

Ruolo del test BRCA e percorso terapeutico nelle pazienti con tumore ovarico alla luce delle nuove evidenze

Dr.ssa Angela Toss

DH Oncologico Modena

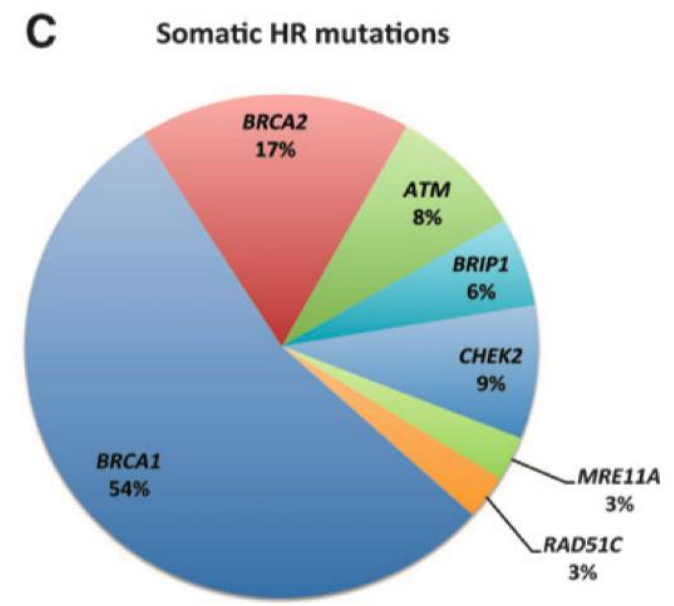
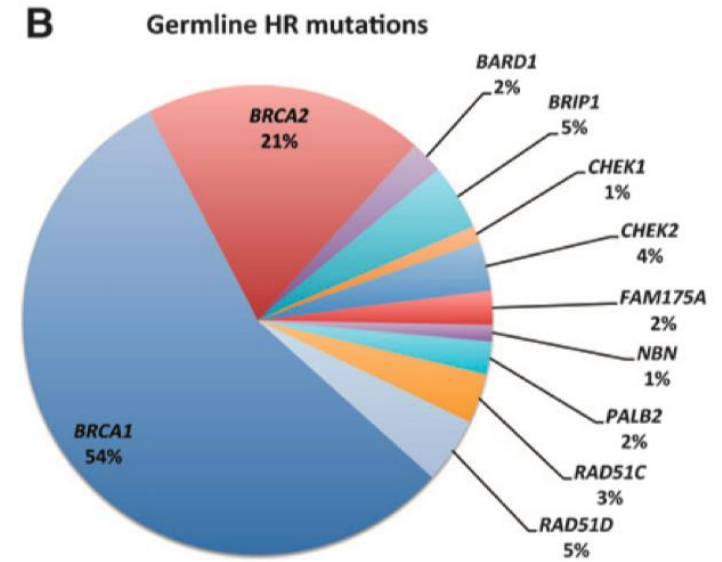
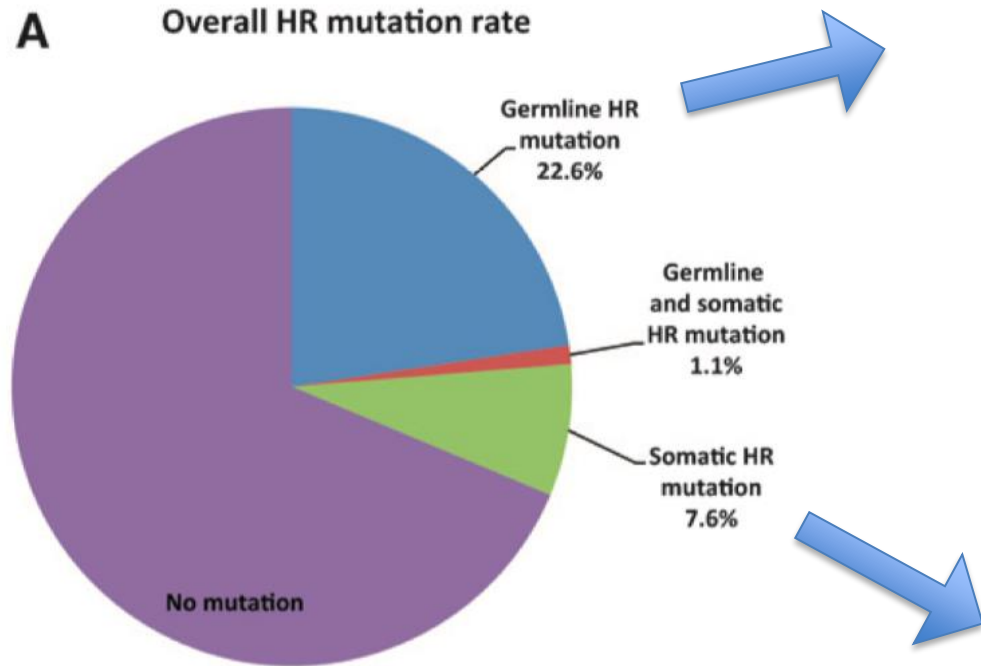
Università di Modena e Reggio Emilia

OUTLINE

1. PROFILO BIOMOLECOLARE DEL TUMORE DELL'OVAIO
2. MUTAZIONE BRCA COME TARGET TERAPEUTICO
3. IL PERCORSO DI ACCESSO AL TEST GENETICO A MODENA E REGGIO EMILIA
4. TEMI APERTI
5. RACCOMANDAZIONI AIOM 2019

1. PROFILO BIOMOLECOLARE DEL TUMORE DELL'OVAIO

HR GERMLINE AND SOMATIC MUTATIONS



Germline BRCA test

BRCA mutation frequency in 1001 patients
with non mucinous ovarian cancer

Germline BRCA mutation detected in:

- ✓ 14.1% of the overall population
- ✓ 6.3% of **clear cell subtype**
- ✓ 8.4% of **endometrioid subtype**
- ✓ 16.6% of **serous histotype**
- ✓ 17.1% of **high grade serous subtype**
- ✓ 15.6% <40 yrs old
- ✓ **24.2% 41-50 yrs old**
- ✓ 17.1% 51-60 yrs old
- ✓ 8.3% >60 yrs old

44% with no family history of both ovarian and breast cancer

Deleterious somatic variants in 473 consecutive individuals with ovarian cancer: results of the observational AGO-TR1 study (NCT02222883)

Table 1 Study sample stratified by histological subtype, mutation and methylation status. Information on histological subtype was not available for six tumours ('missing').

Histological subtype	Individuals	<i>gBRCA1</i> (%)	<i>gBRCA2</i> (%)	<i>gOCgenes</i> (%)	<i>sTP53</i> (%)	<i>sBRCA1</i> (%)	<i>sBRCA2</i> (%)	<i>sOCgenes</i> (%)	<i>sPIK3CA</i> (%)	<i>sPTEN</i> (%)	<i>mBRCA1</i> (%)	<i>mRAD51C</i> (%)
High-grade serous	373	66 (17.7)	21 (5.6)	23 (6.2)	330 (88.5)	14 (3.8)	10 (2.7)	9 (2.4)	7 (1.9)	2 (0.5)	50 (13.4)	8 (2.1)
High-grade endometrioid	22	3 (13.6)	0 (/)	2 (9.1)	9 (40.9)	2 (9.1)	1 (4.5)	2 (9.1)	5 (22.7)	6 (27.3)	2 (9.1)	0 (/)
Serous/papillary grade unknown	19	2 (10.5)	0 (/)	1 (5.3)	18 (94.7)	1 (5.3)	0 (/)	0 (/)	1 (5.3)	0 (/)	2 (10.5)	1 (5.3)
Low-grade serous	16	0 (/)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	0 (/)	0 (/)	0 (/)	2 (12.5)	1 (6.3)	0 (/)	1 (6.3)
Low-grade endometrioid	7	1 (14.3)	0 (/)	0 (/)	2 (28.6)	1 (14.3)	0 (/)	1 (14.3)	2 (28.6)	4 (57.1)	0 (/)	0 (/)
Clear cell	6	0 (/)	0 (/)	0 (/)	0 (/)	0 (/)	0 (/)	0 (/)	4 (66.7)	1 (16.7)	0 (/)	0 (/)
Mucinous	6	0 (/)	0 (/)	0 (/)	1 (16.7)	0 (/)	0 (/)	0 (/)	0 (/)	1 (16.7)	0 (/)	0 (/)
Other/unspecified	18	2 (11.1)	0 (/)	1 (5.6)	15 (83.3)	0 (/)	0 (/)	0 (/)	3 (16.7)	1 (5.6)	2 (11.1)	0 (/)
Missing	6	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (/)	6 (100)	0 (/)	1 (16.7)	0 (/)	0 (/)	0 (/)	1 (16.7)	0 (/)
Total	473	75 (15.9)	23 (4.9)	28 (5.9)	383 (81.0)	18 (3.8)	12 (2.5)	12 (2.5)	24 (5.1)	16 (3.4)	57 (12.1)	10 (2.1)

GERMLINE

SOMATIC

**PROMOTER
METHYLATIONS**

OC genes: *ATM, BRIP1, MSH2, MSH6, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53.*

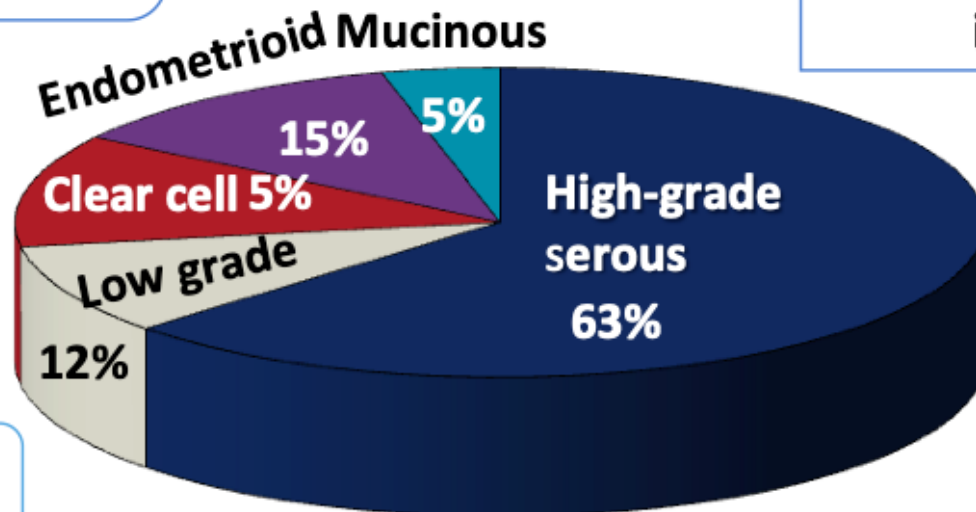
Epithelial Ovarian Cancer: A Heterogenous Disease

TP53/Rb pathway
Chromosomal
instability

KRAS
mutations

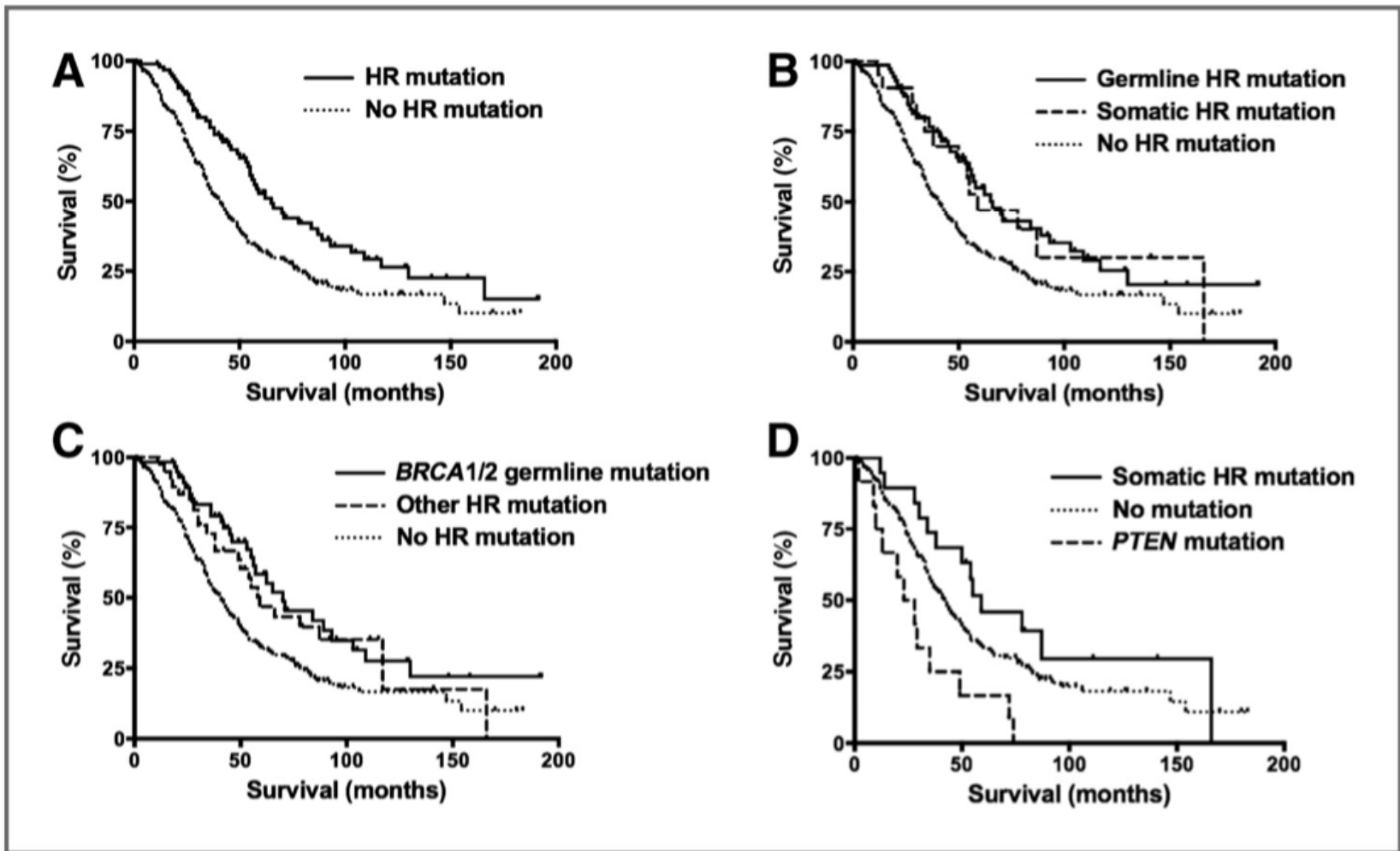
TP53/Rb pathway
Chromosomal
instability

PTEN, ARID1A,
PI3KA



KRAS, PTEN
mutations

Germline and Somatic Mutations in HR Genes Predict Platinum Response and Survival



GERMLINE vs. SOMATIC

- No significant differences in terms of any **clinical variables**.
- Women with serous EOC who have somatic BRCA mutations are older, but otherwise have no difference in **response to platinum-based chemotherapy or survival**.
- A subgroup analysis in those with somatic not germline BRCA mutations indicated a comparable **benefit of Olaparib**.

The low tumor numbers limited the power of these analyses.

2. MUTAZIONE BRCA COME TARGET TERAPEUTICO

MECHANISMS OF DNA REPAIR

Reactive Oxygen Species (ROS)

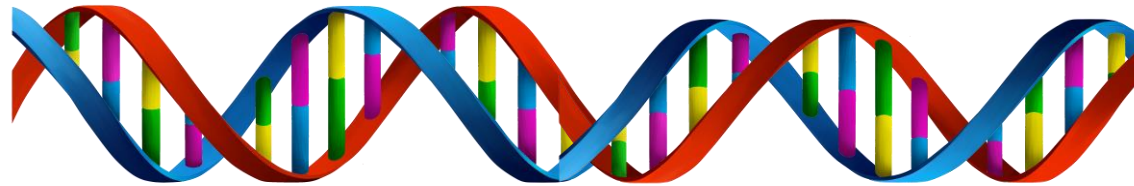
Replication Errors

X Rays

UV Light

Alkylating Agents

Spontaneous Reactions



**SINGLE-STRAND BREAKS (SSBs)
DELETIONS and INSERTIONS**

DOUBLE-STRAND BREAKS (DSBs)

**BASE
EXCISION
REPAIR
(BER)**

PARP

**NUCLEOTIDE
EXCISION
REPAIR
(NER)**

**XP,
POLYMERASES**

**MISMATCH
REPAIR
(MMR)**

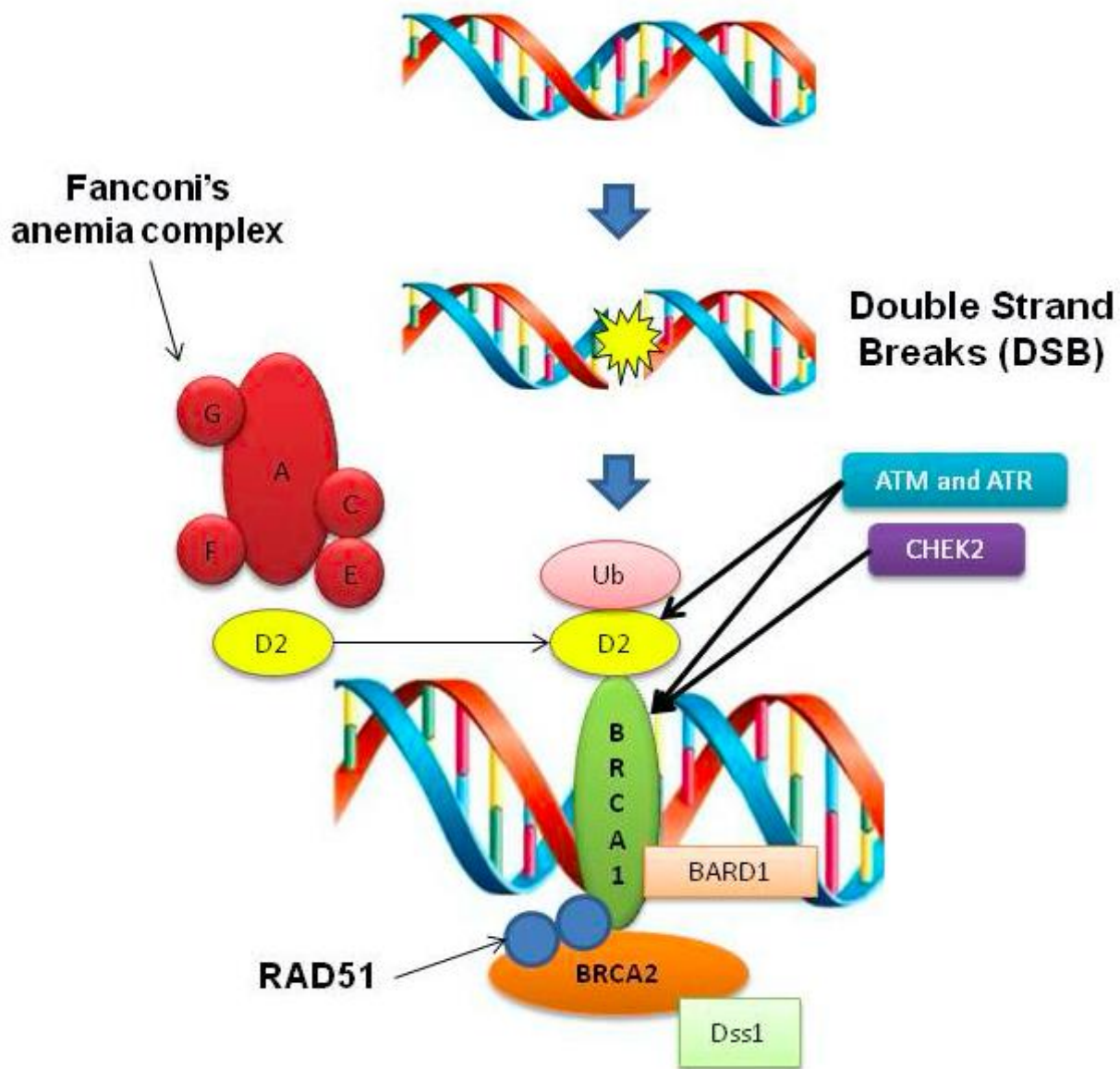
**MLH1,
MSH2,
MSH6,
MLH3,
PMS2**

**HOMOLOGOUS
RECOMBINATION
(HR)**

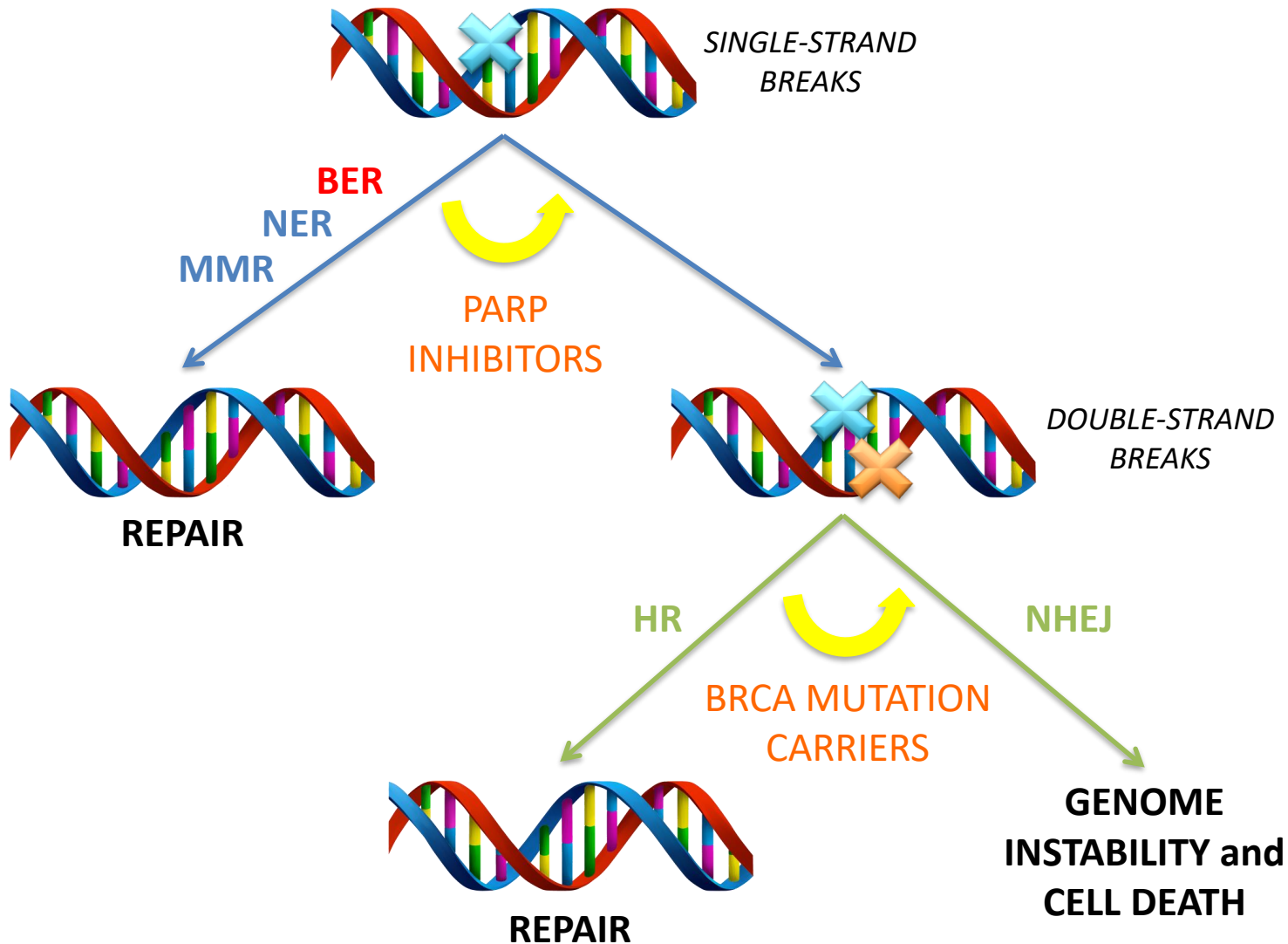
**ATM/ATR,
BRCA1/2,
CHEK2,
RAD51, BRIP1,
PALB2**

**NON
HOMOLOGOUS
END JOINING
(NHEJ)**

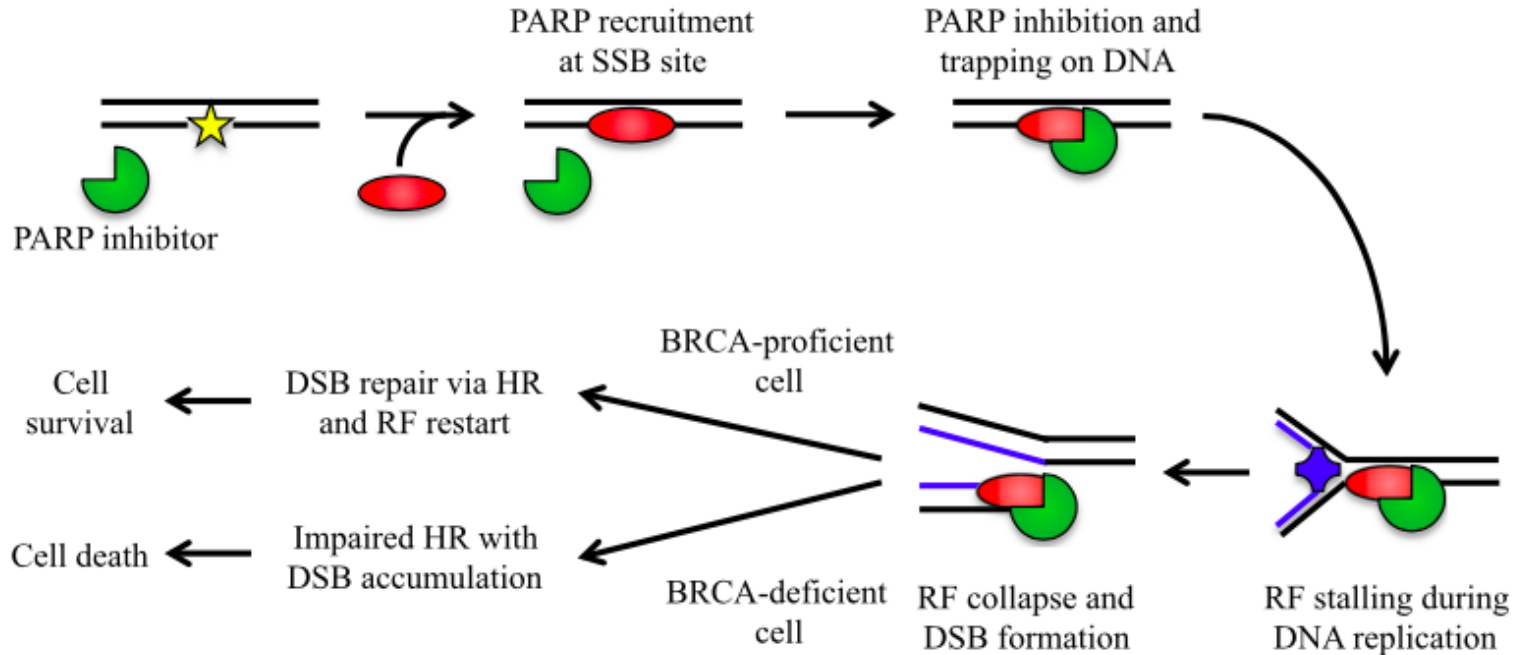
**DNA-PXcs,
Mre11,
RAD50, NBS1**



SYNTHETIC LETHALITY



PARP TRAPPING



PARPi prevent dissociation of recruited PARPs from DNA-damage sites: these stabilized PARP/DNA complexes determine stalling of the replication fork during DNA replication, with subsequent formation of double strand breaks.

STUDY 42

- Study 42 reported promising responses to olaparib in patients who had recurrent cancer, g*BRCA* mutation, and progressed after ≥3 prior lines of chemotherapy

Study 42 (NCT01078662) ^{1,2}	
N	137 ^a
Design	Phase 2
Patients	Advanced solid tumors with g <i>BRCA</i> 1/2 mutation (N=298) Recurrent ovarian cancer cohort (n=193): Platinum-resistant epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer
Treatment	Olaparib 400 mg (eight 50-mg capsules) bid
Results	ORR: 34% mPFS: 6.7 mo
Safety: Most common grade ≥3 AEs in ovarian cancer cohort	Anemia (20%) Abdominal pain (8%) Fatigue (7%)

STUDY 19

- Study 19 reported improved PFS in response to olaparib compared with placebo in patients with platinum-sensitive, relapsed, HGSOC with or without gBRCA^{mut}

	Study 19 (NCT00753545) ^{1,2}	
	Olaparib	Placebo
N	136	129
Design	Phase 2	
Patients	Platinum-sensitive, recurrent ovarian or fallopian tube or primary peritoneal cancer with high-grade serous features or a serous component, with or without gBRCA1/2 mutation, ≥2 prior lines of platinum-based chemotherapy, CR or PR in response to last chemotherapy	
Treatment	400 mg (eight 50-mg capsules) bid	Placebo
Results: mPFS and HR (95% CI)	8.4 mo	4.8 mo
	0.35 (0.25–0.49); <i>P</i> <0.001	
Safety: Most common grade 3 or 4 AEs in active treatment group	Fatigue (6.6%) Anemia (5.1%) Nausea (2.2%) Vomiting (2.2%) Diarrhea (2.2%) Back pain (2.2%)	Fatigue (3.1%) Anemia (0.8%) Nausea (0) Vomiting (0.8%) Diarrhea (2.3%) Back pain (0)

PARPi EMA APPROVALS



EU

Olaparib
BRCAmut

PARPi approved as
maintenance therapy

PARPi approved as
treatment

Olaparib HGOC **with CR or PR to PBC**
Regardless BRCA /HRD status

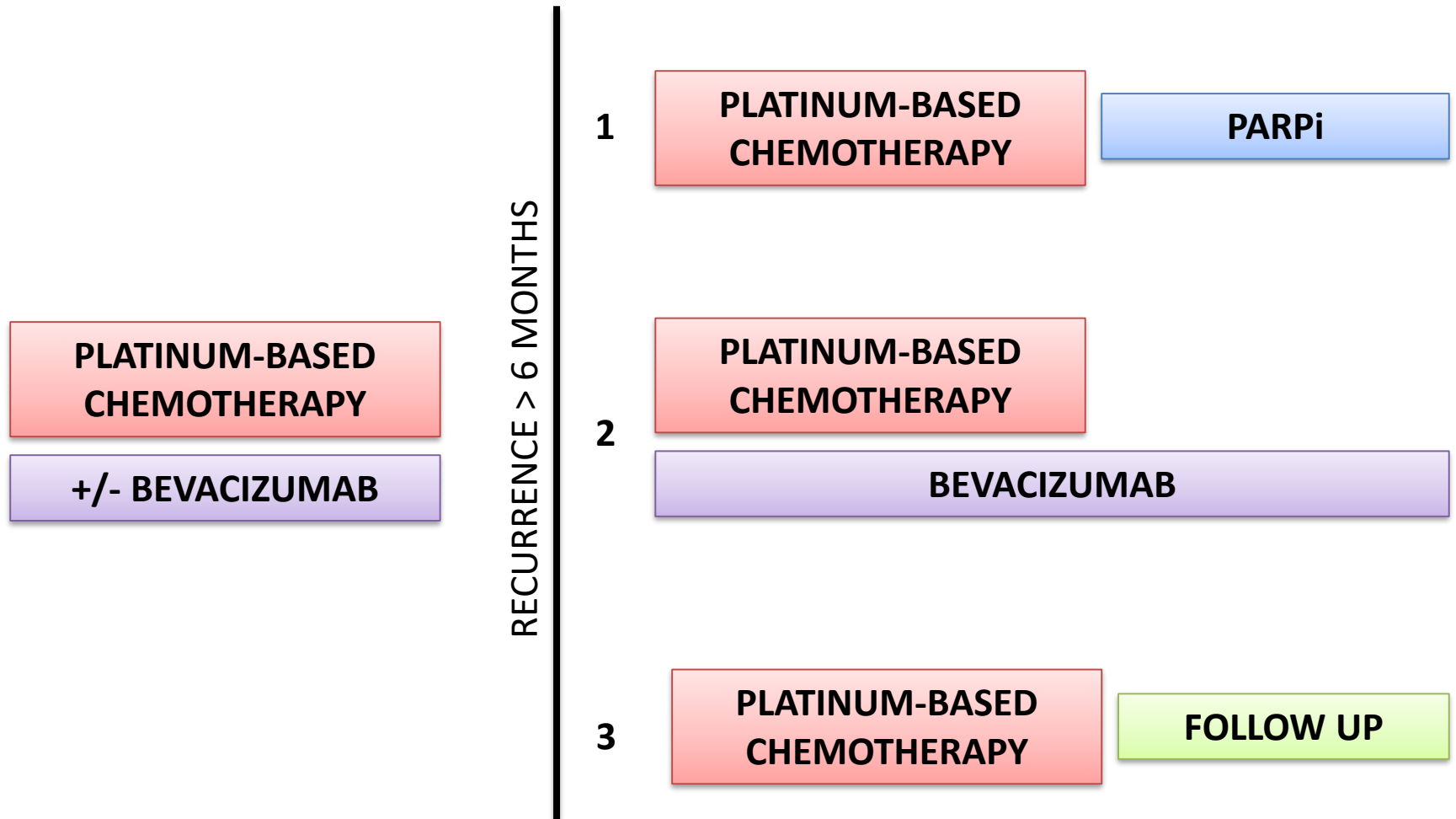
In Italia
solo
BRCAm

Niraparib HGSOC* **with CR or PR to PBC**
Regardless BRCA /HRD status

Rucaparib HGOC **with CR or PR to PBC**
Regardless BRCA /HRD status

Rucaparib HGOC
gBRCAm/ sBRCAm
platine S and ineligible to
chemotherapy

TREATMENT SEQUENCES in PLATINUM SENSITIVE BRCAmut/wt OC



3. IL PERCORSO A MODENA E REGGIO EMILIA

DALLA DIAGNOSI AL TEST OGGI



**SOSPETTO
CLINICO-
STRUMENTALE**



**LAPAROSCOPIA
ESPLORATIVA
CON BIOPSIA**

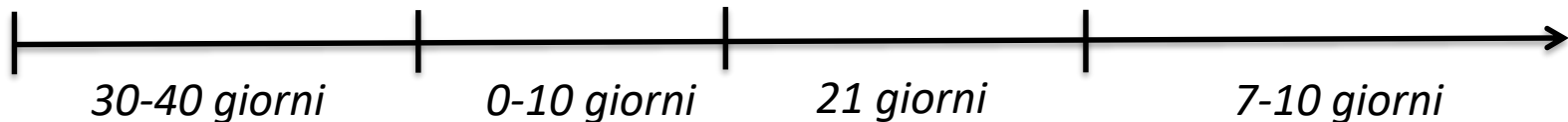
→ **DEBULKING**



**CONSULENZA
ONCOLOGICA**



**CONSULENZA
ONCO-GENETICA**
(test 6-8 settimane)



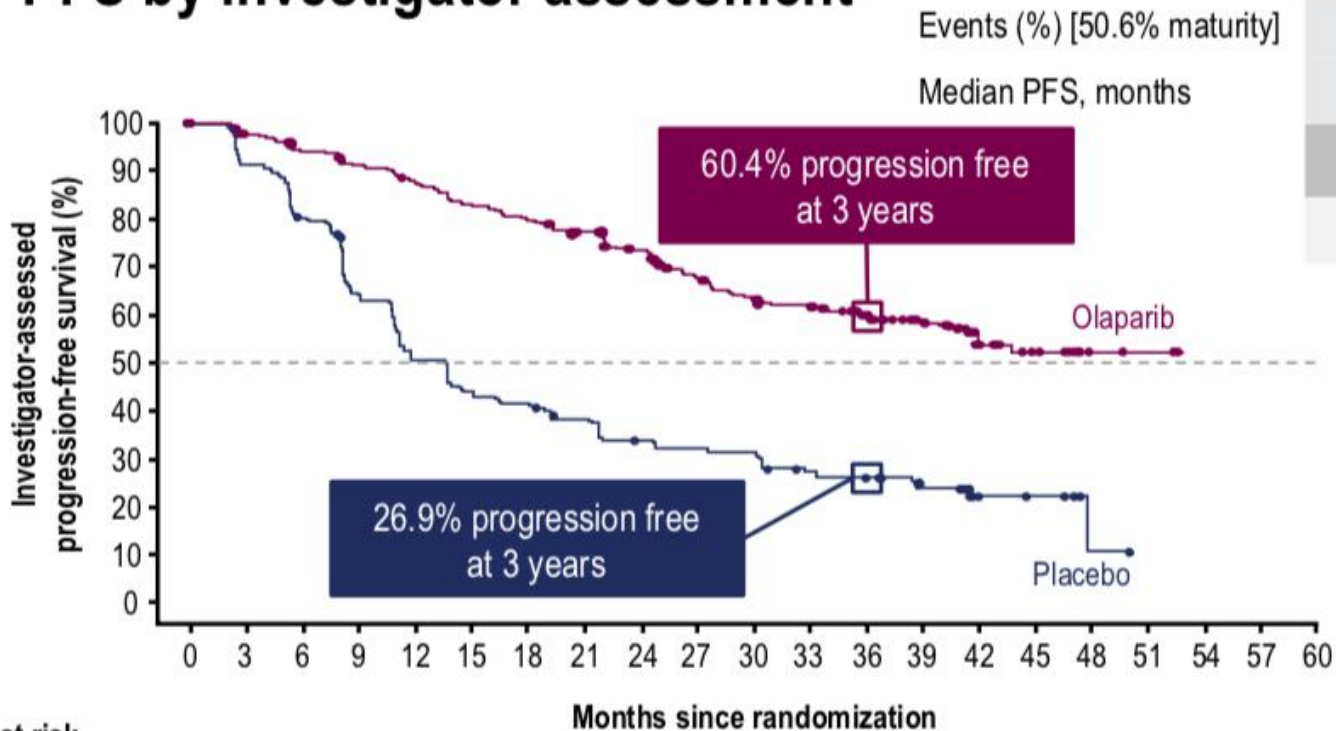
SOLO1: Phase III trial of maintenance olaparib following platinum-based chemotherapy in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation

Kathleen Moore,¹ Nicoletta Colombo,² Giovanni Scambia,³ Byoung-Gie Kim,⁴ Ana Oaknin,⁵ Michael Friedlander,⁶ Alla Lisyanskaya,⁷ Anne Floquet,⁸ Alexandra Leary,⁹ Gabe S. Sonke,¹⁰ Charlie Gourley,¹¹ Susana Banerjee,¹² Amit Oza,¹³ Antonio González-Martín,¹⁴ Carol Aghajanian,¹⁵ William Bradley,¹⁶ Elizabeth S. Lowe,¹⁷ Ralph Bloomfield,¹⁸ Paul DiSilvestro¹⁹

¹Stephenson Cancer Center at the University of Oklahoma, Oklahoma City, OK, USA; ²University of Milan-Bicocca and IEO, European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy; ³Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Università Cattolica, Rome, Italy; ⁴Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea; ⁵Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain; ⁶University of New South Wales Clinical School, Prince of Wales Hospital, Randwick, Australia; ⁷St Petersburg City Oncology Dispensary, St Petersburg, Russia; ⁸Institut Bergonié, Comprehensive Cancer Centre, Bordeaux, France; ⁹Gustave-Roussy Cancer Campus, Villejuif, France; ¹⁰The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands; ¹¹Cancer Research UK Edinburgh Centre, Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Edinburgh, Edinburgh, UK; ¹²The Royal Marsden NHS Foundation Trust and Institute of Cancer Research, London, UK; ¹³Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada; ¹⁴Clinica Universidad de Navarra, Madrid, Spain; ¹⁵Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ¹⁶Froedtert and the Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; ¹⁷AstraZeneca, Gaithersburg, MD, USA; ¹⁸AstraZeneca, Cambridge, UK; ¹⁹Women & Infants Hospital, Providence, RI, USA

esmo.org

PFS by investigator assessment



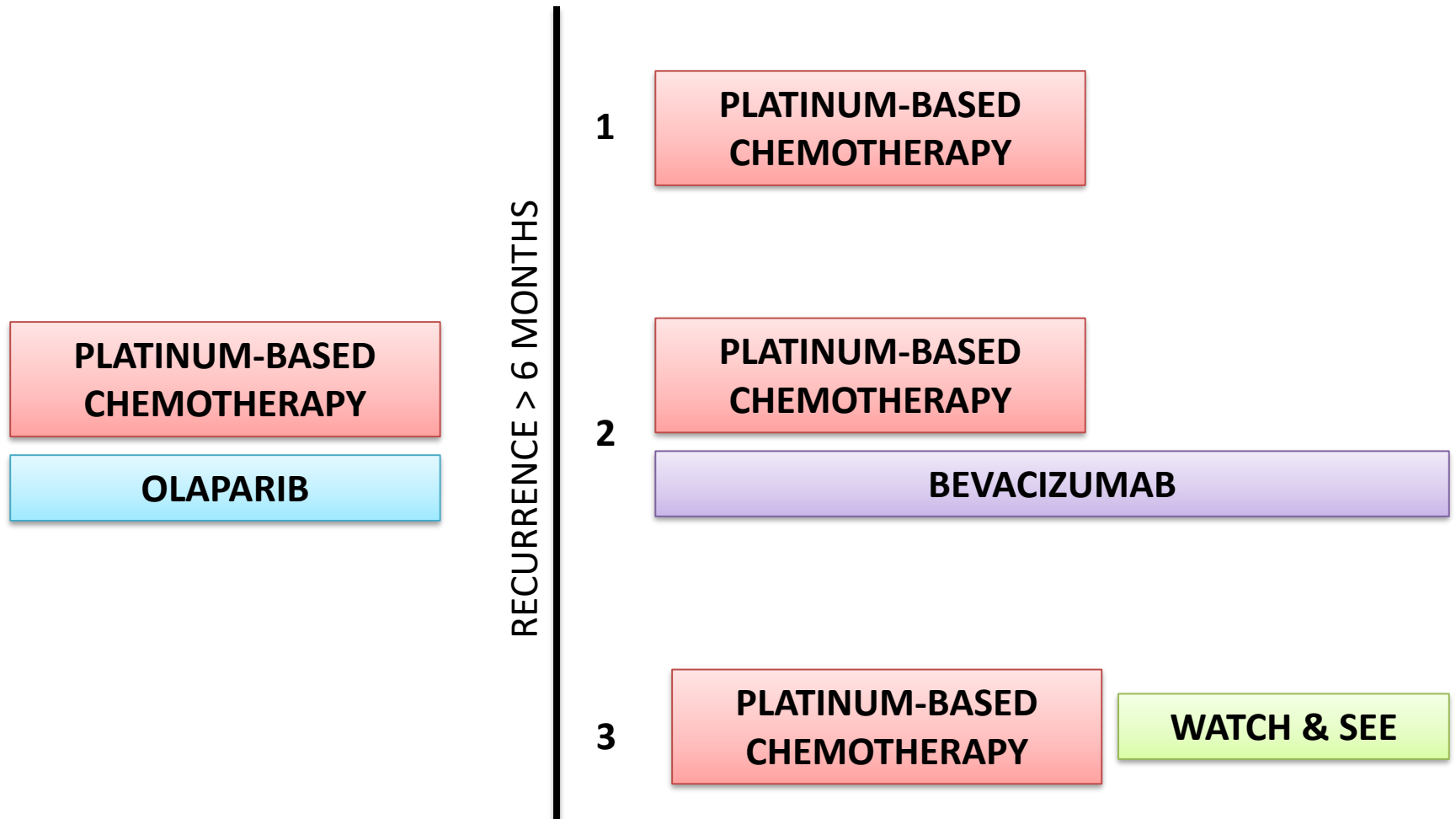
Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
102 (39.2)	96 (73.3)
NR	13.8
HR 0.30	
95% CI 0.23, 0.41; <i>P</i> <0.0001	

No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
Olaparib	260	240	229	221	212	201	194	184	172	149	138	133	111	88	45	36	4	3	0	0	0
Placebo	131	118	103	82	65	56	53	47	41	39	38	31	28	22	6	5	1	0	0	0	0



CI, confidence interval; NR, not reached

TREATMENT STRATEGIES in PLATINUM SENSITIVE BRCAmut OC



DALLA DIAGNOSI AL TEST DOMANI



**SOSPETTO
CLINICO-
STRUMENTALE**



**LAPAROSCOPIA
ESPLORATIVA
CON BIOPSIA**

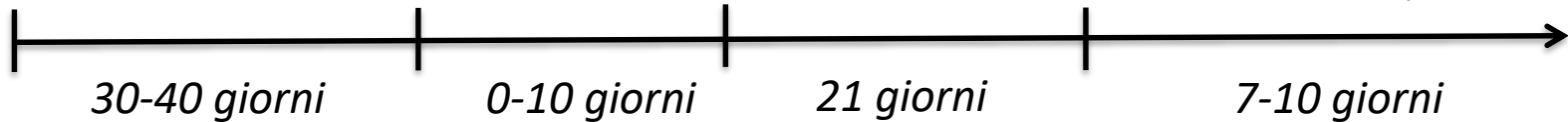


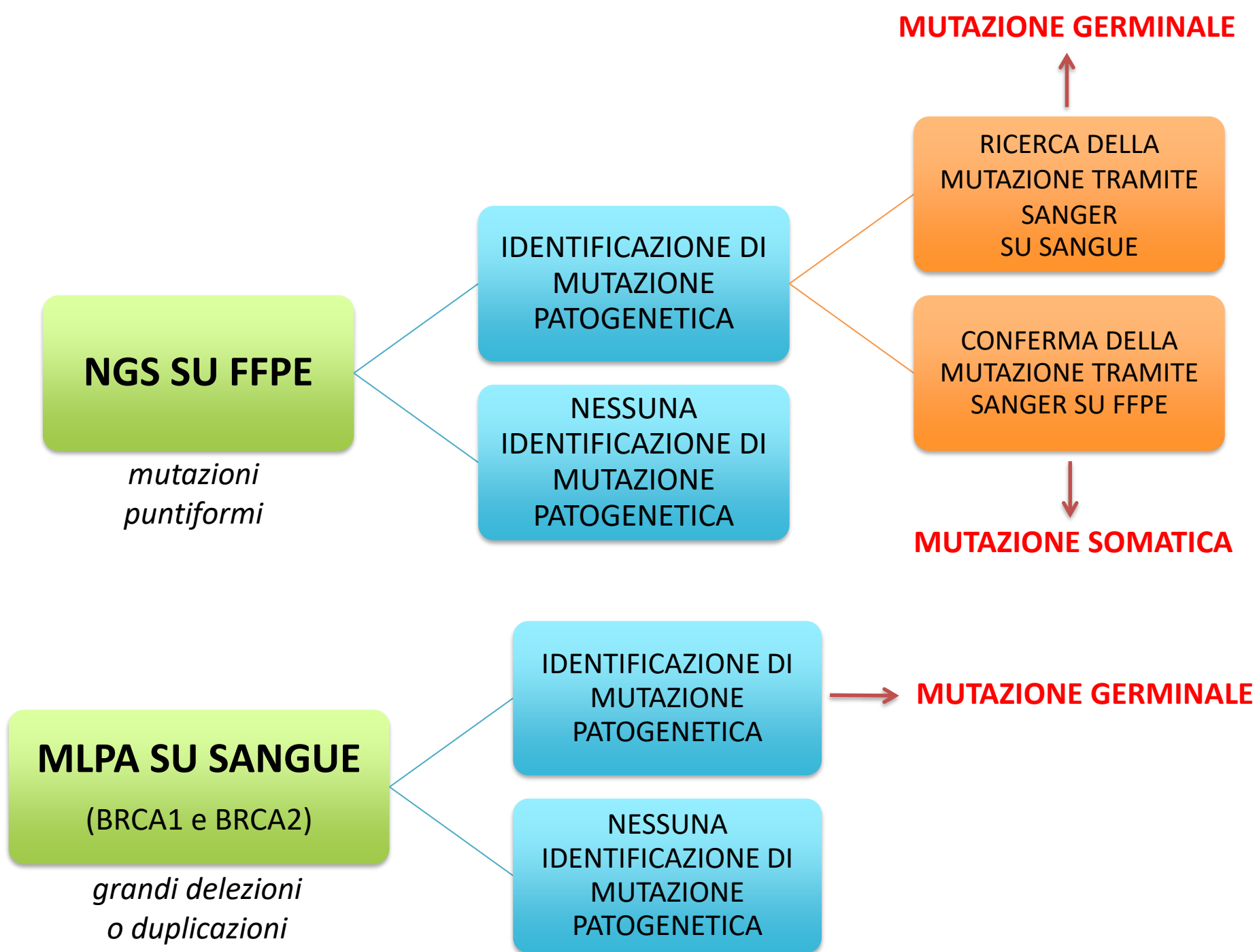
DEBULKING



**CONSULENZA
ONCOLOGICA**

**CONSULENZA
ONCO-GENETICA**
(test 6-8 settimane)



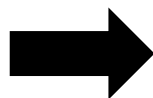


**SOMATICO NEGATIVO
GERMINALE NEGATIVO**



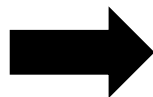
**NON INDICAZIONE A OLAPARIB
NESSUN TEST SUI FAMILIARI**

**SOMATICO POSITIVO
GERMINALE NEGATIVO**



**INDICAZIONE A OLAPARIB
NESSUN TEST SUI FAMILIARI**

**SOMATICO POSITIVO
GERMINALE POSITIVO**



**INDICAZIONE A OLAPARIB
TEST SUI FAMILIARI**

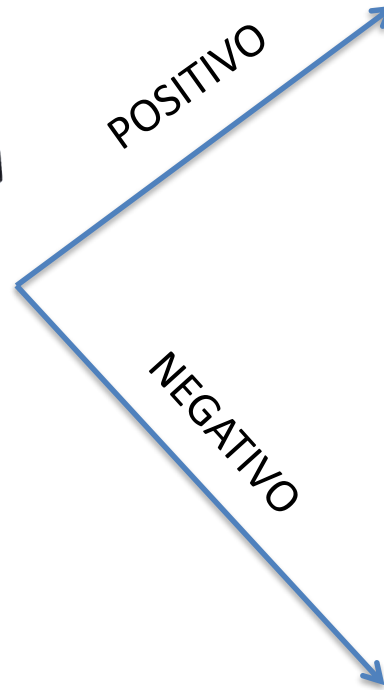
DALLA DIAGNOSI AL TEST DOMANI



BIOPSIA



**TEST
SOMATICO**



**CONSULENZA
ONCO-GENETICA
(TEST GERMINALE)**



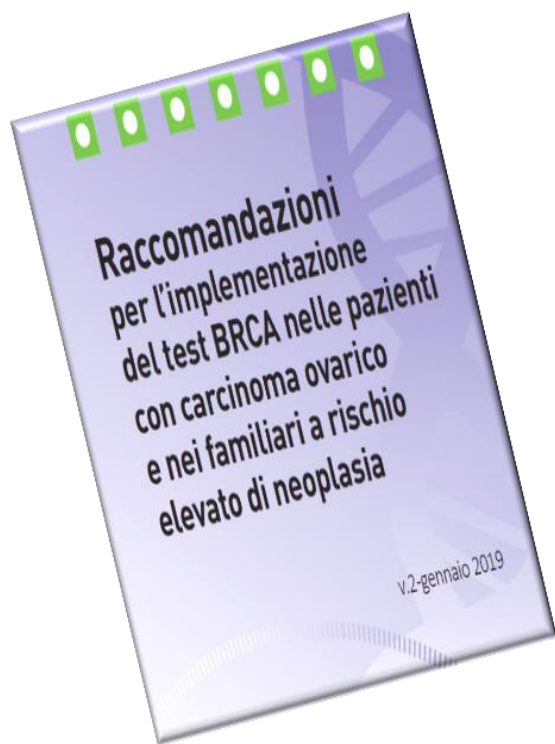
**CONSULENZA
ONCOLOGICA**

4. TEMI APERTI

- **Qualità del DNA** estratto da FFPE
- **Interpretazione dei risultati** non standardizzata (database e software predittivi)
- Interpretazione delle **varianti di incerto significato**
- **Eterogeneità** spaziale e temporale delle mutazioni somatiche (preferire la biopsia prima del trattamento?)
- Sequenza di invio al counseling per **ottimizzare tempo e risorse**

5. RACCOMANDAZIONI AIOM 2019

TEST BRCA COME TEST PREDITTIVO DI EFFICACIA ALLE TERAPIE ANTITUMORALI



Sulla base di queste evidenze, si ribadisce la raccomandazione di proporre l'invio al test BRCA sin dal momento della prima diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primitivo.

La proposta di esecuzione del test BRCA al momento della diagnosi deve avvenire fornendo una adeguata informazione su tutti gli aspetti collegati ai possibili risultati del test e rispettando i tempi decisionali della paziente.

ELEMENTI INDISPENSABILI DEL CONSENSO INFORMATO

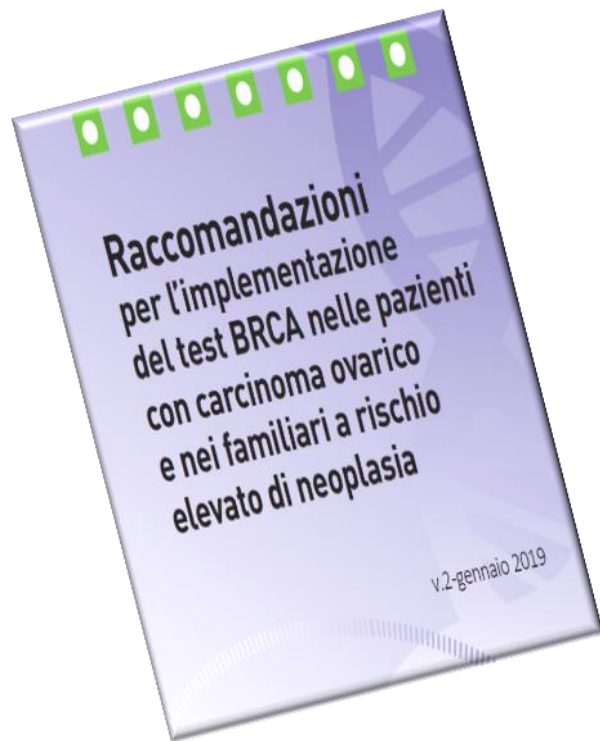


Si richiede ai medici prescrittori del test BRCA di utilizzare un adeguato protocollo di comunicazione e raccolta del consenso scritto, attraverso la definizione di appositi moduli informativi e di consenso informato.

Le informazioni da dare alla paziente dovranno riguardare i potenziali benefici in termini prognostici e terapeutici, la possibilità di rilevare per se stessi il rischio di sviluppare un altro tumore e l'opportunità per i propri familiari di effettuare test predittivi di rischio oncologico.

È necessario per gli oncologi ed i ginecologi oncologi che non hanno una specifica esperienza in genetica oncologica eseguire un percorso formativo che includa anche gli aspetti etici del test BRCA. Andrà individuata un'équipe di genetica clinica oncologica, cui fare riferimento qualora siano indicati o richiesti dalla paziente approfondimenti sugli aspetti genetici.

TEST BRCA PER LA DIAGNOSI DI PREDISPOSIZIONE EREDITARIA

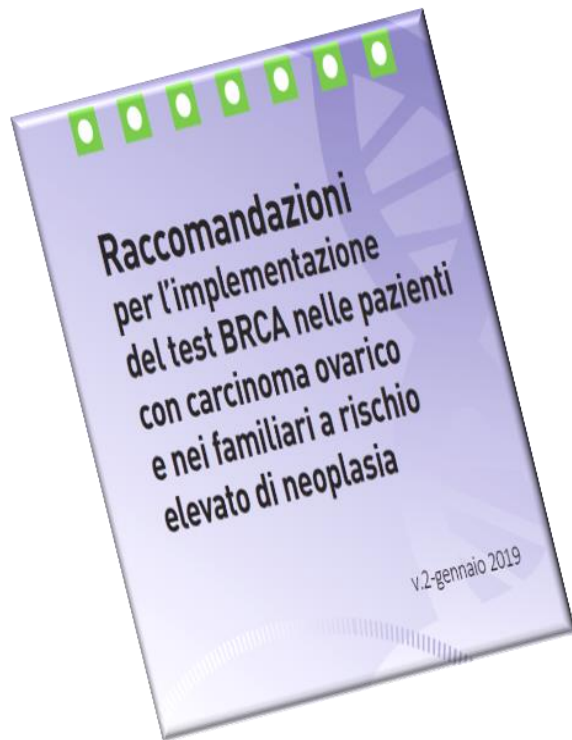


L'identificazione di variante patogenetica germinale nei geni BRCA in una paziente con carcinoma ovarico permette di intraprendere un percorso di consulenza oncogenetica nei familiari al fine di identificare i portatori ad alto rischio, cui proporre programmi mirati di diagnosi precoce dei tumori associati alle sindromi a trasmissione eredo-familiare BRCA-relate e strategie finalizzate alla riduzione del rischio.

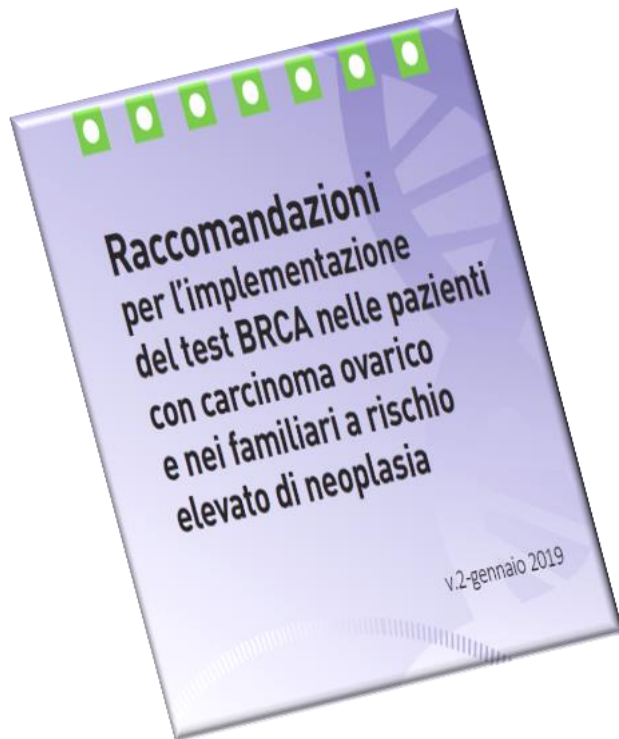
La presa in carico delle donne con tumore ovarico BRCA-relato deve prevedere un approccio bio-psicosociale, che tenga conto dell'impatto della diagnosi e dei trattamenti sulla sfera fisica e psico-emotiva di ciascuna donna affetta da tumore ovarico, così come delle implicazioni psicologiche della problematica eredo-familiare e del coinvolgimento dei familiari sani a rischio nel percorso decisionale.

TIPOLOGIE DI TEST BRCA

Il test BRCA su pazienti con carcinoma ovarico può essere effettuato su sangue periferico oppure su tessuto tumorale. Tuttavia, è preferibile effettuare in prima istanza il test su tessuto tumorale, al fine di poter identificare varianti di natura sia germinale che somatica. Per il test somatico, i preparati istologici devono essere rivalutati da un patologo che individuerà le aree più rappresentative della lesione e con maggiore quantità di cellule tumorali. Il test su tessuto presenta ancora delle problematiche tecniche che lo limitano a selezionati laboratori specializzati. I laboratori devono offrire un test validato e i risultati devono essere disponibili in tempi rapidi. Alle pazienti che hanno in prima istanza effettuato il test germinale con esito non informativo (nessuna variante patogenetica identificata) e che sono candidate ad un trattamento con PARP inibitori, va proposto il test somatico.



INTEPRETAZIONE DELLE VARIANTI GENETICHE BRCA

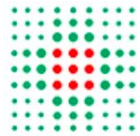


Nel referto deve essere indicato il significato clinico della variante genetica BRCA identificata e devono essere elencate le informazioni essenziali utilizzate per la classificazione.

Recentemente, sono stati sviluppati dal consorzio **ENIGMA** criteri specifici per l'interpretazione del significato clinico (accertamento di rischio ereditario) delle varianti costituzionali dei geni BRCA.

DISPONIBILITÀ DEL TEST BRCA E GESTIONE DEI RISULTATI NEL PERCORSO ASSISTENZIALE/TERAPEUTICO

- Il panel raccomanda di identificare modalità organizzative che assicurino la corretta interpretazione dei risultati del test a scopo clinico, la corretta gestione dei familiari a rischio nel caso in cui si identifichi una variante patogenetica ereditaria, e la corretta valutazione genetica dei casi in cui il test BRCA sia risultato non informativo.
- Appaiono necessari dei PDTA in cui vengano indicate, in modo chiaro per le pazienti ed i loro familiari, le funzioni e le responsabilità dell'équipe oncologica, del laboratorio per l'esecuzione del test genetico somatico e germinale e dell'équipe di genetica clinica oncologica, nelle varie fasi del percorso individuato.



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**