



FONDAZIONE onlus  
**EDO ed ELVO TEMPIA**  
per la lotta contro i tumori



sessione 1 - la genetica in oncologia

# INDICAZIONI DI PERCORSO TUMORI BRCA CORRELATI MAMMELLA, OVAIO, PANCREAS E PROSTATA

Direttore Laboratorio Oncologia Molecolare  
Fondazione Edo ed Elvo Tempia - Biella

**MARIA SCATOLINI**



Corso di aggiornamento per i Direttori di Distretto  
Genetica Oncologica e Progetto Protezione Famiglie Fragili

Torino,  
28/11/2022



# DISCLOSURE

- I have the following financial relationships to disclose:
  - Consultant for: **Diaceutics, Janssen, Roche**
  - Advisory Board for: **Glaxo-Smith-Kline, MSD, Astra Zeneca, Novartis**
  - Travel Grant: **Lilly, Roche, Astra Zeneca**

# Laboratorio di Oncologia Molecolare

- Nato nel 2011 è attualmente situato all'interno del «Nuovo» Ospedale degli Infermi di Biella
- Ha la finalità di offrire un servizio di diagnostica

ASL di Biella

ASL di Alessandria

ASL di Vercelli

ASO di Cuneo

AO Ordine Mauriziano TO

- Caratterizzazione molecolare dei tumori solidi

DIAGNOSTICO

PROGNOSTICO

PREDITTIVO DI  
RISPOSTA ALLE  
TERAPIE

- Laboratorio Medico, accreditato ISO15189:2012 (ACCREDIA), Disciplina Genetica Medica
- Certificato ISO9001:2015



## Marcatori predittivi di risposta a terapia sospetta predisposizione genetica?

Carcinoma della mammella, prostata e pancreas

**BRCA1/2**

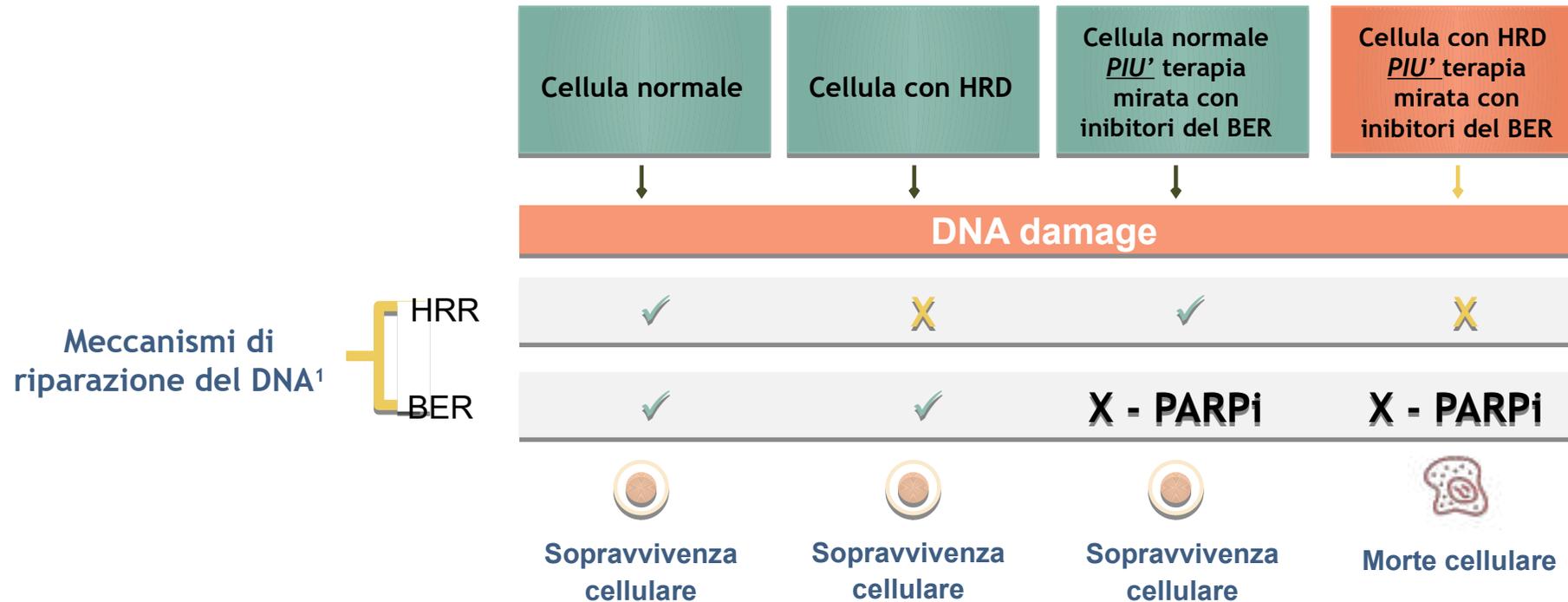
Carcinoma dell'ovaio

**BRCA1/2 (HRD)**

DATA  
ANALYSES

# PARPi inibiscono il BER

(base excision repair)



HRR: Homologous Recombination Repair System  
BER: Base-Excision Repair System

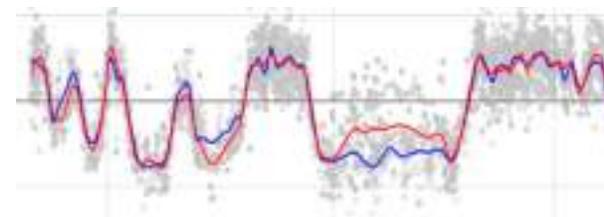
# Test predittivi risposta PARPi

- HGSOc su campione tissutale dal 2019
- Carcinoma della mammella e pancreas su prelievo ematico dal 2021
- Carcinoma della prostata su tessuto (o sangue) dal 2021

BRCA1/2 per risposta a PARPi  
(TAT=10 giorni)



- HGSOc analisi NGS somatica, in-house da 11/2022 su NextSeq 550dx



HRD per risposta a PARPi



# ANALISI GENETICA BRCA1/2

---

Predizione risposta a terapia con PARPi

Dal 2019



# Carcinoma dell'ovaio (HGSOC)



Test BRCA1 BRCA2 alla diagnosi

PARPi Stadio III-IV

Frequenza di mutazione	Somatica	Germinale
BRCA1/2	7%	10%

Ellison G et al., HumMutat. 2018; Soegaard M Cancer Res. Et al., 2008

# TEST SOMATICO



Dal 2021



# Carcinoma della mammella

## Mutazioni BRCA1 BRCA2

### Carcinoma non metastatico

- per scelta del trattamento loco-regionale e terapia sistemica (chemio)

### Metastatico o localmente avanzato (HER2neg, HR neg)

- per il trattamento con PARPi

Frequenza di mutazione	Somatica	Germinale
BRCA1/2	5-10%	20-25%

EMA August 2022: olaparib in adiuvante high-risk early stage

# TEST GERMINALE



Dal 2021



# Carcinoma della prostata

Frequenza di mutazione	Somatica (Mateo et al., 2015)	Germinale (Pritchard et al., 2016)
BRCA1	<0.3%	0.9%
BRCA2	13%	5.3%

## Altri:

CDK12 (6.3%)  
 ATM (5.9%)  
 CHEK2 (1.2%)



Test BRCA1  
 e BRCA2

Metastatico  
 resistente a  
 castrazione  
 in  
 progressione

Trattamento  
 con Olaparib  
 • Fattore  
 prognostico  
 positivo

Carcinoma della prostata

# TEST SOMATICO

Dal 2021



# Carcinoma del pancreas

Carcinoma del pancreas  
Metastatico

Olaparib IN  
MANTENIMENT  
O dopo  
risposta a  
chemioterapia  
a base platino

Frequenza di mutazione	Somatica	Germineale
BRCA1	0.2-2%	0.3-2%
BRCA2	0.7-7%	1.3-5%

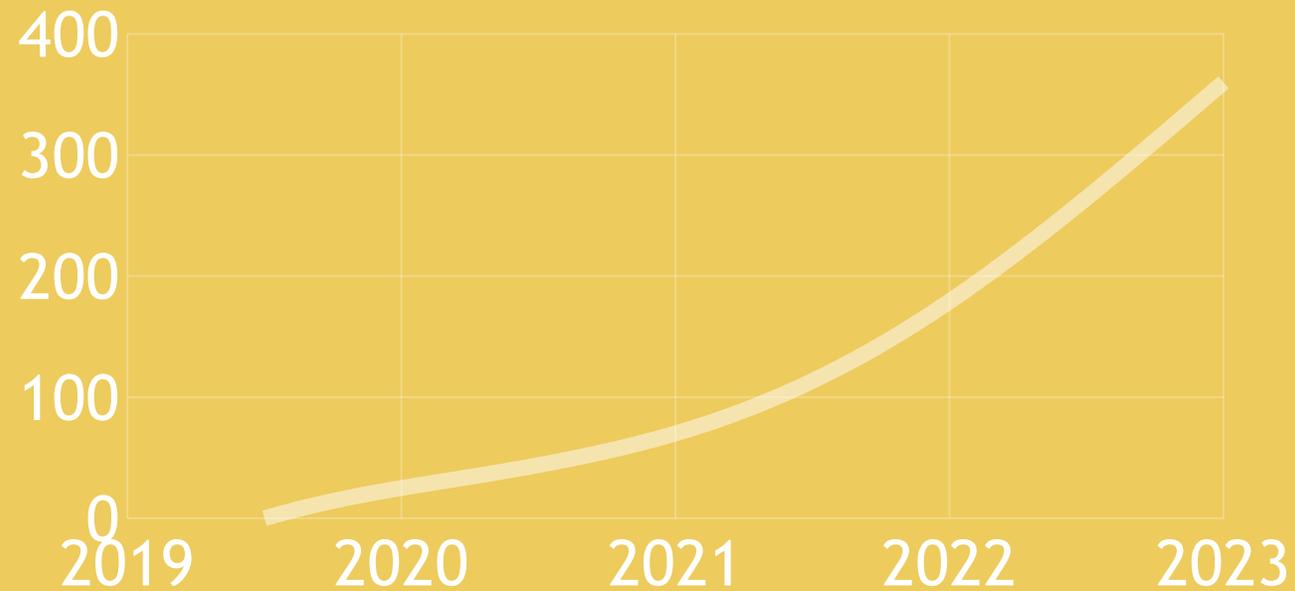
Waddell N et al., 2015; Singhi A al., 2019; Sokol ES et al., 2020; Shindo K et al., 2017; Golan T et al., 2020



# TEST GERMINALE

# Casistica BRCA1/2 LOM (2019-2022)

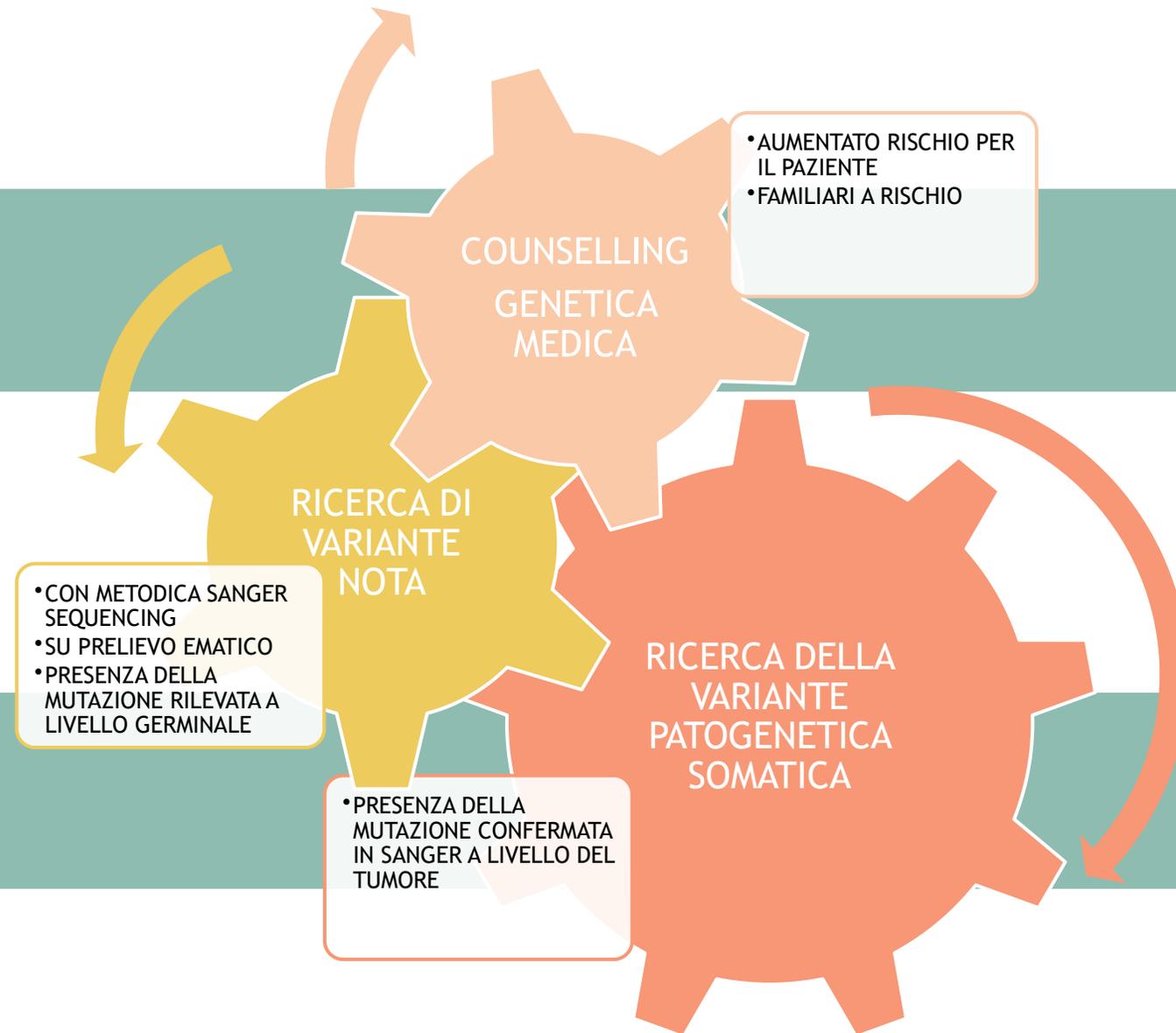
## Analisi BRCA1/2 NGS



# Workflow somatico

Carcinoma dell'ovaio

Carcinoma della prostata



# Ambulatorio di genetica medica

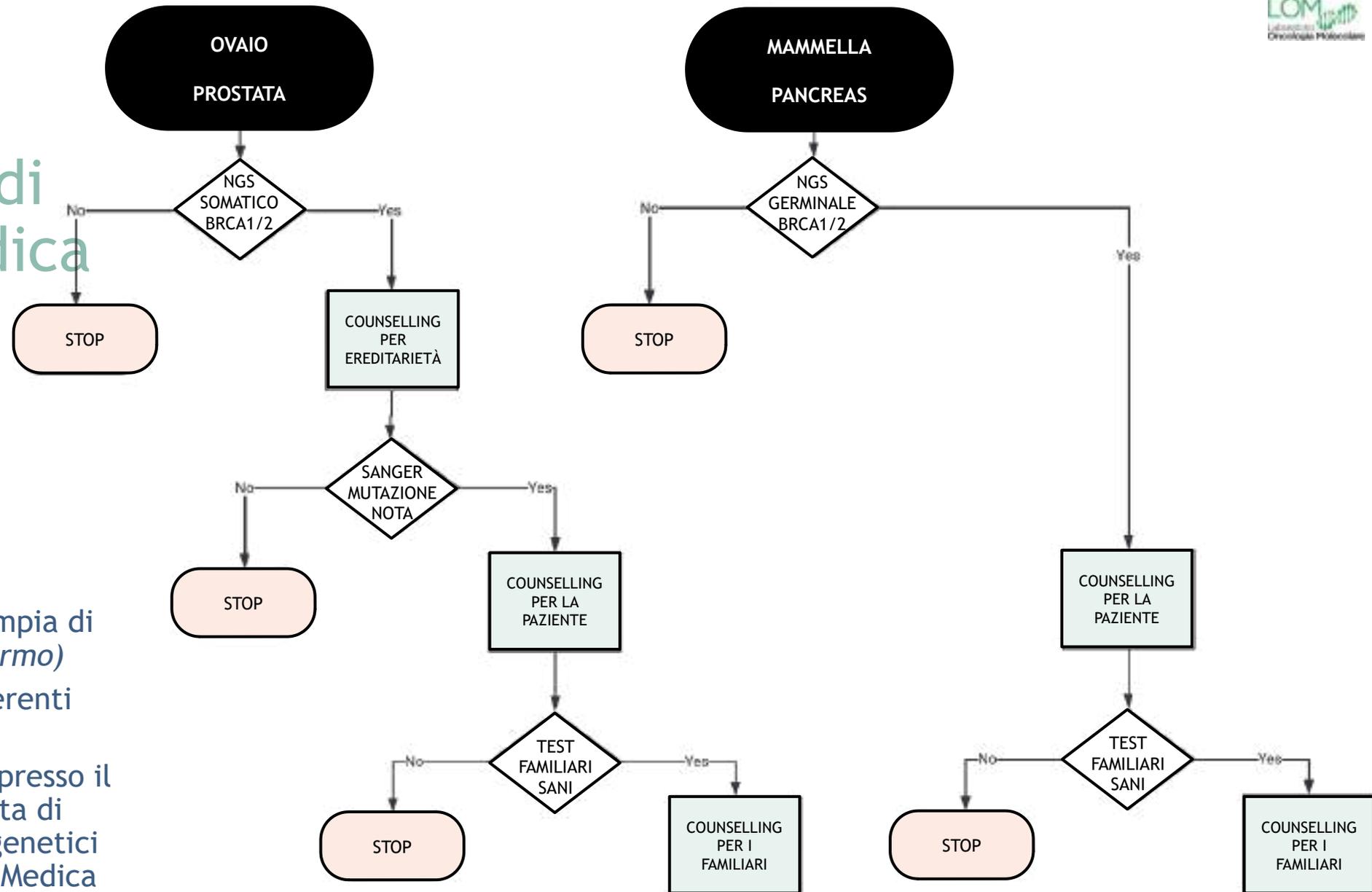
## Counselling genetico

Consulenza Pre e post test

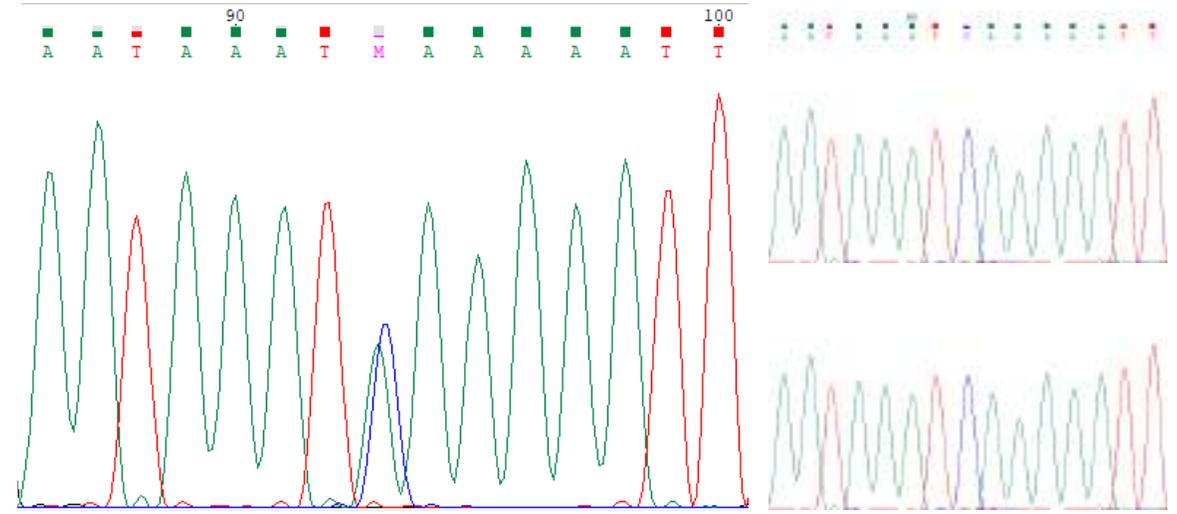
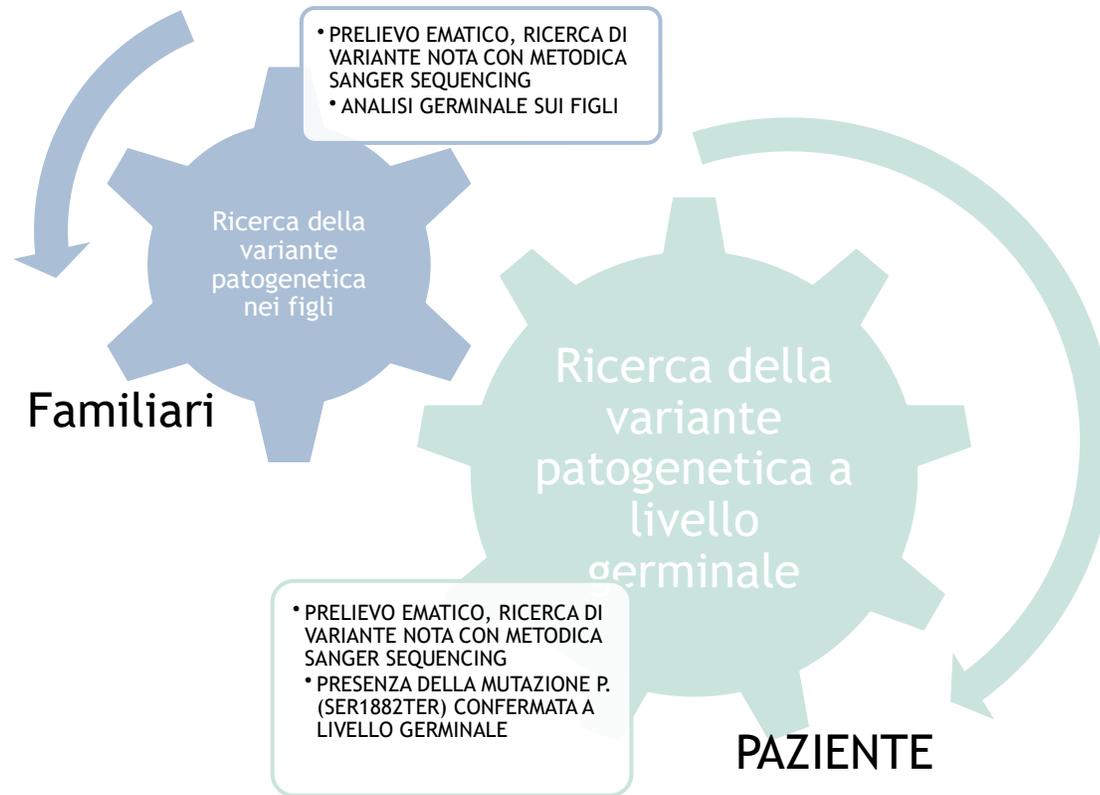
Attivato dal 2021 presso la  
Fondazione Edo ed Elvo Tempia di  
Biella (*Dott.ssa Flavia Palermo*)

Al servizio dei pazienti afferenti  
all'ASLBI

Il test BRCA1/2 è eseguito presso il  
LOM, se il paziente necessita di  
ulteriori approfondimenti genetici  
è inviato alla SC Genetica Medica  
di Torino (*Prof.ssa Barbara Pasini*)



# Test sBRCA positivo: esempio di gestione paziente/famiglia



Paziente	Test	TAT
Padre (pz)	BRCA PARPi Somatico NGS prostata	<b>13</b>
Padre	BRCA2 germinale Sanger nota	<b>4</b>
Figlio	BRCA2 germinale Sanger nota	<b>7</b>
Figlia	BRCA2 germinale Sanger nota	<b>7</b>



# TEST HRD

---

Carcinoma ovarico (HGSOC)

# HRD deficit della ricombinazione omologa

L' HRD è causato da:

- Mutazioni con perdita di funzione e modificazioni epigenetiche in *BRCA1/2*
- Mutazioni in geni che codificano altri attori chiave nel percorso HRR
  - *RAD51C/D, PALB2, ATM, H2AX, MRE11, RPA, BRIP1, BARD1, RAD51* e geni dell'anemia Fanconi
- Altre cause poco note

I danni non riparati, portano all'accumulo di aberrazioni genomiche e in ultimo alla cancerogenesi, lasciando un'impronta che può essere rilevata come una cicatrice genomica (scar).

Circa il 50% HGSOC mostra un fenotipo HRD

## Ricerca cause dell'HRR deficiency

Valutare la presenza di mutazioni specifiche all'interno di *BRCA1, BRCA2* e altri geni HRR

**Test su pannello genico HRR**

## Ricerca effetto della HRR deficiency

Pattern di alterazioni cromosomiche/genetiche coerenti con la perdita della riparazione della ricombinazione omologa

**Test di Instabilità Genomica**

# Take Home Message

- Negli ultimi anni il forte incremento dell'utilizzo di **targeted therapies** in oncologia ha determinato la diffusione su larga scala di indagini molecolari predittive di risposta a terapie.
- Al fine di effettuare le migliori scelte terapeutiche si sono resi necessari anche **approfondimenti molecolari a livello germinale** (es. BRCA1/2 e PARPi nei tumori BRCA correlati).
- L'introduzione dell'analisi in routine di alcuni geni fino a quel momento oggetto di studio limitatamente alle sindromi famigliari ha aumentato la necessità di fornire un **adeguato counselling ai pazienti oncologici** ed ai loro famigliari.
- Nel futuro sarà sempre maggiore la necessità di una stretta **collaborazione fra l'oncologia molecolare, le genetiche mediche e i clinici** al fine di individuare e gestire al meglio le famiglie coinvolte in sindromi eredo/famigliari.

Maria.Scatolini@FondazioneTempia.org  
Tel. +39/015-1515-3143



**LOM**  
Laboratorio  
Oncologia Molecolare



*Grazie  
per  
l'Attenzione!*



FONDAZIONE ONLINE  
**EDO ed ELVO TEMPIA**  
per la lotta contro i tumori

