Evento Residenziale

TEST GENETICI E CONSULENZA GENETICA IN ONCOLOGIA: ASPETTI CRITICI E NUOVE FRONTIERE

TIPOLOGIA:
RESIDENZIALE (CONVEGNO)

SEDE CONGRESSUALE
Aula Fagnano ASL 04
Circonvallazione Ragusa, 1 - Teramo

CODICE ECM:
ID 2007-393649 Ed. 1

DATA:
3 Novembre 2023

DURATA:
L'impegno previsto per ogni discente è di 4 ore Formative

DATI PROVIDER E SEGRETERIA:
QIBLÌ S.R.L.
PROVIDER ECM NAZIONALE ID. 2007
VIALE GRAMSCI, 138 - 74023 GROTTAGLIE (TARANTO)P.IVA 02673960734 – R.E.A. 162497

DESTINATARI DELL'INIZIATIVA

La tipologia del target è:

MEDICO CHIRURGO *(Oncologia, Patologia clinica (laboratorio di analisi chimico-cliniche e microbiologia), Genetica medica, Anatomia patologica, Radioterapia, Neuroradiologia, Chirurgia generale, Urologia, Ginecologia e ostetricia)*
BIOLOGO
TECNICO SANITARIO LABORATORIO BIOMEDICO *(Tecnico sanitario laboratorio biomedico, Iscritto nell'elenco speciale ad esaurimento)*
PSICOLOGO *(Psicoterapia, Psicologia)*
INFERMIERE

OBIETTIVO FORMATIVO: Documentazione clinica. Percorsi clinico-assistenziali diagnostici e riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura (3)

NUMERO CREDITI ASSEGNATI: 4

PARTECIPANTI PREVISTI: 60

PROGRAMMA

14.30-14.45. Introduzione al corso: obiettivi
Dott.ssa Sofia Chiatamone Ranieri – Dott.ssa Cannita Katia

14.45-15.00. Saluti delle Autorità

15.00-16.00. Test genetici in oncologia
Moderatori: Dott. Sofia Chiatamone Ranieri, Prof. Enrico Ricevuto

15.00-15.20. Ruolo della consulenza oncogenetica nella medicina di precisione
Prof.ssa Laura Cortesi

15.20-15.40. "Challenges of the clinical interpretation of genetic variants in oncology"
Dott.ssa Isabelle Tournier

15.40-16.00. Discussione

16.00-17.00. Gestione del "carrier" di mutazione genetica: quali percorsi tra sorveglianza e prevenzione
Moderatori: Dott. Chiatamone Ranieri, Dott. Katia Cannita

16.00-16.20 Gestione clinica del carrier di mutazione della Sindrome dei Tumori Ereditari di Mammella e Ovaio (HBOC)
Prof. Francesco Brancati

16.20-16.40 Gestione clinica del carrier di mutazione dei geni del mismatch repair (MMR)/ Sindrome di Lynch
Prof.ssa Ivana Antonucci

16.40-17.00 Discussione

17.00-17.20 Coffee Break

17.20-17.50 Dal laboratorio alla clinica: esperienze a confronto:
Moderatori: G. Lucidi Pressanti, S. Chiatamone Ranieri, K. Cannita

17.20-17.35 L'esperienza del Centro di Teramo. Dott.ssa Daniela Di Giacomo
17.35-17.50 L'esperienza del Centro dell'Aquila. Dott.ssa Militti

17.50-19.00 Gestione clinica e trattamento con PARP Inibitori nelle pazienti BRCA1/2 mutate
Moderatori: E. Ricevuto, K. Cannita

Casi clinici
17.50-18.05 Dott. Tina Sidoni
CL paziente di affetta da localizzazioni epatiche, linfonodali mediastiniche e scheletriche da carcinoma mammario duttale infiltrante BRCA 2 mutato.
Attualmente NED
Il 5/06/2015 la paziente è stata sottoposta a mastectomia sinistra + asportazione del capezzolo + dissezione ascellare per duplice carcinoma duttale infiltrante discretamente e poco differenziato con aspetti micro papillari che interessano il quadrante centrale e il quadrante inferiore esterno.
Nodulo quadrante centrale ER 90% RPg 3%, Ki-67 15% Her2 2+ sish negativa
Nodulo del quadrante inferiore esterno RE 95% RPg 50% Ki-67 10-15% Her 2 +
pT2pN2 (9/31linfonodi)

Sottoposta a CT adiuvante con EC x4 -> Docetaxel × 4 cicli e Trattamento radiante locoregionale
Da gennaio 2016 terapia endocrina con LH RH analogo e Tamoxifene, sostituito con Exemestane a Luglio 2016
La paziente presentava una familiarità M3-EO sottoposta a test genetico BRCA1/2 risultata essere positiva a mutazione del gene BRCA2, per questo eseguiva nel 2017 annessiectomia bilaterale e mastectomia destra profilattica per cui sospendeva LHRH analogo
A luglio 2020 in corso di terapia Ormonale con Exemestane progressivo incremento del CEA e del C A 15-3
Marzo 2021 PET TC presenza di lesioni ad elevato metabolismo glucidico in sede linfonodale mediastinica e a carico di L1 meritevole di eventuale completamento diagnostico con risonanza
30/03/2021 broncoscopia presso IEO: EBUS-TBNA, esame citologico presenza di cellule tumorali epiteliali compatibili con primitività mammaria RE 95%, negativo per progesterone, Her2 nel 60% delle cellule neoplastiche (2+)
31/03/2021 RMN rachide lombosacrale e dorsale senza mdc: lesioni sostitutive attive in D6, L1 e sacro collateralmente si segnalano alcune millimetriche alterazioni focali in sede epatica
02/04/2021 RMN addome superiore senza e con mdc Millimetriche lesioni epatiche sospette in senso secondario.
Da Aprile 2021 inizia terapia con Xgeva 1 fiala ogni 28 giorni
Da aprile 2021 ad Agosto 2021 eseguiti 4 cicli con Ribociclib 400 mg Fulvestrant
Durante il trattamento con Ribociclib riportava tossicità ematologica di grado G3 ed astenia di grado G1-2
A settembre 2021: PD epatica
Dal 13/09/2021 trattamento CT secondo schema Carboplatino (AUC 4) + Paclitaxel (140 mg/mq il I ciclo, 175 mg/mq dal II ciclo) g1 q21, di cui ha effettuato VI cicli.
10/11/2021 RMN Total Body con mdc (IEO): stabilità delle lesioni sostitutive attive ossee (rachide e bacino). Risposta parziale delle lesioni secondarie epatiche.
01/2022 inizia terapia di III linea con Talazoparib 1 mg / die la paziente presenta tossicità importante Leuconeutropenia G4 e Piastrinopenia G4 per questo viene effettuata infusione di pool piastrinico.
Nonostante la riduzione di dose la paziente si ricovera c/o la Nostra UOC tramite PS per Piastrinopenia severa.
Si decide dopo solo 2 cicli di Talazoparib di passare a Olaparib (off label) per toccità .
Il 29/03/22 Inizia terapia di mantenimento con Olaparib 100 mg/die passate poi a 200 mg/die dal mese di Ottobre 2022. Nessuna tossicità .
Il trattamento è tutt'ora in corso .
Ultima rivalutazione con RMN total body non mostra segni di malattia metastatica

18.05-18.20 Dott. Consiglia Carella
Giovane donna di 44 anni, sottoposta nel 2016 ad intervento di isteroannessiectomia e peritonectomia per un carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio allo stadio IIIC, BRCA mutata. Successivamente sottoposta a chemioterapia adiuvante per 6 cicli con carboplatino e paclitaxel, seguiti da terapia di mantenimento con bevacizumab per 15 mesi.
A 2 anni dalla diagnosi, la paziente presenta ripresa di malattia a livello pelvico e linfonodale, per cui, dopo ampia discussione sulle varie opzioni terapeutiche disponibili, la paziente ha eseguito chemioterapia con carboplatino e antraciclina liposomiale per 4 cicli, con significativa risposta al trattamento. Pertanto, alla luce della platino sensibilità della malattia e dello status di Brca, la paziente ha iniziato un trattamento di mantenimento con Parp inibitore, tutt'ora in corso. Durante tale trattamento la paziente ha eseguito anche un trattamento RT stereotassico su unica lesione residua, ottenendo una risposta completa di malattia, confermata da più rivalutazioni strumentali. La paziente è ancora libera da malattia e in ottime condizioni cliniche a 7 anni dalla diagnosi.

18.20-18.35 Dott. Azzurra Irelli
Presento il caso clinico di un paziente di sesso maschile di 75 anni con mutazione germinale di BRCA2 e affetto da localizzazioni secondarie da carcinoma della mammella con HR+/HER2-.
Nell'agosto 2015 il paziente è stato sottoposto a intervento chirurgico di mastectomia sinistra con dissezione ascellare omolaterale per carcinoma duttale infiltrante G2, categoria pT2 pN1a secondo TNM, RE+98%, RPg+98%, Ki67+25%, HER2 2+, SISH negativa. È seguito trattamento chemioterapico adiuvante secondo schema Epirubicina - Ciclofosfamide g1 q21 per 4 cicli → Docetaxel g1 q21 per 4 cicli e successivamente trattamento ormonale adiuvante con letrozolo e analogo LHRH.

Nel luglio 2019, per comparsa di dolore osseo in regione dorso-lombare, il paziente è stato sottoposto a tomoscintigrafia globale corporea con 18F-FDG che ha mostrato la presenza di multiple localizzazioni secondarie ossee (sedi: rachide dorso-lombare e bacino). Il paziente è stato sottoposto a trattamento radioterapico su D12-L2 a finalità antalgica. Il paziente ha inoltre iniziato terapia di I linea con l'associazione di palbociclib, fulvestrant, analogo LHRH e terapia anti-riassorbitiva con denosumab, con riscontro di sostanziale stabilità di malattia dopo 3 mesi e progressione di malattia ossea dopo 6 mesi (sedi: rachide cervico-dorso-lombare, bacino, sterno, coste, omero sx).
Da febbraio 2020, il paziente è in trattamento di II linea con olaparib, tuttora in corso, arruolato nel programma EAP.

Lo studio di Safonov et al. presentato al SABCS 2021 ha mostrato che i portatori di mutazione germinale patogenetica o probabilmente patogenetica di BRCA2 hanno outcome inferiori in corso di trattamento di I linea con inibitori CDK4/6 in associazione a inibitore dell'aromatasi (Safonov A. et al. Abstract GS4-08: Comprehensive Genomic Profiling of Patients with Breast Cancer Identifies Germline-Somatic Interactions Mediating Therapy Resistance. Cancer Res. 2022;82:GS4-08.).
In un'analisi retrospettiva, 2968 pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- hanno ricevuto un inibitore CDK4/6 e 859 (28,9%) avevano uno stato BRCA noto, di cui il 9,9% erano portatori di mutazione germinale patogenetica o probabilmente patogenetica di BRCA1/2. Il tempo alla prima terapia o morte successiva (TFST) mediano è stato di 10 mesi nel gruppo con variante germinale patogenetica o probabilmente patogenetica di BRCA1/2, 10 mesi nel gruppo con BRCA wild-type e 11 mesi nel gruppo combinato con BRCA wild-type e BRCA sconosciuto; la OS mediana è stata rispettivamente di 26, 37 e 33 mesi. I modelli di Cox hanno indicato che il gruppo con mutazione germinale BRCA aveva un TFST più breve (rapporto di rischio stratificato [sHR] 1,24) e OS più breve (sHR 1,50) rispetto al gruppo con BRCA wild-type. Il gruppo con mutazione germinale patogenetica o probabilmente patogenetica di BRCA1/2 aveva TFST (sHR 1,38) e OS (sHR 1,22) più brevi rispetto al gruppo combinato. (Collins J.M. et al. A Real-World Evidence Study of CDK4/6 Inhibitor Treatment Patterns and Outcomes in Metastatic Breast Cancer by Germline BRCA Mutation Status. Oncol Ther. 2021 Dec;9(2):575-589.)
Un altro studio di coorte retrospettivo ha valutato 217 pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- che ricevevano un inibitore CDK4/6 in combinazione con ormonoterapia, il 6,9% dei quali ospitava una variante germinale patogenetica o probabilmente patogenetica di BRCA1/2. In questi pazienti, è stata osservata una PFS mediana significativamente più breve (10,2 mesi) rispetto a quelli con tumori con BRCA1/2 wild-type (15,6 mesi) e agli individui non testati (17,9 mesi; p = 0,002). (Bruno L. et al. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Outcomes in Patients with Advanced Breast Cancer Carrying Germline Pathogenic Variants in DNA Repair-Related Genes. JCO Precis. Oncol. 2022;6:e2100140.)
Uno studio retrospettivo condotto in Corea ha dimostrato che la presenza di un'alterazione genetica germinale in BRCA1/2 è associata a una PFS inferiore nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico trattate con palbociclib più ormonoterapia, sia rispetto alle pazienti BRCA1/2 wild-type (9,0 mesi vs. non raggiunta, p = 0,031) sia alla popolazione non testata (9,0 mesi vs. 33,0 mesi, p = 0,001). (Park S.Y. et al. Prognostic role of tumor subtype and germline BRCA mutation in advanced breast cancer patients treated with palbociclib plus endocrine therapy. Breast Cancer Res. Treat. 2022;196:121–128.)
Lee et al. ha condotto un'analisi esplorativa dei pazienti dello studio di fase II Young Pearl assegnati al braccio di trattamento con palbociclib + exemestane eseguendo un sequenziamento mirato su campioni tumorali al basale. Una PFS più breve è stata associata a mutazioni/alterazioni del numero di copie nei seguenti geni: TP53, BRCA2, ATM, CHEK1, BRIP1 e RAD51C. Oltre alle mutazioni di un singolo gene, è stata registrata anche una PFS più breve nel caso di riparazione ricombinante omologa (HRR), così come perdita di funzione e aumento del carico mutazionale del tumore (TMB), che sono entrambi strettamente correlati al deficit di riparazione del danno al DNA. (Lee S. et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of palbociclib plus endocrine therapy in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. Breast. 2022;62:52–60.)

È stato osservato come i tumori con mutazione BRCA2 hanno un profilo di aberrazione somatica distinto dai tumori con BRCA2 wild-type. La perdita di funzione (LOF) di RB1 è specifico per i tumori con mutazione BRCA2 (Safonov A. et al. Abstract GS4-08: Comprehensive Genomic Profiling of Patients with Breast Cancer Identifies Germline-Somatic Interactions Mediating Therapy Resistance. Cancer Res. 2022;82:GS4-08).
BRCA2 si trova, infatti, sul cromosoma 13q in prossimità del gene RB1. (Cleton-Jansen A.M. et al. Loss of heterozygosity in sporadic breast tumours at the BRCA2 locus on chromosome 13q12-q13).

La perdita di funzione di RB1 è un meccanismo di resistenza agli inbitori CDK4/6, che può essere acquisita (Herrera-Abreu MT et al. Early adaptation and aquired resistance to CDK4/6 inhibitoin in estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer Res 2016; 76(8):2301-2313.) o primaria (Safonov A. et al. Abstract GS4-08: Comprehensive Genomic Profiling of Patients with Breast Cancer Identifies Germline-Somatic Interactions Mediating Therapy Resistance. Cancer Res. 2022;82:GS4-08.).
La proteina RB ha un ruolo cruciale nel meccanismo d'azione degli inibitori CDK4/6. La ciclina D, regolata da RE/PgR/AR in quanto ne stimolano l'espressione, si lega alla sua chinasi ciclina dipendente CDK4/6, fosforilando RB che attiva E2F, bloccando il ciclo cellulare da G1 a S (Krasniqi E. et al. Biomarkers of response and resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer: hints from liquid biopsy and microRNA exploration. Int.J.Mol.Sci. 2022,23,14534). Quindi, se RB non funziona, l'inibitore di CDK4/6 non riesce a bloccare il ciclo cellulare da G1 a S.

Questo caso clinico offre uno spunto di discussione sulla I linea di trattamento del carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- e BRCA2 mutato.

18.35- 18.50 Discussione

18.50-19.00 Take home messages
S. Chiatamone Ranieri, K.Cannita

RESPONSABILE SCIENTIFICO

Katia Cannita - Direttore UOC Oncologia Medica - Ospedale G Mazzini -Azienda ASL 04 – Teramo
Sofia Chiatamone Ranieri - Direttore UOC Patologia Clinica - Ospedale G Mazzini Azienda ASL04 - Teramo

RAZIONALE SCIENTIFICO

Il corso si pone l'obiettivo di approfondire e affrontare in modo pratico la gestione di pazienti carrier di mutazione genetica predisponente per tumore maligno. Con un approccio "bench to bedside" il corso vuole dettagliare, da un lato le sfide interpretative delle varianti genetiche, in particolare le varianti di incerto significato, dall'altro il ruolo della consulenza oncogenetica sia nel setting preventivo che predittivo di risposta ai trattamenti, in stadio precoce e avanzato di pazienti carrier per mutazioni di BRCA1/2. Il corso prevede inoltre ampi spazi di discussione tra discenti e relatori per approfondire le zone grigie nell'identificazione di soggetti candidabili a test genetico, nell'interpretazione dei test genetici e dei suoi eventuali riscontri nel trattamento dei tumori, con un focus sulle esperienze della gestione clinica di pazienti trattati con i parp-inibitori.

QUALIFICHE PROFESSIONALI E SCIENTIFICHE DEI RELATORI

COGNOME	NOME	LAUREA	SPECIALIZZAZIONE CONSEGUITA	AFFILIAZIONE E CITTÀ
CORTESI	LAURA	MEDICINA E CHIRURGIA	ONCOLOGIA	Direttore SSD di Genetica Oncologica Azienda Ospedaliera Universitaria del Policlinico di Modena
TOURNIER	ISABELLE	SCIENZE BIOLOGICHE	GENETICA MEDICA	Functional Genomics Unit, Integrative Center for Oncology UMR Inserm 1307, CRCi2NA Angers, France
BRANCATI	FRANCESCO	MEDICINA E CHIRURGIA	GENETICA MEDICA	Direttore UOSD Genetica Medica Department of Life, Health and Enviromental Sciences University of L'Aquila
ANTONUCCI	IVANA	SCIENZE BIOLOGICHE	GENETICA MEDICA	SSD Genetica Medica Dipartimento di scienze psicologiche, della salute e del territorio Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti
DI GIACOMO	DANIELA	SCIENZE BIOLOGICHE	PATOLOGIA CLINICA	Biologo UOC Patologia Clinica Ospedale G Mazzini - Azienda ASL 04 Teramo
MILITTI	LUCIA	SCIENZE BIOLOGICHE	GENETICA MEDICA	Biologo UOSD Genetica Medica Ospedale S. Salvatore – Azienda ASL 01 L'Aquila
SIDONI	TINA	MEDICINA E CHIRURGIA	ONCOLOGIA	Medico Oncologo UOC Oncologia Ospedale S. Salvatore - Azienza ASL 01 L'Aquila
CARELLA	CONSIGLIA	MEDICINA E CHIRURGIA	ONCOLOGIA	Dirigente Medico Ospedale clinicizzato Chieti
IRELLI	AZZURRA	MEDICINA E CHIRURGIA	ONCOLOGIA	Medico Oncologo UOC Oncologia Ospedale G. Mazzini - Azienza ASL 04 Teramo