (0,61)	7 (0,15)	< 0,0001
Q60Rfs	40 (0,32)	3 (0,06)	0,0016

Source : [Cybulski *et al.*, 2015]

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; RC : rapport de cotes

5.2 Valeur pronostique

Les gènes qui prédisposent au cancer peuvent être catégorisés en fonction du risque relatif de développer la maladie qui leur est associée. Pour évaluer le risque de développer la maladie en fonction du temps, la recherche des antécédents familiaux de même que le suivi médical de plusieurs membres d'une même famille, porteurs ou non, atteints ou non, sont nécessaires. Malgré la rareté des cas de cancer du sein présentant une mutation du gène *PALB2* dans un contexte de *BRCA1* ou *BRCA2* sauvage, quelques études ont rapporté des données quant au risque de cancer du sein (tableau 5).

**Tableau 5 Risque de cancer du sein associé aux mutations délétères du gène *PALB2*
– données présentées dans l’avis d’évaluation de 2013**

ÉTUDE	MUTATIONS	MESURE DU RISQUE
[Rahman <i>et al.</i> , 2007]	G796X, A995fsX, N1039fsX, W1038X, Y1183X	RR : 2,3 (IC95 % : 1,4 – 3,9) p = 0,0025
[Erkko <i>et al.</i> , 2007]	L531fsX	RC : 3,94 (IC95 % : 1,5 – 12,1) p = 0,003 RCum à 70 ans : 40 % (IC95 % : 17 – 77)
[Heikkinen <i>et al.</i> , 2009]		RC : 11,03 (IC95 % : 2,65 – 97,78) p = 0,0001
[Southey <i>et al.</i> , 2010]	W1038X	RCum à 70 ans : 91 % (IC95 % : 44 – 100)
[Tischkowitz <i>et al.</i> , 2012]	Mutation délétère	Cancer du sein controlatéral RR : 5,3 (IC95 % : 1,8 – 13,2) p = 0,04

Abréviations : RC : rapport de cotes; RCum : risque cumulatif; RR : risque relatif

Depuis la parution de l’avis d’évaluation de 2013, trois études portant sur l’évaluation du risque de cancer du sein associé à la présence de mutations du gène *PALB2* ont été retenues [Southey *et al.*, 2016; Cybulski *et al.*, 2015; Antoniou *et al.*, 2014]. Toutefois, ces études n’étant pas constituées de cohortes canadiennes-françaises, l’analyse de la mutation Q775X n’était pas considérée.

Risque de cancer du sein associé à la présence de mutations du gène *PALB2*

Antoniou et ses collaborateurs [2014] ont réalisé une étude de cohorte multicentrique internationale dont l’objectif principal était d’estimer le risque de cancer du sein associé à la présence de mutations causant la perte de fonction du gène *PALB2*. L’étude a été réalisée chez des porteurs de mutations du gène *PALB2*, de diverses origines et générations avec des antécédents familiaux de cancer différents. Seules les familles ayant au moins un membre atteint de cancer du sein confirmé *BRCA1-2* négatif et présentant une mutation causant la perte de fonction du gène *PALB2* étaient admissibles à l’inclusion dans l’étude. Au total, 154 familles ont été incluses dans l’étude, regroupant 362 individus (311 femmes et 51 hommes) avec mutation du gène *PALB2*. Parmi ces individus, 229 femmes et 7 hommes étaient atteints d’un cancer du sein.

Les auteurs ont estimé le risque relatif de cancer du sein selon l’âge des femmes porteuses d’une mutation du gène *PALB2* et l’incidence annuelle moyenne. Comparativement à la population générale, le risque relatif moyen de cancer du sein chez les femmes porteuses de mutations *PALB2* est 8 à 9 fois plus élevé chez les moins de 40 ans, 6 à 8 fois entre 40 et 60 ans et environ 5 fois chez les 60 ans et plus.

Les auteurs ont également démontré que le risque cumulatif de cancer du sein est influencé par les antécédents familiaux de la personne porteuse d’une mutation du gène *PALB2* (tableau 6).

Tableau 6 Estimation du risque cumulatif de cancer du sein chez les femmes porteuses de mutations du gène *PALB2* en fonction des antécédents familiaux

ÂGE	RISQUE CUMULATIF (IC 95 %)				
	SANS CONSIDÉRER LES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX	MÈRE SANS CANCER DU SEIN À 50 ANS ET GRAND-MÈRE SANS CANCER DU SEIN À 70 ANS	MÈRE AVEC CANCER DU SEIN À 35 ANS	SŒUR ET MÈRE AVEC CANCER DU SEIN À 50 ANS	MÈRE ET GRAND-MÈRE MATERNELLE AVEC UN CANCER DU SEIN À 50 ANS
30 ans	0,4 (0,3 - 0,7)	0,3 (0,2 - 0,6)	0,8 (0,5 - 1,1)	0,9 (0,6 - 1,2)	0,7 (0,5 - 1,0)
40 ans	4 (3 - 6)	3 (2 - 5)	7 (5 - 10)	8 (6 - 11)	7 (5 - 9)
50 ans	14 (9 - 20)	13 (8 - 18)	23 (16 - 31)	27 (21 - 33)	22 (17 - 29)
60 ans	26 (19 - 35)	24 (18 - 33)	40 (31 - 51)	46 (38 - 54)	40 (32 - 48)
70 ans	35 (26 - 46)	33 (25 - 44)	52 (41 - 63)	58 (50 - 66)	51 (42 - 60)
80 ans	44 (34 - 55)	41 (32 - 53)	61 (50 - 72)	67 (59 - 75)	61 (51 - 69)

Source : [Antoniou *et al.*, 2014]

Les messages clés retenus de cette étude de cohorte sont les suivants :

- le risque cumulatif de cancer du sein à 50 ans est de 14 % (IC95 % : 9 à 20) et de 35 % (IC95 % : 26 à 46) à 70 ans sans tenir compte des antécédents familiaux;
- le risque de cancer du sein à 70 ans chez les porteuses de mutations *PALB2* passe de 33 % [IC95 % : 25 à 44] en l'absence d'antécédents familiaux de cancer du sein à 58 % [IC95 % : 50 à 66] en présence d'antécédents familiaux (2 parents de premier degré avec cancer du sein à 50 ans).

Les auteurs ont conclu que le niveau de risque associé aux mutations causant la perte de fonction du gène *PALB2* pourrait justifier l'ajout du gène *PALB2* aux tests génétiques actuellement réalisés pour l'évaluation du risque de cancer du sein, soit *BRCA1* et *BRCA2*.

L'étude multicentrique cas-témoin de Southey et ses collaborateurs [2016] avait pour objectif d'évaluer le risque relatif associé à 10 mutations rares dans les gènes *PALB2*, *CHEK2* et *ATM*, préalablement identifiés dans des études populationnelles cas – témoin. Concernant le gène *PALB2*, l'association au risque de cancer du sein de deux mutations tronquantes (p.L531Cfs; p.W1038X) et d'une mutation faux-sens (p.L939W)² a été analysée chez des femmes participant aux études regroupées par le Breast Cancer Association Consortium (BCAC). Le BCAC incluait 48 études cas-témoin populationnelles ou réalisées en milieu hospitalier dans lesquelles tous les cas avaient un cancer du sein invasif, soit :

- 37 études réalisées chez des femmes européennes (42 671 cas et 42 164 témoins);

² Concernant le gène *PALB2*, des 6 variants qui avaient été sélectionnés initialement, 3 (dont le variant Q775X) n'ont pas été considérés puisqu'ils n'ont pas pu être analysés au moyen de la plateforme de génotypage Illumina iSelect [Southey *et al.*, 2016]

- 9 études réalisées chez des femmes asiatiques (5 795 cas et 6 624 témoins);
- 2 études réalisées chez des femmes afro-américaines (1 046 cas et 932 témoins).

La mutation L531Cfs, détectée chez 35 cas et 6 témoins et la mutation W1038X, détectée chez 44 cas et 8 témoins, présentent une association significative avec le risque de cancer du sein comme il est indiqué dans les rapports de cotes (tableau 7). Pour ce qui est de la mutation L939W, détectée chez 150 cas et 145 témoins, aucune association avec un risque de cancer du sein n'a pu être mise en évidence.

Tableau 7 Sommaire des résultats du consortium Breast Cancer Association Consortium (BCAC) chez les femmes européennes (42 671 cas et 42 164 témoins)

MUTATIONS <i>PALB2</i>	FRÉQUENCE (%)		RC (IC95 %) TOUTES LES ÉTUDES	VALEUR P	RC † (IC95 %) CAS-TÉMOINS NON SÉLECTIONNÉS	VALEUR P †
	CAS*	TÉMOINS*				
L531Cfs	0,00082	0,00014	4,52 (1,90 - 10,8)	7,1 X 10 ⁻⁵	3,44 (1,39 - 8,52)	0,003
L939W	0,00352	0,00342	1,05 (0,83 - 1,32)	0,70	1,03 (0,80 - 1,32)	0,82
W1038X	0,00101	0,00019	5,93 (2,77 - 12,7)	6,9 X 10 ⁻⁸	4,21 (1,84 - 9,60)	1,2 X 10 ⁻⁴

Source : [Southey *et al.*, 2016]

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; RC : rapport de cotes (*odd ratio*)

* Proportion des sujets porteurs du variant

† Exclusion des femmes de cinq études ayant sélectionné les cas en se basant sur les antécédents familiaux ou la présence d'une maladie bilatérale et les sous- groupes de cas obtenus d'autres études (34 488 cas non sélectionnés et 34 059 témoins).

Les auteurs ont conclu que quelques mutations rares sont associées à un risque accru, cliniquement significatif, de cancer du sein. Notamment, les porteurs des mutations L531Cfs et W1038X pourraient être classés à risque élevé, particulièrement si d'autres facteurs de risque, tels que les antécédents familiaux, sont présents.

Survie globale et risque de décès associés à la présence de mutations du gène *PALB2*

Le pronostic du cancer du sein associé à la présence d'une mutation du gène *PALB2* a été évalué dans une étude de cohorte prospective de grande envergure menée par Cybulski et ses collaborateurs [2015]. Cette étude visait, entre autres, à évaluer la fréquence de deux mutations tronquantes récurrentes du gène *PALB2* chez des femmes polonaises avec ou sans cancer du sein (voir section 5.1, tableau 4) et, d'estimer le risque de cancer du sein et la survie à 10 ans des patientes atteintes qui présentaient une mutation du gène *PALB2*. La cohorte était constituée d'un groupe de 12 529 femmes (âge moyen : 53,5 ans; 18 - 92 ans) atteintes d'un cancer du sein et d'un groupe témoin de 4 702 femmes sans cancer (âge moyen : 53,0 ans; 20 - 94 ans). Les mutations R170fs et Q60Rfs ont été détectées par un essai TaqMan^{MC} suivi d'un séquençage Sanger de confirmation. La durée de suivi médiane était de 53,5 mois (étendue interquartile – IQR : 29,5 – 90,0).

Parmi les 116 femmes (0,93 %) qui présentaient une mutation du gène *PALB2*, le risque de cancer du sein avant l'âge de 50 ans était de 3,68 (IC95 % : 1,84 – 7,15) et de 4,90 (IC95 % : 2,53 – 9,49) à l'âge de 50 ans et plus. Le pronostic associé à la présence d'une

mutation du gène *PALB2* des patientes ayant un cancer du sein est présenté au tableau 8. Durant la période de suivi, deux fois plus de décès par cancer du sein sont survenus dans le groupe des femmes porteuses d'une mutation du gène *PALB2*, et ce, comparativement au groupe sans mutation des gènes *PALB2* ou *BRCA1* (33 % contre 16 %; $p < 0,0001$). La survie globale à 10 ans de ces dernières était de 48,0 % et était réduite à 32,4 % chez celles qui avaient une tumeur de 2 cm ou plus, comparativement à 72,0 % chez les patientes dont le gène *BRCA1* était muté. Après ajustement pour l'âge au diagnostic, la taille de la tumeur, le statut ganglionnaire, le statut des récepteurs hormonaux, *HER2* et la chimiothérapie, l'effet pronostique défavorable d'une mutation du gène *PALB2* persiste (RRI : 2,27). Par ailleurs, la survenue d'un cancer du sein controlatéral était moins fréquente chez les patientes qui présentaient une mutation du gène *PALB2* comparativement à une mutation du gène *BRCA1*. L'incidence cumulative à 5 ans de cancer du sein controlatéral associé à une mutation du gène *PALB2* a été estimée à 10 %.

Tableau 8 Fréquence de décès et survie globale associées à la présence d'une mutation du gène *PALB2*

PARAMÈTRE PRONOSTIQUE	<i>PALB2</i> MUTÉ	<i>PALB2</i> ou <i>BRCA1</i> NON MUTÉ	<i>BRCA1</i> MUTÉ	VALEUR DE P
Nombre de décès (%)	38/116 (33)	1 942/11 978 (16)	s.o.	< 0,0001
Survie globale à 10 ans	48,0 % (IC95 % : 36,5 – 63,2) RRI : 2,27 * (IC95 % : 1,64 – 3,15)	74,7 % (IC95 % : 73,5 – 75,8)	72,0 % (IC95 % : 66,5 – 77,9)	< 0,0001
Survie à 10 ans selon la taille de la tumeur	<u>≤ 2 cm</u> : 82,4 % (IC95 % : 66,0 – 100,0) <u>2,0 à 4,9 cm</u> : 32,4 % (IC95 % : 20,2 – 52,2) RRI : 7,04 (IC95 % : 2,47 – 20,07)	s.o.	s.o.	< 0,0001
Second cancer (controlatéral) (%)	11/115 (10)	246/9 640 (3)	64/383 (17)	s.o.†

Source : [Cybulski *et al.*, 2015]

Abréviations : RRI : rapport des risques instantanés (*hazard ratio*); s.o. : sans objet

* RRI ajusté pour l'âge au diagnostic, la taille de la tumeur, le statut ganglionnaire, le statut des récepteurs hormonaux, *HER2* et la chimiothérapie.

† La valeur statistique n'est pas mentionnée par les auteurs.

Les auteurs ont conclu que les femmes porteuses d'une mutation du gène *PALB2* sont à risque élevé d'un cancer du sein et pourraient présenter un risque plus élevé de décès attribuable au cancer du sein comparativement à celles qui en sont dépourvues. De plus, les auteurs recommandent qu'un suivi régulier soit offert aux femmes porteuses d'une mutation du gène *PALB2* afin de favoriser la détection précoce d'un cancer du sein.

Dans l'ensemble, les études parues après la publication de l'avis d'évaluation de 2013, bien qu'elles n'incluaient pas l'analyse de l'allèle Q775X, ont permis de confirmer l'effet pronostique défavorable de certaines mutations du gène *PALB2* et la contribution non négligeable des antécédents familiaux. De plus, il en ressort que le risque associé aux mutations causant la perte de fonction du gène *PALB2* pourrait justifier l'ajout du gène *PALB2* aux tests génétiques actuellement réalisés pour l'évaluation du risque de cancer du sein.

5.3 Valeur thérapeutique

L'ensemble des données rapportées à ce jour concernant la capacité de prédire la survenue d'un cancer du sein pour les cas porteurs d'une mutation connue du gène *PALB2* permet d'offrir un suivi plus personnalisé aux personnes atteintes, de même qu'un suivi accru des personnes à risque [Southey *et al.*, 2013].

Une étude observationnelle [Desmond *et al.*, 2015] a été retenue en lien avec la prise en charge des patientes suite à la détection de mutations délétères dans les gènes dont le risque de cancer héréditaire est établi. L'objectif de cette étude était de déterminer si la détection d'une mutation non-*BRCA1-2* pourrait influencer la prise en charge des patientes et si une évaluation familiale supplémentaire devait être considérée.

Au total, 1 046 personnes chez qui une forme familiale de cancer du sein ou de l'ovaire était suspectée et dont l'absence de mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* a été démontrée, ont été inclus dans cette étude. Parmi celles-ci, 83 % avaient des antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire et 14 % n'étaient pas atteints de cancer. Une évaluation génétique de toutes les participantes a été réalisée à l'aide d'un panel multigénique avant de déterminer les actions cliniques possibles suite à l'identification d'une mutation dans un gène autre que *BRCA1/2*. Bien que plusieurs gènes aient été testés, seules les données concernant le gène *PALB2* sont présentées dans le tableau 9.

Les résultats ont démontré que les mutations les plus communes détectées étaient dans les gènes associés à une augmentation faible à modérée du risque de cancer du sein. Parmi les 1 046 participantes de l'étude, 8 étaient porteuses d'une mutation du gène *PALB2*. Une modification de la prise en charge était recommandée chez 5 d'entre elles et des analyses supplémentaires étaient recommandées pour 7 familles. Les auteurs ont conclu que l'analyse d'un panel de gènes pour l'évaluation du risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire a permis de recommander une modification de prise en charge pour beaucoup plus de patientes que ne le ferait l'analyse des gènes *BRCA1/2* seulement.

Tableau 9 Antécédents de cancer et impact clinique chez les porteurs de variants du gène *PALB2*

PATIENT	VARIANT DÉTECTÉ	ANTÉCÉDENT PERSONNEL DE CANCER	ÂGE 1 ^{ER} DIAGNOSTIC DE CANCER	ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX (PARENTS AU 1 ^{ER} , 2 ^E ET 3 ^E DEGRÉ)	CHANGEMENT PRISE EN CHARGE SUITE À LA DÉTECTION D'UN VARIANT <i>PALB2</i>	
					PATIENT	PARENT 1 ^{ER} DEGRÉ
Pt 35	W1038X	Non affecté	s.o.	Sein, vésicule biliaire, poumons, gorge, foie	Non	s.o.
Pt 36	R170X14	Sein	39 ans	Sein, mélanome, ovaire, colon	Non	Oui Dépistage ou mastectomie
Pt 37	W1038X	Sein	43 ans	Sein, leucémie	Non	Oui Dépistage ou mastectomie
Pt 38	c.2509G>T	Rectum	44 ans	Sein	Oui Mastectomie bilatérale	Oui Dépistage ou mastectomie
Pt 39	M723X21	Sein	39 ans	Poumon, sein, leucémie, cervical	Oui Mastectomie bilatérale	Oui Dépistage ou mastectomie
Pt 40	R414X	Sein	51 ans	Sein, poumon, colon, cerveau, Hodgkin	Oui Mastectomie bilatérale	Oui Dépistage ou mastectomie
Pt 41	c.509_510del	Sein (3 primaires)	52 ans	Sein	Oui Mastectomie bilatérale	Oui Dépistage ou mastectomie
Pt 42	c.481_482del	Sein (2 primaires)	49 ans	Neurosarcome, sein, poumon, vessie, Hodgkin	Oui Mastectomie controlatérale	Oui Dépistage ou mastectomie

Source : [Desmond *et al.*, 2015]

Abréviations : CO : cancer des ovaires; CS : cancer du sein; Pt : patient; s.o. : sans objet

5.4 Validité analytique

Aucune étude touchant directement la validité analytique du séquençage *PALB2* n'a été retenue. Une description des nouvelles données analytiques utilisant la méthode de séquençage de Sanger par le demandeur pour la validation du test de détection de la mutation c.2323C>T (p.Q775X) du gène *PALB2* est présentée à la section 5.5.

5.5 Données fournies par le demandeur

Le laboratoire de diagnostic moléculaire (CMDL) du CUSM a mis au point le séquençage direct Sanger permettant la détection de mutations spécifiques du gène *PALB2* dont la mutation c.2323C>T (p.Q775X).

Validation de la méthode

La mise au point de la méthode de séquençage Sanger a été réalisée avec 2 échantillons positifs hétérozygotes pour la mutation p.Q775X, et 5 témoins négatifs. Ces échantillons positifs provenaient de familles dans lesquelles les mutations avaient été décrites par Foulkes et ses collaborateurs [2007].

Entre septembre 2015 et septembre 2016, 163 échantillons de patients ayant des antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire ont été testés pour les mutations du gène *PALB2*. Parmi eux, 145 échantillons provenaient d'individus d'origine canadienne-française préalablement testés pour le panel de mutations *BRCA1-2* canadiennes-françaises qui s'est avéré négatif. Des 18 échantillons restants, 14 étaient fortement suspectés de présenter une mutation dans le gène *PALB2* et ont été testés pour la mutation Q775X. Les 4 autres échantillons provenaient de la même famille et ont été testés pour la mutation familiale T1042NX. Cette dernière mutation avait préalablement été identifiée chez un membre de la famille par le laboratoire Invitae aux États-Unis. Tous les échantillons ont été analysés en duplicata.

Analyse des résultats

Les paramètres appliqués pour la validation de résultats obtenus avec le séquençage Sanger ont été adaptés des recommandations du CMGS (Clinical Molecular Genetics Society) et sont :

- Valeur de qualité (Phred score) ≥ 20 pour l'ensemble des bases de la région d'intérêt lues dans les deux sens.
- Valeur de qualité (Phred score) ≥ 30 pour l'ensemble des bases de la région d'intérêt lues dans un seul sens.
- L'analyse des valeurs de qualité est complétée par l'inspection visuelle de la séquence.
- L'analyse des séquences et la comparaison avec la séquence de référence est réalisée à l'aide du logiciel Mutation Surveyor.
- Toutes les séquences sont analysées et révisées visuellement par deux personnes différentes.

Mutation c.2323C>T (p.Q775X)

Exemple de chromatogramme issu du séquençage Sanger d'un échantillon négatif (figure 1a) pour la présence de la mutation c.2323C>T (p.Q775X). Le pic normal de la position c.2323 correspond à une cytosine (pic bleu). Dans le cas d'une mutation hétérozygote, deux pics sont présents à la position c.2323 (figure 1b) : un pic bleu pour la cytosine (normal) et un pic rouge pour la thymidine (mutant).

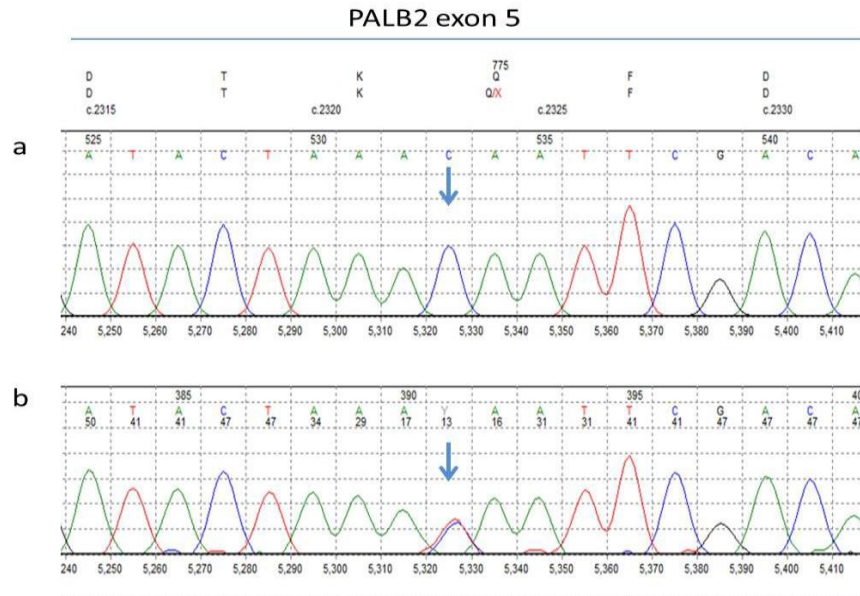


Figure 1 Chromatogramme de la mutation c.2323C>T (p.Q775X)

Mutation c.3124 dupA (p.T1042NX)

La mutation c.3124 dupA (p.T1042NX) est une insertion d'une adénine supplémentaire à la position c.3124. La figure 2 montre les résultats d'un échantillon normal avec une série d'adénines de la position c.3120 à c.3124, suivie d'une cytosine à la position c.3125 (Figure 2a). Dans le cas d'une mutation c.3124dupA, une adénine supplémentaire est présente à la position c.3125 à la place de la cytosine (figure 2b), causant un décalage d'une position par rapport à la séquence normale et une superposition des chromatogrammes des séquences de l'allèle normal et l'allèle mutant.

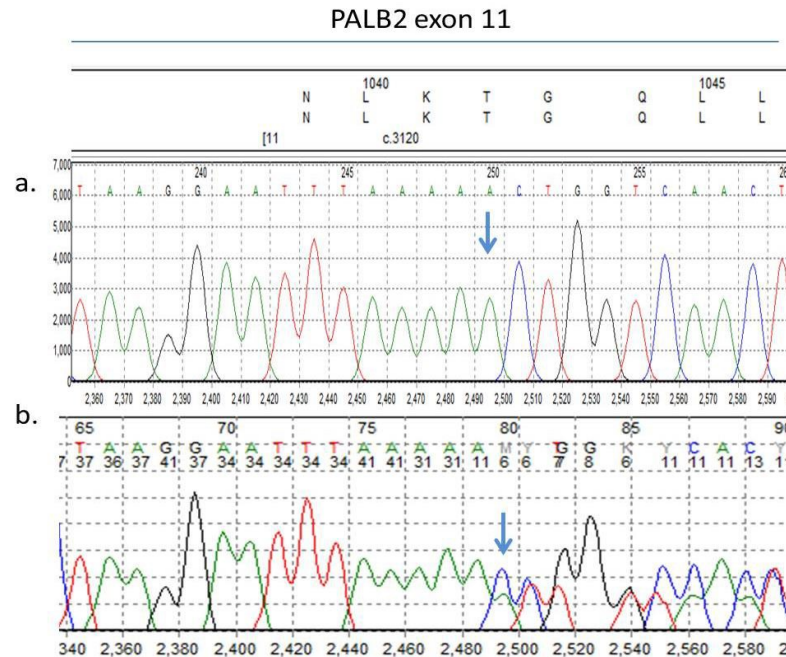


Figure 2 Chromatogramme de la mutation c.3124 dupA (p.T1042NX)

Mutation c.2323C>T (p.Q775X)

Entre septembre 2015 et septembre 2016, les demandeurs ont analysé 159 échantillons pour la mutation c.2323C>T (p.Q775X). Parmi eux, 145 échantillons avaient été préalablement testés pour des mutations du panel canadien-français de *BRCA1* et *BRCA2* au CMDL (avec un résultat négatif). Les 14 échantillons restants ont été testés seulement pour la mutation c.2323C>T (p.Q775X), mais provenaient de familles d'origine canadienne-française. Ils ont détecté 3 cas avec la mutation c.2323C>T (p.Q775X) : deux cas dans la cohorte des échantillons auparavant testés pour le panel canadien-français de *BRCA 1-2*, et un provenant des 14 échantillons testés seulement pour la mutation *PALB2* c.2323C>T (p.Q775X).

Mutation c.3124 dupA (p.T1042NX)

Cette mutation familiale a été détectée dans le laboratoire InVita. Le CMDL a testé quatre membres de la famille, deux hommes et deux femmes, pour déterminer la présence de la mutation. Nous avons retrouvé la mutation dans trois membres de la famille (deux femmes et un homme). Cette mutation a été rapportée comme pathogène par InVita.

6 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* du test permettant la recherche de l'allèle Q775X du gène *PALB2* par séquençage chez les patientes canadiennes-françaises avec antécédents familiaux de cancer du sein. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. L'évaluation des coûts est présentée au tableau 10. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Le demandeur prévoit effectuer la recherche de la mutation *PALB2* 2323 C>T (Q775X) en 2e intention, soit à la suite d'un résultat négatif du panel de mutations canadiennes-françaises des gènes *BRCA1* et *BRCA2* (voir l'algorithme diagnostique à l'annexe A).
- En 2015-2016, selon les données de volumétrie du MSSS, 743 analyses pour le code 55170 qui correspond au panel de mutations canadiennes-françaises pour les gènes *BRCA1* et *BRCA2* ont été réalisées au Québec.
- Selon les données fournies par le demandeur, la fréquence de positivité du panel de mutations canadiennes-françaises est de 15 %.
- Considérant les antécédents familiaux et la pratique médicale, le test serait réalisé chez 70 % des cas admissibles à l'analyse.
- Selon la plus récente mise à jour du bilan démographique du Québec de l'Institut de la statistique du Québec, le taux d'accroissement de la population québécoise était de 0,61 % en 2015.
- Ainsi, 447, 450 et 453 analyses seraient réalisées au cours des trois années suivant son ajout au *Répertoire*.
- Ces analyses représenteraient 100 % des analyses prévues pour les patients du système de santé public québécois.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 142,25.
- Le séquençage du gène *PALB2* a fait l'objet d'envois hors Québec au cours des dernières années. Bien que la recherche de l'allèle Q775X de ce gène par séquençage puisse être ajoutée au *Répertoire*, il pourrait tout de même y avoir des envois hors Québec pour la recherche d'allèles autres que le gène *PALB2*.
- Les coûts liés à la modification de la prise en charge des patientes avec une mutation *PALB2* c.2323 C>T (Q775X) n'ont pas été évalués.

Tableau 10 Coûts directs liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant la recherche de l'allèle Q775X du gène *PALB2* par séquençage chez les patientes canadiennes-françaises atteintes de cancer du sein avec antécédents familiaux.

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Nombre d'analyses anticipé	447	450	453	1 350
Coûts si introduction de l'analyse	63 586 \$	64 013 \$	64 439\$	192 038 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			172 834 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			211 241 \$

Ainsi, les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse permettant la recherche de l'allèle Q775X du gène *PALB2* par séquençage chez les patientes canadiennes-françaises atteintes de cancer du sein avec antécédents familiaux sont estimés à environ 190 000 \$ pour le total des trois premières années.

7 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Les mutations pathogéniques du gène *PALB2* ont une pénétrance variable. Hormis quelques mutations dont la pathogénicité est sans équivoque, il est difficile, en ce qui concerne certains allèles rares, d'établir le lien causal sans étudier les antécédents familiaux d'un cas identifié et de rechercher la même anomalie parmi les autres cas atteints et parmi les personnes à risque. Relativement aux cas de cancer (sein, ovaire) pour lesquels la suspicion d'un lien héréditaire est élevée, l'exclusion d'une mutation fondatrice pour *PALB2* (Q775X, par exemple) n'exclut ni la présence d'une mutation autre du même gène ni la présence d'une mutation pathogénique dans un autre gène (*BRCA1/2*, *ATM*, *RAD51*, *TP53*, *CHEK2*, etc.). Il est donc à prévoir que la prise en charge de la patiente sera influencée par ses antécédents familiaux et personnels de cancer, son expérience et celle du clinicien ainsi que par la confirmation d'une mutation pathogénique du gène *PALB2*.

Les mutations du gène *PALB2* sont rares (variant de 0,1 % à 2,7 % selon les populations). Toutefois, pour certaines d'entre elles, le risque de cancer du sein est élevé et comparable à celui de la moyenne des mutations du gène *BRCA2*. Ainsi, pour les femmes et leurs parentés porteuses d'une mutation du gène *PALB2*, la détection de ces mutations peut s'avérer cliniquement importante en terme de risque associé mais également en terme d'options thérapeutiques [Southey *et al.*, 2013].

8 POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2016] a émis des indications concernant les gènes à étudier pour les cancers du sein et de l'ovaire à risque élevé d'être héréditaires, notamment le gène *PALB2*. Par contre, le NCCN ne fait aucune recommandation formelle à savoir qu'une étude mutationnelle du gène *PALB2* devrait être réalisée advenant l'absence de mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans un contexte où les antécédents familiaux suggèrent une forme héréditaire de cancer.

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Détection de l'allèle Q775X du gène *PALB2* par séquençage direct

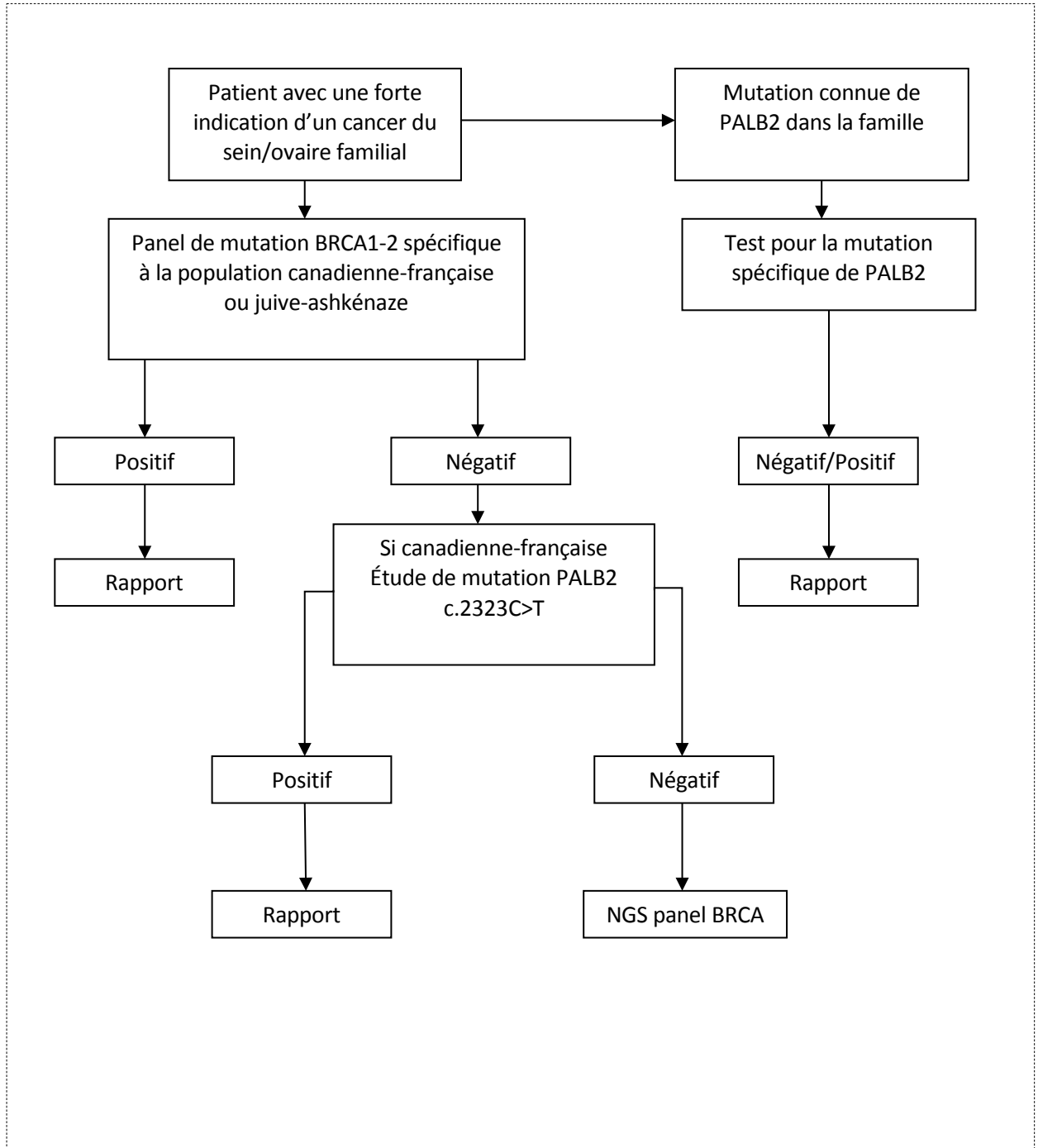
La recommandation de l'INESSS

- ☒ Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- ☐ Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Les membres du comité reconnaissent la pertinence clinique de l'analyse au regard des données publiées et présentées en appui.
- ✓ Le comité recommande une introduction conditionnelle à l'obtention des données manquantes dans le rapport de validation présenté.

ANNEXE A : Algorithme d'analyses génétiques du cancer du sein et de l'ovaire avec antécédents familiaux proposé par le demandeur



RÉFÉRENCES

- Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkas K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014;371(6):497-506.
- Buisson R, Niraj J, Pauty J, Maity R, Zhao W, Coulombe Y, et al. Breast cancer proteins PALB2 and BRCA2 stimulate polymerase eta in recombination-associated DNA synthesis at blocked replication forks. *Cell Rep* 2014;6(3):553-64.
- Cao AY, Huang J, Hu Z, Li WF, Ma ZL, Tang LL, et al. The prevalence of PALB2 germline mutations in BRCA1/BRCA2 negative Chinese women with early onset breast cancer or affected relatives. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(3):457-62.
- Cavallone L, Arcand SL, Maugard CM, Nolet S, Gaboury LA, Mes-Masson AM, et al. Comprehensive BRCA1 and BRCA2 mutation analyses and review of French Canadian families with at least three cases of breast cancer. *Fam Cancer* 2010;9(4):507-17.
- Cote S, Arcand SL, Royer R, Nolet S, Mes-Masson A-M, Ghadirian P, et al. The BRCA2 c.9004G>A (E2002K) [corrected] variant is likely pathogenic and recurs in breast and/or ovarian cancer families of French Canadian descent. [Erratum appears in *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(1):341]. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(1):333-40.
- Cybulski C, Kluzniak W, Huzarski T, Wokolorczyk D, Kashyap A, Jakubowska A, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: A prospective cohort analysis. *Lancet Oncol* 2015;16(6):638-44.
- Dansonka-Mieszkowska A, Kluska A, Moes J, Dabrowska M, Nowakowska D, Niwinska A, et al. A novel germline PALB2 deletion in Polish breast and ovarian cancer patients. *BMC Med Genet* 2010;11:20.
- Desmond A, Kurian AW, Gabree M, Mills MA, Anderson MJ, Kobayashi Y, et al. Clinical actionability of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer risk assessment. *JAMA Oncol* 2015;1(7):943-51.
- Erkko H, Xia B, Nikkila J, Schleutker J, Syrjakoski K, Mannermaa A, et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature* 2007;446(7133):316-9.
- Foulkes WD, Ghadirian P, Akbari MR, Hamel N, Giroux S, Sabbaghian N, et al. Identification of a novel truncating PALB2 mutation and analysis of its contribution to early-onset breast cancer in French-Canadian women. *Breast Cancer Res* 2007;9(6):R83.
- Ghadirian P, Robidoux A, Zhang P, Royer R, Akbari M, Zhang S, et al. The contribution of founder mutations to early-onset breast cancer in French-Canadian women. *Clin Genet* 2009;76(5):421-6.
- Guénard F, Pedneault CS, Ouellette G, Labrie Y, Simard J, Durocher F. Evaluation of the contribution of the three breast cancer susceptibility genes CHEK2, STK11, and PALB2 in non-BRCA1/2 French Canadian families with high risk of breast cancer. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14(4):515-26.

- Heikkinen T, Karkkainen H, Aaltonen K, Milne RL, Heikkilä P, Aittomäki K, et al. The breast cancer susceptibility mutation PALB2 1592delT is associated with an aggressive tumor phenotype. *Clin Cancer Res* 2009;15(9):3214-22.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian. Version 2.2017. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2016. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;62(1):145-58.
- Rahman N, Seal S, Thompson D, Kelly P, Renwick A, Elliott A, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2007;39(2):165-7.
- Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74(12):5463-7.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2016. Toronto, ON : SCC; 2016. Disponible à : <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2016-FR.pdf?la=fr-CA>.
- Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, Pylkas K, Couch F, Tischkowitz M, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: Data from COGS. *J Med Genet* 2016;53(12):800-11.
- Southey MC, Teo ZL, Winship I. PALB2 and breast cancer: Ready for clinical translation! *Appl Clin Genet* 2013;6:43-52.
- Southey MC, Teo ZL, Dowty JG, Odefrey FA, Park DJ, Tischkowitz M, et al. A PALB2 mutation associated with high risk of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R109.
- Teo ZL, Park DJ, Provenzano E, Chatfield CA, Odefrey FA, Nguyen-Dumont T, et al. Prevalence of PALB2 mutations in Australasian multiple-case breast cancer families. *Breast Cancer Res* 2013;15(1):R17.
- Tischkowitz M, Sabbaghian N, Hamel N, Pouchet C, Foulkes WD, Mes-Masson A-M, et al. Contribution of the PALB2 c.2323C>T [p.Q775X] founder mutation in well-defined breast and/or ovarian cancer families and unselected ovarian cancer cases of French Canadian descent. *BMC Med Genet* 2013;14:5.
- Tischkowitz M, Capanu M, Sabbaghian N, Li L, Liang X, Vallee MP, et al. Rare germline mutations in PALB2 and breast cancer risk: A population-based study. *Hum Mutat* 2012;33(4):674-80.
- Tischkowitz M, Xia B, Sabbaghian N, Reis-Filho JS, Hamel N, Li G, et al. Analysis of PALB2/FANCN-associated breast cancer families. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(16):6788-93.