

# Cosa significa per una paziente affetta da tumore ovarico avere una mutazione genetica ?

**Nicoletta Colombo**

**Universita' Milano Bicocca**

**Istituto Europeo Oncologia**

**Milano**

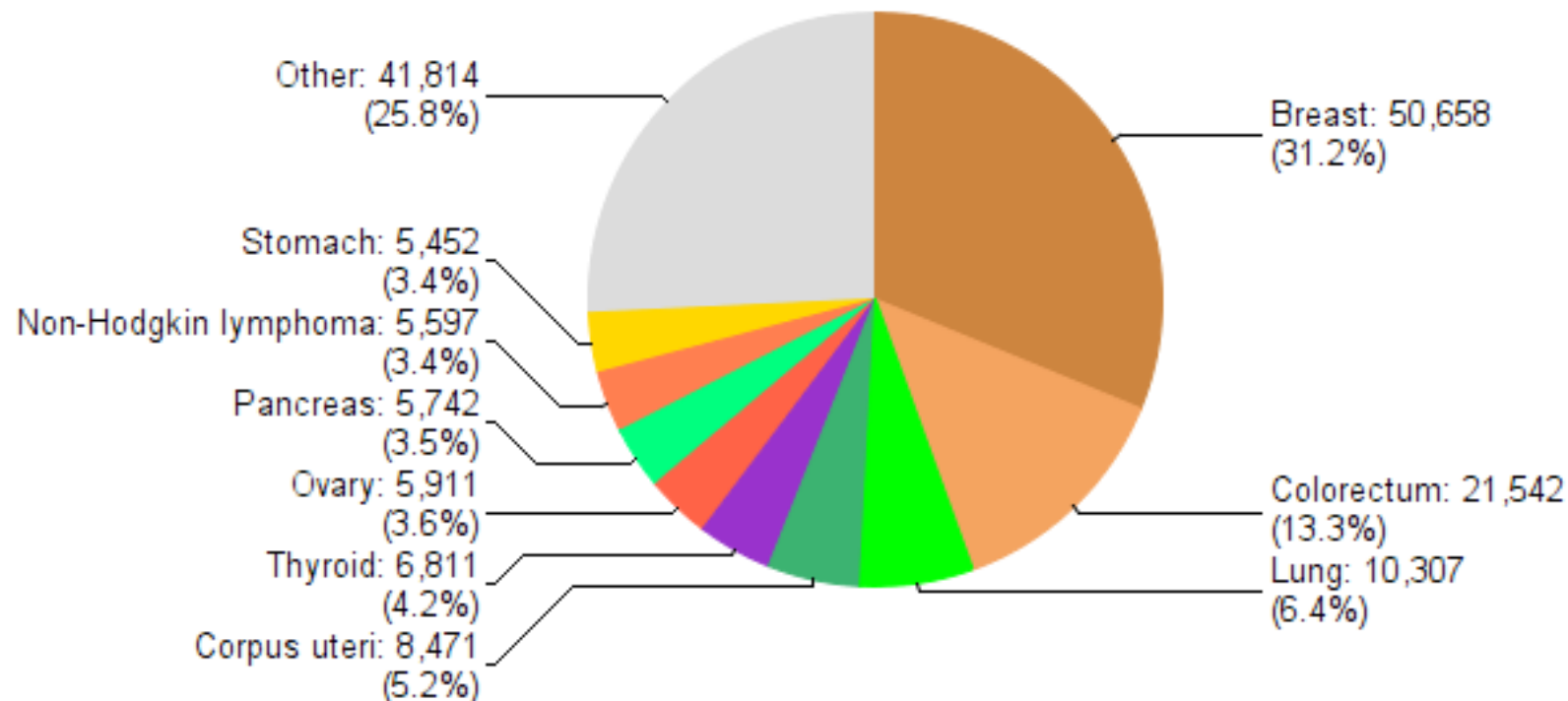


# Globocan 2012

Italy: Female

Estimated number of cancer cases, all ages (total: 162,305)

## 5911 nuovi tumori ovarici all'anno in Italia

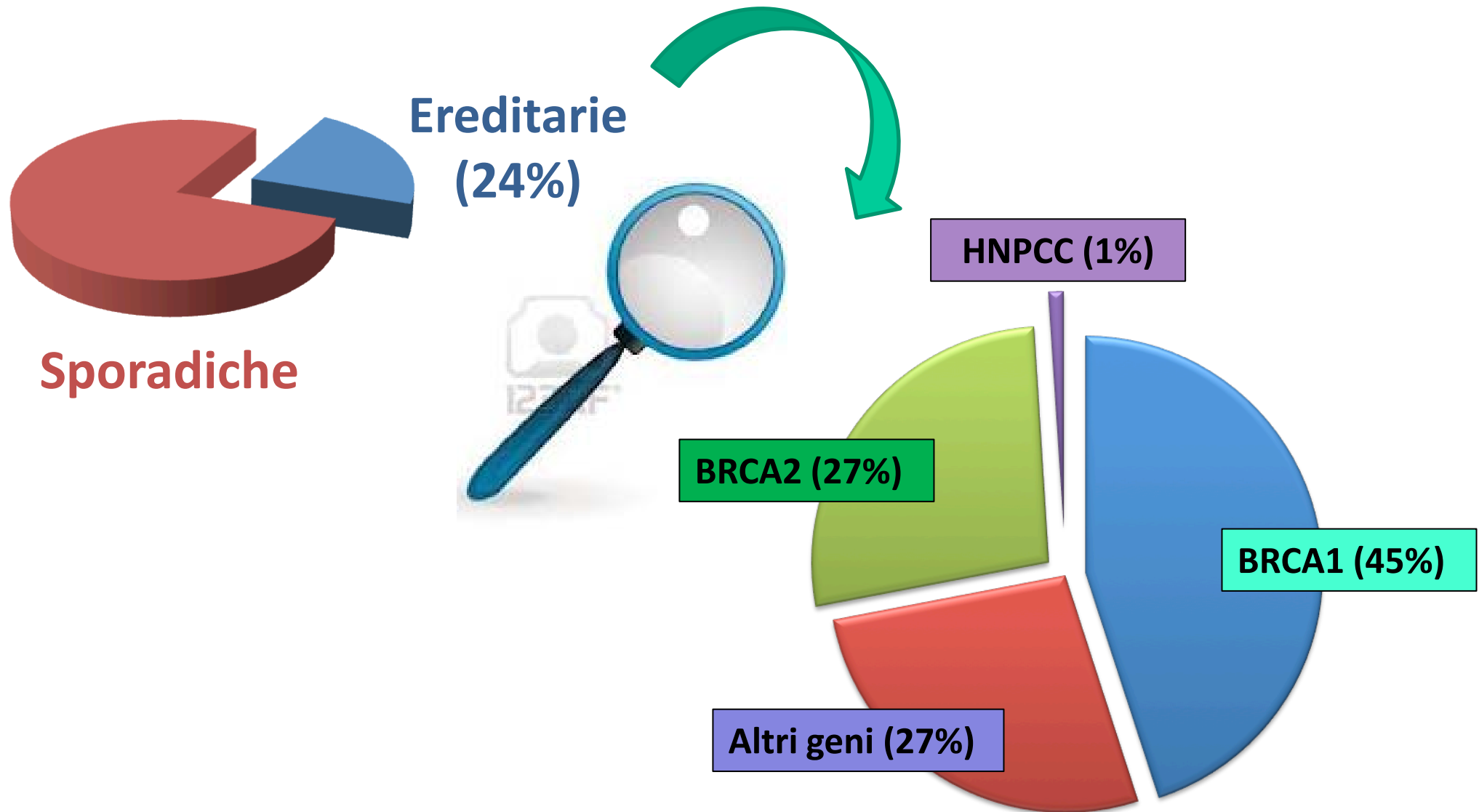


# Carcinoma ovarico

## Quanto è ereditario????



# CAUSE DI SUSCETTIBILITA' GENETICA nel TUMORE DELL'OVAIO



# Geni BRCA

- BRCA : **BR**east **C**Ancer geni di suscettibilità
- Due geni BRCA identificati: BRCA1 and BRCA2
- **Nonostante il nome si riferisca al tumore della mammella, sono responsabili del 15% dei carcinomi ovarici ,ma solo del 3-4 % dei carcinomi mammari.**

# La ricerca del BRCA

1990s

Localisation of the breast cancer susceptibility gene (BRCA1) on 17q12–21<sup>2</sup>

1994

1994

1994

Identification of BRCA1 by US scientists<sup>3</sup>

**BUT** BRCA1 mutations accounted for:<sup>4</sup>

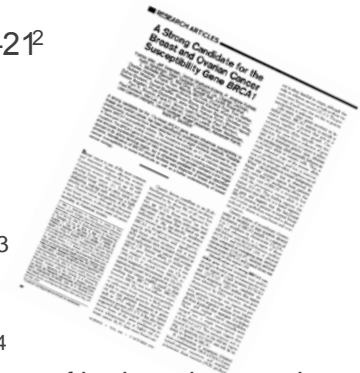
- Most, but not all, families with many cases of both early onset breast and ovarian cancer that set
- Just under half of all families affected by multiple breast cancer cases
- But no families affected by both male and female breast cancer

Search for BRCA2

BRCA2 localised to chromosome 13q12–13<sup>5</sup>

1995

Identification of BRCA2 by UK scientists<sup>6</sup>



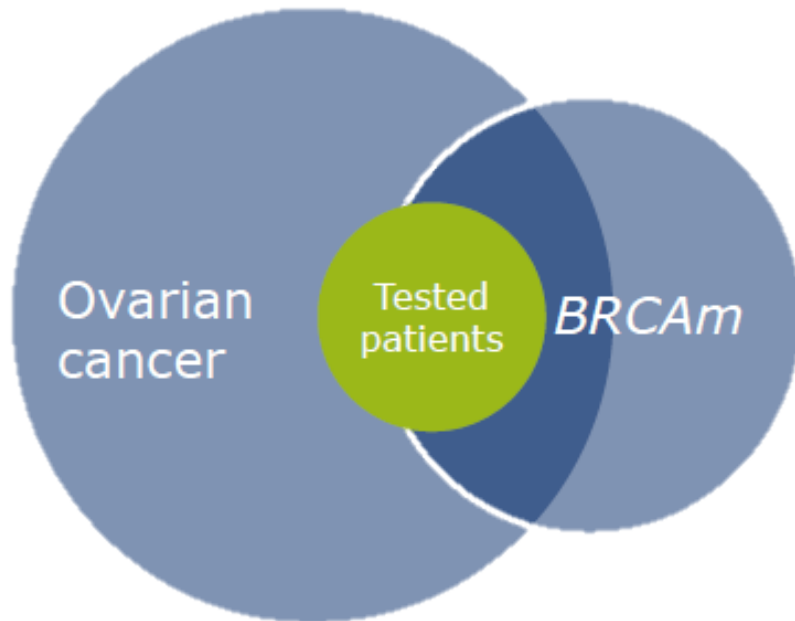
1. Kat Arney High Impact Science Series: available at <http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2012/02/28/high-impact-science-tracking-down-the-brca-genes-part-1/>
2. Smith SA, et al. Genes Chromosomes Cancer. 1994;10:71–6.
3. Miki Y, et al. Science 1994;266:666–671.
4. Futreal PA. Science. 1994;266:120–122.
5. Wooster R, et al. Science 1994;265:2088–90.
6. Wooster R, et al. Nature 1995;378:789–792.

# Mary-Claire King ha scoperto il gene BRCA1



Mary-Claire King at the Seattle International Film Festival premiere of *Decoding Annie Parker* on June 6, 2013 in Seattle.

# Test BRCA tra le pazienti affette da carcinoma ovarico

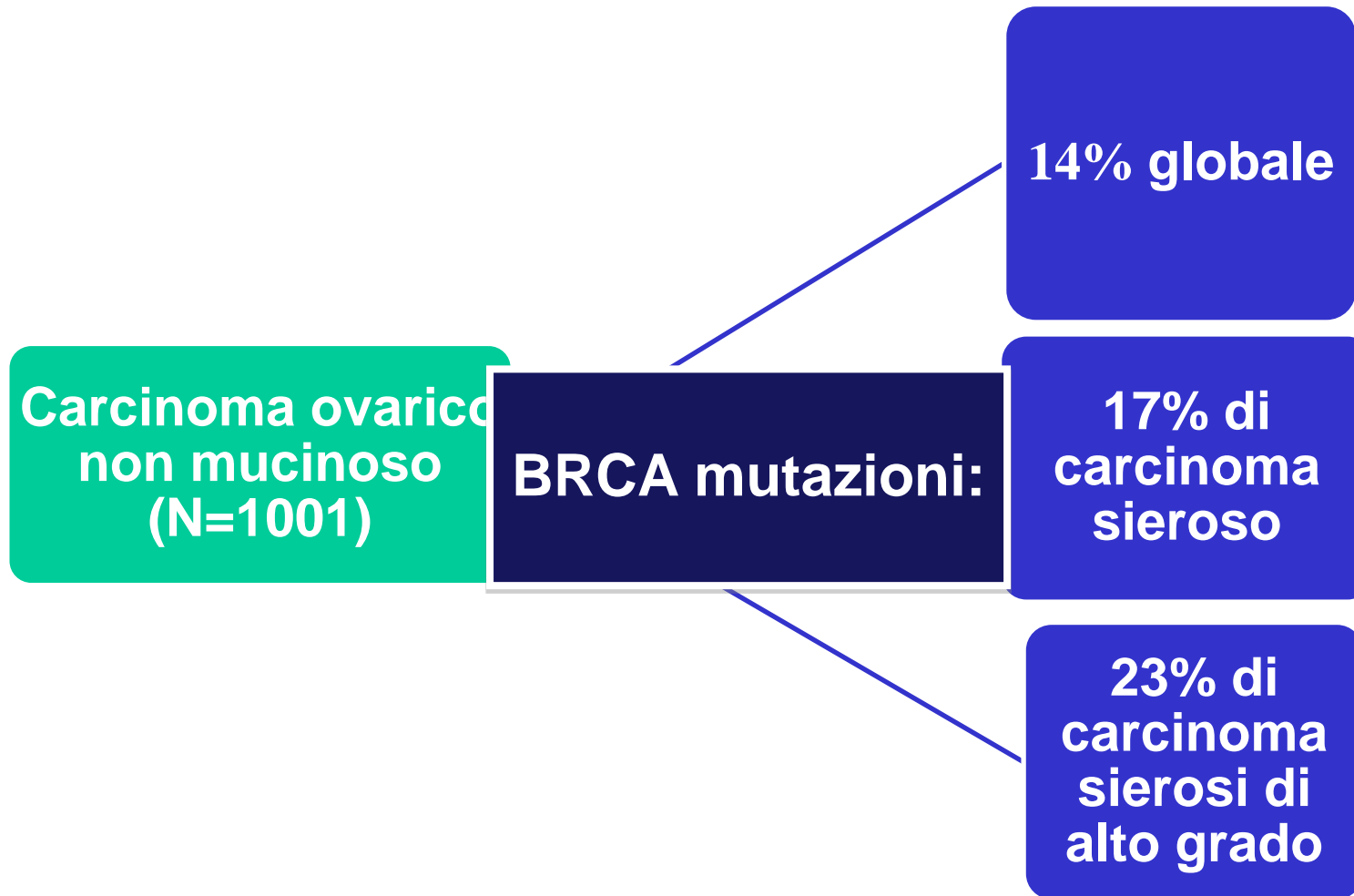


- Circa il 14% di pazienti non selezionate con carcinoma ovarico posso essere portatrici di una mutazione dei geni BRCA
- 17-20% carcinomi sierosi
- 24% carcinomi sierosi di alto grado

Età avanzata alla diagnosi o assenza di storia familiare non esclude la presenza di una mutazione dei geni BRCA



# Studio Australiano di popolazione sulla presenza di mutazione di BRCA in pazienti con carcinoma ovarico



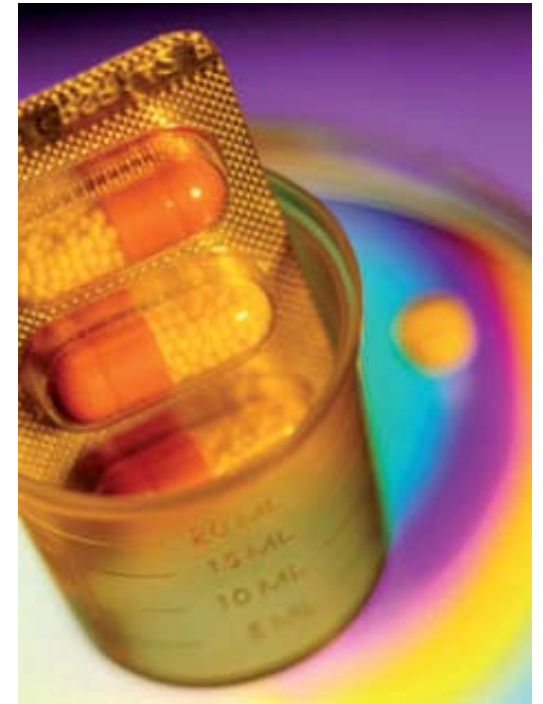
## Ancora più rilevante ....

### Studio Australiano di popolazione

**44% delle pazienti con mutazione non avevano una storia familiare significativa**

**22% delle donne con diagnosi prima dei 50 anni avevano una mutazione**

# Perchè ricercare la mutazione delle pazienti con carcinoma ovarico ?



# Perche' ricercare la mutazione di BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico ?

**Stabilire il rischio**

Attuare misure di prevenzione per la paziente o i familiari

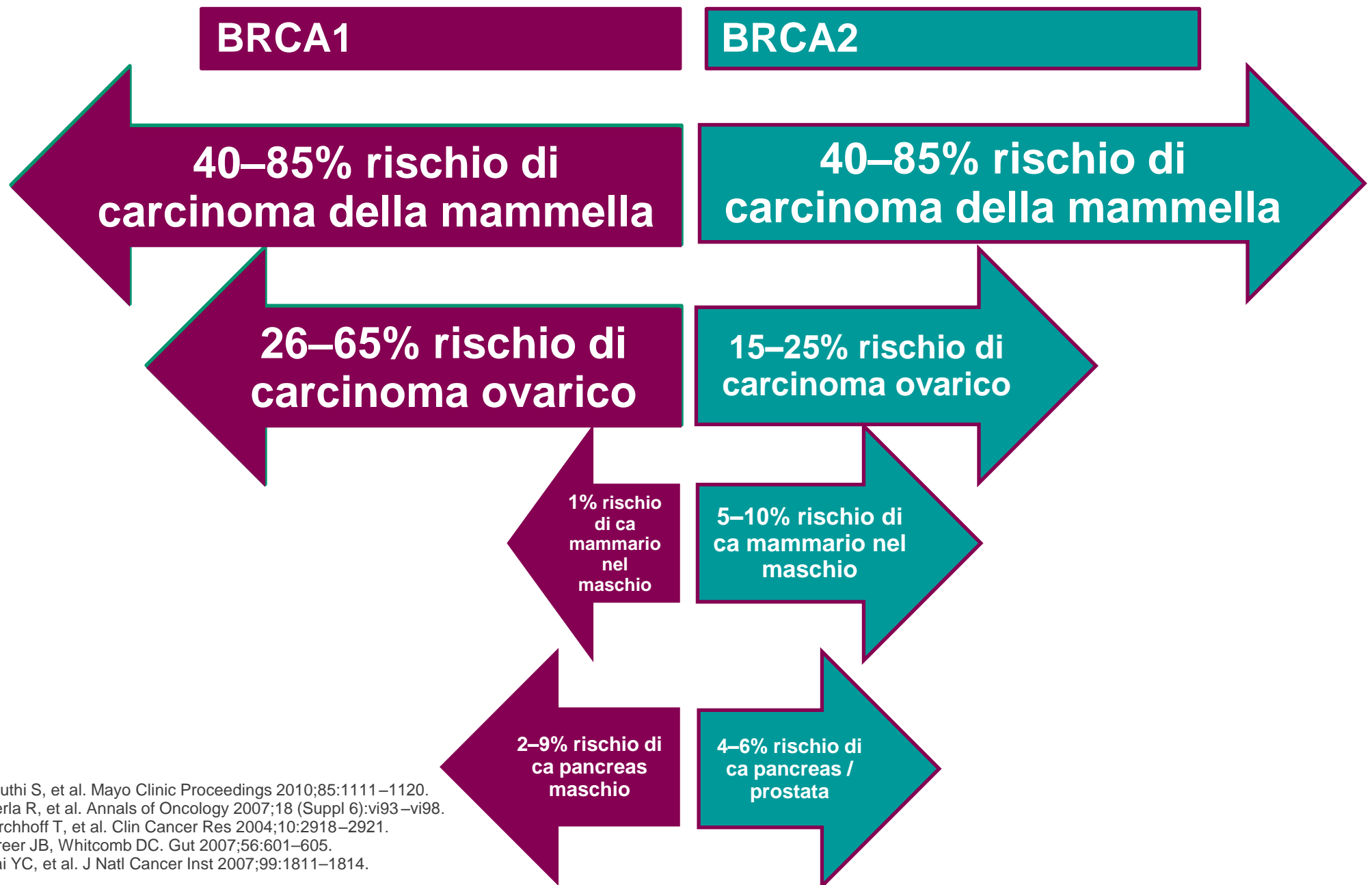
**Stabilire la prognosi**

Importante fattore prognostico: prognosi migliore associata alla mutazione

**Decisioni terapeutiche**

Identificazione di pazienti più sensibili a determinate chemioterapie ed a nuovi farmaci (PARPi)

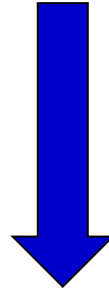
# Rischio di sviluppare specifici carcinoma



**Stabilire il rischio**

**Impatto per i membri della  
famiglia**

# Test BRCA 1/2 positivo

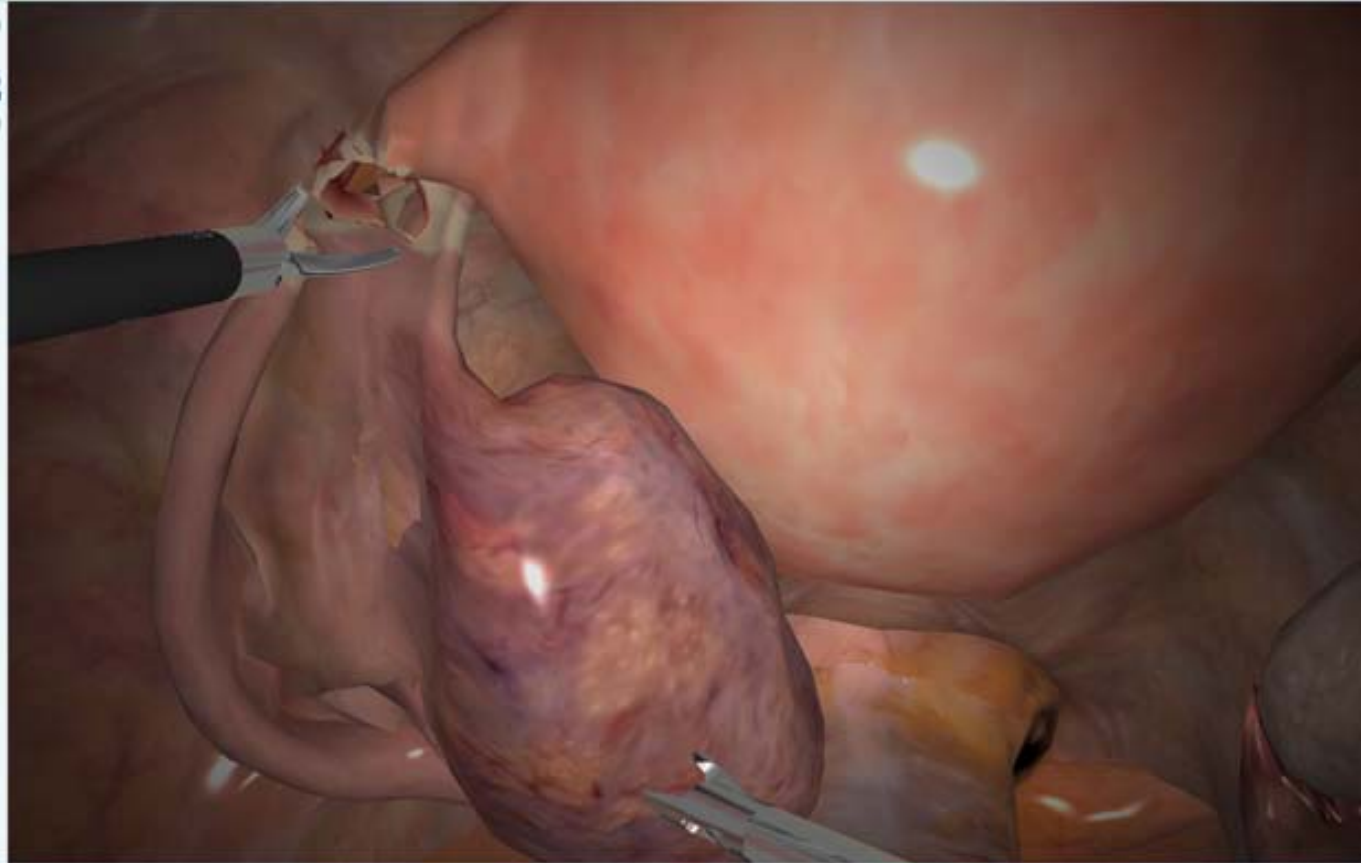


**Screening**

**Chemioprevenzione**

**Chirurgia  
profilattica**

# Annessiectomia profilattica





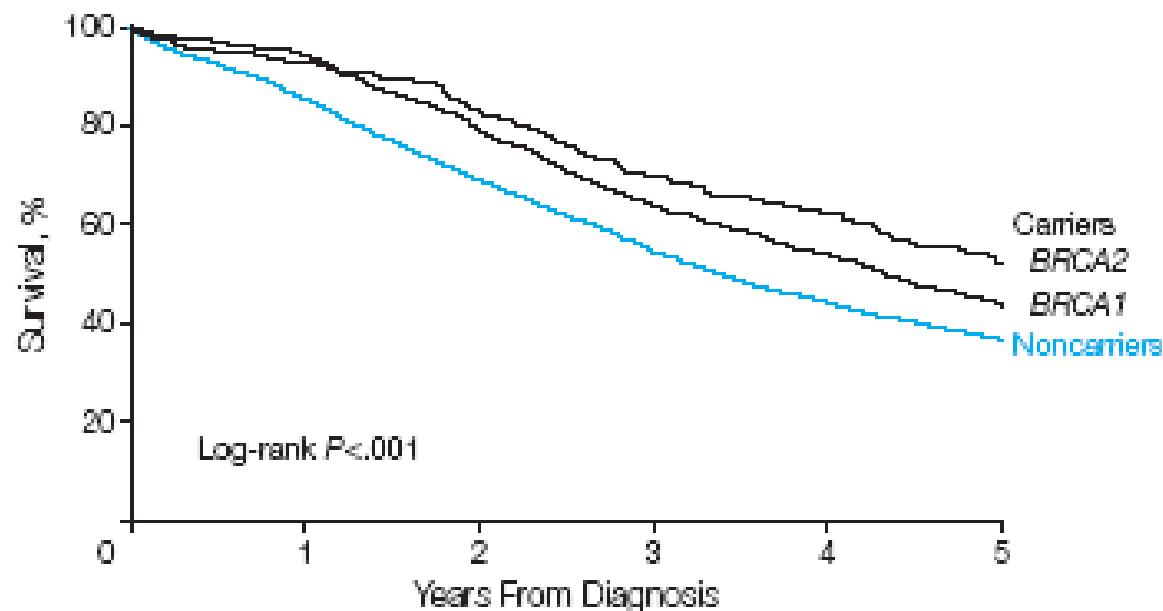
**Perché eseguire il test**

**Impatto per la paziente  
Prognosi**

# BRCA e Prognosi

Analisi combinata di  
26 studi osservazionali

**Figure.** Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Survival According to *BRCA1/2* Status



No. at risk

**Perché eseguire il test**

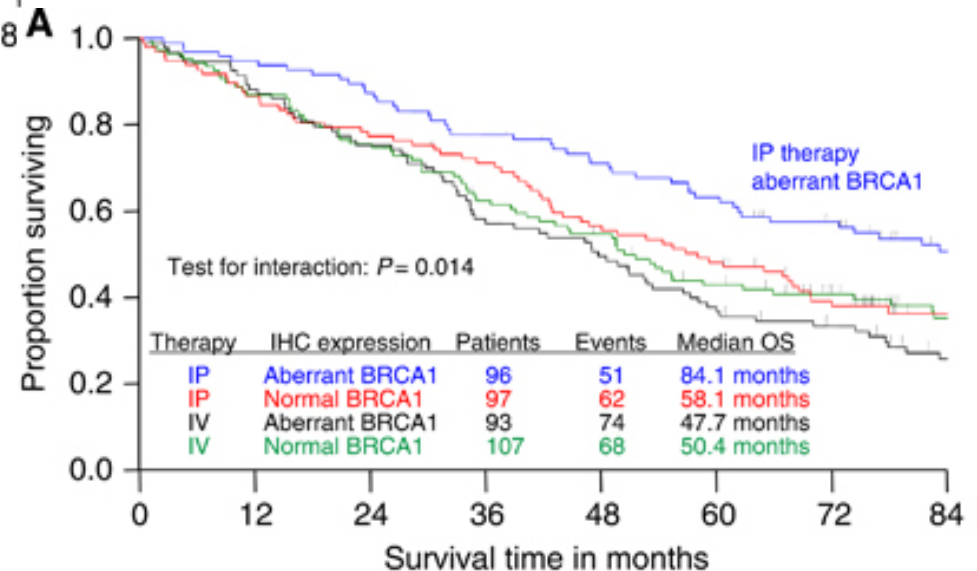
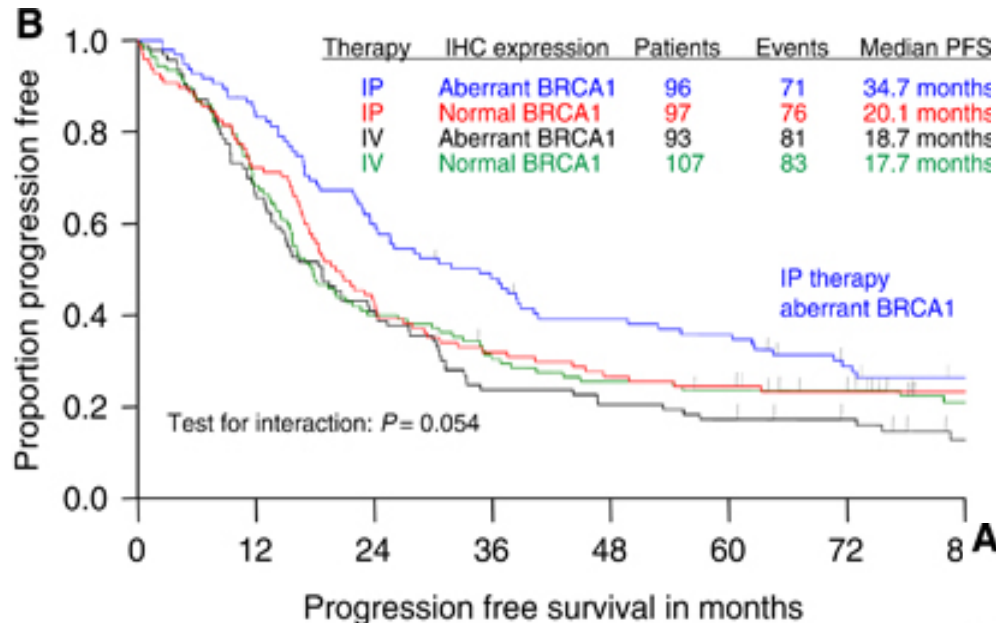
**Impatto per la paziente  
Terapia**

# Sensibilità di OC BRCAm ai farmaci

- Composti del platino e alchilanti<sup>1</sup>
- Antraciclina liposomiale <sup>2-3</sup>
- Gemcitabina<sup>4</sup>
- Topotecan<sup>4</sup>
  
- Radioterapia

1. Cass I., Cancer 2003  
2. Adams S, Gynecol Oncol 2011  
3. Safra T, Mol Can Ther 2011  
4. Safra T, Int J Gyn Cancer 2013

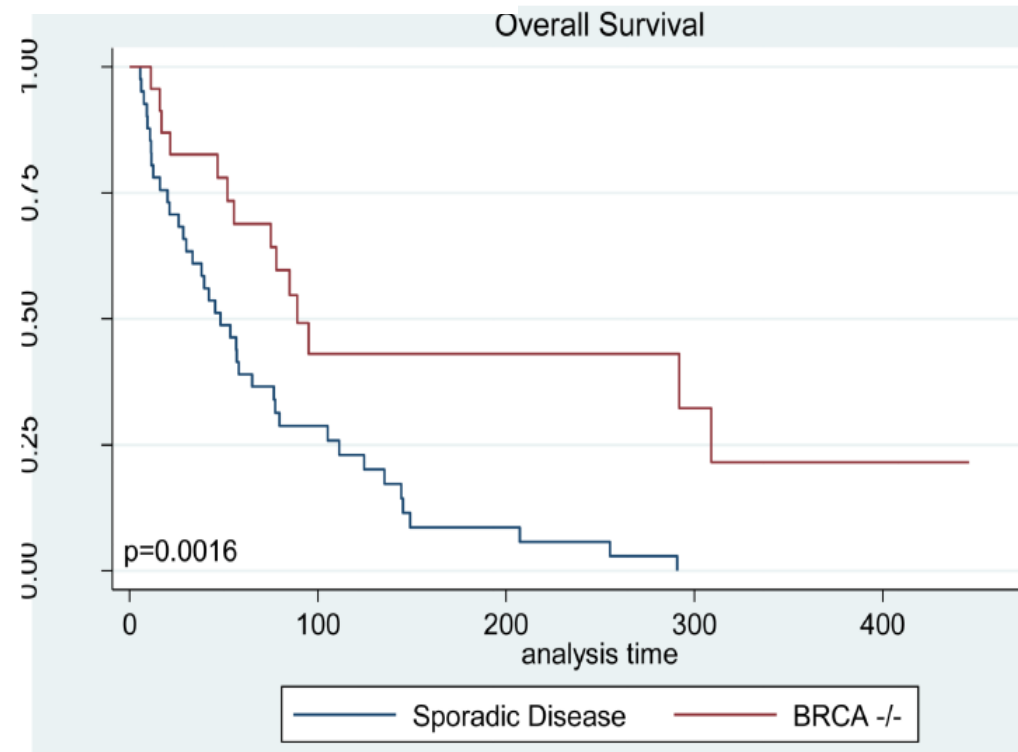
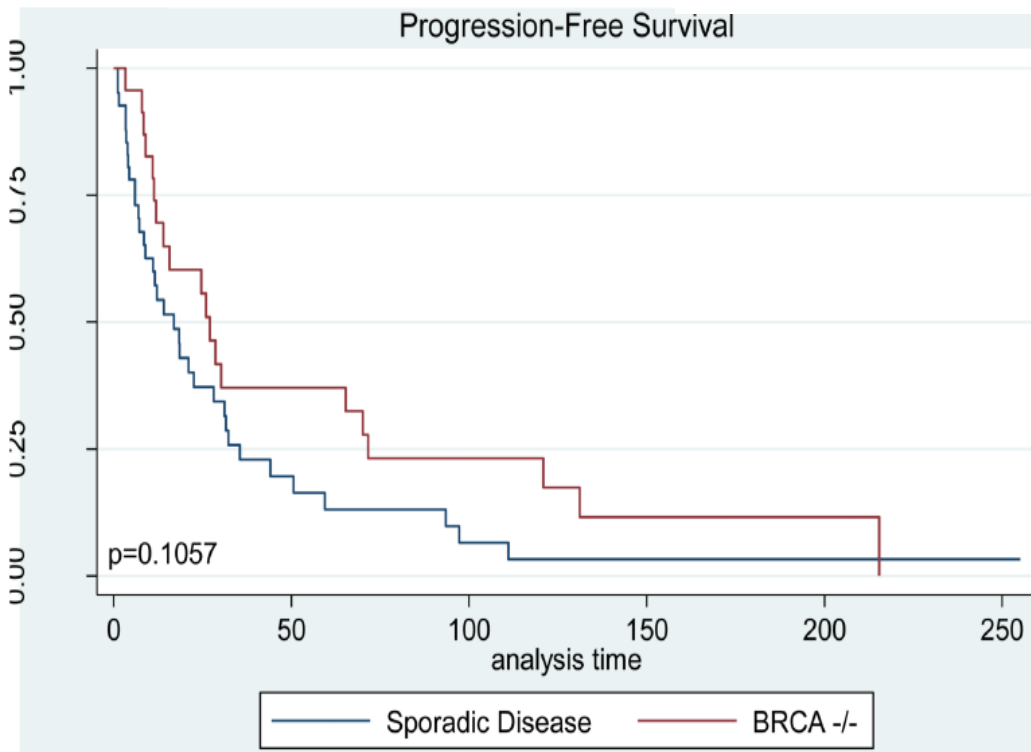
# Impatto della mutazione del BRCA1 sulla prognosi delle pazienti sottoposte a cisplatino intraperitoneale (Gynecologic Oncology Group Study 172)



# Efficacia dell' antraciclina peghilata liposomiale in pazienti con OC BRCAm

	Gordon (JCO 2001)	Kaye (JCO 2012)
pts	239 non selezionate	33 BRCA-/-
ORR	19%	39%
PFS mesi	4	7.1

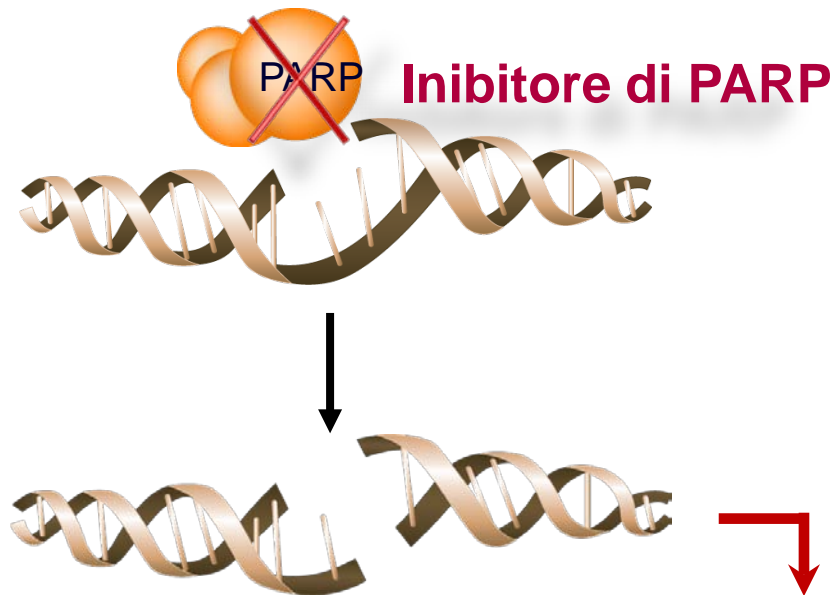
*Gynecol Oncol.* 2011 December ; 123(3): 486–491.



# Uccisione mirata di cellule che hanno i meccanismi di riparo del DNA alterati

Il danno della singola elica e' frequente e PARP lo ripara

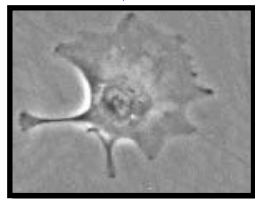
Durante la fase di replicazione il danno della singola elica non riparato viene convertito in danno della doppia elica



**Cellula normale**

Riparo mediante ricombinazione omologa

Sopravvivenza



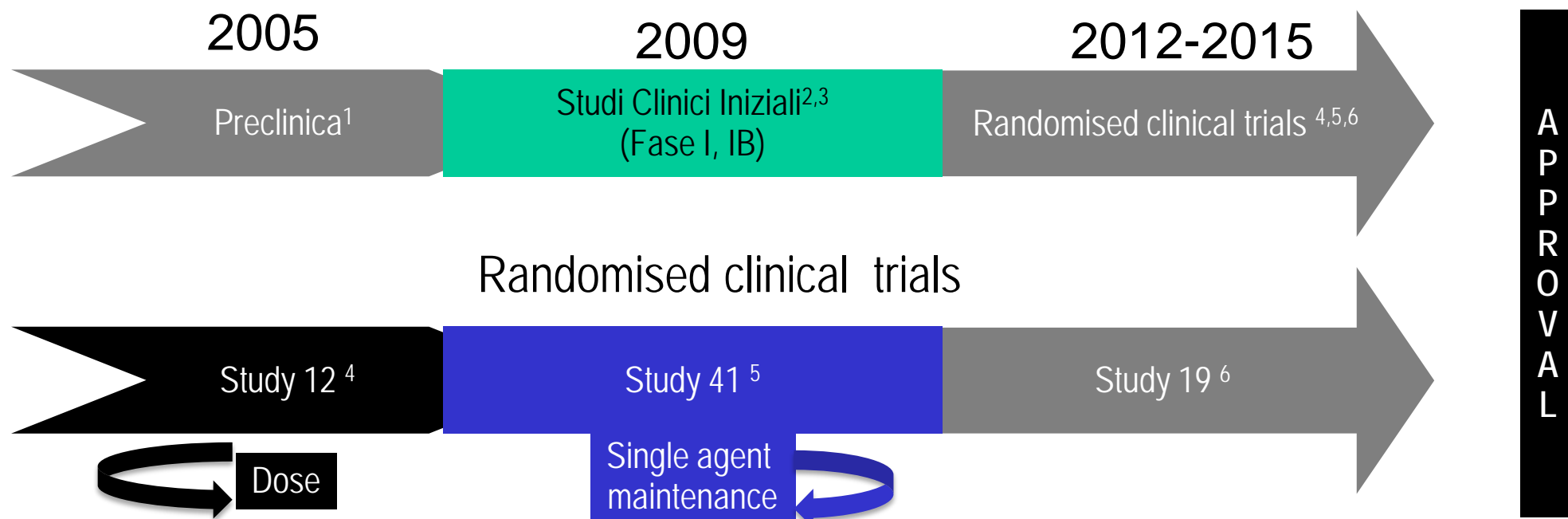
**Cellula tumorale con deficit di riparo**

Deficit di BRCA o di altre proteine della HR

**Morte cellulare**



# La storia di olaparib



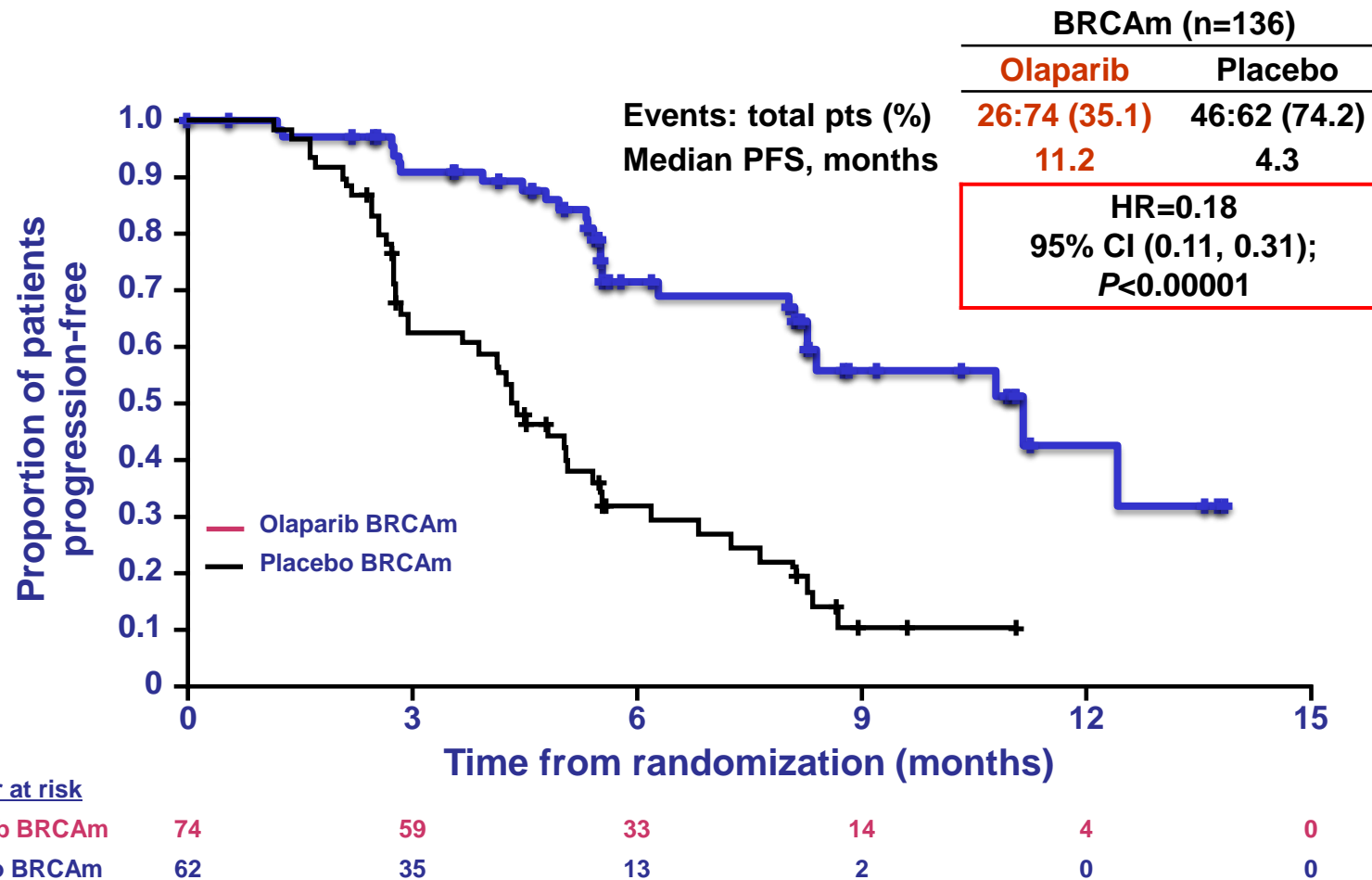
1. Farmer H et al. Nature 2005;434:917–921  
2. Fong PC et al. N Engl J Med 2009;361:123–134  
3. Fong PC et al. J Clin Oncol 2010;28:2512–2519

3. Kaye SB et al. J Clin Oncol 2012;30:372–379  
4. Oza AM et al. Lancet Oncol 2015  
5. Ledermann J et al. Lancet Oncol. 2014;15:852–861



# Terapia di mantenimento con Olaparib nelle recidive platino-sensibili

## PFS in relazione alla mutazione di BRCA



**82% riduzione nel rischio di progressione di malattia o morte con olaparib**

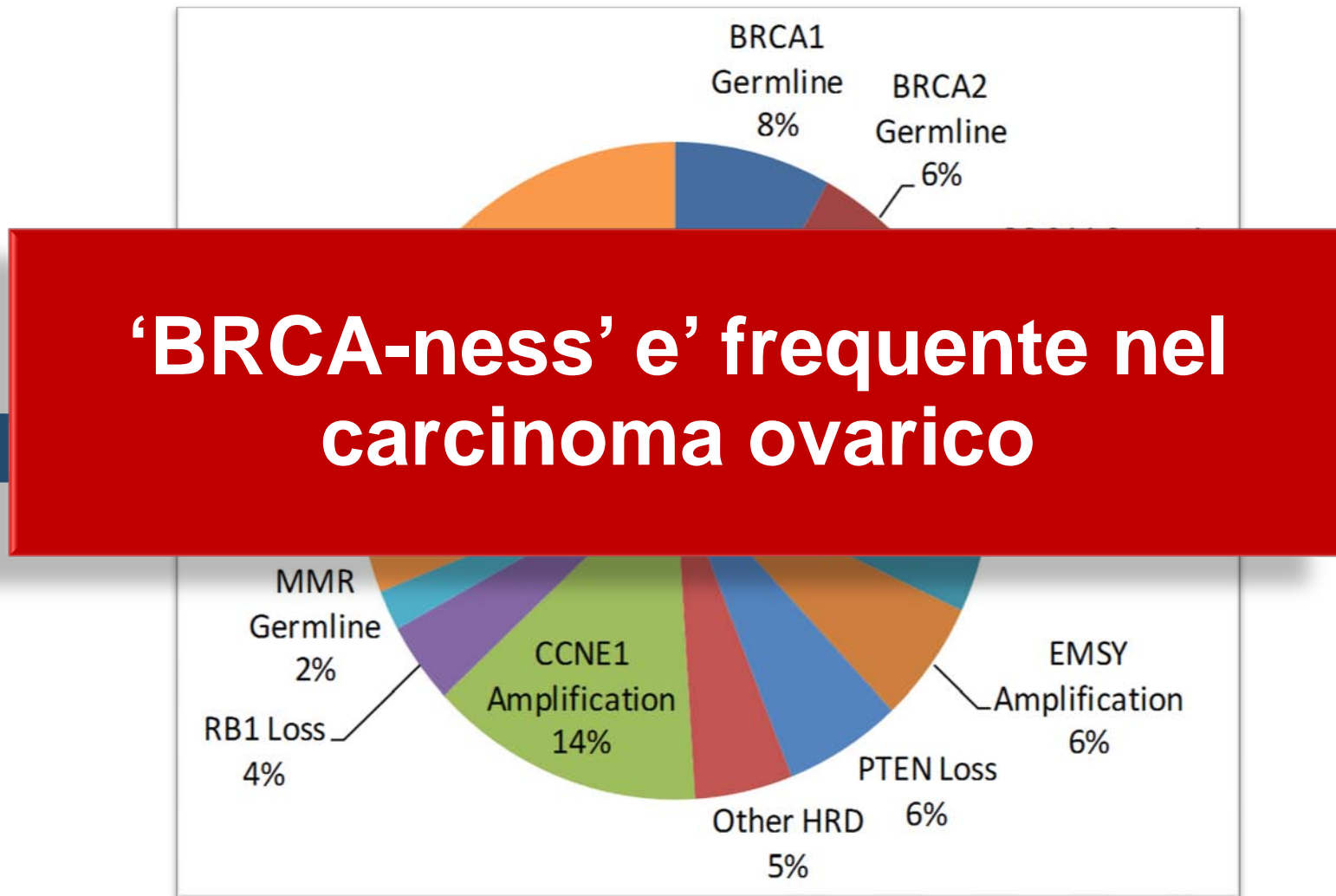
# Attività di olaparib in monoterapia nel trattamento della recidiva di carcinoma ovarico

## Analisi congiunta di 6 studi di fase II

Pazienti con malattia misurabile	N pazienti con risposta	Tasso di risposta
Popolazione globale: 273	97	36 %
Platino-sensibili: 74	35	47%
Platino-resistente: 115	31	27%
Platino non noto: 84	31	37 %

# Quanto e' frequente il deficit di ricombinazione omologa ?

**Eventi mutualmente esclusivi**



**'BRCA-ness' e' frequente nel carcinoma ovarico**

No H

HR

# Inibitori di PARP in Studi clinici

PF-01367 (Rucaparib)	Clovis	IV/oral
Olaparib	Astra Zeneca	Oral
ABT 888 (Veliparib)	Abbott	Oral
INO-1001	Inotek	IV
GP1201	Eisai	Oral
CEP 9722	Cephalon	Oral
MK 4827 (Niraparib)	Tesaro	Oral
BMN 673	BioMarin	Oral

# Conclusioni

- La mutazione dei geni BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico è frequente : **14% di pazienti non selezionate**
- L'identificazione della mutazione ha importanti implicazioni:
  - Membri sani della famiglia possono beneficiare di azioni preventive che possono ridurre l'incidenza di una malattia letale
  - Le pazienti possono beneficiare di un trattamento più personalizzato (Platino, PARP inibitori) e prevenire secondi tumori

# Conclusioni

- **Il test genetico dovrebbe essere eseguito a tutte le pazienti con carcinoma ovarico :**
  - National Guidelines(NCCN) raccomandano che **TUTTE** le donne con carcinoma epiteliale dell'ovaio si sottopongano al test genetico, indipendentemente dall'età e dalla storia familiare.
  - Le linee guida Australiane (luglio 2013), raccomandano che le donne  $\leq 70$  anni con carcinoma ovarico ricevano il test genetico per la mutazione di *BRCA1/BRCA2*, indipendentemente dalla storia familiare

# Conclusioni

- **Il test genetico dovrebbe essere eseguito a tutte le pazienti con carcinoma ovarico :**
  - Possibili barriere: costo, pochi servizi di consulenza genetica.
  - Nuove modalità di esecuzione del test devono essere implementate per aumentare il numero di pazienti che lo possono eseguire , ridurre i costi , accelerare le procedure e consentire il beneficio associato alla maggior parte delle pazienti ed alle loro famiglie.



Bisogna essere informati e uniti contro il tumore ovarico

