



ORDINE PROVINCIALE DEI MEDICI CHIRURGI E DEGLI ODONTOIATRI
DI ASTI



LA MEDICINA PERSONALIZZATA IN ONCOLOGIA:

*Aspetti pratici dell'uso di nuove tecniche
diagnostiche in prevenzione e in terapia*

Corso ad impronta interattiva su:

Biologia molecolare e indagini genetiche

DNA RNA proteine e tecniche di analisi di nuova generazione nella pratica di tutti i giorni

Partiamo dai pazienti cioè dalle persone malate per offrire loro terapie migliori, poi pensiamo anche alla prevenzione nelle loro famiglie

Concetto dell'evento sentinella e della familiarità

**Le sindromi da alterazioni della riparazione del DNA: la sindrome Lynch e la sindrome di King
Tumori della mammella, dell'apparato gastroenterico, dei tumori ginecologici, della prostata**

SABATO 13 MAGGIO ORE 8,00

**Aula Magna U. Veronesi "Uni-Astiss"- Polo Universitario
Piazzale Fabrizio De André, Asti**

PROGRAMMA

Ore 8.00 Registrazione dei partecipanti

Ore 8.30 Saluti Istituzionali e Introduzione della giornata:

- Dr. Claudio Lucia, Presidente OMCeO Asti
- Dr. Bartolomeo Maria Marino, Presidente LILT Asti
- Dr. Gianni Miroglio, VicePresidente LILT Asti

Ore 8.45 Dr. Claudio Lanfranco, Medico Oncologo

"Cosa significa medicina personalizzata. Introduzione alla medicina dell'era COVID19: alleanze tra professionisti e cittadini"

Ore 9.10 Dr.sa Elena Repetti, Medico Genetista TOMALAB-Genetica e Servizi di Diagnostica-Busto Arsizio (VA)

"Indagini genetiche di ultima generazione in oncologia"

Ore 10.10 Dr.sa Elda Feyles, Direttore Anatomia Patologica ASLAT

"La caratterizzazione biologica delle neoplasie"

Ore 11.00 Coffee Break

Ore 11.10 Dr. Marcello Tucci, Direttore Oncologia ASL AT *Le terapie a bersaglio molecolare in oncologia*

Ore 12.05 Dr. Maggioreino Barbero, Direttore Ostetricia e Ginecologia ASL AT

"Approccio chirurgico personalizzato nell'era della medicina di precisione"

Ore 12.50 Tavola rotonda tra relatori e partecipanti

Ore 13.45 Compilazione dei test di apprendimento

Ore 14.00 Conclusione, chiusura lavori e saluti

A questo evento la Commissione Nazionale per la Formazione Continua ha assegnato 5 crediti formativi ECM

Il corso è accreditato per 100 Medici Chirurghi

Per l'iscrizione rivolgersi alla Segreteria dell'Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Asti

Via Goito 12, telef. 0141 595227

Sito Web: www.ordinemediciodontoiatriasti.it - e-mail: asti@ordmedat.it - segreteria.at@pec.omceo.it





- Claudio.Ianfranco@libero.it



La medicina personalizzata in oncologia

AZIONI NECESSARIE



favorire il pieno coinvolgimento del paziente nel processo di cura (dalla diagnosi al follow up) e garantire il benessere psicofisico non solo del paziente, ma anche di coloro che lo assistono.

rafforzare i canali di comunicazione e confronto attraverso un maggior utilizzo di strumenti come la telemedicina e il teleconsulto, quando possibile.

inserire nei Lea i nuovi test diagnostici sulle alterazioni molecolari (NGS) e definire tariffe uniformi per i rimborsi alle Regioni.

stabilire linee guida specifiche che definiscano in maniera chiara i criteri di accesso ai test di sequenziamento genico e valutare le strutture eleggibili all'utilizzo della tecnologia NGS e alle terapie mirate

costituire i Molecular Tumor Board, gruppi di esperti con diverse competenze, che siano connessi ai vari centri oncologici attraverso una piattaforma informativa unica e trasparente.

- Claudio.lanfranco@libero.it





Medicina di precisione

Detta anche **medicina personalizzata**,

identifica quell'insieme di strategie di prevenzione e trattamento che tengono conto della variabilità individuale.

Unendo diagnostica e terapia consente di delineare le caratteristiche di ciascun paziente anche dal punto di vista genetico e metabolico, in modo da individuare una terapia che agisca direttamente e in modo estremamente specifico e personalizzato sulla causa della malattia.

<https://mutagens.it/glossario/medicina-di-precisione/>

Claudio.Ianfranco@libero.it





La statunitense Precision Medicine Initiative, un progetto dedicato a questo modo di fare medicina, definisce la
MEDICINA DI PRECISIONE
come come “un approccio emergente al trattamento e alla prevenzione delle malattie, che tiene conto della variabilità individuale a livello di:

- caratteristiche genetiche**
- di ambiente**
- di stili di vita”**



• Claudio.lanfranco@libero.it

La medicina personalizzata in oncologia



Semantica !

In realtà la **medicina di precisione** si rivolge a gruppi di pazienti i quali presentano una comune caratteristica genetica che si è associata alla efficacia di un trattamento.

La **medicina personalizzata** fa invece pensare al trattamento specifico per un solo paziente che presenta molte caratteristiche individuali che possono influire sul decorso della malattia e sull'efficacia degli interventi.

- Claudio.lanfranco@libero.it



La medicina personalizzata in oncologia



Senza medicina personalizzata
Alcuni traggono benefici dalla cura e altri no



Pazienti



Terapia



Benefici



Nessun
beneficio



Effetti
avversi

Con la medicina personalizzata
Ogni paziente riceve il farmaco più adatto



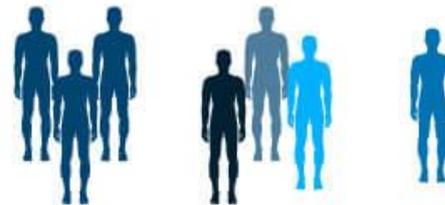
Pazienti



Test farmacogenetici



Terapie differenziate



Ogni paziente trae benefici dal
trattamento individualizzato

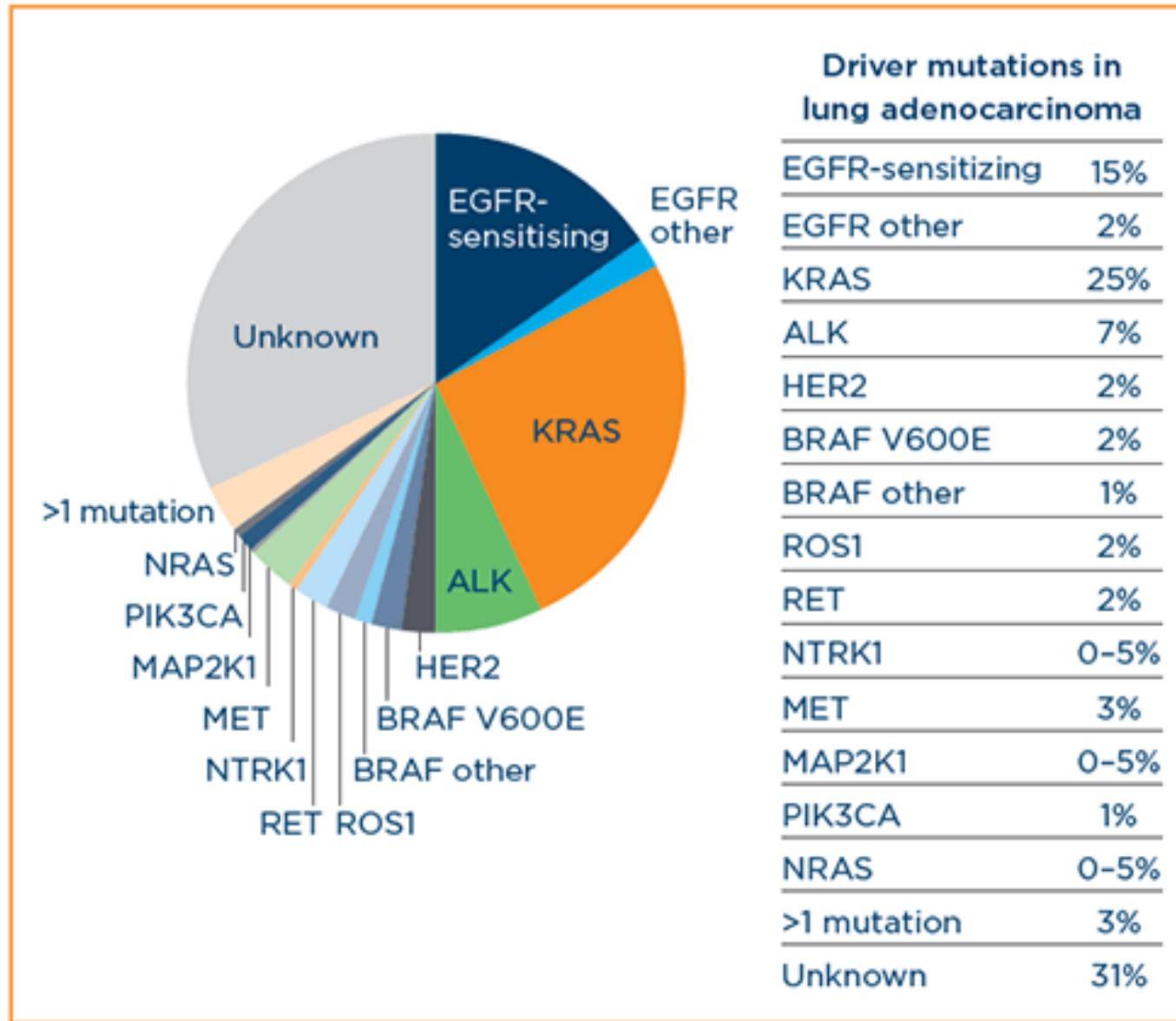
- Claudio.lanfranco@libero.it



La medicina personalizzata in oncologia



DRIVER MUTATIONS IN LUNG ADENOCARCINOMA



• Claudio.lanfranco@libero.it



La medicina personalizzata in oncologia



- Claudio.lanfranco@libero.it

La medicina personalizzata in oncologia



Approval : EGFR, KRAS

PCR

- ✓ High sensitivity and specificity
- ✓ Reproducibility
- ✓ Multiple analyses
- ✓ Rapid and cost effective
- ✓ Highly suitable for emergency situations
- ✓ Suitable for liquid biopsy

-
Only targeted analyses
Undetected rare mutations
Limited if scarce material

+

IHC

- ✓ One-step morphological and molecular assessment
- ✓ Cost effective
- ✓ Available semi-quantitative analyses
- ✓ Internal or external controls
- ✓ Suitable for small samples

-
Only targeted analyses
Reliability of the pre-analytical phase
Inter-operator variability of interpretation

+

Approval: ALK, PD-L1

NGS

- ✓ High sensitivity and specificity
- ✓ Reproducibility and cost-effectiveness
- ✓ Simultaneous profiling of multiple genes
- ✓ Rare molecular alterations detection
- ✓ Various type of gene disorders
- ✓ TMB assessment
- ✓ Suitable for small samples
- ✓ Suitable for liquid biopsy

-
Not a unique and standard test
Extended analysis time
Unsuitable for emergency diagnosis

+

Approval : EGFR, KRAS, BRAF, MET, RET, ALK, ROS1, NTRK

FISH

- ✓ Extremely suitable for detection of rearrangement regardless of the fusion partner
- ✓ "Gold standard" for gene fusion analyses

-
Only few and targeted analyses
Long and costly
Quality performance heterogeneity of the test

+

Approval : ALK, ROS1



• Claudio.Ianfranco@libero.it



NGS

can be limited to a pre-specified group of genes:
targeted gene panels

can focus on the coding regions of all of the base pairs of the genome:

whole exome sequencing WES

or can involve the analysis of the entire tumor genome, including the intronic regions:

whole genome sequencing WGS

• Claudio.lanfranco@libero.it

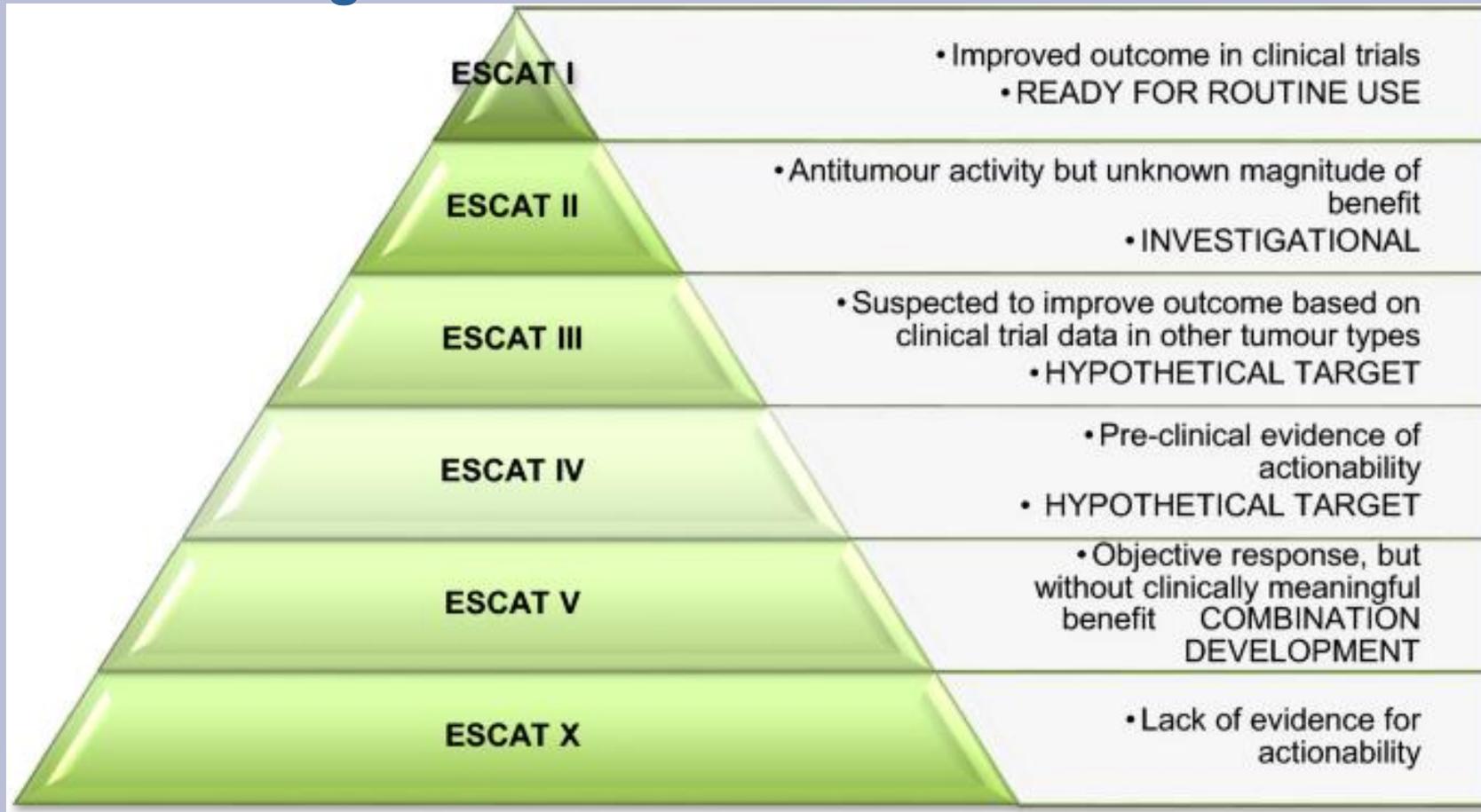
t





ESCAT

ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets





CONCLUSIONI

Le basi genetiche dei tumori possono essere sfruttate per curare meglio le malattie in genere con farmaci “biologici” più mirati, più efficaci e meno tossici.

Questi farmaci e i test per determinarne l’uso richiedono adeguate valutazioni di costo-beneficio

Quando in un paziente viene individuata una alterazione genetica si deve appurare se si tratta di un evento sporadico con una variante presente solo nel tessuto tumorale (somatica) oppure se è costitutiva del patrimonio genetico del paziente ereditato ed ereditabile (germinale)

Quando si evidenzia una mutazione germinale deve essere attivata una procedura di interventi di riduzione del rischio per il paziente e per i familiari

Gli interventi di riduzione del rischio possono essere di diagnostica precoce ed anche di trattamenti farmacologici o di chirurgia preventiva



• Claudio.lanfranco@libero.it

La medicina personalizzata in oncologia



•

- Claudio.lanfranco@libero.it



La medicina personalizzata in oncologia



•

- Claudio.lanfranco@libero.it



La medicina personalizzata in oncologia



•

- Claudio.lanfranco@libero.it





Candidati allo screening pancreatico

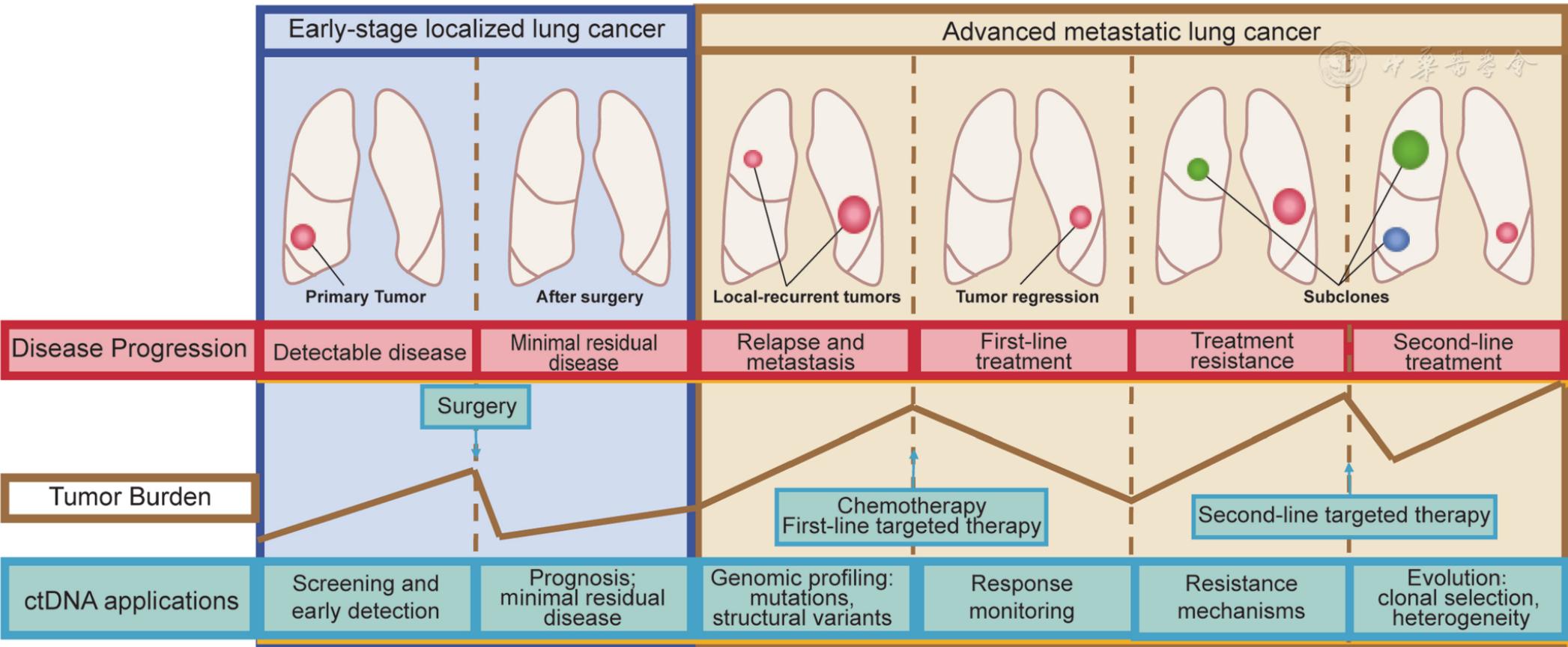
- Pazienti con sindrome di Peutz-Jeghers (PJS), indipendentemente dalla storia familiare
- Pazienti con varianti patogeniche dell'inibitore della chinasi 2A ciclina-dipendente (CDKN2A; p16), indipendentemente dalla storia familiare
- Pazienti con pancreatite ereditaria con una variante patogenica PRSS1, indipendentemente dalla storia familiare
- Pazienti con varianti patogeniche BRCA 1 2 e geni correlati (PALB2 ATM) con almeno un parente di 1° grado affetto o almeno due parenti affetti di qualsiasi grado
- Pazienti con varianti patogeniche portatori della mutazione della sindrome di Lynch con uno o più parenti di 1° grado affetti
- Indipendentemente dallo stato della mutazione genetica, qualsiasi individuo appartenente a una famiglia con almeno due parenti di 1° grado affetti.



• Claudio.lanfranco@libero.it

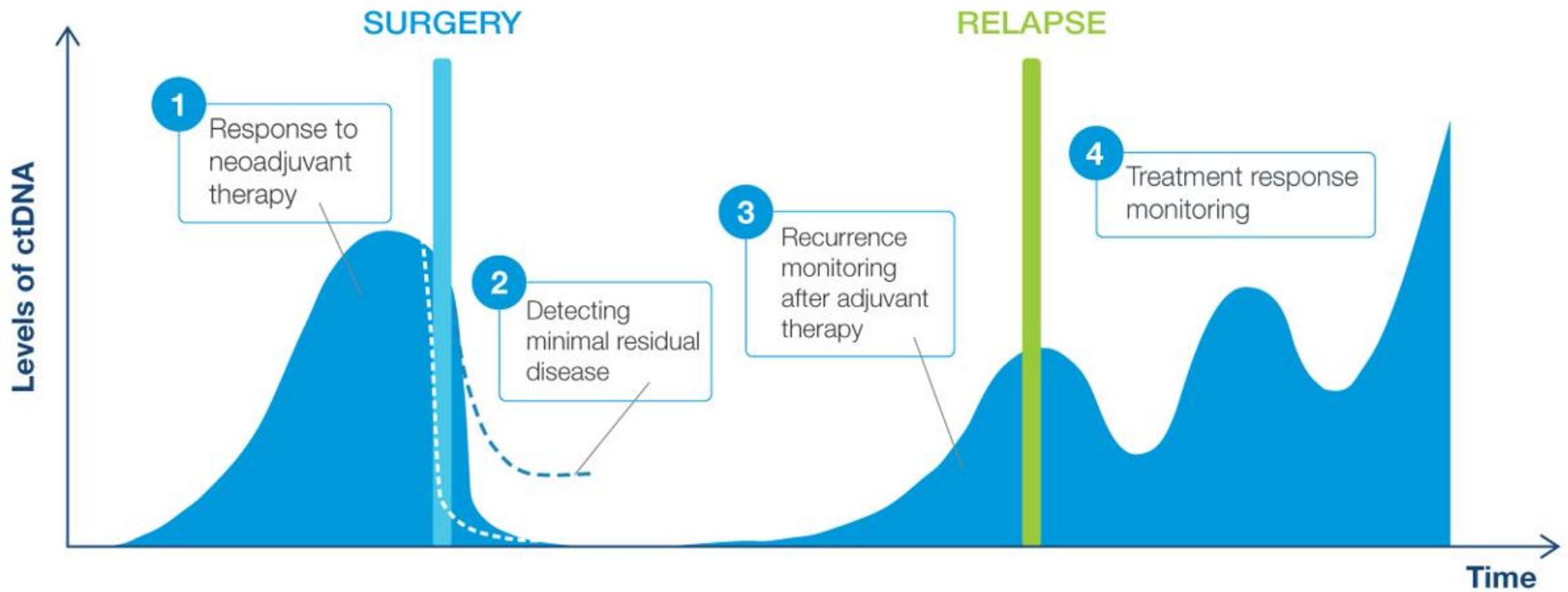


Il DNA tumorale circolante ctDNA



• Claudio.lanfranco@libero.it

La medicina personalizzata in oncologia



• Claudio.lanfranco@libero.it

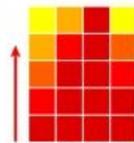
La medicina personalizzata in oncologia

Score di rischio su base poligenica

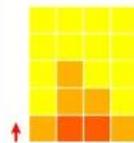
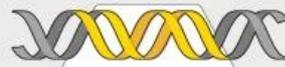


CLINICAL APPLICATION OF PRS

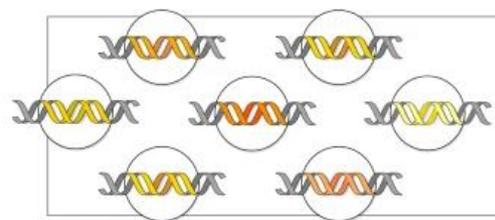
A polygenic risk score (PRS) is calculated from many small genetic variants, and can often be modified by lifestyle factors.



Some gene variants confer very high risk of getting a particular disease - but these are rare.

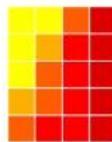


Some gene variants confer very small risk of getting a particular disease - these are common.

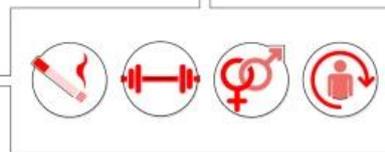


PRS uses the sum of all known common variants to calculate an overall risk of getting a particular disease.

+



PRS combined with lifestyle and clinical factors which modify this risk, can inform treatment decisions and the need to intervene.

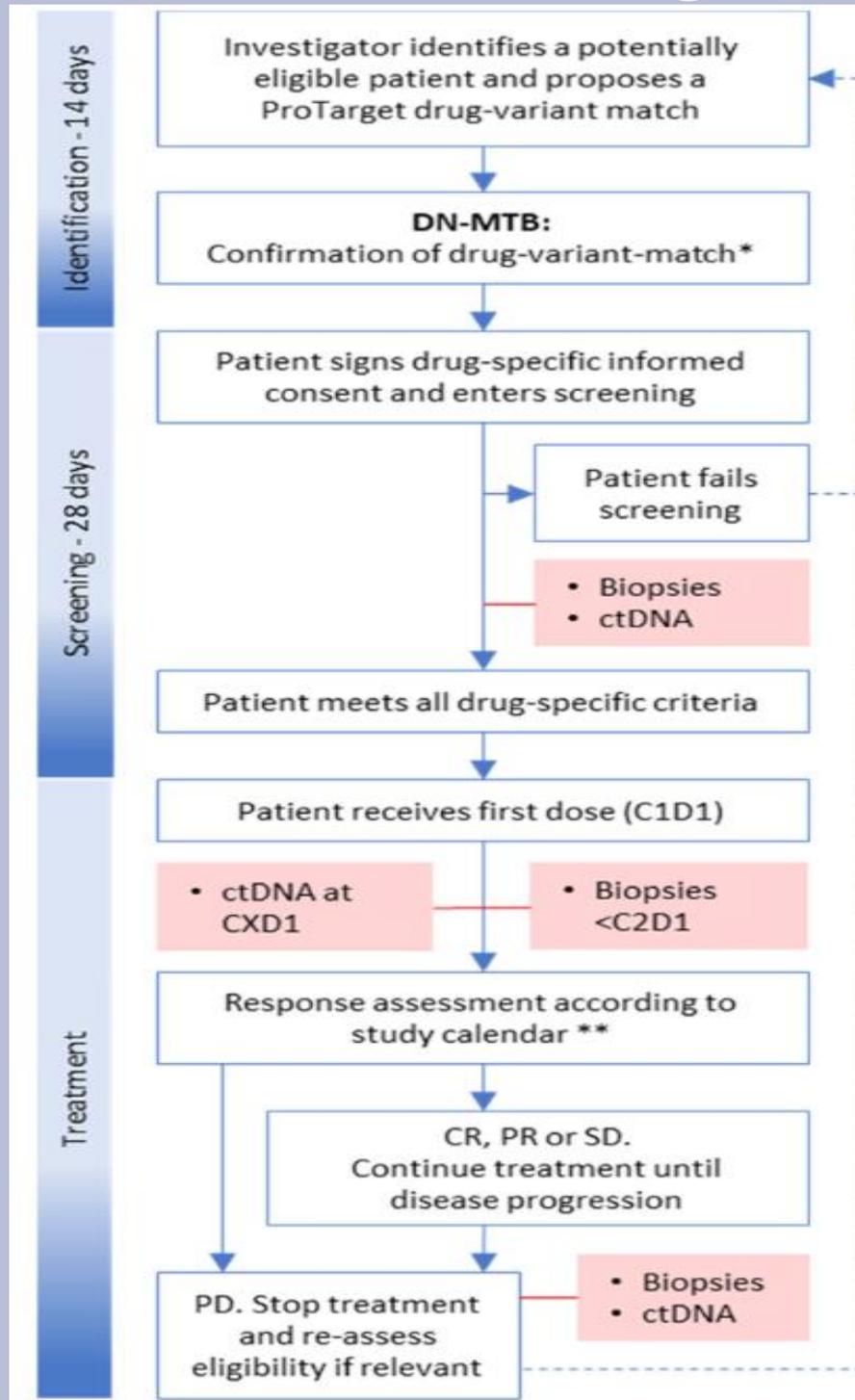


• Clat
t

natureresearch
CUSTOM MEDIA

La medicina personalizzata in oncologia

ProTarget: a Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment based on genomic profiling



• claudio.lanfranco@libero.it



La medicina personalizzata in oncologia



•

- Claudio.lanfranco@libero.it



La medicina personalizzata in oncologia



•

- Claudio.lanfranco@libero.it



La medicina personalizzata in oncologia



•

- Claudio.lanfranco@libero.it



La medicina personalizzata in oncologia



- Claudio.lanfranco@libero.it

GENETICS EPIGENETICS AND CANCER

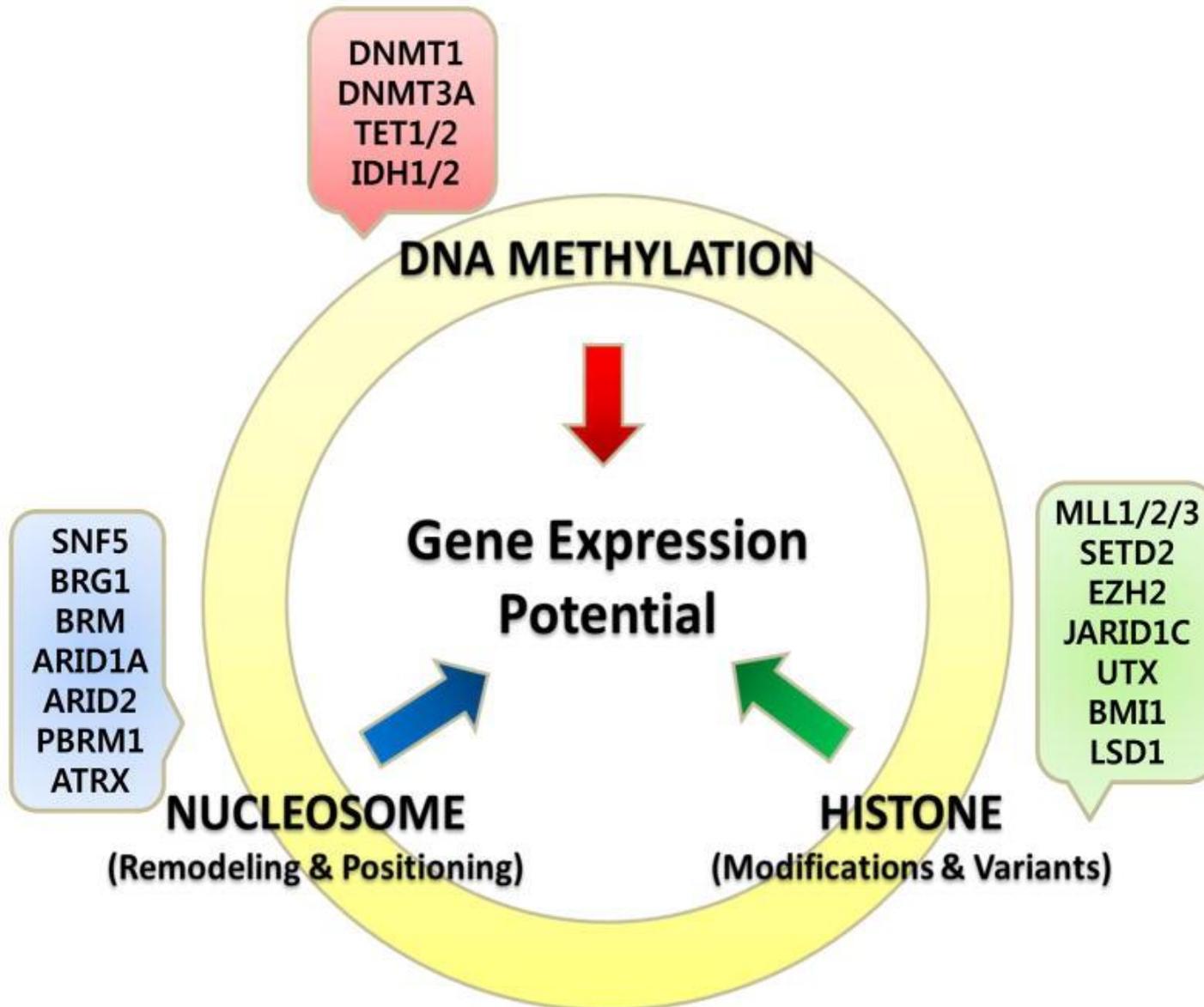
Cancer has traditionally been viewed as a **set of diseases that are driven by the accumulation of genetic mutations** which have been considered the major causes of neoplasia (Hanahan and Weinberg, 2011). However, this paradigm has now been expanded to incorporate the disruption of epigenetic regulatory mechanisms which are prevalent in cancer (Baylin and Jones, 2011).

Cancer Cell. 2012 Jul 10; 22(1): 9–20.

Cancer Genetics and Epigenetics: Two Sides of the Same Coin?

Jueng Soo You and Peter A. Jones

ALTERAZIONI EPIGENETICHE



DNA REPAIR

DNA repair is a very complicated process, involving many factors. For instance to date, **168 genes** that encode proteins involved in DNA repair have been identified in the human genome

REPAIRtoire

Home
Proteins
DNA damage
Diseases
Pathways
Keywords
Publications
Draw a picture

Proteins

Add protein(s)
Add protein family(ies)
Add gene(s)

Show extended view
Apply

Click on a column name to sort.

Protein name	Alternative names	Species	GenPept GI numbers	Uniprot
ALKBH2	alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase alkB homolog 2 [Homo sapiens].	Homo sapiens	48717226	Q6NS38
ALKBH3	alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase alkB homolog 3 [Homo sapiens].	Homo sapiens	21040275	Q96Q83

Search

Home
Proteins
DNA damage
Diseases
Pathways
Keywords
Publications
Draw a picture

Pathways

Search

Home
Proteins
DNA damage
Diseases
Pathways
Keywords
Publications
Draw a picture

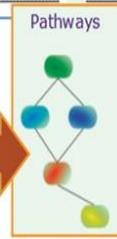
Keywords

- DNA N-glycosylase
- DNA N-glycosylase/AP-lyase
- DNA clamp
- DNA damage tolerance pathway
- DNA ligase
- DNA polymerase
- MMR-CS
- V(D)J recombination
- base excision repair (BER)
- cell cycle checkpoint control
- direct reversal repair (DRR)
- double-strand break (DSB)
- global genome repair NER (GG-NER)
- homologous recombination
- long path BER (LP-BER)
- mismatch
- mismatch repair (MMR)

Search



REPAIRtoire
a database of
DNA damage and repair
<http://repairtoire.genesilico.pl>



Home
Proteins
DNA damage
Diseases
Pathways
Keywords
Publications
Draw a picture

Diseases

Add disease(s)

Click on a column name to sort.

Disease name	OMIM id	KEGG id	Related proteins
ATAXIA-OCULOMOTOR APRAXIA 1	208920		APTX (Homo sapiens)
ATAXIA-TELANGIECTASIA	208900		ATM (Homo sapiens)
ATAXIA-TELANGIECTASIA-LIKE DISORDER; ATLD	604391		MRE11A (Homo sapiens) ATM (Homo sapiens)
BALLER-GEROLD SYNDROME; BGS	218600		RECQL4 (Homo sapiens)
BLOOM SYNDROME; BLM	210900		BLM (Homo sapiens) CHEK2 (CHK2) (Homo sapiens)
BREAST CANCER	114480	H00031	BRCA1 (Homo sapiens) BRCA2 (Homo sapiens)

Search

Home
Proteins
DNA damage
Diseases
Pathways
Keywords
Publications
Draw a picture

DNA Damage

Add damage
Add damage effect(s)
Add damage source(s)

Show extended view
Apply

Click on a column name to sort.

Full name	Abbreviation
1,N2-etheno-2'-deoxyguanosine-5'-monophosphate	1,N2-ethenoG
1,N6-etheno-2'-deoxyadenosine-5'-monophosphate	1,N6-ethenoA
1-ethyl-2'-deoxyadenosine-5'-monophosphate	1eA
1-hydroxyethyl-2'-deoxyadenosine-5'-monophosphate	1heA
1-hydroxypropyl-2'-deoxyadenosine-5'-monophosphate	1hpA
1-methyl-2'-deoxyadenosine-5'-monophosphate	1mA

Search

HOMOLOGOUS RECOMBINATION DEFICIENCY

Germline mutations in the BRCA 1/2 genes are the most well-known mechanisms of homologous recombination deficiency. However, other mechanisms, such as germline and somatic mutations in other homologous recombination genes and epigenetic modifications, have also been implicated in homologous recombination deficiency

BRCA

BRCA (Breast Related Cancer Antigens), sono due geni che intervengono nel **controllo del ciclo cellulare** e codificano per la "proteina per la suscettibilità al carcinoma mammario" (breast cancer susceptibility protein). Ne esistono due tipi:

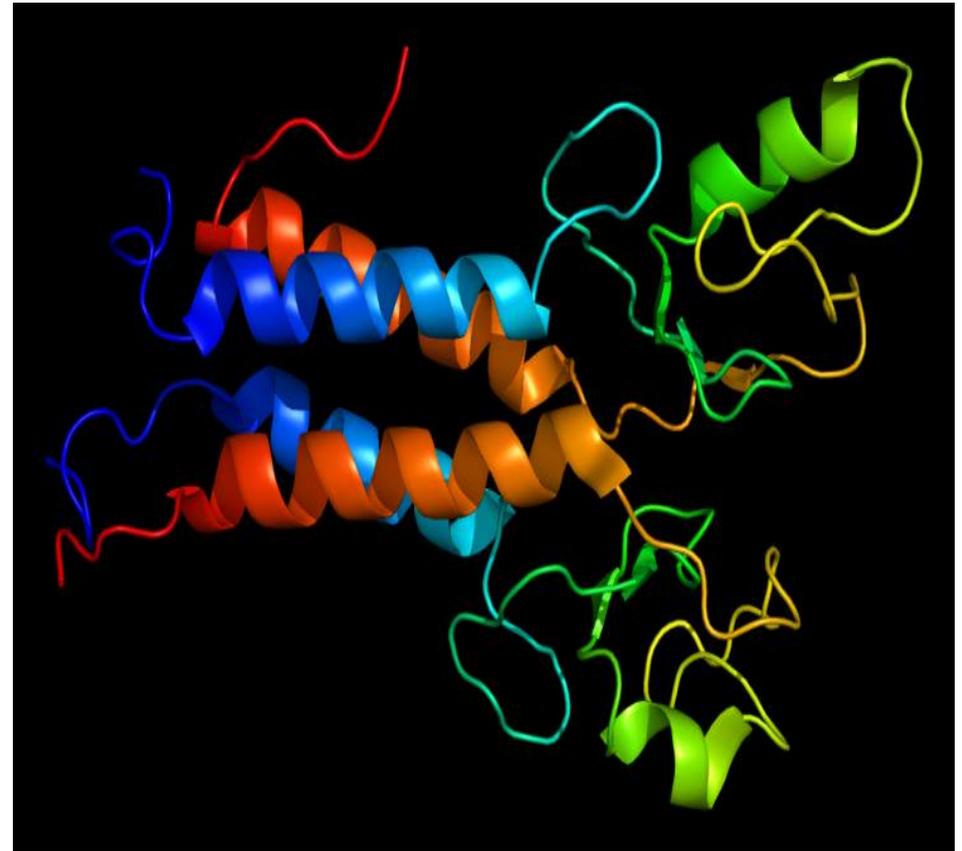
BRCA1

BRCA2

Da Wikipedia, l'enciclopedia libera.

BRCA1

- GENE ONCOSOPPRESSORE
- Situato sul cromosoma 17
- La proteina codificata da BRCA1 ha attività nella riparazione dei difetti di replicazione ma agisce anche nella regolazione del ciclo cellulare
- Possibilità di carcinoma ovarico 30- 60 % nel corso della vita (1,6 % nella popolazione generale)
- 1800 mutazioni descritte



Da Wikipedia, l'enciclopedia libera.

BRCA2

GENE ONCOSOPPRESSORE

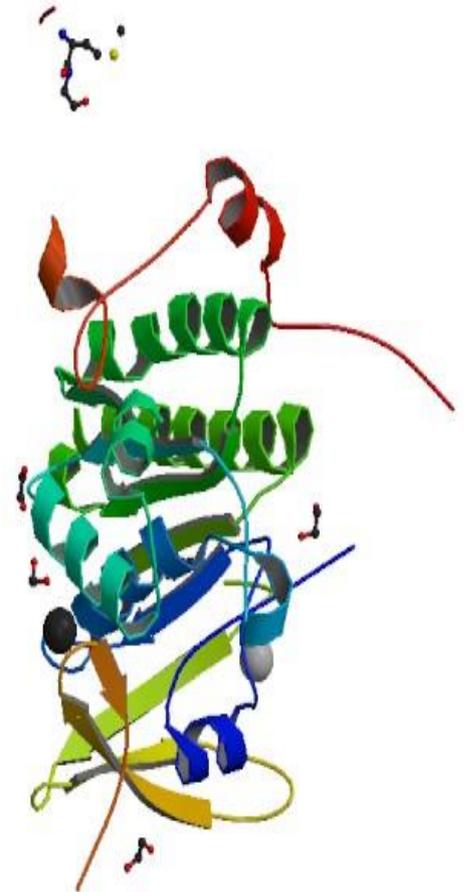
Situato sul cromosoma 13

La proteina codificata da BRCA2 ha attività nella riparazione dei difetti di replicazione cellulare

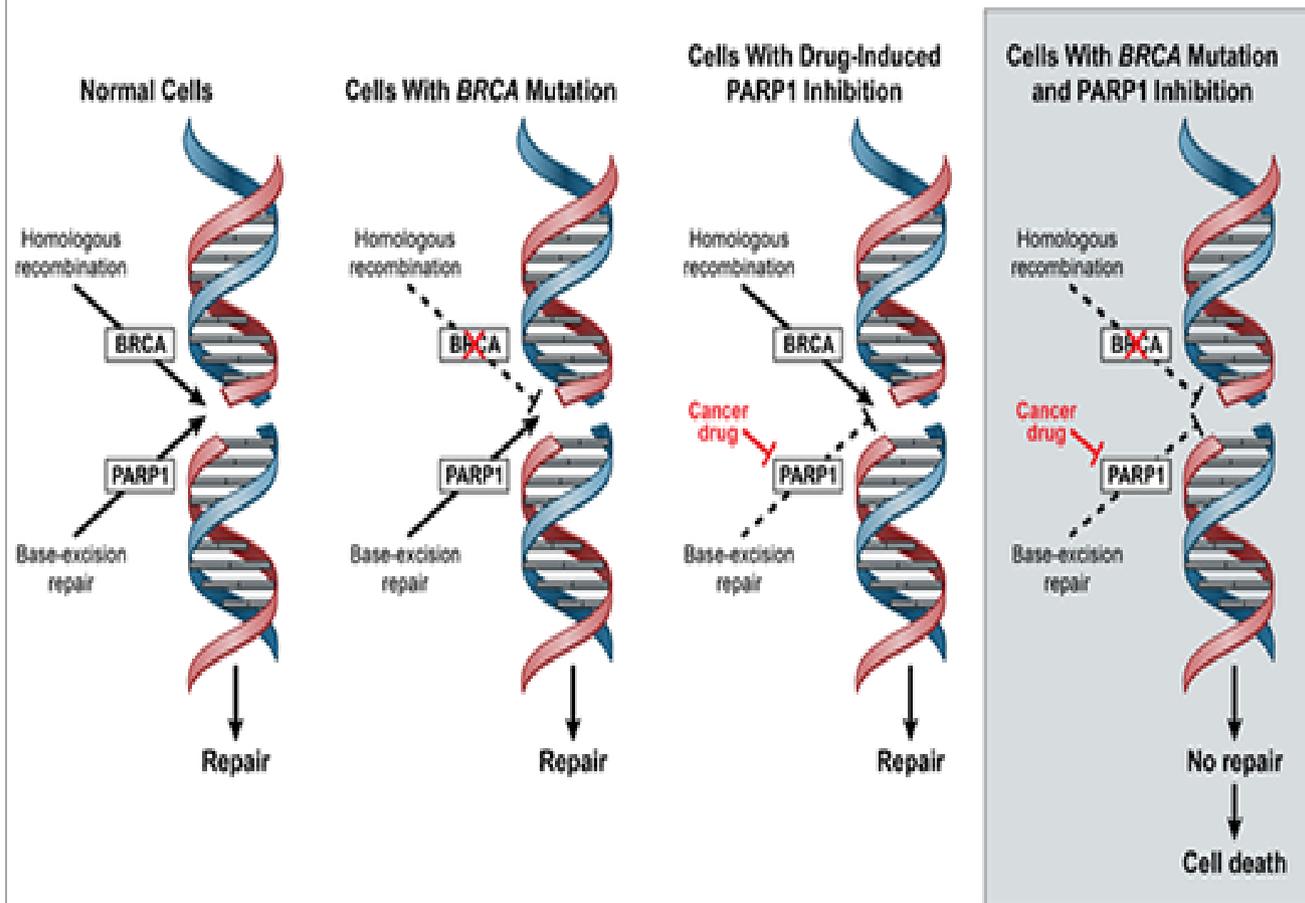
La proteina BRCA2 si lega e regola la proteina codificata dal gene RAD51 per correggere le rotture nel DNA

Con due copie mutate del gene BRCA2 si ha un tipo di anemia di Fanconi (e predisposizione a neoplasie H&N, cute, leucemie..)

Correla con neoplasie ovariche, mammarie, pancreatiche e melanomi.



DNA Repair: Role of Homologous Recombination and Base-Excision Repair



Iglehart JD, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:189-191.^[1]

Courtesy
Bradley J Monk



**Raccomandazioni
per l'implementazione
del test BRCA nelle
pazienti
con carcinoma ovarico
e nei familiari a rischio
elevato di neoplasia
v.2-gennaio 2019**

Tutte le pazienti con tumore dell'ovaio devono essere testate

Nonostante ... nuove opzioni terapeutiche abbiano dimostrato la loro efficacia anche nel setting di pazienti che non presentano alterazioni dei geni BRCA (wild type), è comunque importante che questi siano analizzati **in tutte** le pazienti con carcinoma ovarico (ad esclusione dei tumori mucinosi e borderline)

AIOM, SIGU, SIBIOC, SIAPEC-IAP

Nuove raccomandazioni 2019

RICERCA DELLE MUTAZIONI BRCA 1-2

È importante offrire il test BRCA sin dalla diagnosi

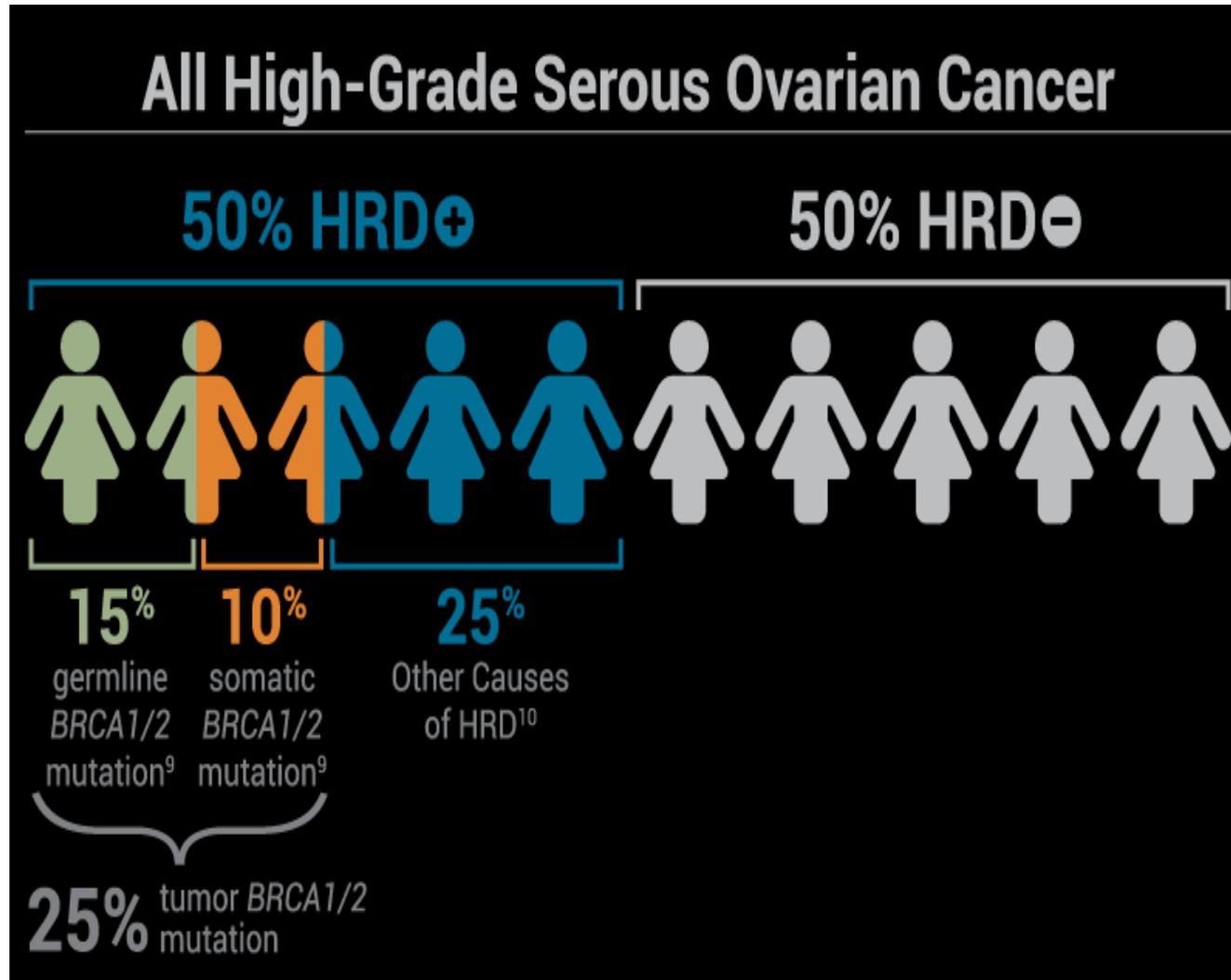
Ha doppio significato:

È un evento “sentinella” che deve attivare il **counseling familiare**, la sorveglianza per secondi tumori, strategie di chemioprevenzione.

Ha implicazioni **prognostico-predittive** fondamentali per la terapia perché la presenza di mutazione indica un potenziale beneficio superiore al trattamento con PARP-inibitori rispetto a quelle in cui non sono state riscontrate varianti patogenetiche.

La mutazione conferisce una prognosi significativamente migliore rispetto a quella delle pazienti wild type

HOMOLOGOUS RECOMBINATION DEFICIENCY AND BRCA MUTATION IN OVARIAN CANCER



QUANDO EFFETTUARE IL TEST

È preferibile effettuare in prima istanza la ricerca delle mutazioni di BRCA1/2 su tessuto tumorale, TEST SOMATICO

in quanto il test BRCA su sangue periferico TEST GERMINALE è in grado di evidenziare soltanto le varianti costituzionali/ereditarie.

AIOM, SIGU, SIBIOC, SIAPEC-IAP

Nuove raccomandazioni 2019

Notiziario AIOM

05 Mar 2019

Tumore dell'ovaio: “Diminuiscono le morti, -3% in due anni, ma in Italia solo il 65% delle donne esegue il test genetico”

- CLAUDIO LANFRANCO

- Claudio,lanfranco@libero,it