

Introduzione

La neoplasia ovarica ha un'incidenza annuale, nella Regione Piemonte, di circa 350 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 da una miscellanea degli altri istotipi (endometrioide, mucinoso, cellule chiare ecc.) ciascuno 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 *BRCA1* e *BRCA2* che conferisce a queste neoplasie un comportamento clinico differente da quelle insorte in pazienti senza mutazioni dei geni *BRCA* sia in termini di evoluzione di malattia che di risposta alle terapie effettuate.

Va inoltre sottolineato il fatto che nelle pazienti affette da una neoplasia di tipo sieroso ad alto grado di sdifferenziazione (G3) cosiddetto "sieroso di alto grado" la percentuale di pazienti con mutazioni dei geni *BRCA* supera il 20%.

Recenti dati di letteratura riportano i risultati relativi ad alcuni *trials* di fase 2 randomizzati che mettono in evidenza il ruolo protettivo di un farmaco definito PARP-inibitore (*Olaparib*) somministrato dopo il trattamento chemioterapico convenzionale in caso di recidiva in pazienti definite platino-sensibili affette da tumore ovarico di tipo sieroso ad alto grado e portatrici di mutazioni dei geni *BRCA*.

La mutazione era stata identificata nel sangue v.p. (mutazione "germinale") nella maggioranza delle pazienti o su tessuto paraffinato in un subset di pazienti di cui si disponeva del materiale istologico prelevato al momento del trattamento iniziale.

Da questa osservazione deriva il fatto che la determinazione della presenza o meno di una mutazione dei geni *BRCA1* e *BRCA2* non riveste più solo un valore predittivo di rischio per lo sviluppo di neoplasie ovariche e mammarie in un determinato soggetto o in famiglia, ma diventa uno strumento per definire quali pazienti sono 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 ad alta malignità risulta essere portatrice di una mutazione dei geni *BRCA*, l'uso di un farmaco con le caratteristiche di PARP-inibitore migliora in modo significativo il periodo libero da malattia anche se con un impatto pressoché nullo sulla sopravvivenza globale, mentre se la paziente non è portatrice, l'effetto sembra decisamente inferiore se non nullo.

E' 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 differenti 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, l'EMA (Agenzia Europea del farmaco) ha riconosciuto che la molecola denominata *Olaparib* possa essere utilizzata nella terapia del tumore ovarico associato a mutazioni dei geni *BRCA* subset e questa decisione sarà recepita anche dall'AIFA entro settembre 2015: ad oggi risulta comunque che il farmaco potrebbe essere prescrivibile dall'1.07.2015, tramite le farmacie ospedaliere in attesa di definizione di prezzo da AIFA.

In questo caso l'azienda si rende disponibile a riconoscere un prezzo "promozionale" in attesa di rettificare il prezzo con l'Agenzia centrale.

Per queste ragioni si rende necessario definire nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta un percorso condiviso che tenga conto delle risorse disponibili e della necessità emergente di individuare le pazienti eleggibili al trattamento con *Olaparib* codificando i criteri di eleggibilità a questa terapia e il percorso diagnostico nel suo complesso.

Classificazione delle pazienti

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

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 dei casi.

Le pazienti affette da neoplasie ovariche in **stadi definiti avanzati** (> II A) 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 l'uso di carboplatino e taxolo somministrati per sei cicli e associati recentemente al *Bevacizumab*: questo schema viene 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
- parzialmente platino sensibili categoria introdotta di recente che identifica le pazienti che sviluppano una recidiva tra i sei e i dodici mesi dalla fine della terapia con platino o derivanti.

Questa suddivisione non ha mero valore di classificazione, 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 integrato 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 al test genetico per la ricerca di mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*

Il documento di indirizzo della Regione Piemonte sulla diagnosi dei soggetti con predisposizione genetica allo sviluppo della neoplasia della mammella e dell'ovaio (2007) ha definito i criteri di accesso alla consulenza genetica e all'analisi dei geni *BRCA1* e *BRCA2* definendo appropriato il test in presenza di una probabilità di mutazione uguale o superiore al 10% ovvero in caso di:

- neoplasia della mammella con diagnosi ≤ 35 anni
- neoplasia della mammella maschile
- neoplasia della mammella e dell'ovaio
- almeno due parenti di primo grado affette da neoplasie della mammella ≤ 50 anni, da neoplasia bilaterale della mammella, da neoplasia ovarica
- almeno tre parenti di primo grado affette da neoplasia della mammella a qualsiasi età.

Quando il test genetico è mirato alla predizione del rischio, il percorso diagnostico prevede l'offerta del test genetico nel contesto di una consulenza genetica oncologica eseguita da medici genetisti con training specifico.

Studi successivi hanno evidenziato alcuni aspetti meritevoli di considerazione:

- la probabilità di mutazione del gene *BRCA1* raggiunge il 10-20% nelle pazienti affette da neoplasie della mammella cosiddetta triplo-negativa (ER neg, PgR neg, cerb-B2 neg) suggerendo l'offerta del test genetico a tutte le pazienti con queste caratteristiche e diagnosi ≤ 50 anni a prescindere dalla familiarità (Robertson L et al. Br J Cancer. 2012;106:1234-1238)

- tutte le pazienti affette da tumore sieroso pelvico di alto grado hanno una probabilità di mutazione superiore al 10% e pertanto sono eleggibili al test genetico a prescindere dalla familiarità

- una predisposizione geneticamente determinata allo sviluppo delle neoplasie della mammella e/o dell'ovaio può essere dovuta anche a mutazioni in geni diversi da BRCA1 e BRCA2: questi comprendono geni coinvolti nel controllo del ciclo cellulare in risposta al danno al DNA (*TP53, ATM, CHEK2*) e nei processi di riparazione delle rotture del DNA mediante ricombinazione omologa o HR (*BARD1, RAP80* che codificano proteine che interagiscono con BRCA1 - *RAD50, NBN e MRE11A* che partecipano alla HR - *BRIP1, PALB2, SLX4 e FANCM* del pathway dell'Anemia di Fanconi - *RAD51C, RAD51D, RAD51B, XRCC2, XRCC3* ovvero i geni paraloghi di *RAD51*). A differenza dei geni *BRCA1-2*, gli altri 17 geni citati presentano mutazioni molto più rare e in grado di conferire rischi oncologici inferiori. Ad essi si aggiunga il gene *CDHI* codificante la molecola di adesione caderina E, le cui mutazioni predispongono allo sviluppo di neoplasie lobulari della mammella e gastriche di istotipo diffuso e il gene *PTEN* le cui mutazioni sono responsabili della sindrome di Cowden caratterizzata da un aumento del rischio di sviluppare una florida patologia mammaria benigna e neoplasie invasive della mammella

- cellule con perdita di funzione completa di *BRCA1* e *BRCA2* manifestano una spiccata letalità *in vitro* qualora, oltre al deficit del sistema di riparo del DNA mediante ricombinazione omologa venga indotto artificialmente un difetto del riparo delle rotture del DNA a singolo filamento mediato da PARP1 (*poly-ADP ribose polymerase*) (Bryant HE et al., Nature 2005;434:913-917 – Farmer H. et al., Nature 2005;434:917-921); la sessa “letalità sintetica” è stata dimostrata *in vitro* per cellule con perdita di funzione completa dei geni *ATR, ATM, CHEK1, CHEK2, RAD51, RAD54, DSS1, RPA1, NBS1, FANCD2, FANCA, FANCC* (McCabe N. et al., Cancer Res 2006;66:8109-8115) e *PTEN* (Mendes-Pereira AM et al., EMBO Mol Med 2009;1:315-322).

I dati riportati sopra suggeriscono l'opportunità di:

1) aggiornare i criteri di accesso al test genetico BRCA1-BRCA2 come segue:

- neoplasia della mammella con diagnosi ≤ 35 anni
- neoplasia della mammella triplo-negativa ≤ 50 anni
- neoplasia della mammella maschile a qualsiasi età
- neoplasia della mammella e dell'ovaio a qualsiasi età
- neoplasia sierosa pelvica di alto grado a qualsiasi età
- almeno due parenti di primo grado affette da neoplasie della mammella ≤ 50 anni, da neoplasia bilaterale della mammella, da neoplasia ovarica
- almeno tre parenti di primo grado affette da neoplasia della mammella a qualsiasi età.

2) implementare il test genetico con metodica NGS (Sequenziamento di Nuova Generazione) consentendo l'analisi contemporanea di altri geni oltre a *BRCA1* e *BRCA2* (*CHEK2, ATM, PALB2, BRIP1, TP53, RAD51C, RAD51D, BARD1, NBN, RAD50, MRE11A, PTEN* e *CDHI* ovvero i geni più frequentemente mutati nelle casistiche di pazienti affette da neoplasie della mammella e/o dell'ovaio analizzate con l'approccio analitico NGS e pannelli per geni multipli)

3) organizzare un percorso specifico per l'accesso al test genetico delle pazienti affette da tumore sieroso pelvico di alto grado che necessitano del referto per la programmazione del piano terapeutico:

- offerta del test genetico non appena accertata istologicamente la diagnosi della neoplasia
- acquisizione del consenso informato al test da parte di Medici Oncologi/Ginecologi con *training* specifico e consegna della nota informativa scritta
- richiesta della consulenza genetica oncologica pre-test nel caso in cui la paziente ne manifesti esplicita necessità
- invio del campione (2 provette da emocromo in plastica di sangue v.p. da 4 ml) + impegnativa + copia consenso informato firmato + questionario per la raccolta

dell'anamnesi familiare + referto esame istologico a SC Genetica Medica U – presidio Molinette AOU Città della Salute e della Scienza, via Santena 19 – 10126 Torino

- restituzione del referto al medico richiedente entro 3 mesi dal prelievo ed eventuale programmazione della consulenza genetica post-test
- per i casi in follow-up o le richieste urgenti del test, la Rete Oncologica può giovare nel 2015 della disponibilità manifestata dal Policlinico Gemelli di Roma di analizzare pazienti esterni nel proprio laboratorio di genetica molecolare.

Sulla base delle indicazioni della letteratura si possono giovare di un trattamento con PARP-inibitori (*Olaparib*) le pazienti platino sensibili che abbiano avuto una recidiva dopo una prima linea contenente platino (recidiva dopo 6 mesi) e il ruolo del farmaco è quello di "mantenimento" della risposta senza un impatto misurabile sulla sopravvivenza.

Non pare allo stato attuale delle conoscenze che *Olaparib* abbia un ruolo come mantenimento in prima linea pur essendoci dei *trials* in corso per testare questa ipotesi.

Al momento dell'inizio della prescrivibilità del farmaco, potranno essere eleggibili le pazienti platino sensibili con una recidiva in trattamento di seconda linea al fine di impostare un'eventuale terapia di mantenimento.

Non si può ipotizzare l'esecuzione del test genetico indiscriminato su tutte le pazienti affette da neoplasie ovariche in trattamento o seguite a follow-up nella Rete Oncologica.

Stima del fabbisogno

Sulla base dello studio osservazionale condotto in Regione Piemonte sponsorizzato dalla Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta i casi incidenti di neoplasie ovariche sono circa 350 all'anno di cui il 48% hanno un'istologia compatibile con una neoplasia di tipo sieroso di alto grado.

Assumendo che questi dati si mantengano nel tempo, si può ipotizzare la necessità di eseguire circa 160 test sui casi incidenti e circa 200 sui casi prevalenti platino sensibili che abbiano sviluppato una recidiva.

Dopo il primo anno, si può ipotizzare che il fabbisogno si stabilizzi intorno a 250 casi/anno tenuto conto della relativa stabilità dell'incidenza e della prevalenza della malattia.

Risultati dell'analisi per la ricerca di mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* in 1.269 casi indice inviati in consulenza genetica in Piemonte e Valle d'Aosta. Mutazioni deleterie dei due geni sono state identificate nel 20% dei casi (9% dei casi indice "sani", 22% dei casi indice malati di tumore, 50% dei casi indice affetti da tumore ovarico).

Fattori predittivi di mutazione dei geni *BRCA1* e *BRCA2* sono la presenza nel caso indice e/o in famiglia: della neoplasia mammaria giovanile e pre-menopausale, della neoplasia della mammella maschile e del tumore sieroso pelvico.

Fenotipo clinico	N° di affetti in famiglia	Totale casi	Totale casi mut	% casi mut	mut BRCA1	mut BRCA2
Solo neoplasie della mammella femminile e/o maschile	1 - F BrCa	115	11	10	6	5
	1 - M BrCa	21	2	10	1	1
	2	262	38	15	20	18
	3	271	28	10	7	21
	4	172	18	10	5	13
	5	73	20	27	6	14
da 6 a 11	43	8	19	0	8	
totale		957	125	13	45	80
Neoplasie della mammella (F-M) e dell'ovaio	1	27	10	37	7	3
	2	88	25	28	18	7
	3	65	27	42	20	7
	4	53	32	60	28	4
	5	24	11	46	9	2
	da 6 a 12	30	21	70	11	10
totale		287	126	44	93	33
Solo neoplasie dell'ovaio	1	6	2	33	2	0
	da 2 a 4	19	7	37	5	2
totale		25	9	36	7	2
Totale		1269	260	20	145	115

% di mutazioni se presente in famiglia:

M BrCa: 30 %
 F BrCa ≤ 35 aa: 22 %
 F BrCa ≤ 35, ≤ 50 aa: 27 %

% di mutazioni se presente in famiglia:

M BrCa: 33 %
 F BrCa ≤ 35 aa: 66 %
 F BrCa ≤ 35, ≤ 50 aa: 83 %

118 casi indice sani (9% mutati)
 1151 casi indice malati (22% mutati)
149 casi indice affette da neoplasia ovarica (50% mutati)