LUND UNIVERSITY
Faculty of Medicine

Ovarialcancer och *BRCA*-möjligheter och utmaningar

Susanne Malander
Onkologiska klinikens gyn- sektion
Skånes Universitetssjukhus
Lund

Jäv deklaration

Ad visory board: Astra Zeneca, GSK

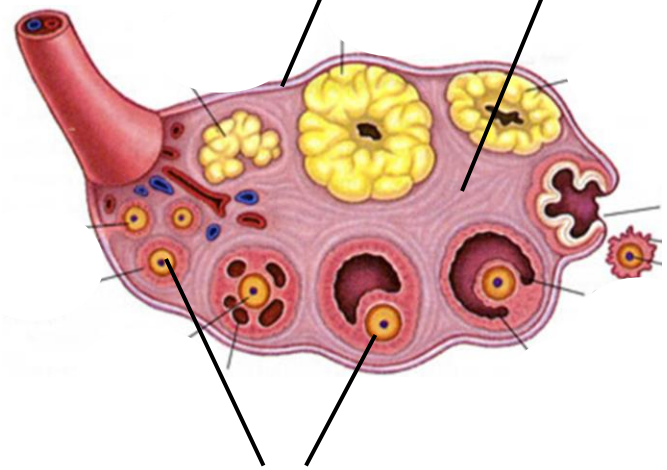
Undervisning gynronden: Roche

”To set the scene”
Ovarialcancerpatienten med *BRCA*-mutation

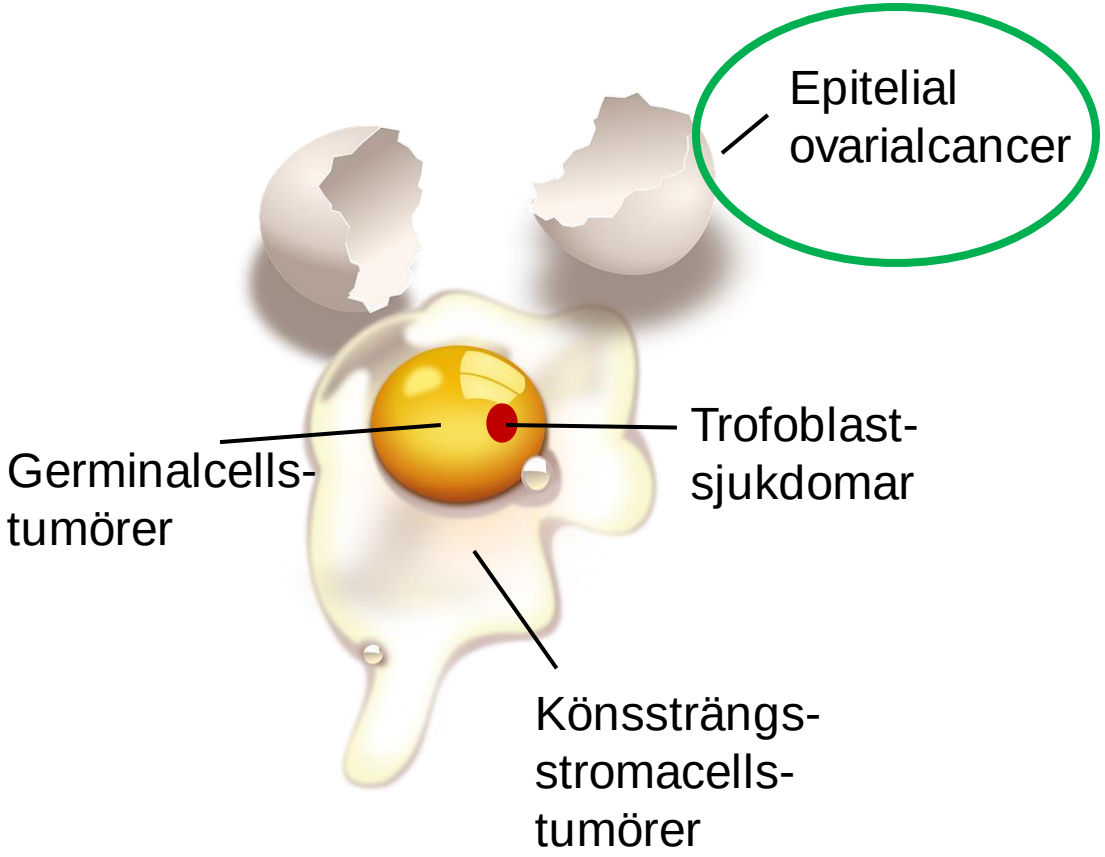
- Tumörtyp
- Genes
- Ärftlig andel
- Idag sk reflexscreening i hela Sverige
- Blod el vävnad genpanel el BRCA-gener

Uppdatera bild när allt är klart

Där allting har sin början…



© 2.bp.blogspot.com

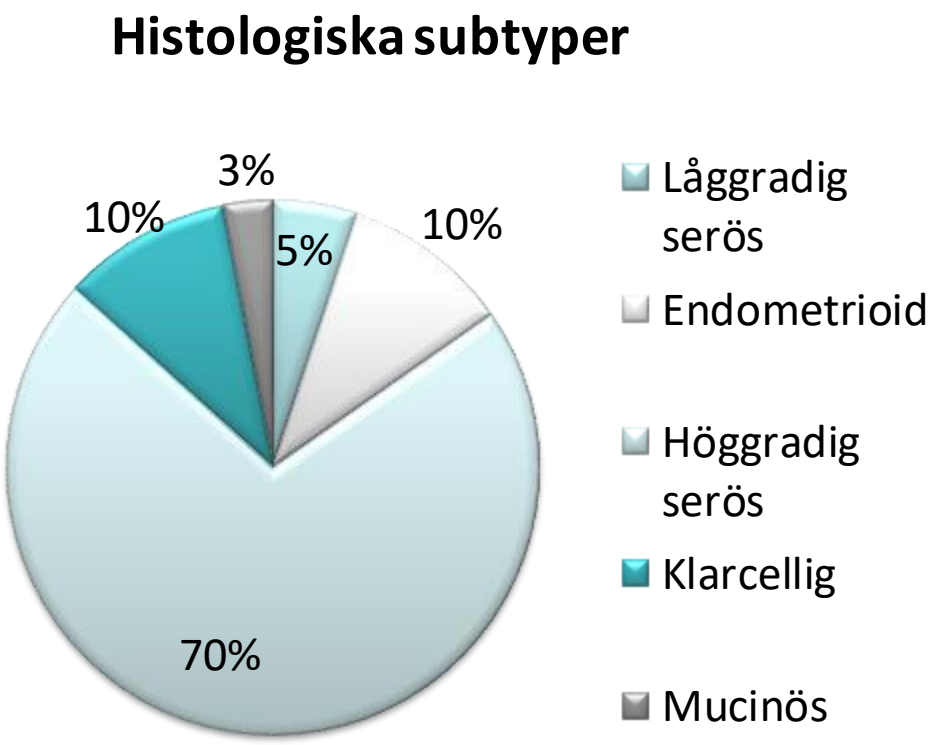


Modifierat från Jenny Jönsson/170601

Epitelial ovarialcancer

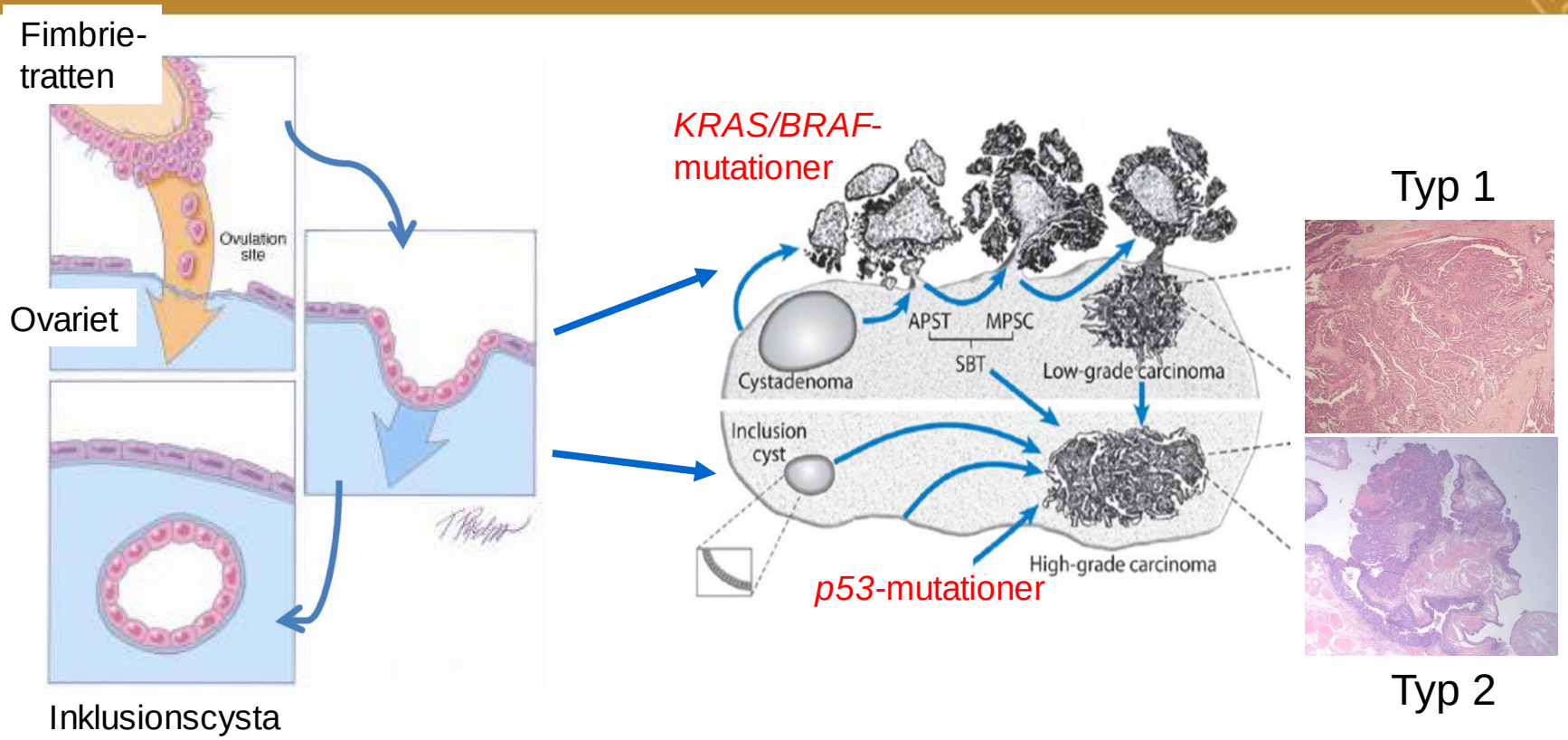
Skillnad i

- Riskfaktorer
- Förstadier
- Molekylära genetiska uttryck
- Cytostatikakänslighet
- Prognos



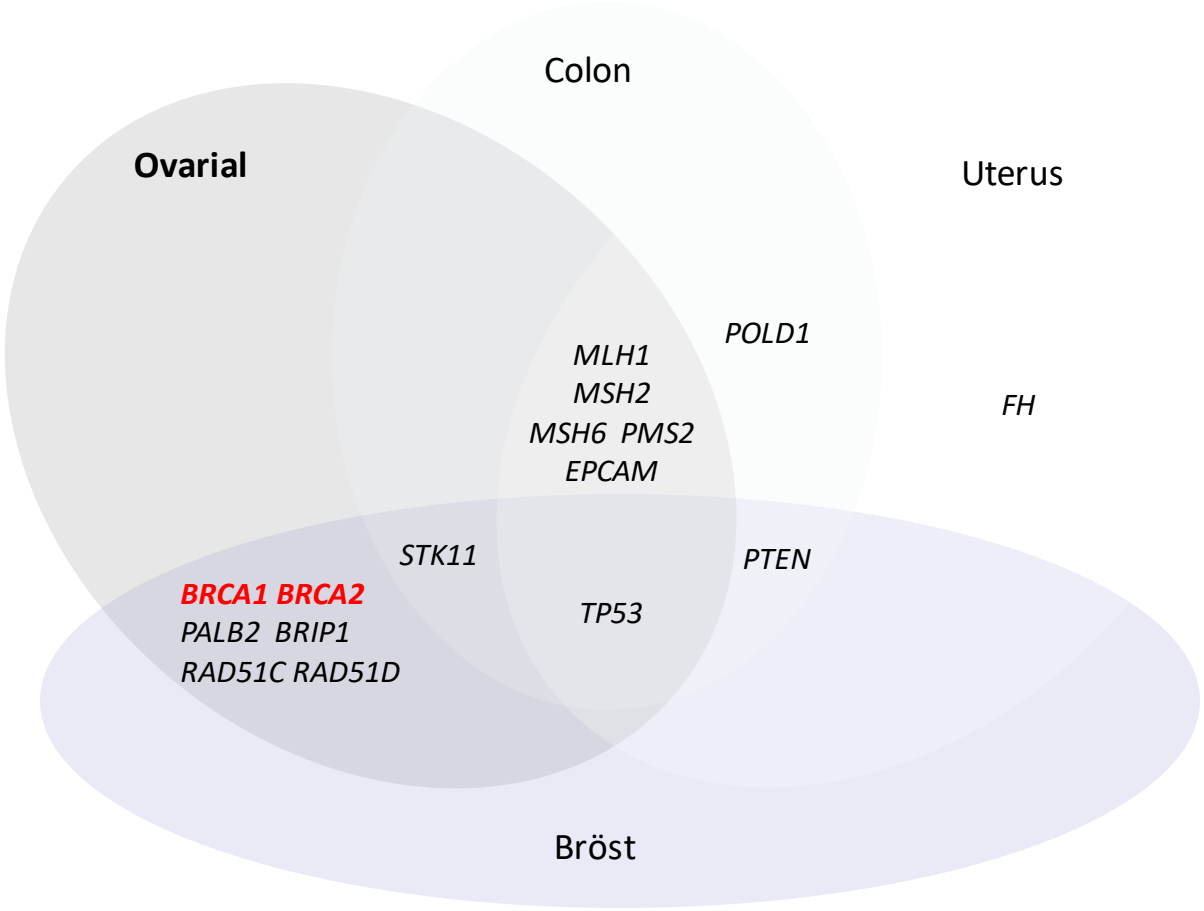
WHO klassifikation 2014

Paradigmskifte - *”ingenting kommer av ingenting”*



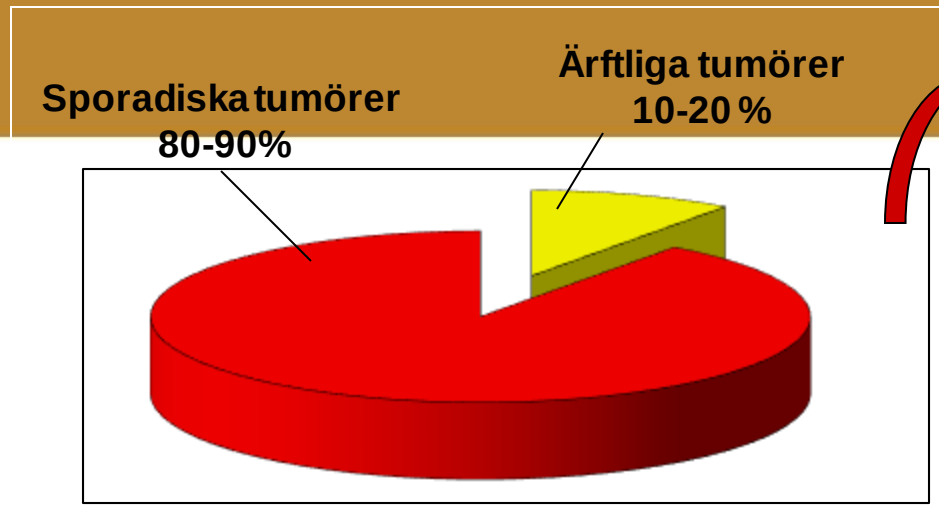
Teckningar: © Kurman & Shih; Mikroskopibilder: Anna Måsbäck, patologen, Lund

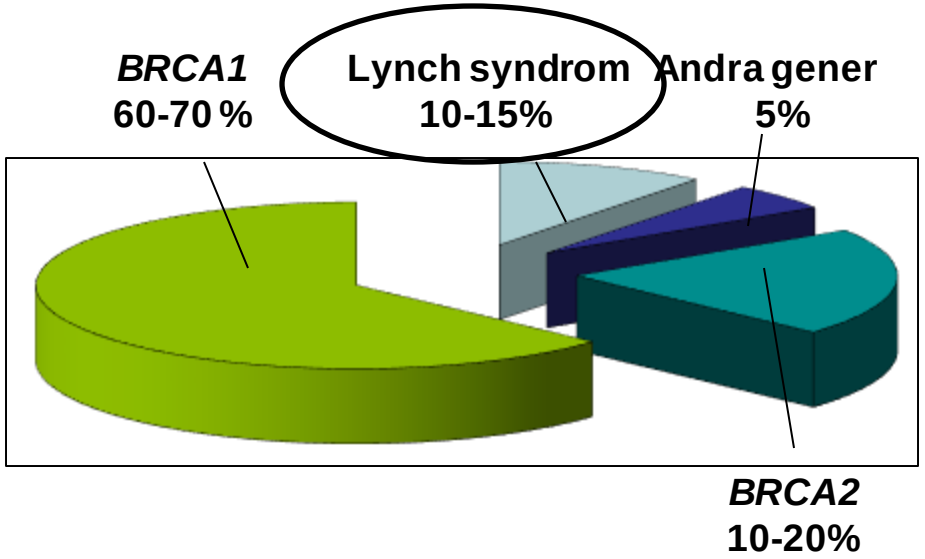
Gener med ökad risk för gynekologisk cancer



Hall et al., *Gynecol Oncol.* 2016 Mar;140(3):565-74

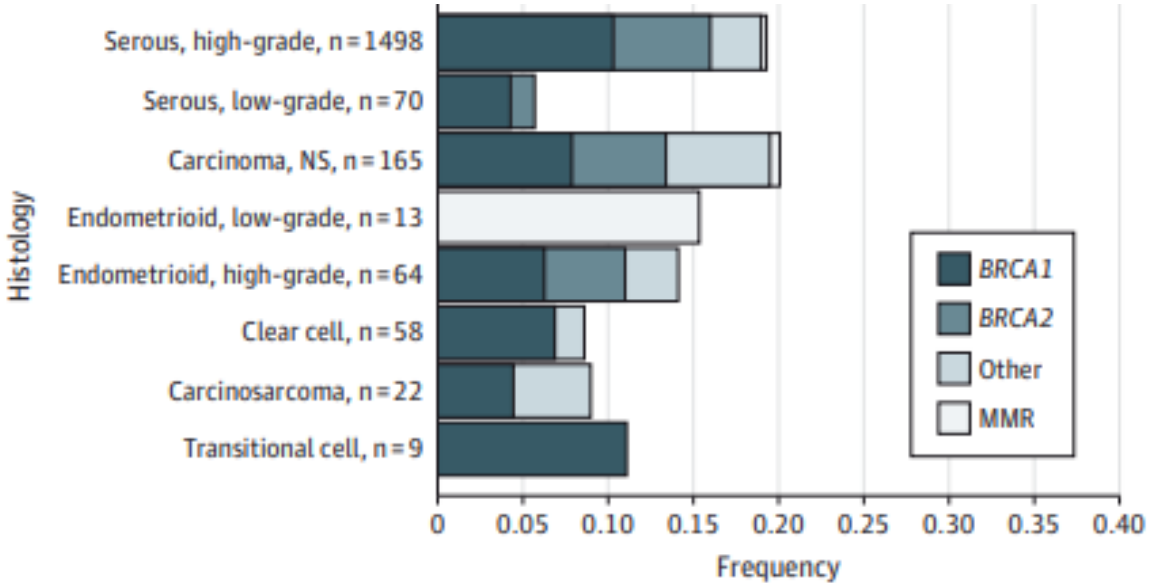
Hereditet





© Susanne Malander

Histologi och BRCA gener

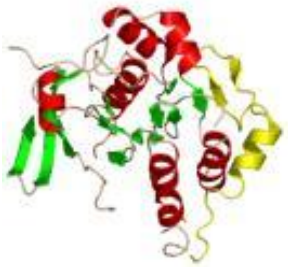


Mucinös- n=16: inga mutationer

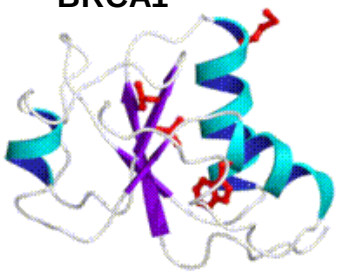
Norquist BM et al JAMA Oncol 2015

BRCA-generna

BRCA2



BRCA1

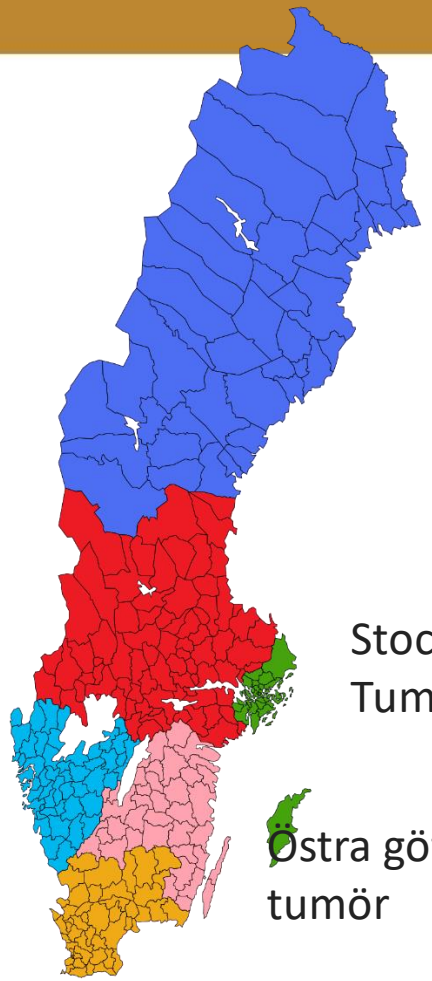


BRCA1 - kromosom 17	22 exoner	1994
BRCA2 - kromosom 13	26 exoner	1995

- Kodar för proteiner som deltar i homolog rekombination och reparation av dubbelsträngsbrott vid DNA-skada
- Spelar också central roll vid kromatinmodullering och centrosomreglering
- Germlinemutationerna finns på olika ställen spridda över genen deletioner är vanligast

BRCA-screening i Sverige

Syfte:
- Hitta ärftlig cancer
- Kunna behandla med PARP-hämmare



Norrland 898 138 tumör

Uppsala-Örebro 2 117 298 tumör

Stockholm-Gotland 2 431 416 Tumör (färsk)

Västra regionen 1 917 227 tumör

Östra götaland 1 073 501 tumör

Södra regionen 1 875 867
Blod och tumör(färsk) i förekommen ordning

- Nationella vårdprogramsgruppen rekommenderat *BRCA*- screening sedan 2015
- Ser lite olika ut i regionerna
- Reflexscreening i Södra- Sydöstra och Uppsala-Örebro
- Södra regionen screenar genpanel sedan 210501

Reflexscreening Södra regionen

- 259 patienter har utsvarats 190301-210201

- 45 endast tumör 9% sjukdoms associerade *BRCA*- mutationer

- 19 endast blod 37% sjukdoms associerade *BRCA*-mutationer

- 75% hade (195/259) parade prover

  Av dessa:

- 17% 34 patogena *BRCA*-mutationer

- 11% 21 germline

- Något lägre än i jämförande studier. Dock testas alla histologiska subtyper

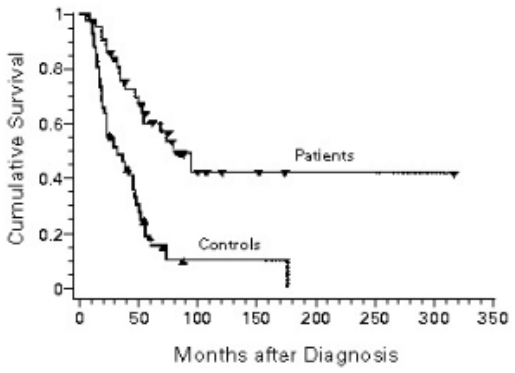
Fortsättning…

- Sedan 210501 screenas alla ovarialcancerpatienter i Södra regionen med genpanel som **förutom** BRCA1 och BRCA2 generna innehåller:
- - Lynch generna *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*

  - *BRIP1, RAD51C, RAD51D, PALB2*
- Om ingen mutation i BRCA-generna kan påvisas i blod, så screenas tumörvävnad (behandlings- och prognostiskt syfte)

BRCA- och prognos vid avancerad ovarialcancer

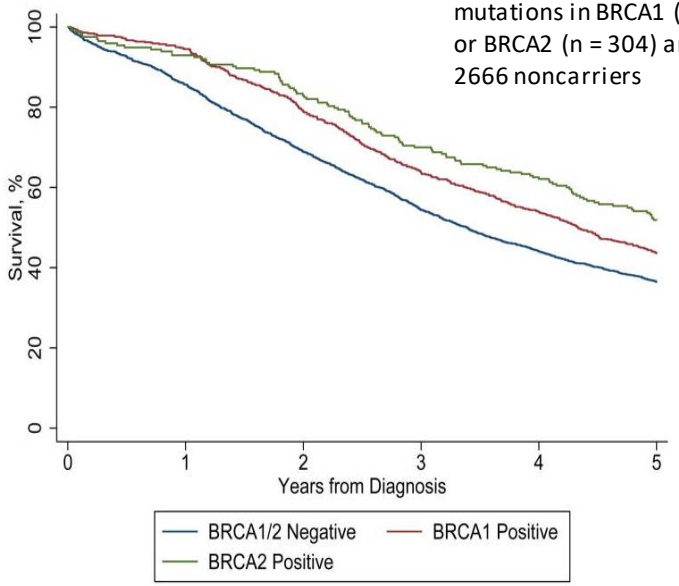
Figure 1.



Actuarial Survival among 43 Patients with Advanced-Stage Ovarian Cancer and Germ-Line *BRCA1* Mutations, as Compared with Matched Controls without Such Mutations.

Figure 1

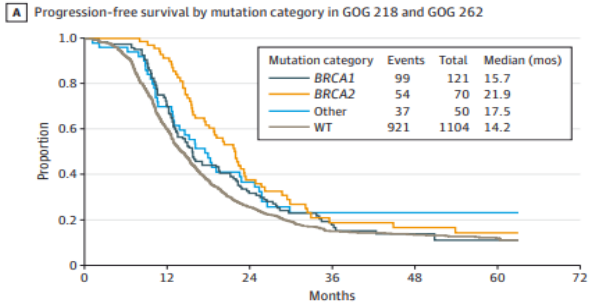
1213 EOC cases with pathogenic germline mutations in BRCA1 (n = 909) or BRCA2 (n = 304) and from 2666 noncarriers



Kaplan Meier Estimates of Cumulative Survival According to *BRCA1/2* status

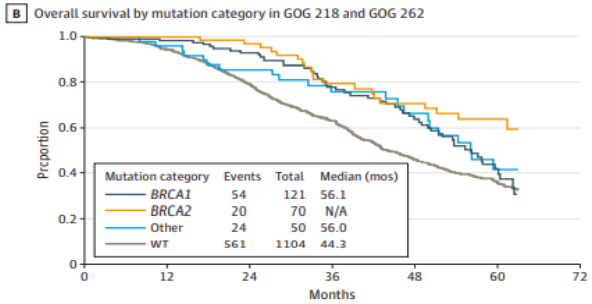
Caption: Kaplan Meier analysis was adjusted for year of diagnosis and study.

Figure 2. Survival by Mutation Category in the GOG 218 and GOG 262 Trials



No. at risk

BRCA1	121	84	36	13	10	5
BRCA2	70	63	24	9	7	5
Other	50	34	17	7	5	1
WT	1104	656	272	96	81	45



No. at risk

BRCA1	121	118	104	63	50	19
BRCA2	70	69	63	41	32	18
Other	50	47	41	28	21	9
WT	1104	1039	832	435	293	153

Rubin et al NEJM 1996

Bolton et al JAMA 2012

Norquist BM et al JAMA Oncol 2015

Estimerad kumulativ ovarialcancerrisk hos *BRCA1* och *BRCA2* mutationsbärare

Bröstcancerrisk (%) 80 år (95% CI)		Ovarialcancerrisk (%) 80 år (95% CI)	
BRCA1	*BRCA2*	*BRCA1*	*BRCA2*
72 (65–79)	**69** (61–77)	**44** (36-53)	**17** (11-25)

Högrisk för kontralateral bröstcancer
Övrig cancerrisk (*BRCA2*): manlig bröstcancer, prostata-, pancreascancer

Kuchenbaecker et al., *JAMA*. 2017;317(23):2402-2416

Kuchenbaecker et al., *JAMA*. 2017;317(23):2402-2416

Salpingooforektomi och incidens av ovarialcancer samt dödlighet hos *BRCA*- mutationsbärare

- 5783 kvinnor med *BRCA1/2* mutationer följdes prospektivt (5,6 år)
  - Risk för ovarialcancer hos kvinnor med intakta ovarier:

Ålder	*BRCA1*	*BRCA2*
30-39	5.0	0
40-49	10.9	0.9
50-59	16.8	5.9
60-69	9.2	6.3
70-74	6.1	2.8
n	**2881**	**779**

  - Profylaktisk salpingo-ooforektomi associades med:
    - 77% relativ riskreduktion av ”all-cause mortality” (*BRCA1*/ *BRCA2*)
    - 80% riskreduktion för ovarialcancer

Finch et al., *J Clin Oncol.* 2014 May 20;32(15):1547-53

Bara salpingekomi?

- All pelvin höggradig serös cancer har sitt ursprung i tuban
  - Skulle tidig salpingektomi följt av oforektomi senare i livet vara en möjlighet för *BRCA*-mutationsbärare?
  - *BRCA1/2* mutationsbärare har fortfarande en hög risk att utveckla ovarialcancer (i själva ovariet)
    - salpingektomi reducerar inte risken att drabbas av bröstcancer hos premenopausala kvinnor
  - Inga nationella (vårdprogrammet) eller internationella riktlinjer så som NCCN el ESMO/ESGO guidelines stöder detta tillvägagångsätt ännu, studier pågår dock

NCCN guidelines: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021
Äggstockscancer med epitelial histologi Nationellt vårdprogram 2020-06-01 Version: 3.1

United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study(UKFOCSS)

- 4338 patienter
- Screeningtid 4,8 år(median)
- ROCA och TVS var 4:e månad
- 19 cancer upptäcktes
- 149 falskt positiva
- Författaren föreslår denna uppföljning för patienter som inte vill genomgå profylaktisk kirurgi….

Rosenthal et al JCO 2017

Nuvarande riktlinjer för omhändertagande av *BRCA*-mutationsbärare

- Profylaktisk salpingooforektomi bör erbjudas när familjebildning är klar:
  - *BRCA1*: från 35 års ålder
  - *BRCA2*: från 40-45 års ålder
  - HRT fram till menopausålder rekommenderas
- Om kvinnan inte vill opereras
  - Regelbunden gynekologkontakt för diskussion och stöd
  - Screening med TVUS och CA-125 rekommenderas ej

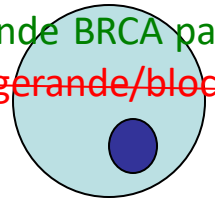
NCCN guidelines:Genetic/Familial High-RiskAssessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021
FIGO guidelines: Mutch et al., *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Mar;124(3):189-92
Äggstockscancer med epitelial histologi Nationellt vårdprogram 2020-06-01 Version: 3.1

Knyta ihop säcken

Varför detta prat om BRCA och ovarialcancer…

Normal cell
BRCA-proficient

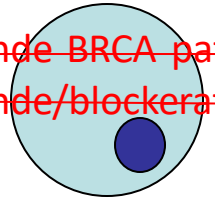
Fungerande BRCA pathway
~~Icke fungerande/blockerat PARP-pathway~~



Överlevnad

Cancer cell
(BRCA deficient)

~~Icke fungerande BRCA pathway~~
~~Icke fungerande/blockerat PARP-pathway~~



Död

Polyadiposribospolymeras (PARP)

- PARP är ett enzym (katalytiskt protein) som är involverat i reparationen av skadat DNA och behövs för att celler skall kunna dela- och föröka sig

- För normala celler → PARP-aktivitet behövs för friska vävnader
- För cancerceller → PARP aktivitet bör blockeras för att förhindra tumörtillväxt

- PARP-hämmare, **förhindrar cancerceller från att reparera sig och kan i slutändan orsaka att cancerceller dör**

PARPhämmarens funktion

DNA SSB händer hela tiden i cellerna och PARP-enzymet hittar och reparerar dem

Olaparib

SSB ökar av bl.a dacarbazine, temozolomide and topotecan

Mekanism 2: potensiering

Under replikationsprocessen blir oreparerade SSB konverterade till DSB

Replikerande celler

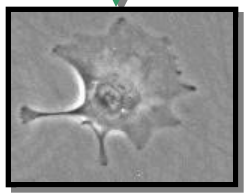
DSB ökar av platinum

Normal cell

Cancercell

Reparation via Homolog Recombination

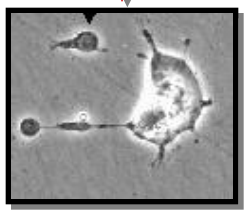
Överlever



Mekanism 1:

Specifikt riktad mot tumörceller

Homolog Recombination Defekt (ex celler med BRCA-mutation)



Celldöd

Modifierat från S Kaye Valencia 2015

Vad är homolog rekombination ?

Typ av rekombination där nukleotidsekvenser byts ut mellan två identiska DNA strängar

Ett sätt för cellen att reparera potentiellt farliga dubbelssträngsbrott

Görs detta i minskad frekvens dvs om **Homolog Rekombination Defekt (HRD)** föreligger skadas cellen och risken för cancerutveckling ökar

Föreligger HRD ges en möjlighet att behandla cancer genom målstyrd behandling som utnyttjar denna svaghet hos cancercellen

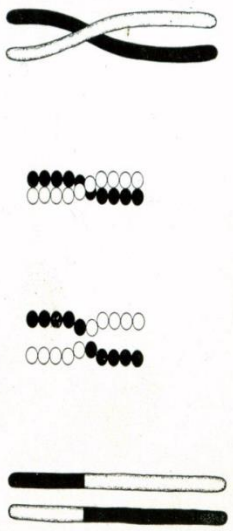


Fig. 64. Scheme to illustrate a method of crossing over of the chromosomes.

Morgan T. 1916 , Critique of the theory of evolution

DNA-reparation och höggradig (serös) ovarialcancer

- Homologous recombination repair (HR)
- Base excision repair (BER)
- Nucleotide excision repair (NER)
- Mismatch repair (MMR)
- Non-Homologous End Joining (NHEJ)
- Translesion DNA Synthesis (TLS)

- HR påverkad i ca 50 % av all höggradig serös ovarialcancer
- HRD mycket mer än *BRCA*-mutationer

- BRCA1 germline (9%)
- BRCA1 somatic (4%)
- BRCA2 germline (6%)
- BRCA2 somatic (3%)
- BRCA methylation (10%)
- PTEN loss (6%)
- Other HR-mutations (11%)

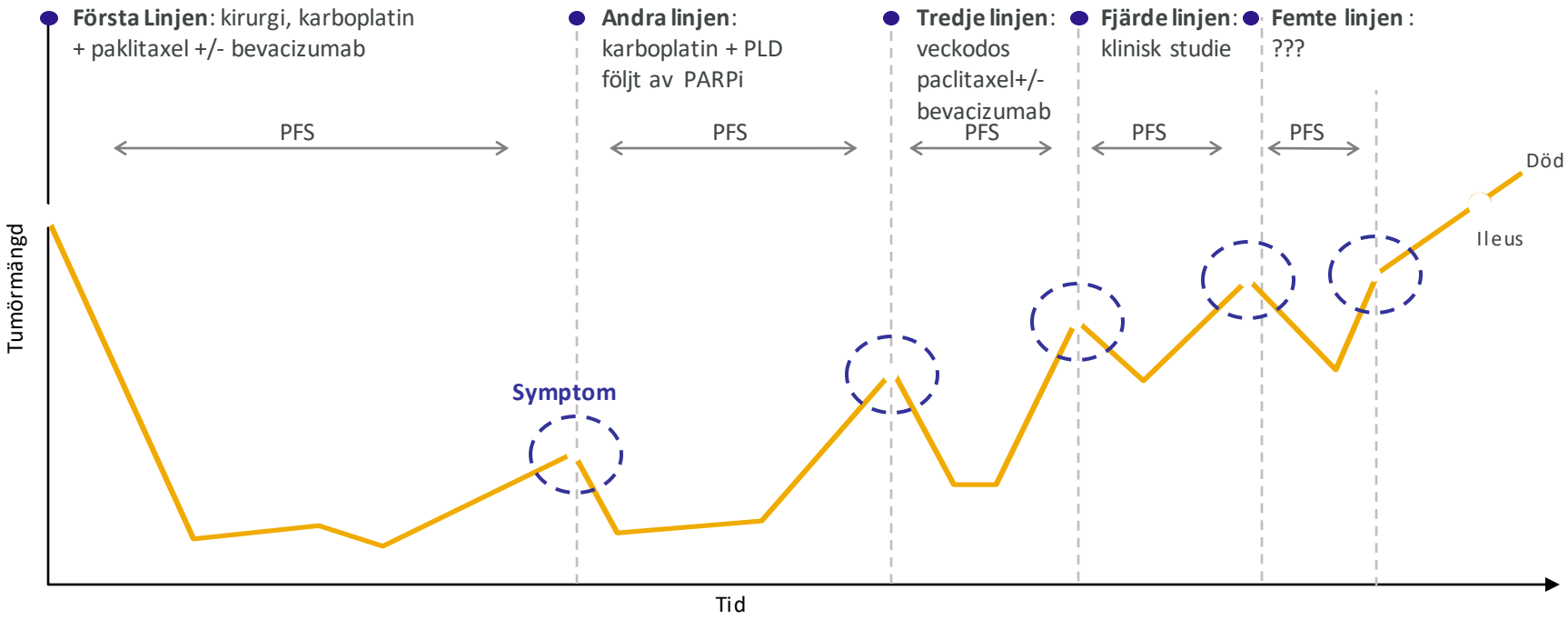
} HR-defekta

- CCNE1 amplification (18%)
- Other non-HR mutations (30%)

} HR-intakta

Adapted from Bowtell *et al.*, Nature Reviews Cancer 2015

Avancerad Ovarialcancer förlopp



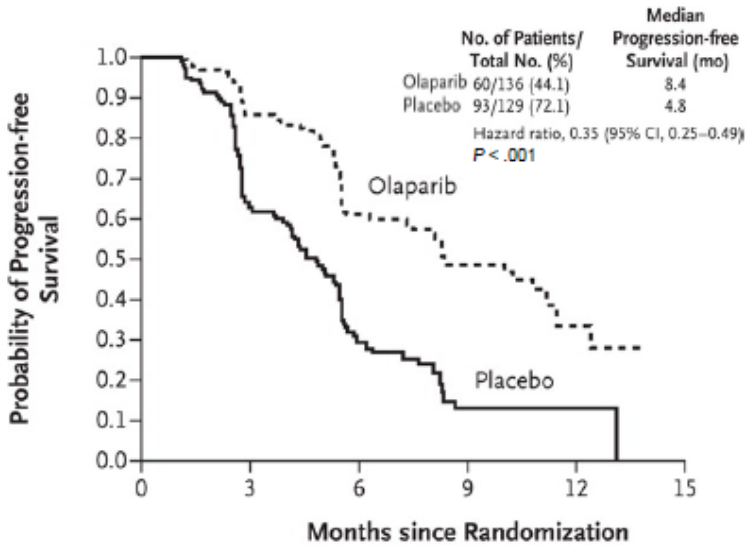
PARPi=PARP inhibitor; PFS=progression-free survival; PLD=pegylerat liposomalt doxorubicin.

Ledermann JA et al. *Ann Oncol*. 2013;24(Suppl 6):vi24-vi32.

Underhållsbehandling i recidivsituation

Study 19 olaparib

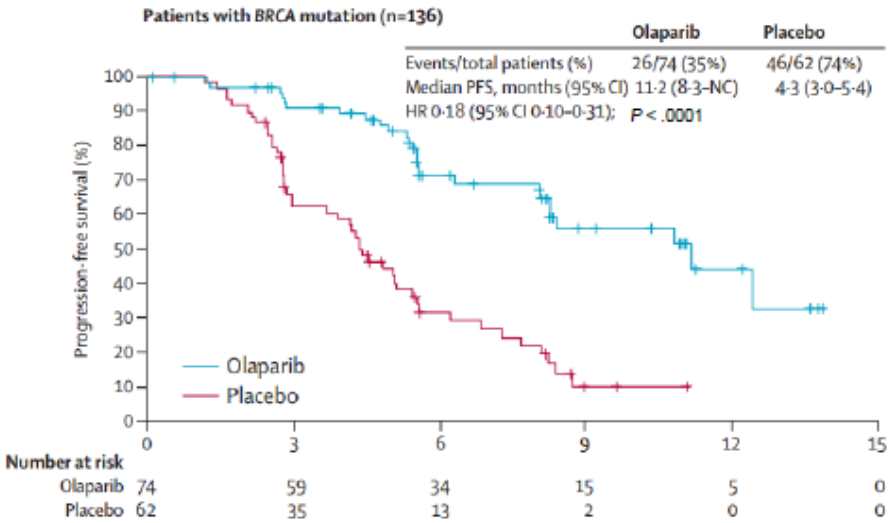
Whole Population With HGSOC



No. at Risk						
Olaparib	136	104	51	23	6	0
Placebo	129	72	23	7	1	0

Ledermann J, et al. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-1392.

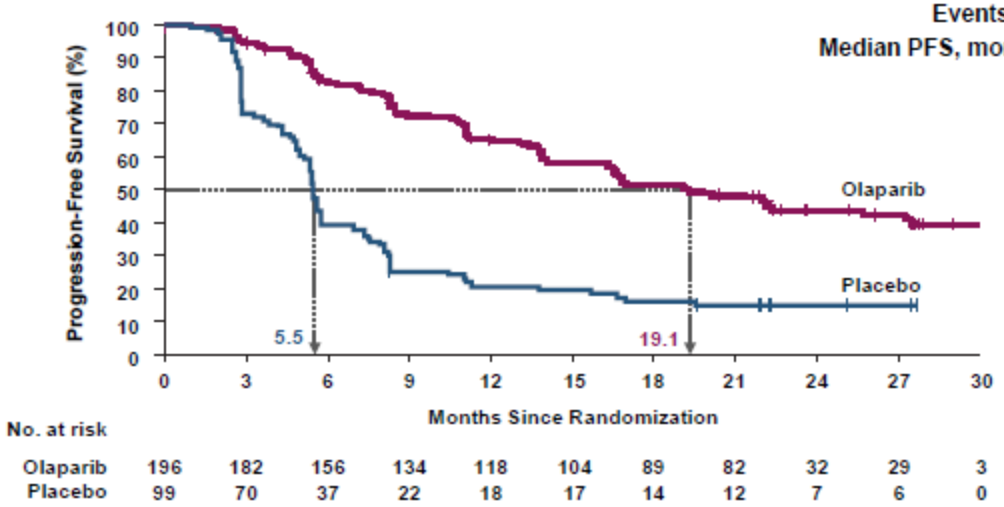
Subpopulation With *BRCA* Mutation



Ledermann J, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-861.

Underhållsbehandling i recidivsituation

SOLO2 olaparib



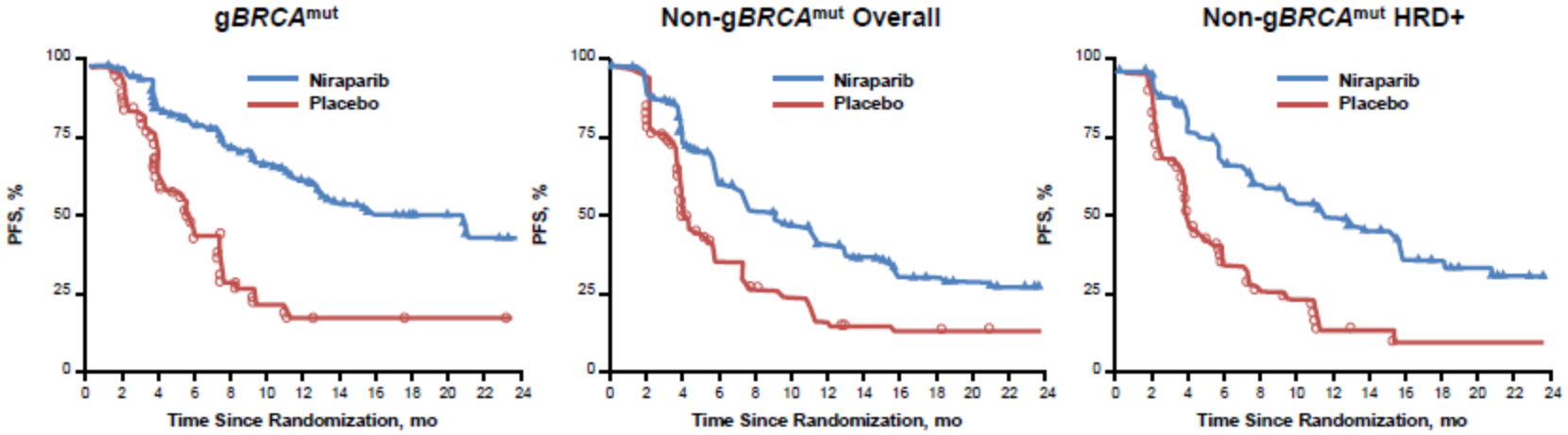
	Olaparib (n = 196)	Placebo (n = 99)
Events (%)	107 (54.6)	80 (80.8)
Median PFS, months	19.1	5.5
HR 0.30		
95% CI 0.22 to 0.41 *P*<.0001		

Median follow-up was 22.1 months in the olaparib group and 22.2 months for placebo

Pujade-Lauraine E, et al. Presented at: The 48th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology; March 12-15, 2017: National Harbor, Maryland, United States. Late Breaking Abstract 2.

Underhållsbehandling i recidivsituation

NOVA niraparib

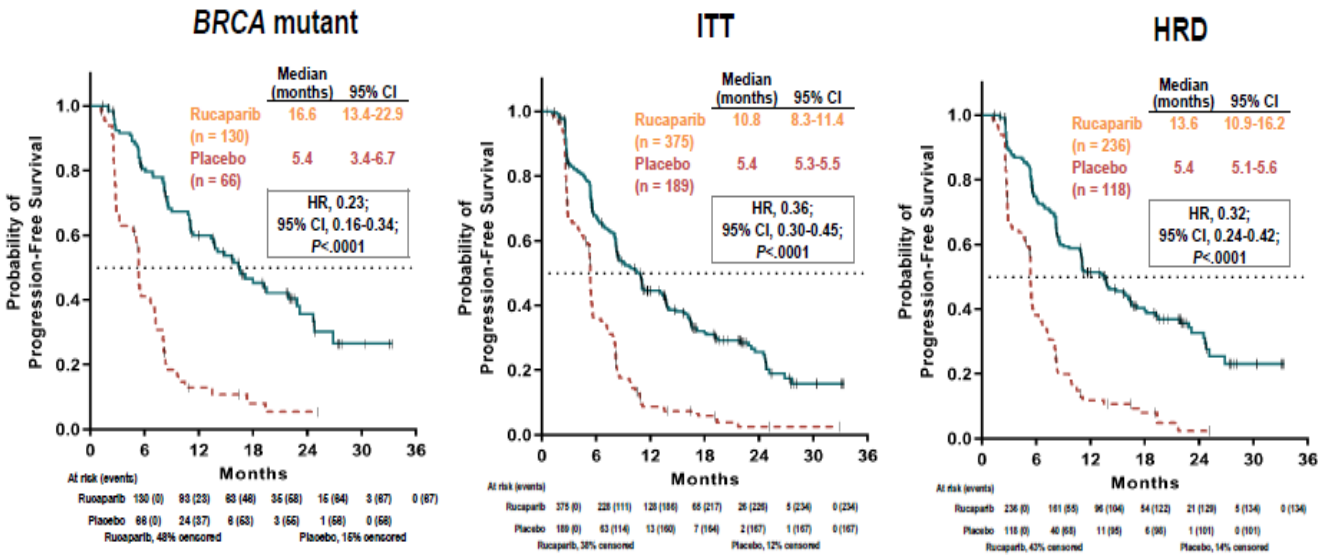


gBRCAmut	Non-gBRCAmut Overall	Non-gBRCAmut HRD+
HR 0.27, *P*<.0001	HR 0.45, *P*<.0001	HR 0.38, *P*<.0001
Median PFS, months	Median PFS, months	Median PFS, months
Niraparib: 21.0	Niraparib: 9.3	Niraparib: 12.9
Placebo: 5.5	Placebo: 3.9	Placebo: 3.8

Mirza MR, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2154-2164.

Underhållsbehandling i recidivsituation

ARIEL3 rucaparib



Visit cutoff date: 15 April 2017

Coleman RL, et al. *Lancet*. 2017 Sept 12. [Epub ahead of print]

Konsoliderande behandling i första linjen SOLO1

VIRTUAL 2020 ESMO congress

The SOLO1 trial[1]

5-year survival for newly diagnosed advanced ovarian cancer is 30-50% and patients are at
treatment goals in this setting include delay of recurrence and, for some patients, increa

- Newly diagnosed, FIGO stage III–IV, high-grade serous or endometrioid ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer
- BRCAm
- ECOG performance status 0–1
- Cytoreductive surgery*
- In clinical complete response or partial response after platinum-based chemotherapy

Olaparib 300 mg bid (N=260)

For up to **2 years** or until disease progression

Placebo (N=131)

Primary endpoint[1]

- PFS (investigator-assessed)

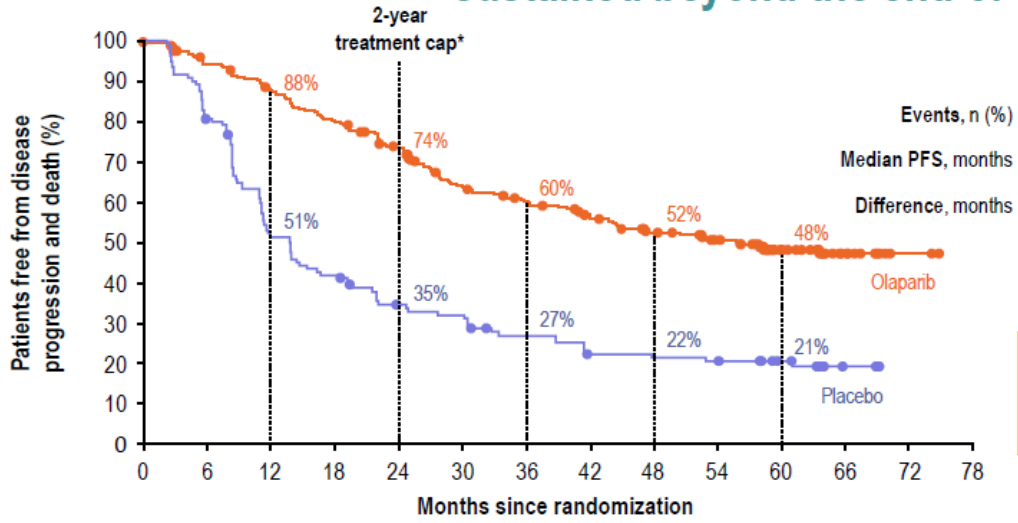
Secondary endpoints included:

- PFS2
- TSST
- Safety

*Upfront or interval attempt at optimal cytoreductive surgery for stage III disease and either biopsy and/or upfront or interv
BRCAm, deleterious or suspected deleterious germline or somatic mutation on *BRCA1* and/or *BRCA2*; E
FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; PFS, progression-free survival; PFS2, time to second progression or death; TSST
1. Moore *et al. N Engl J Med* 2018;379:2495–505; 2. Tewari *et al. J Clin Oncol* 2019;37:2317–28; 3. Le

VIRTUAL 2020 ESMO congress

PFS benefit of maintenance olaparib was sustained beyond the end of treatment



	Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
Events, n (%)	118 (45)	100 (76)
Median PFS, months	56.0	13.8
Difference, months	42.2	
HR 0.33 (95% CI 0.25–0.43)		

Median treatment duration:
Olaparib, 24.6 months
Placebo†, 13.9 months

No. at risk														
Olaparib	260	229	212	194	173	140	129	115	101	91	58	30	2	0
Placebo	131	103	65	53	41	38	30	24	23	22	16	3	0	

*13 patients, all in the olaparib arm, continued study treatment past 2 years; †n=130 (safety analysis set)
Investigator-assessed by modified RECIST v1.1. DCO: 5 March 2020

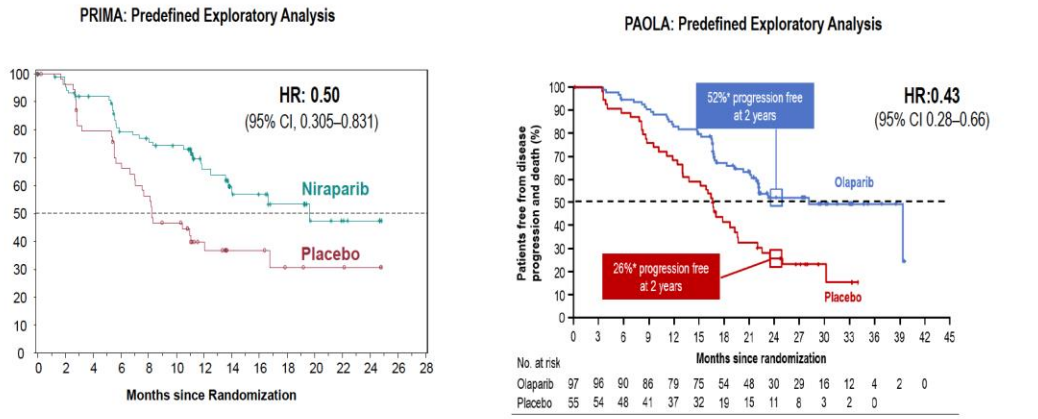
Konsoliderande behandling i första linjen PRIMA och PAOLA

PRIMA Trial Design

- PRIMA is a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of niraparib

Study design

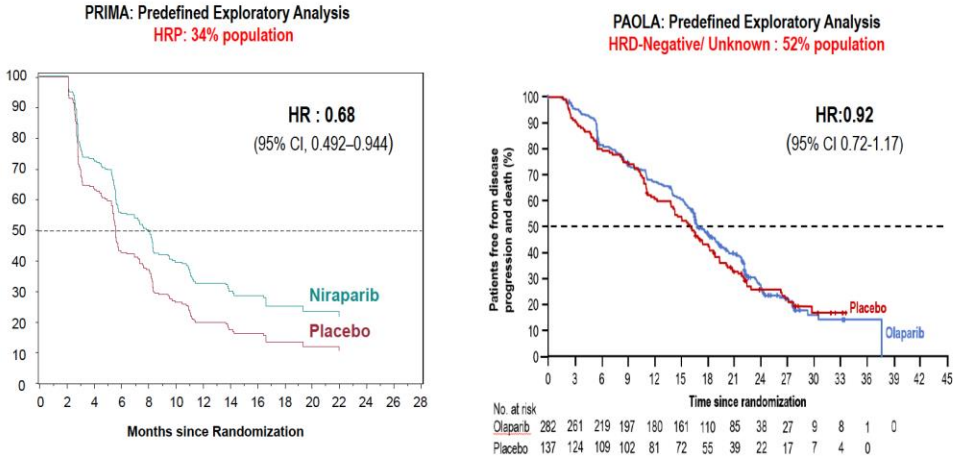
PFS in Biomarker Subgroups: HRD BRCAwt



*based on Kaplan-Meier estimates

HRD-positive is an HRD score ≥42

PFS in Biomarker Subgroups: HRP(HRDneg)



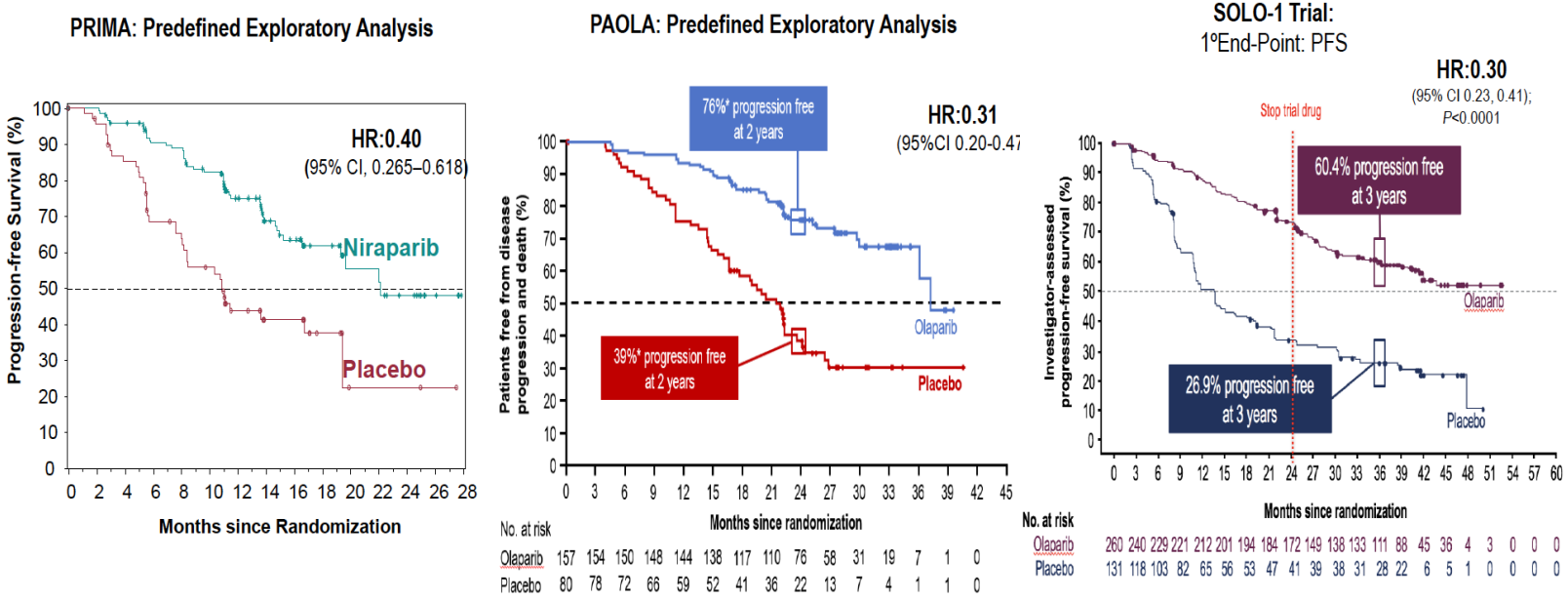
HRP, Homologous recombination proficiency; HRD neg, Homologous recombination negative

PFS in Biomarker Subgroups: HRD BRCA mut

Högrisk patienter
Niraparib eller placebo efter avslutad cytostatika

Låg- och högriskpatienter
Bevacizumab + olaparib

Patienter med *BRCA*-mutation
Låg- och högrisk patienter
Olaparib eller placebo



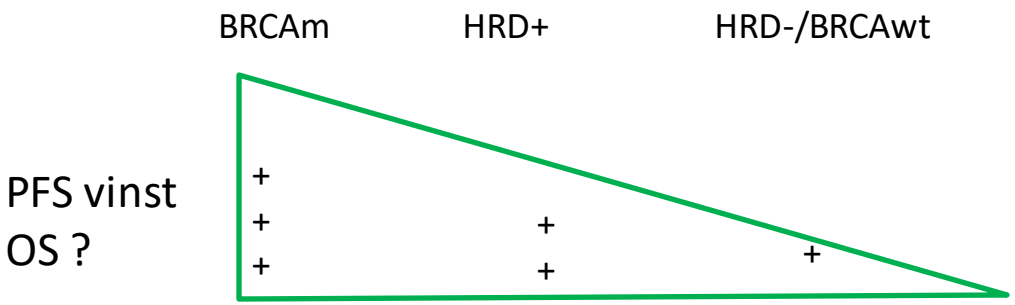
BARCELONA 2019 ESMO congress

*based on Kaplan-Meier estimates

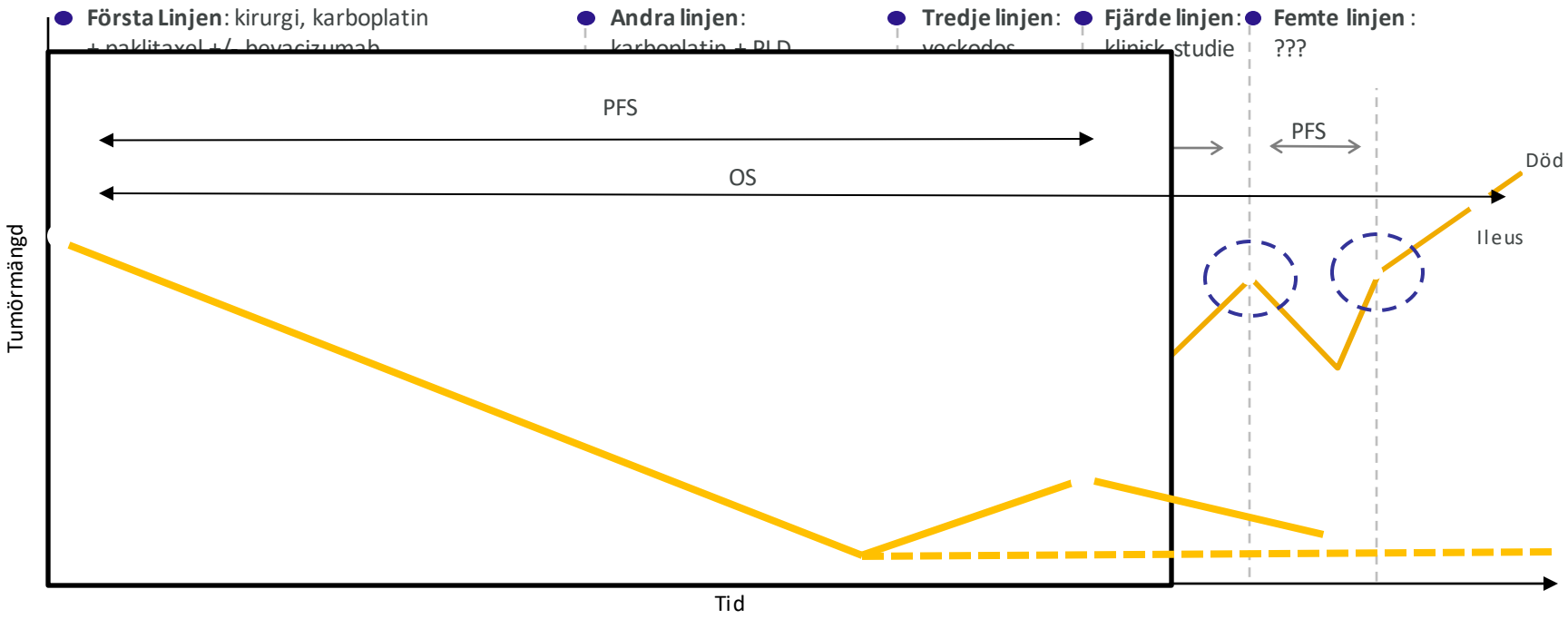
Moore K. et al. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505

Så för att sammanfatta….

Alla patienter med platinumkänsliga höggradiga tumörer har effekt av underhållbehandling med PARPi
…….till och med de patienter med tumörer som saknar BRCA mutationer och är HR stabila



Avancerad ovarialcancer förlopp 2.0



PARPi=PARP inhibitor; PFS=progression-free survival; PLD=pegylerat liposomalt doxorubicin.
L

Ledermann JA et al. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl 6):vi24-vi32
Susanne Malander.

Skall vi sluta screena för BRCA- mutationer?

NEJ

- Vanligaste mutationerna vid ärftlig bröst- ovarialcancer, med en mutationsfrekvenspå15-20% (HGSOC) ger möjlighet till riskreducerande strategier avseende bröstcancer samt ger möjlighet att testa berörda släktingar och på det viset rädda liv (och spara pengar åt vården)

- Till Hjälp för att selektera patienter till behandling med PARP-hämmare efter första linjens behandling
när det inte finns någon information om platinumkänslighet

Tack