



MODALITÀ DI ACCESSO AL TEST GENETICO NELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE EPITELIALE MALIGNO DELL'OVAIO (TMEO)

Revisione a cura di: Barbara Pasini, Annamaria Ferrero, Marinella Mistrangelo,
Giorgio Valabrega, Paolo Zola

Torino, Febbraio 2019

Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori Ginecologici

Partecipanti:

Vincenzina Amodei, Alberto Arnulfo, Maggiorino Barbero, Giovanna Paola Bellotti, Paola Bergnolo, Carlo Bocci, Maurizio Brusati, Marco Camanni, Saverio Danese, Alberto Daniele, Elena Delmastro, Elena Maria Del Piano, Elvira De Marino, Marinella Destefanis, Gianna Di Costanzo, Vincenzo Distratis, Antonio Durando, Annamaria Ferrero, Luca Fuso, Davide Gallina, Nicola Ghione, Paola Francesca Giunta, Lucia Grassi, Gianluca Gregori, Sergio Gribaudo, Katsaros Dionyssios, Lilliana Iskra, Giuliana Leonardi, Davide Marengo, Francesco Marocco, Guido Menato, Azzurra Ottone, Elisa Peano, Massimo Petracchini, Paola Piantanida, Elisa Piovano, Maria Antonia Polimenti, Josephine Prestipino, Stefano Prigione, Andrea Puppo, Marisa Ribotta, Roberta Rigoni, Andrea Scoletta, Alessandro Vigone, Elsa Viora, Laura Zavallone, Carla Angela Zavattero, Paolo Zola

INTRODUZIONE

La neoplasia ovarica ha un'incidenza annuale nella Regione Piemonte di circa 400 nuovi casi di cui il 75% viene diagnosticato in stadio avanzato (III e IV) con una conseguente probabilità di ricaduta entro 12-18 mesi di circa il 50-60%.

La distribuzione dei tipi istologici vede prevalere il sieroso per circa il 50% seguito dall'endometrioide 20% e da una miscellanea di altri istotipi con una frequenza inferiore al 10%.

La letteratura disponibile fa inoltre rilevare come una quota stimata tra il 5 e il 14% delle pazienti affette da neoplasia ovarica sia portatrice di una mutazione genetica dei geni BRCA 1 e 2 che conferisce a queste neoplasie un comportamento clinico diverso da quelle insorte in pazienti non BRCA mutate sia in termini di evoluzione di malattia che di risposta alle terapie effettuate.

Vi è poi una percentuale stimata intorno al 7% di pazienti affette da TMOE che presentano una mutazione in geni diversi da BRCA1-BRCA2 (es. BRIP1, RAD51C, RAD51D, PALB2, geni responsabili della sindrome di Lynch MSH2, MLH1, MSH6) il cui significato prognostico correlato sia all'insorgenza sia all'evoluzione della una neoplasia ovarica non è ancora chiaro ma che potrebbero rivestire un certo interesse in futuro.

Se si considera il gruppo di pazienti affette da una neoplasia di tipo sieroso ad alto grado di differenziazione (G3) cosiddetto "sieroso di alto grado " o di tipo endometrioide sempre di alto grado (G3) la percentuale di pazienti con BRCA mutato supera il 20%.

Recenti dati di letteratura riportano i risultati relativi ad alcuni trials di fase 3 randomizzati che mettono in evidenza il ruolo protettivo di farmaci definiti PARP inibitore somministrato dopo il trattamento chemioterapico convenzionale in caso di recidiva in pazienti affette da tumore ovarico di tipo sieroso ed endometrioide di alto grado sia in presenza di mutazioni dei geni BRCA che in loro assenza.

Accanto al ruolo protettivo dei PARP inibitori nelle pazienti trattate in II linea, siano esse portatrici o meno di mutazioni BRCA1-BRCA2, è stato pubblicato uno studio di Fase 3 che mette in evidenza il ruolo di protezione di questa molecola anche in prima linea limitatamente alle pazienti portatrici di mutazione BRCA.

La mutazione era stata definita su sangue periferico (mutazione “germinale”) nella maggioranza delle pazienti o su tessuto paraffinato (mutazione “somata”) in un subset di pazienti di cui si disponeva del materiale neoplastico prelevato al momento del trattamento iniziale.

Da questa osservazione deriva il fatto che la determinazione della presenza o meno della mutazione dei geni BRCA1-BRCA2 non riveste più solo un valore predittivo di rischio per lo sviluppo di neoplasie ovariche e mammarie nella donna affetta e nei sui parenti stretti, ma diventa uno strumento per definire quali pazienti rendere eleggibili ad un determinato trattamento.

In altre parole, i trials in questione mettono in evidenza il fatto che, se una paziente affetta da neoplasia ovarica di tipo sieroso o endometrioidale ad alta malignità (G3) risulta essere portatrice di una mutazione BRCA1-2, l'uso di un farmaco con le caratteristiche di PARP inibitore migliora in modo significativo il periodo libero da malattia anche se l'impatto sulla sopravvivenza globale è ancora da definire, mentre se la paziente non ha mutazioni BRCA1-2 l'effetto è inferiore anche se non trascurabile, almeno con una molecola in uso (Niraparib).

È opinione comune che la malattia ovarica abbia una bassa probabilità di guarigione definitiva nei casi avanzati ma un'alta probabilità di ottenere una cronicizzazione a lungo termine.

Un altro punto rilevante è l'eterogeneità della malattia neoplastica ovarica messa in evidenza non solo dai diversi tipi istologici rilevati e classificati ma anche e soprattutto da profonde differenze ultra-strutturali che in un certo modo definiscono la carta di identità delle diverse neoplasie. Questa osservazione ha indotto la ricerca e lo sviluppo di molecole la cui attività sia il più possibile mirata e selettiva.

A fronte di questi dati sia l'EMA (Agenzia europea del farmaco) che l'AIFA (Agenzia italiana del farmaco) ha riconosciuto che le molecole in questione denominate Olaparib e Niraparib possano essere utilizzate nelle pazienti affette da TMO con le seguenti limitazioni:

1. Niraparib può essere impiegata in pazienti già trattate con regimi contenenti Platino che presentino una Risposta clinica (RC PR) indipendentemente dallo stato mutazionale entro 12 settimane dalla fine del trattamento di II linea.
2. Olaparib può essere impiegata in pazienti BRCA1-2 mutate in risposta clinica (RC PR) dopo un trattamento contenente Platino entro 8 settimane dalla fine della terapia di II linea.

3. Olaparib è in via di valutazione da parte di AIFA per il suo impiego in prima linea dopo sei cicli di chemioterapia nelle pazienti con mutazione BRCA1-2

Per queste ragioni si rende necessario aggiornare nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta il percorso in precedenza definito che tenga conto dei dati emersi dalla letteratura e delle conseguenti necessità di avere i dati relativi alla caratterizzazione genetica delle pazienti affette da TMEO fin dall'inizio del percorso terapeutico al fine di individuare la miglior strategia terapeutica disegnata sulla base delle caratteristiche specifiche per ogni paziente.

CLASSIFICAZIONE DELLE PAZIENTI

Le pazienti affette da neoplasie ovariche agli stadi iniziali (stadio I, II A) sono sottoposte a chirurgia di prima istanza seguita da chemioterapia adiuvante senza evidenza clinica di malattia al momento dell'esecuzione del trattamento medico.

La percentuale di recidiva è stimata intorno al 10-15% e varia a seconda del tipo istologico avendo come tempo mediano di comparsa di 18 mesi. Queste pazienti rappresentano il 25% circa delle casistiche.

Le pazienti affette da neoplasie ovariche agli stadi definiti avanzati (> IIa) rappresentano il restante 75% circa e sono trattate secondo un programma che prevede in genere l'integrazione tra chirurgia e chemioterapia con sequenze diverse condizionate dal quadro clinico patologico.

La chemioterapia di riferimento è lo schema che prevede carboplatino e taxolo somministrato per sei cicli associato ,eventualmente al bevacizumab negli stadi avanzati. Questo viene è definito "Trattamento di I linea".

Le pazienti vengono classificate sulla base della risposta al trattamento di I linea in *platino-refrattarie* se sviluppano una progressione di malattia in corso di trattamento, *platino-resistenti* se hanno una recidiva entro i primi sei mesi dalla fine della chemioterapia, *platino sensibili* se sviluppano una recidiva oltre i sei mesi dall'ultimo trattamento con platino o analoghi.

Recentemente è stata definita un'ulteriore classe di pazienti le cosiddette pazienti *parzialmente platino-sensibili* che hanno una recidiva tra sei e dodici mesi dalla fine della terapia con platino o derivanti.

Questa suddivisione non ha mero valore classificativo, ma ha un impatto rilevante sulla decisione terapeutica.

In genere in caso di pazienti refrattarie o resistenti al platino il trattamento prevede l'uso di mono-chemioterapia.

In caso di pazienti platino-sensibili si prevede il ritrattamento con un regime contenete platino integrata o meno con la chirurgia. Questo viene definito "Trattamento di II linea."

La probabilità di recidiva si stima intorno al 50/60 % con un tempo mediano di comparsa intorno ai 12 mesi.

INDICAZIONI CLINICHE ALLA RICERCA DELLE MUTAZIONI BRCA1-2

Sulla base dei dati relativi ai trials pubblicati negli ultimi 18 mesi e alla luce delle conclusioni della Consensus Conference tenutasi a Milano nell'aprile 2018 si sta delineando una linea di tendenza che porta a prevedere la ricerca delle mutazioni BRCA1-2 in tutte le donne affette da neoplasia epiteliale maligna dell'ovaio con l'eccezione dei Tumori a Bassa Malignità (TBM) e degli istotipi mucinosi.

È controversa l'indicazione nelle lesioni a cellule chiare mentre potrebbe avere un'indicazione negli istotipi misti (carcinosarcomi con componente sierosa di alto grado).

Il test deve essere previsto quando disponibile l'esame istologico della lesione, fatto questo che deve essere considerato irrinunciabile per evitare errori diagnostici.

Dal momento che è prevedibile un impiego dei PARP inibitori fin dalla prima linea con conseguente condizionamento del disegno terapeutico (es. utilizzo o meno di anti-VEGF) il risultato deve essere garantito entro 4/6 settimane dal prelievo.

Sulla base delle indicazioni della letteratura si possono giovare di un trattamento di mantenimento con farmaci PARP inibitori due gruppi di pazienti:

- pazienti con mutazione di BRCA1-2 dopo un trattamento di I linea contenente platino
- pazienti platino-sensibili (con o senza mutazione di BRCA1-2) che abbiano avuto una recidiva dopo una prima linea contenente platino, sottoposte a una II linea contenente platino.

Tenuto conto di queste osservazioni il test genetico dovrebbe essere effettuato prospetticamente nelle pazienti affette da neoplasia annessiale di alto grado (ovaio, tuba, peritoneo) indipendentemente dallo stadio al momento della prima chirurgia, pur considerando le limitazioni elencate sopra.

Il test è eseguito su sangue venoso periferico (test “germinale”) mentre la procedura per l’esecuzione del test su tessuto neoplastico (test “somatico”) è in via di definizione e sarà oggetto di un documento apposito non appena concordato nell’ambito dei laboratori afferenti alla Rete Oncologica.

STRUTTURAZIONE DEL PERCORSO PER ACCESSO AL TEST GENETICO

Sulla base del fatto che il Centro di Riferimento per l’esecuzione del test è la SC Genetica Medica U dell’AOU Città della Salute e della Scienza si definisce il seguente percorso articolato come segue:

1. Offerta del test genetico al momento della diagnosi istologica della patologia maligna annessiale (qualora il quadro clinico/radiologico/intraoperatorio sia già altamente suggestivo è possibile richiedere il test anche prima di ricevere il referto istologico definitivo purché la paziente sia ambulatoriale e l’EI venga comunque trasmesso alla SC Genetica Medica U appena disponibile)
2. Acquisizione del consenso informato al test da parte di chi imposta il trattamento di prima istanza (Ginecologo Oncologo, Oncologo Medico nell’ambito del GIC di competenza)

3. Invio del campione di sangue periferico (2 provette da 4 ml in plastica con EDTA) al PARC
 - Punto Accettazione Raccolta Campioni annesso al Centro Prelievi OIRM-Sant'Anna - corredato della documentazione richiesta
 - DEMA/impegnativa/richiesta ospedaliera come indicato sul modulo richiesta analisi geni BRCA1-2 (*estrazione DNA + conservazione: 91.36.5 x 1 + 91361.0 x 1* [**profilo 0270** per il LIS - **DEMA-TrakCare: SG-Estraz DNA-Cons AMMIN**], *analisi completa geni BRCA1-BRCA2: 91.30.3 x 16* [**profilo 0602** per il LIS - **DEMA-TrakCare: SG-Analisi geni BRCA1-BRCA2**]
 - modulo richiesta analisi geni BRCA1-2 compilato in tutte le sue parti (è un PDF compilabile dove ciascun Medico può pre-impostare i propri dati relativi al Medico richiedente e salvarli)
 - consenso, esame istologico/relazione clinica, questionario per la raccolta della familiarità oncologica

* **ATTENZIONE:** qualora la paziente appartenga ad un nucleo familiare nel quale è già nota la mutazione di BRCA1/2 (si deve disporre del relativo referto e allegarlo alla richiesta): prescrivere con la stessa modulistica NON l'analisi completa dei due geni bensì la ricerca di mutazione puntiforme nota in famiglia di BRCA1 o BRCA2 (*estrazione DNA + conservazione: 91.36.5 x 1 + 91361.0 x 1* [**profilo 0270** per il LIS - **DEMA-TrakCare: SG-Estraz DNA-Cons AMMIN**], *ricerca mutazione nota gene BRCA1/2: 91.30.3 x 1 + 91.38.6 x 1* [**profilo 0628** per il LIS - **DEMA-TrakCare: SG-Mutazione nota BRCA1-2**]) in tal caso il soggetto è identificato come “*familiare*” anziché come “*probando*” (le delezioni/duplicazioni parziali dei geni BRCA sono estremamente rare ma qualora la mutazione nota in famiglia fosse di questo tipo, sul modulo richiesta analisi è prevista anche questa possibilità con le relative istruzioni)
4. Restituzione del referto entro 4/6 settimane dal prelievo ed eventuale programmazione della consulenza post-test.
5. Per le pazienti in follow-up o eventuali urgenze si rende necessario un contatto diretto con la SC Genetica Medica U per valutare caso per caso tempi e fattibilità (tel. 011-6334479 / fax. 011-6335181).



STIMA DEL FABBISOGNO

Considerato il dato globale della letteratura e le conseguenti indicazioni per la determinazione delle mutazioni genetiche nelle pazienti affette da neoplasie annessiali, considerata un'incidenza di circa 400 nuovi casi/anno nelle Regioni Piemonte e Valle d'Aosta cui si rivolge la Rete Oncologica, il fabbisogno stimato è di circa 320 casi eleggibili per il test genetico /anno.

A questi vanno aggiunti i casi prevalenti non ancora testati in passato e che potrebbero giovare di una terapia con PARP inibitori, pur considerando l'eleggibilità anche a trattamenti non condizionati dalla mutazione.

In prospettiva si rende necessario prevedere di dover far fronte a circa 400/500 nuove determinazioni/anno con una refertazione entro 4/6 settimane per far fronte alle necessità che i nuovi orizzonti terapeutici aprono per le pazienti affette da TMEO.