

Indagini genetiche di ultima generazione in oncologia

Dott.ssa Elena Repetti, MD, PhD

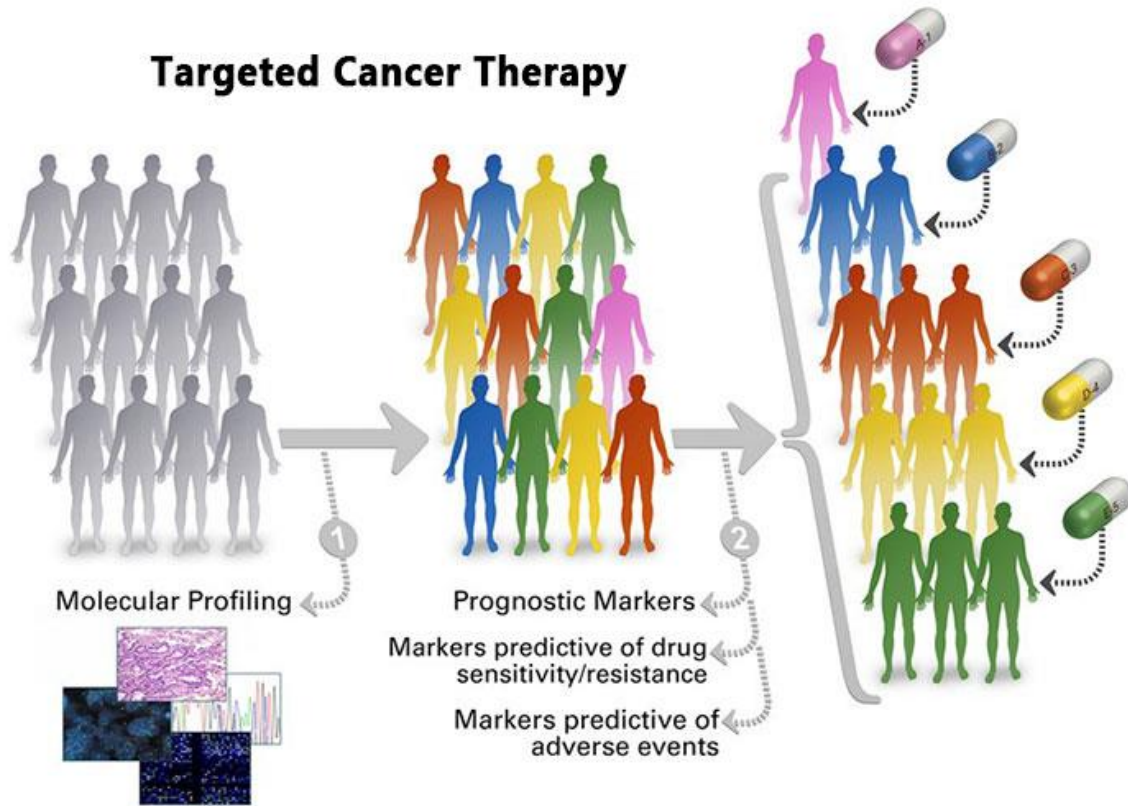
Medico Genetista TOMA LAB

Asti, 13/05/2023

Le mutazioni genetiche

Test genetico SOMATICO

Test genetico GERMINALE

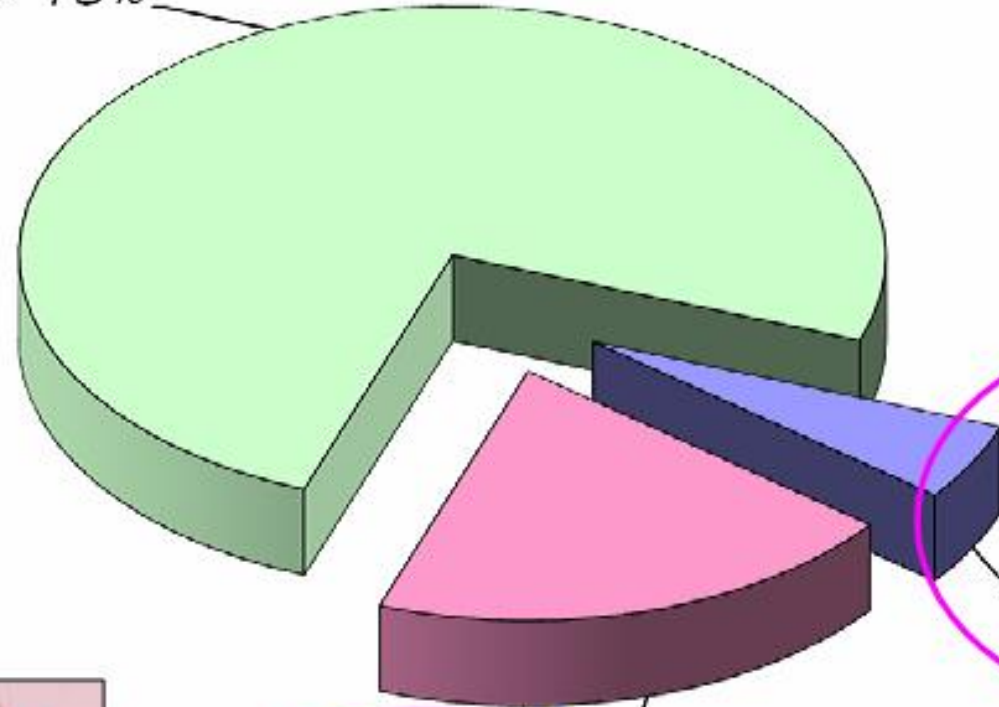


- diagnosi di ereditarietà
- stima del rischio
- modificazione del trattamento
- identificazione dei portatori
- inclusione dei portatori nei percorsi di prevenzione **alti rischi**



FORME SPORADICHE

65-75%

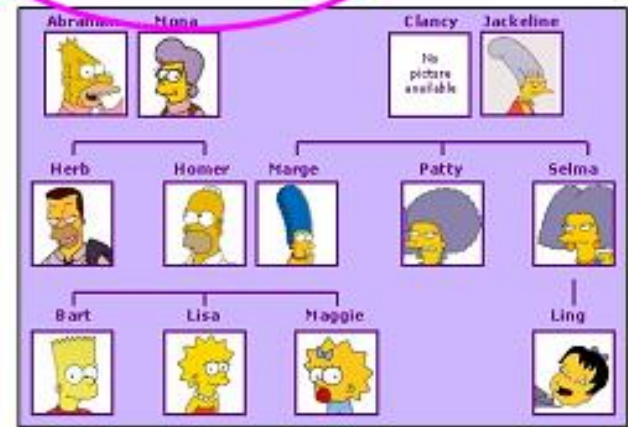


FORME EREDITARIE

5-10%

15-20%

FORME FAMILIARI



PER IL PAZIENTE

TEST DIAGNOSTICO



- diagnosi di ereditarietà
- stima del rischio
- modificazione del trattamento


TEST GENETICO GERMINALE

PER I FAMIGLIARI

TEST PREDITTIVO



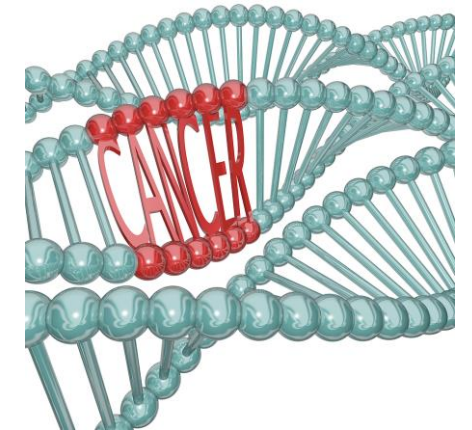
- identificazione dei portatori
- inclusione dei portatori nei percorsi di prevenzione **alti rischi**

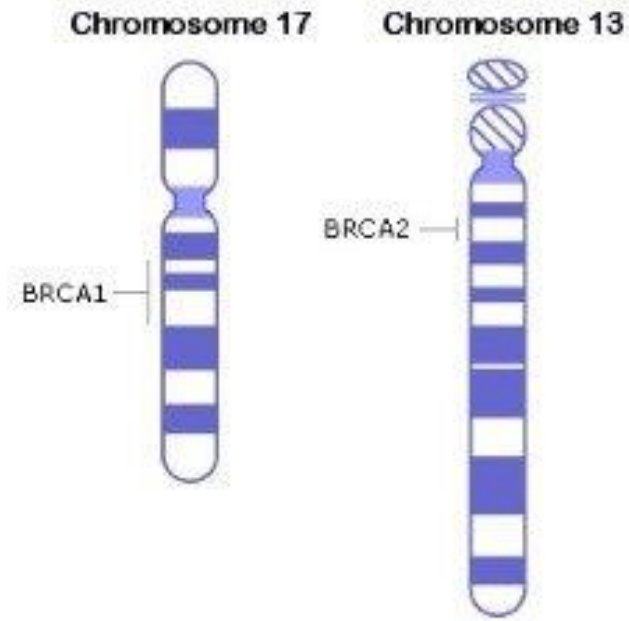
An iceberg floating in a blue ocean under a blue sky with white clouds. The visible tip of the iceberg is small, while the much larger submerged part is hidden below the water line, illustrating the concept of hidden genetic information.

BRCA1, BRCA2

ATM, APC, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FAM175A, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PIK3CA, PMS2, PMS2CL, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, XRCC2

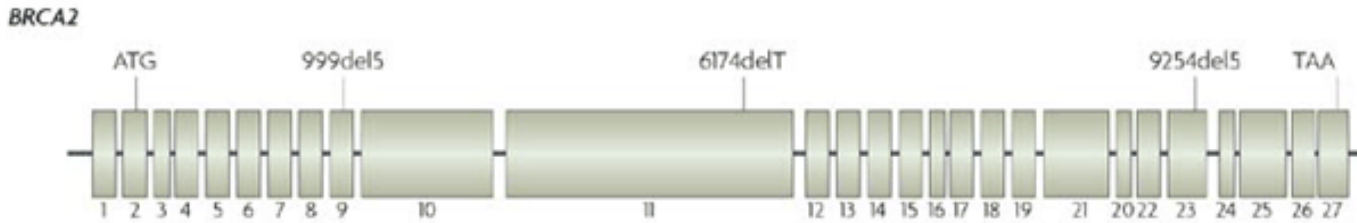
GENI	TUMORI	SINDROMI
ATM, PALB2	Mammella	
BRCA1, BRCA2	Ovaio, prostata	
APC, MUTYH	Gastro-intestinale	FAP MAP
MSH2, MSH6, EPCAM MLH1 PMS2, PMS2CL	Colon stomaco mammella, endometrio, vescica, reni	Sn Lynch
BARD1, PTEN	Mammella (10-12%) Amartomatosi multiple, tiroide, mammella colon, reni, macrocefalia	Sn Cowden
TP53	*multiorgano	Li-Fraumeni Syndrome (LFS)
CHEK2	Mammella, colon	
CDH1	Stomaco, K mammella lobulare	Sn da tumore gastrico diffuso (cell a castone)
BRIP1	Ovaio (5,8%)	
FAM175A	Mammella (aiuta BRCA1)	
MRE11A	mammella	
NBN	mammella (30%) prostata	
PIK3CA	mammella	
RAD50	Mammella, ovaio...	
RAD51C	Ovarian (6%)	
RAD51D	Ovarian (2-15%)	
STK11	**multiorgano	Peutz-Jeghers Syndrome (PJS)
XRCC2	Mammella (rare varianti)	





National Library of Medicine, NCBI

Appartengono alla famiglia dei geni oncosoppressori e il loro prodotto genico è coinvolto nella riparazione dei tratti cromosomici danneggiati, con un ruolo importante nella riparazione degli errori e delle rotture nel doppio filamento di DNA.



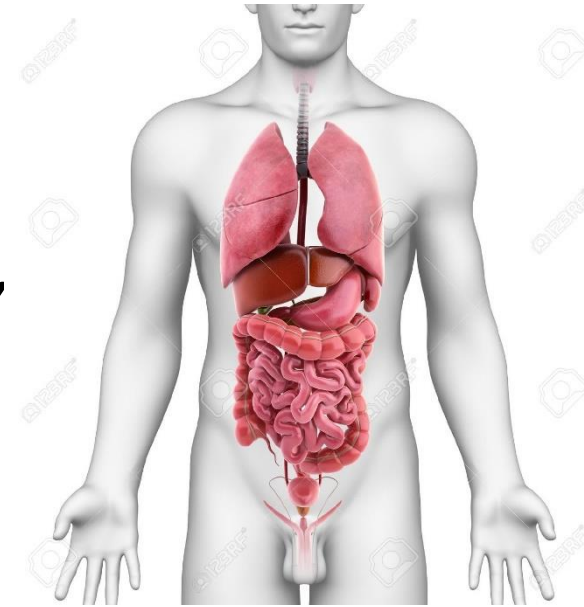
Rischi correlati

- E' verosimile stimare il rischio cumulativo a 80 anni di sviluppare un tumore mammario per le portatrici di varianti nel gene BRCA1 al **70%** circa e al **50%** per le portatrici di varianti nel gene BRCA2.
- Tali varianti conferiscono inoltre un rischio aumentato di insorgenza del tumore ovarico/tubarico, che per il gene BRCA1 è circa il **44%**, mentre per il BRCA2 il **20%**.
- Il rischio di tumore mammario controlaterale a 20 anni dal primo tumore è stimabile al 40% per portatrici di varianti patogenetiche nel gene BRCA1 e al 26% per portatrici di varianti patogenetiche nel gene BRCA2.



...e nel maschio?

- Un rischio incrementato di tumore mammario maschile, pari all'1-5% per varianti nel gene BRCA1 ed al 7-8% per varianti nel gene BRCA2.
- I dati attuali della letteratura riportano inoltre un modesto aumento di rischio per **altri tipi di neoplasie** nei soggetti che presentano varianti patogenetiche:
 - BRCA1 (tumore del colon, del pancreas)
 - BRCA2 (melanoma cutaneo ed uveale, tumore dello stomaco, del pancreas e della prostata)



Assenza di percorso intensivo di controlli nel maschio (autopalpazione delle mammelle e consigliato iniziare a 40 anni screening per K prostata, K colon e melanoma)

Tabella 1. Criteri di accesso alla consulenza genetica oncologica.

Storia personale di:
1. Carcinoma mammario maschile
2. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
3. Donna con carcinoma mammario < 36 anni <40 anni
4. Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni
5. Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
6. Donna con carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età
7. Adenocarcinoma pancreatico metastatico
8. Carcinoma prostatico metastatico
Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni e familiarità di primo grado ^{a,b} per:
- Carcinoma mammario < 50 anni
- Carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età
- Carcinoma mammario bilaterale
- Carcinoma mammario maschile
- Carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico
- Carcinoma prostatico metastatico
Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, prostatico metastatico o pancreatico localmente avanzato o metastatico in 2 o più parenti in primo grado ^{a,b} tra loro (di cui uno in primo grado con lei ^{a,b})

Storia personale di carcinoma prostatico e familiarità:
- Almeno un parente di primo grado ^a con carcinoma prostatico non Grade Group 1 ^c in età < 60 anni
- Almeno 2 membri della famiglia con carcinoma prostatico non Grade Group 1 ^c in età < 50 anni

Storia familiare di tumore del pancreas:
- Almeno 2 parenti di primo grado ^a con adenocarcinoma del pancreas ^d
- Almeno 3 membri della famiglia con adenocarcinoma del pancreas ^e
In presenza di criteri di accesso al test per le sindromi genetiche con un aumentato rischio di carcinoma pancreatico

Storia familiare di: Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare

^a Parenti di primo grado = genitori, fratelli/sorelle e figli

^b Per i tumori mammari e ovarici, nel lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie)

^c Grade Group 1 according to ISUP

^d La condizione non interessa la situazione in cui entrambi i genitori sono/sono stati affetti

^e Sulla stessa linea di sangue e con almeno un parente di primo grado



- Al paziente che ha avuto tumori in organi differenti
- Famiglie molto piccole con poche femmine
- Figli adottivi



Società Italiana di Genetica Umana
Italian Society of Human Genetic

Linee di indirizzo sull'analisi dei geni *BRCA1* e *BRCA2*
in ambito clinico: criteri di accesso al test,
aggiornamento sulle piattaforme diagnostiche e
interpretazione del test somatico



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic

Version 2.2021 — November 20, 2020

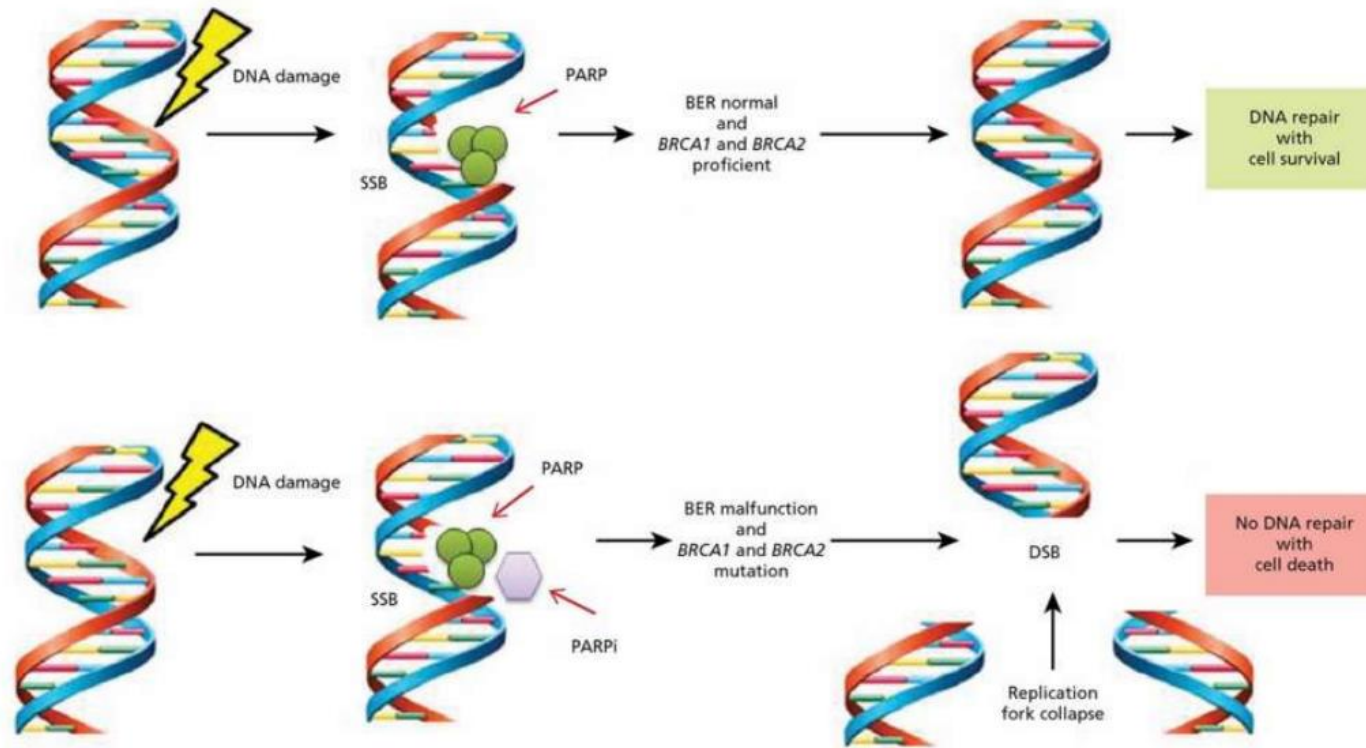


Il test SOMATICO e la TERAPIA

I **PARP inibitori** hanno come bersaglio una famiglia di proteine chiamate **PARP [(Poli-(ADP-ribosio)-polimerasi]** coinvolte in diversi processi tra cui la **riparazione del DNA** e l'**apoptosi**.

Le proteine PARP identificano un danno e attivano a cascata altre proteine per ripararlo.

PARP-inibitori e letalità sintetica



Lyons TG et al. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(9):1150–1156

Mechanism of action of PARP inhibition. Abbreviations: BER, base excision repair; DSB, double strand break; PARPi, PARP inhibitor; SSB, single strand break.

Poiché sia PARP sia BRCA sono coinvolti nei processi di riparazione del DNA nelle cellule tumorali, disattivando la prima risposta di PARP in chi non presenta un BRCA funzionante, induce un annullamento dei meccanismi di riparazione del DNA nelle cellule neoplastiche con la conseguente morte delle cellule malate.

3.1.2. Donne con diagnosi di carcinoma mammario in fase metastatica

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di due studi randomizzati di fase III che hanno valutato, in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER-2 negativo e VP *BRCA*, l'efficacia di due differenti inibitori di PARP: olaparib e talazoparib.

La presenza di una VP *BRCA* in donne con diagnosi di carcinoma mammario in fase metastatica può avere un impatto sulla scelta del trattamento antitumorale sistemico.

A Maggio 2021 in Italia olaparib è in indicazione rimborsabile in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, HR-negativo e con mutazioni della linea germinale *BRCA1/2*.

I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano e con platino nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti (Determina n. DG/1265/2020 del 03/12/2020, Gazzetta Ufficiale serie generale n.308 del 12/12/2020).

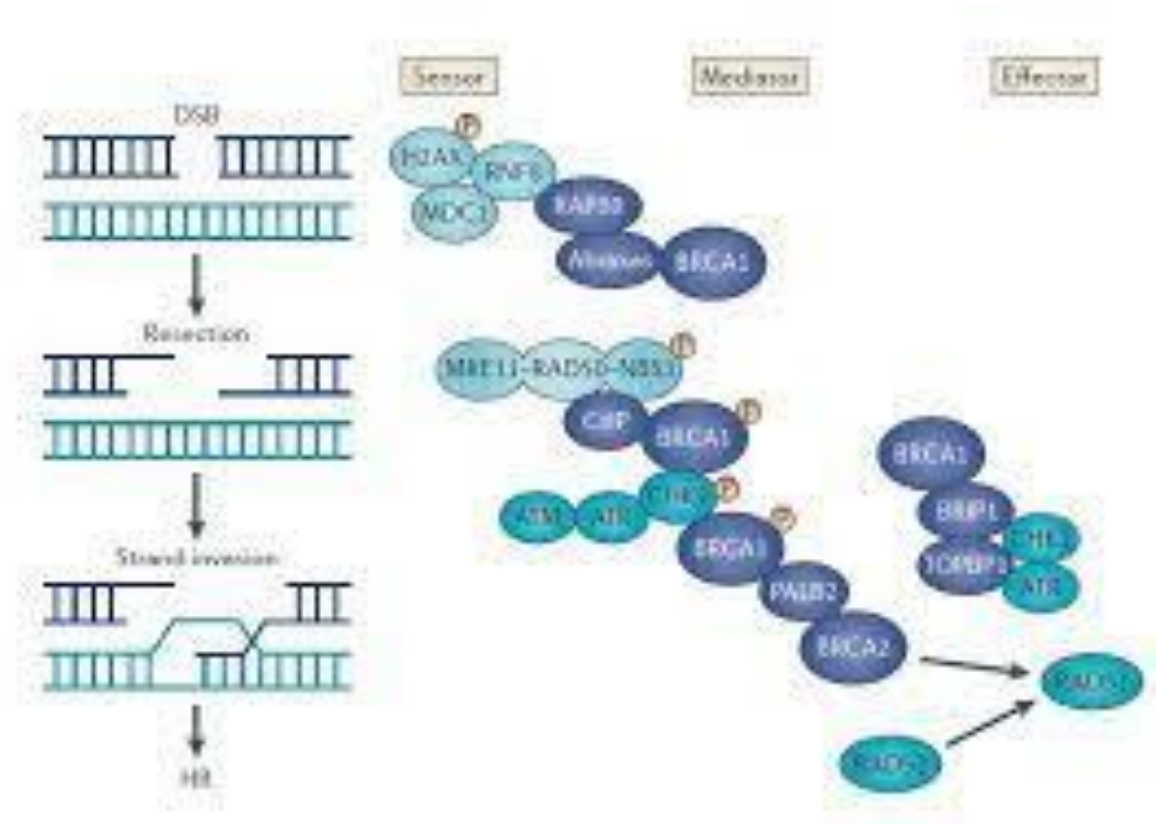
A Maggio 2021 talazoparib è invece utilizzabile (dal 9-10-2019) nell'ambito di un programma ad uso compassionevole in pazienti con carcinoma mammario metastatico, HER2-negativo, con una mutazione germinale di *BRCA 1/2* e nessun'altra opzione terapeutica autorizzata disponibile.

- L' Aifa ha approvato la rimborsabilità di olaparib, la molecola capostipite della classe dei PARP inibitori, nel trattamento dei pazienti affetti da **tumore della prostata** metastatico resistente alla castrazione e con mutazione dei geni BRCA1/2 in progressione dopo una precedente terapia con un nuovo agente ormonale.
- Aifa, inoltre, ha approvato la rimborsabilità di olaparib in combinazione con bevacizumab, nel trattamento di mantenimento di prima linea del **carcinoma ovarico** avanzato che presenti un difetto di ricombinazione omologa (HRD)

Deficit di ricombinazione omologa (HRD)

Affinché il patrimonio genetico della cellula venga correttamente trasmesso alle cellule figlie, il genoma deve essere fedelmente duplicato, prima della divisione cellulare, attraverso un processo conosciuto come replicazione, in cui i due filamenti del DNA vengono ricopiati. Non è insolito che durante questo processo si verifichino lesioni a carico di uno dei due filamenti del DNA. Normalmente queste lesioni vengono immediatamente riparate, perchè la cellula ha adottato degli straordinari sistemi di salvaguardia del proprio genoma.

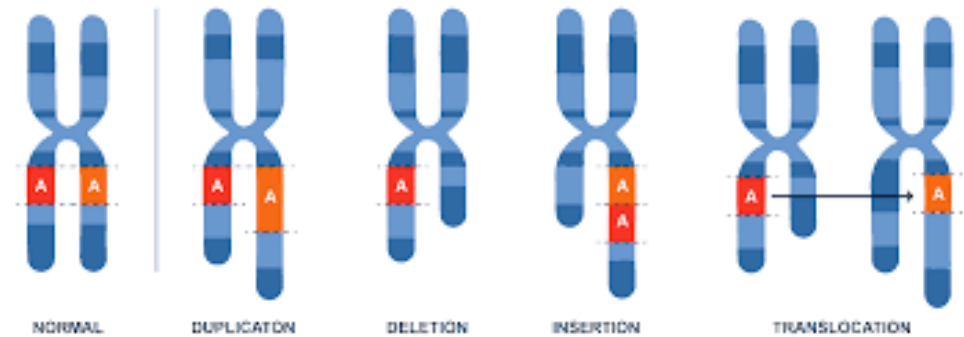
Uno di questi è noto come ricombinazione omologa: **un processo che permette al filamento danneggiato di deviare repentinamente la copiatura sul filamento complementare sano e, quindi, di ricavare da questo l'informazione mancante o alterata.** Dopodichè il percorso di riparazione viene risolto e il processo di replicazione viene ricondotto sul filamento di partenza garantendo alla cellula il normale proseguimento del proprio ciclo cellulare.



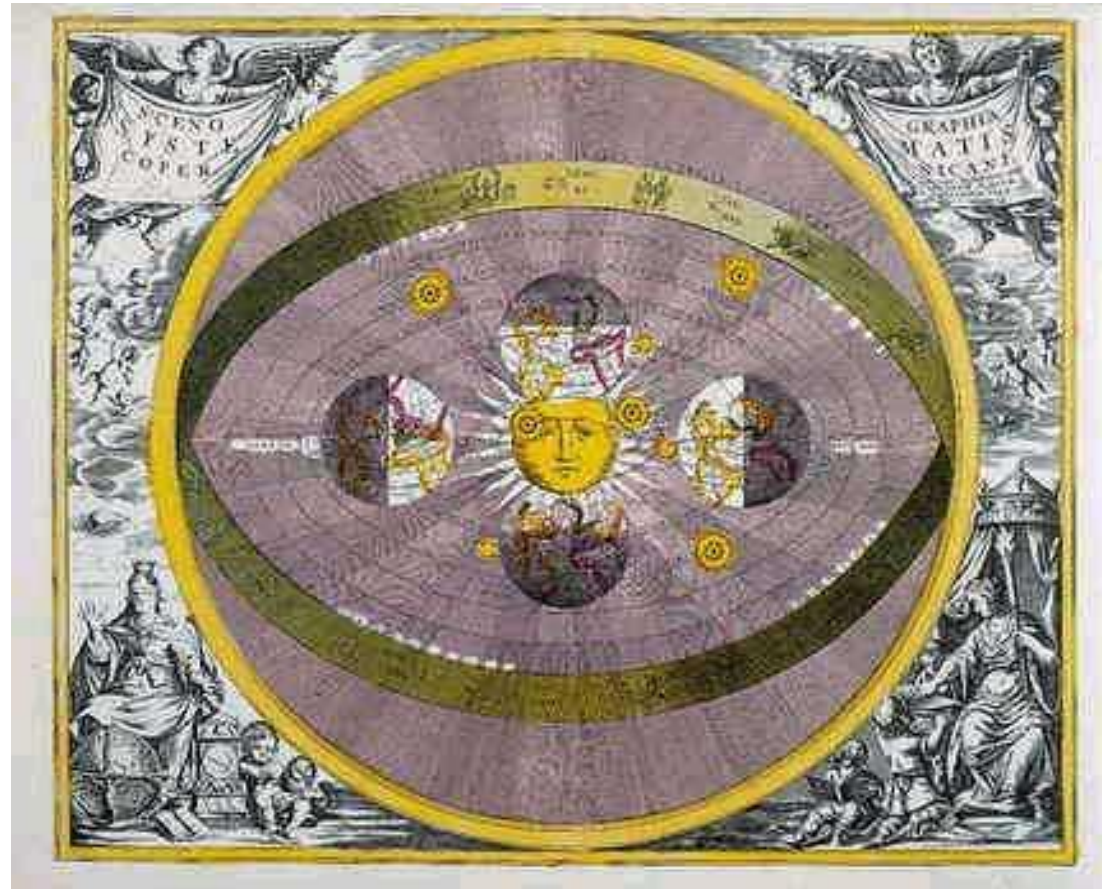
Tumore ovarico - HRD

- Il deficit di ricombinazione omologa HR è stato osservato non soltanto nelle pazienti con carcinoma ovarico con mutazioni germline o somatica di BRCA1 o BRCA2, ma anche in quelle con silenziamento epigenetico di BRCA1, o perdita di funzione di altri geni, quali RAD51, ataxia telangiectasia mutated protein (ATM), ataxia telangiectasia mutated, RAD3 related-protein (ATR), PALB2, geni del Fanconi Anemia Complementation Group [FANC], EMSY, BARD, BRIP, ect).
- Queste pazienti hanno un fenotipo “BRCAness” che è simile a quello delle pazienti con mutazioni germinali di BRCA1 o BRCA2, e comprende istologia sierosa, elevate percentuali di risposta alla prima e alle successive linee di terapia a base di platino, lunghi intervalli di tempo tra le recidive e migliore OS. La presenza di un tale profilo BRCAness identifica un sottogruppo di pazienti con carcinoma ovarico a prognosi migliore, e con una ottima responsività al platino e ai PARP inibitori .

- **L'analisi dell'integrità genomica** mira a rilevare la HRD valutando il grado di instabilità genomica.
- Una conseguenza della HRD è la perdita dell'integrità genomica attraverso l'accumulo di anomalie genomiche dovute all'incapacità della cellula di riparare le rotture del doppio filamento.
- L'analisi dell'integrità genomica mira a valutare queste anomalie genomiche attraverso l'uso del **sequenziamento dell'intero genoma (WGS)**. In particolare, il metodo utilizza un algoritmo di apprendimento profondo che è stato specificamente addestrato per riconoscere i modelli di instabilità genomica nel profilo di copertura WGS. L'algoritmo analizza i dati WGS di tipo low-pass (lpWGS) e produce un indice di integrità genomica (GI) che ne riflette il livello. Un indice GI superiore a 0 indica una bassa integrità genomica. Un indice GI inferiore a 0 indica un'elevata integrità genomica.”



Nel modello istologico l'indicazione terapeutica si basa sull'istologia del tumore, mentre nel modello mutazionale, pur integrandosi e riconoscendo il valore del dato morfologico e istologico, deriva dalla sua profilazione genomica.



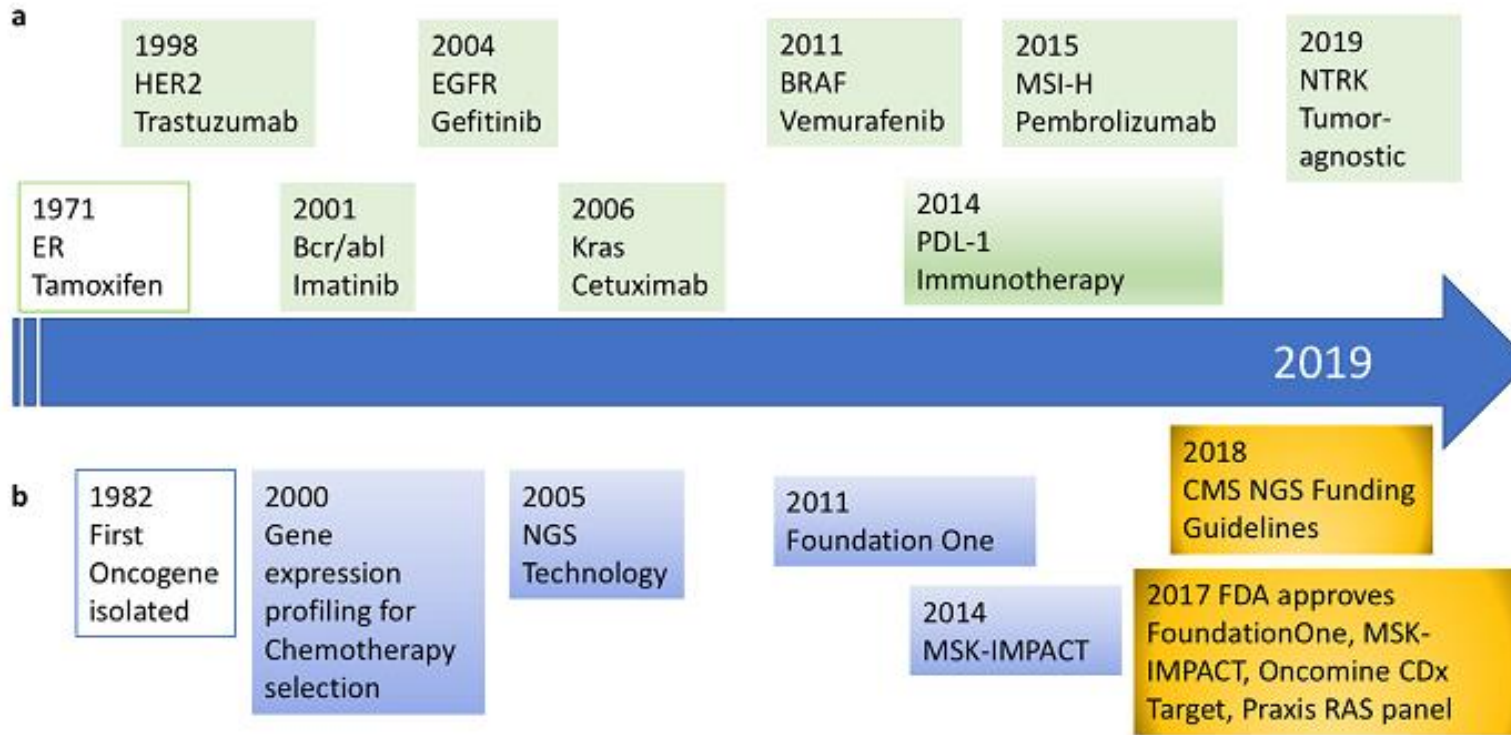


TUMORI: I FARMACI AGNOSTICI NUOVO MODELLO DELL'ONCOLOGIA DI PRECISIONE

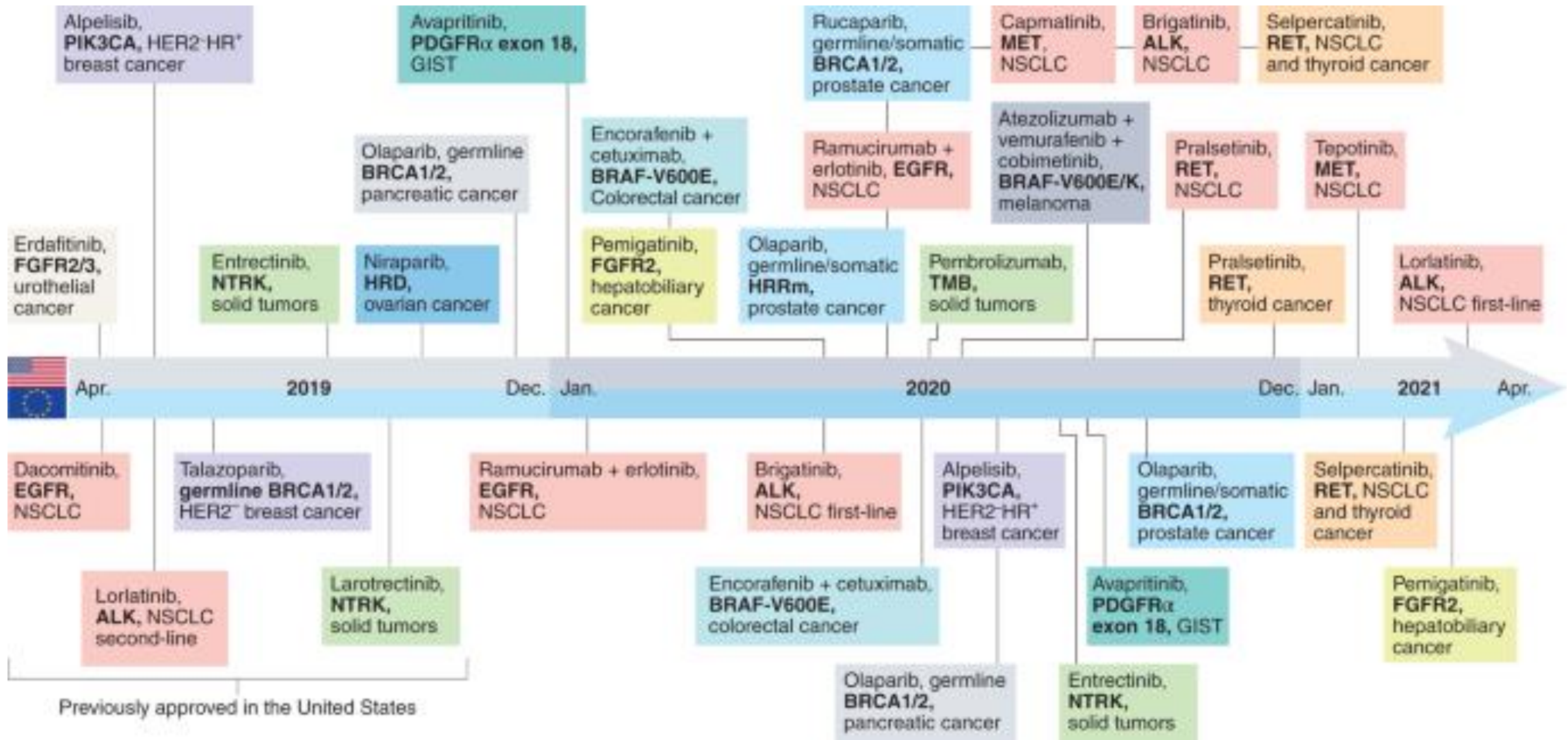
Strettamente correlato al modello mutazionale è lo sviluppo di **farmaci agnostici, vale a dire farmaci il cui impiego non è ristretto ad uno specifico istotipo tumorale ma legato alla presenza di una specifica alterazione molecolare, indipendentemente dall'organo di origine.** Queste molecole sono una nuova conquista della medicina di precisione: **gli studi clinici condotti per dimostrare la loro efficacia non sono limitati a uno specifico tipo di cancro, in quanto tali molecole colpiscono selettivamente le cellule caratterizzate da alcune mutazioni/alterazioni genetiche, che possono essere presenti in tumori originati in organi differenti.**

Timeline showing the main clinical precision oncology highlights

R. Colomer et al. / *EClinicalMedicine* 25 (2020) 100487



Il punto chiave del nuovo processo è rappresentato dalla profilazione genomica, cioè dall'individuazione delle mutazioni o delle alterazioni molecolari che giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo delle neoplasie (definite "driver"): da qui deriva la scelta del farmaco e l'indicazione terapeutica, indipendentemente dalla sede del tumore, dall'età e dal sesso del paziente.



Profilazione genomica somatica (in NGS) nel carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato:

KRAS mutazione G12C;

EGFR mutazioni;

BRAF mutazioni;

ALK riarrangiamenti;

ROS1 riarrangiamenti;

NTRK riarrangiamenti;

RET riarrangiamenti;

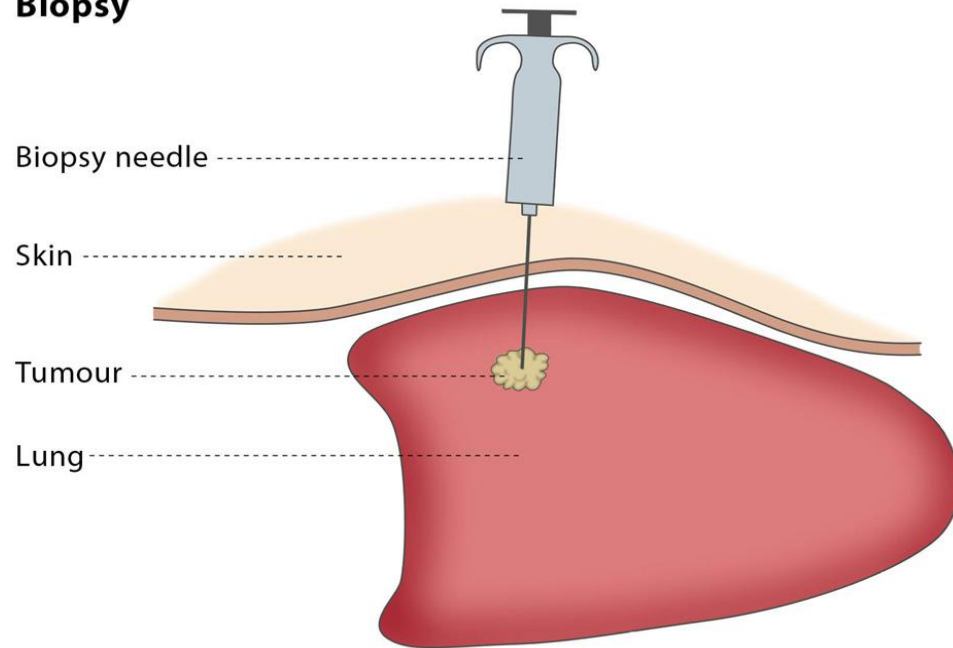
MET mutazioni con perdita dell'esone 14 (exon skipping);

HER2 mutazioni;

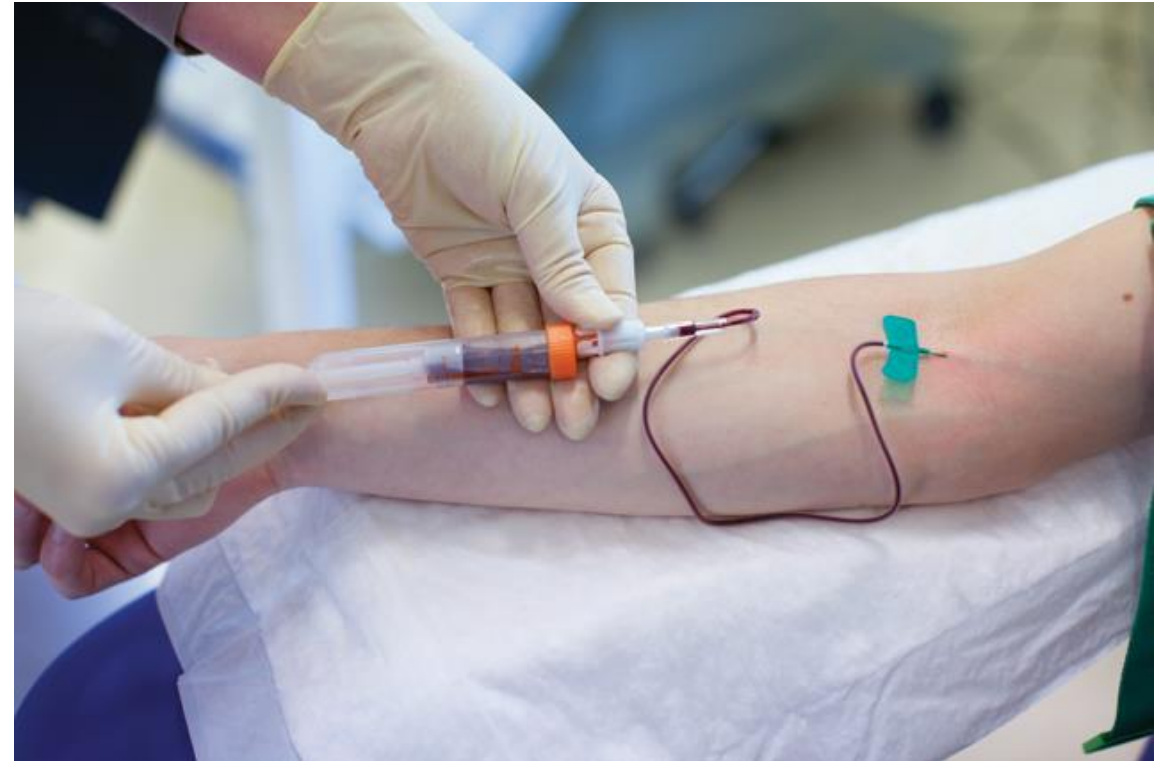


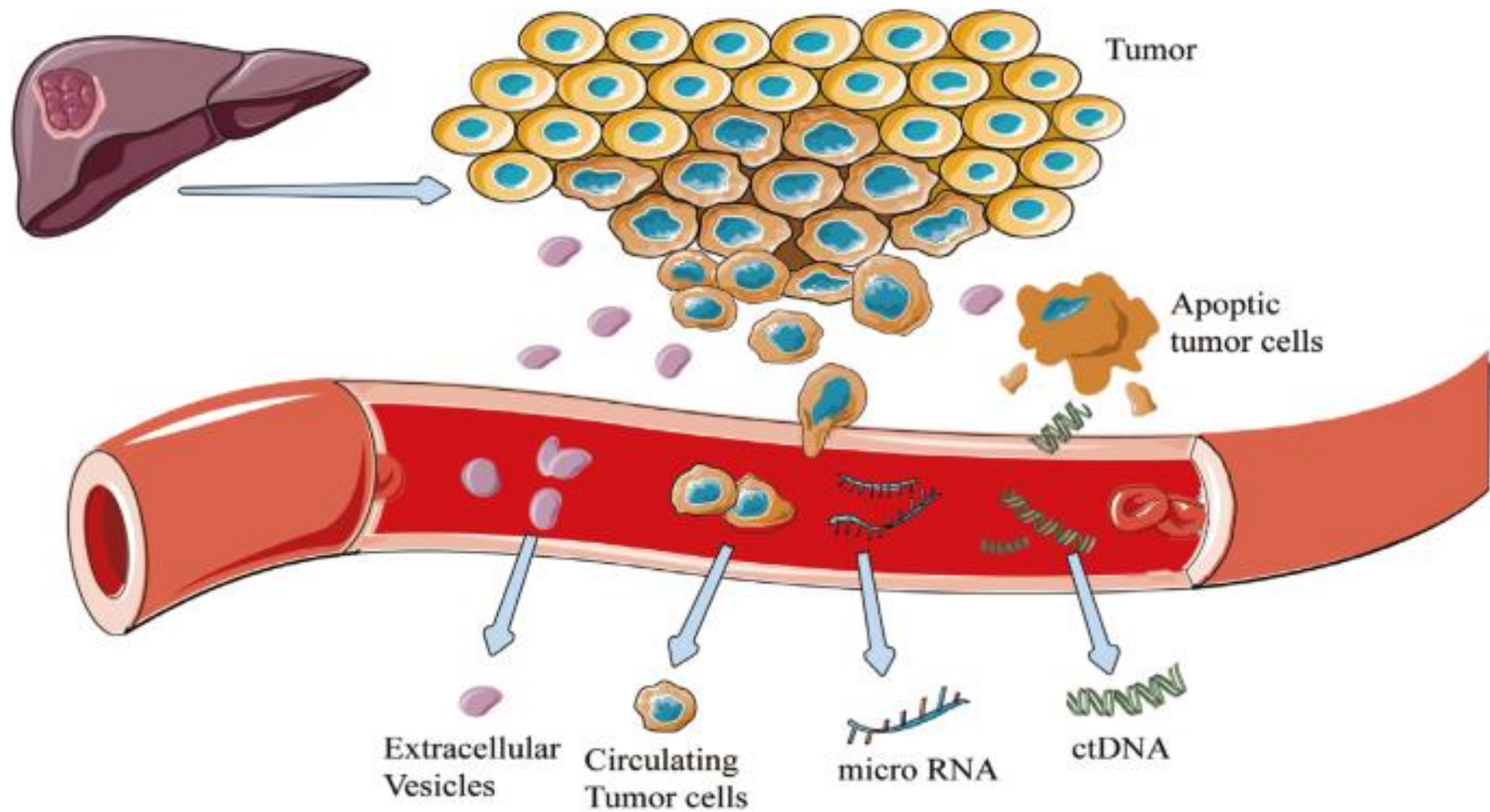
Biopsia solida

Biopsy

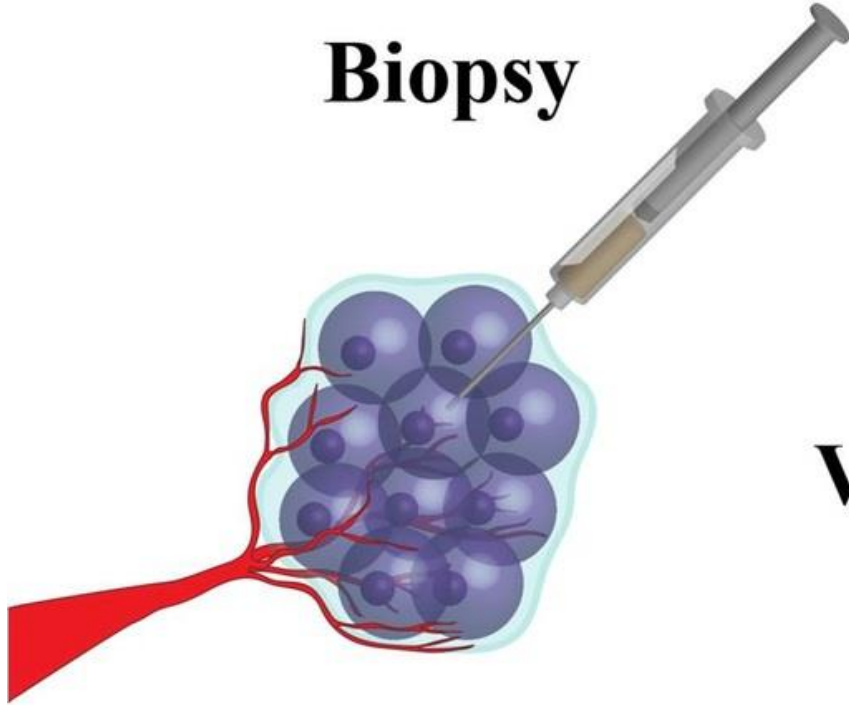


biopsia liquida



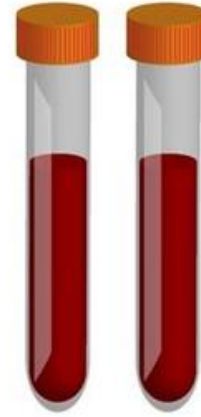


Standard Biopsy



VS.

Liquid Biopsy

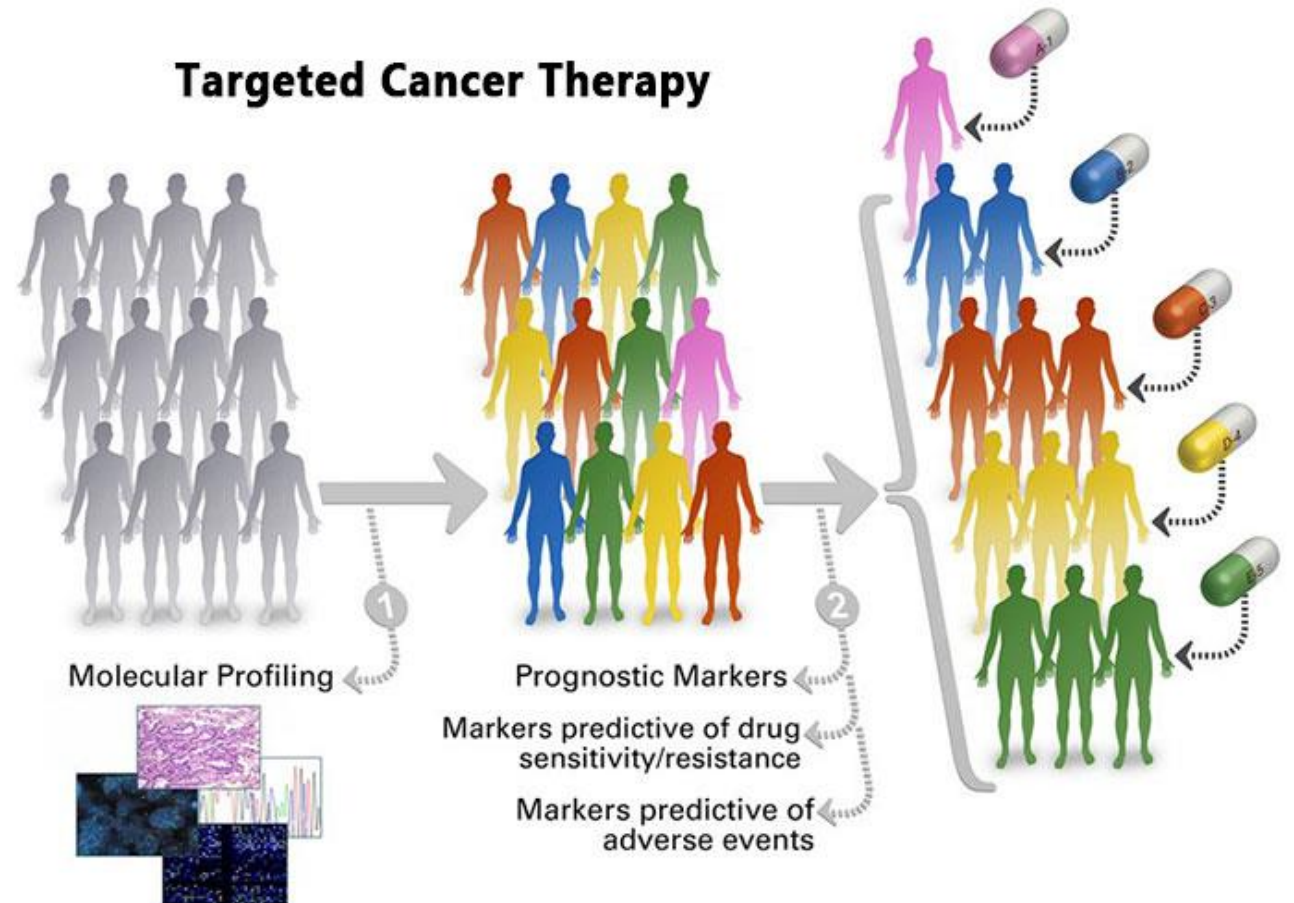


Time-Intensive Procedure
Localized Sampling of Tissue
Not Easily Obtained
Some Pain/Risk
Invasive

Quick
Comprehensive Tissue Profile
Easily Obtained
Minimal Pain/Risk
Minimally Invasive

Medicina personalizzata in Oncologia

- Target therapy
- Monitoraggio terapia
- Prognosi
- Trials clinici
- Profilo mutazionale di un tumore (pannelli multigenici)



Un lavoro di equipe

Valutazione clinica da parte di specialisti (oncologi, radioterapisti, senologi, ginecologi...)



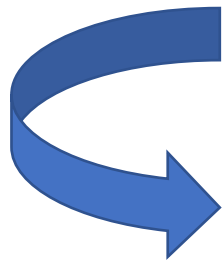
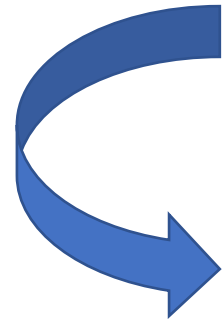
Genetista

Consulenza
genetica oncologica



LABORATORIO

ANATOMIA PATOLOGICA E GENETICA MOLECOLARE



Sospettare un rischio oncologico ereditario familiare quando ci sono particolari condizioni

Chiedere un consulto al genetista, se possibile, all'inizio del percorso clinico (esiste anche la telemedicina)

La genetica non ha la terapia per tutti, ma per molti

Aggiornarsi continuamente sulle possibilità terapeutiche e prognostiche che la genetica può offrire



Grazie per l'attenzione

