



Incontri
di aggiornamento
del Dipartimento
Oncologico

Responsabile Scientifico:
Dott.ssa Stefania Gori

27 aprile
17 maggio
8 giugno
2017

SEDE: Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria"
Via Don Angelo Sempredoni, 5 - 37024 Negrar (Verona)

3° INCONTRO- 8 giugno 2017
Percorso della paziente/donna sana ad alto
rischio di mutazione BRCA

**CARCINOMA OVARICO:
Raccomandazioni AIOM-SIGU-SIBIOTEC-SIAPEC**

Stefania Gori

Presidente eletto AIOM

U.O.C. Oncologia Medica

*Ospedale "Sacro Cuore-Don Calabria" Negrar- VR
Presidio Ospedaliero Accreditato- Regione Veneto*



Associazione Italiana
Oncologia Medica

Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico

A cura del Gruppo di Lavoro AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP

*Maria Angela Bella, Ettore Capoluongo, Paola Carrera, Claudio Clemente,
Nicoletta Colombo, Laura Cortesi, Gaetano De Rosa, Maurizio Genuardi,
Stefania Gori, Valentina Guarneri, Antonio Marchetti, Paolo Marchetti,
Nicola Normanno, Barbara Pasini, Sandro Pignata, Carmine Pinto,
Paolo Radice, Enrico Ricevuto, Antonio Russo, Pierosandro Tagliaferri,
Pierfrancesco Tassone, Mauro Truini, Liliana Varesco*

Luglio 2015



Carcinoma ovarico in Italia-2016 *

INCIDENZA: 5.200 nuovi casi

MORTALITA': 3.302 decessi nel 2013 (dati ISTAT)

80 % diagnosi: III e IV stadio

20 % diagnosi: I e II stadio

Mortalità per carcinoma ovarico in Italia

| Rango | Maschi | | | Femmine | | |
|-------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|
| | Età | | | Età | | |
| | 0-49 | 50-69 | 70+ | 0-49 | 50-69 | 70+ |
| 1° | Polmone (14%) | Polmone (30%) | Polmone (26%) | Mammella (29%) | Mammella (21%) | Mammella (16%) |
| 2° | Sistema nervoso centrale (10%) | Colon-retto (10%) | Colon-retto (10%) | Polmone (9%) | Polmone (14%) | Colon-retto (12%) |
| 3° | Colon-retto (8%) | Fegato (8%) | Prostata (8%) | Colon-retto (7%) | Colon-retto (10%) | Polmone (11%) |
| 4° | Leucemie (7%) | Pancreas (6%) | Fegato (7%) | Ovaio (6%) | Pancreas (7%) | Pancreas (7%) |
| 5° | Fegato (7%) | Stomaco (6%) | Stomaco (6%) | Sistema nervoso centrale (6%) | Ovaio (7%) | Stomaco (6%) |

TABELLA 10. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2008-2012.

**Il test BRCA:
quali informazioni?**

Il test BRCA: quali informazioni?

Le mutazioni patogenetiche a carico dei geni BRCA1 (cr .17) e del gene BRCA2 (cr. 13) conferiscono un aumentato rischio di sviluppare un tumore della mammella e/o dell'ovaio.

Mutazioni a carico del gene BRCA2 conferiscono un aumentato rischio di tumore della mammella maschile.

Una recente metanalisi¹ ha stimato il rischio cumulativo medio di cancro mammario e di cancro ovarico all'età di 70 anni per donne portatrici di mutazione in BRCA1 e BRCA2:

| | Mutazione BRCA1 | Mutazione BRCA2 |
|-------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Rischio di carcinoma mammario | 57% (95% CI, 47-66%) | 49% (95% CI, 40-57%) |
| Rischio di carcinoma ovarico | 40% (95% CI, 35%-46%) | 18% (95% CI, 13-23%) |

Il test BRCA: quali informazioni?

Identificare tali mutazioni in una paziente/donna sana, dopo invio al counseling genetico in base a parametri codificati, permette di iniziare un percorso nella famiglia con:



individuazione di persone sane portatrici del gene mutato



Programma di sorveglianza intensiva



**Diagnosi precoce del
tumore**



Chirurgia profilattica



**Riduzione del rischio
di sviluppare il tumore**

Programma di sorveglianza clinico-strumentale intensiva

| Metodica | Frequenza | Inizio |
|---------------------------------|--------------|--|
| Ecografia mammaria | Ogni 6 mesi | Dal momento della detection della mutazione |
| Rx-mammografia bilaterale | Ogni 12 mesi | Dai 35 anni fino ai 69 anni (poi ogni 24 mesi) |
| RM mammaria bilaterale | Ogni 12 mesi | Dall'età di 25 anni |
| Ecografia transvaginale+ Ca-125 | Ogni 6 mesi | Dall'età di 30 anni |

Chirurgia profilattica nelle portatrici di mutazioni di BRCA1/2

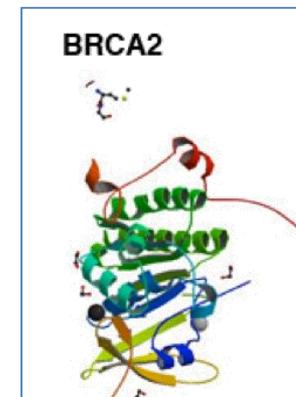
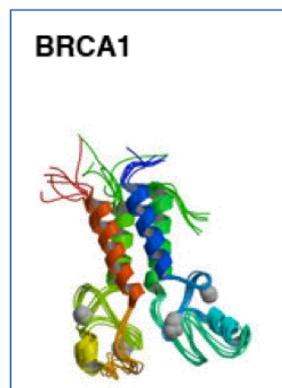
RISULTATI

| CHIRURGIA profilattica | Riduzione del rischio di ca. mammario | Riduzione del rischio di ca. ovarico |
|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Mastectomia bilaterale | 90-95% | -- |
| Salpingo-ovariectomia bilaterale | 50% | 80-85% |

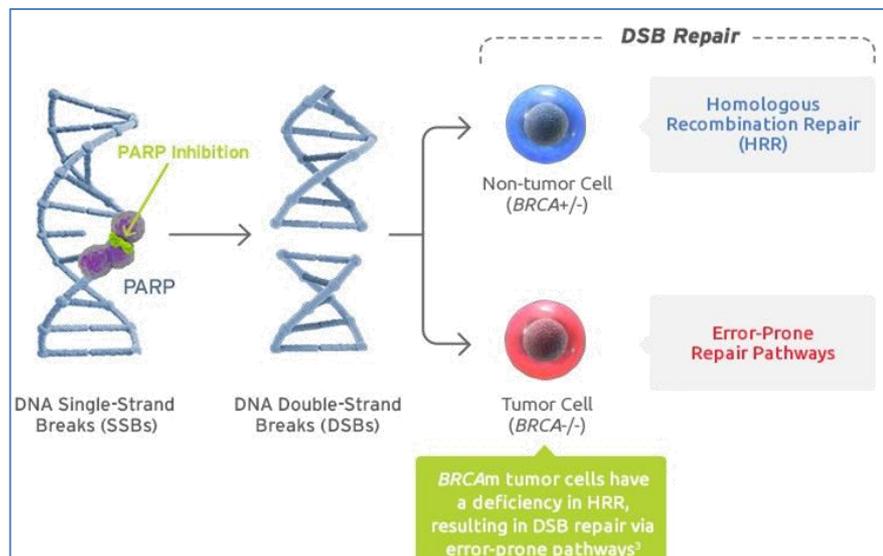
**COSA E' CAMBIATO NELL'AMBITO DEL
CARCINOMA OVARICO?**

1- Le pazienti affette da carcinoma ovarico, portatrici di una **variante patogenetica ereditaria BRCA**, presentano:

- **prognosi più favorevole,**
- **sensibilità** farmacologica a combinazioni terapeutiche contenenti **platino.**



2- E' stato dimostrato che **mutazioni** dei geni **BRCA**, costituzionali o somatiche, rappresentano un **biomarcatore predittivo** di sensibilità al **trattamento con inibitori** dell'enzima Poli(ADP-ribosio)Polimerasi (**PARP**).

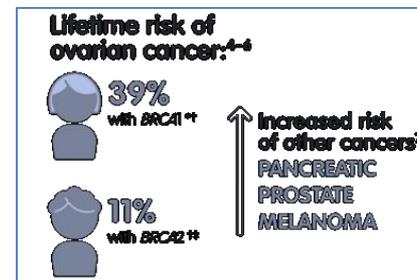
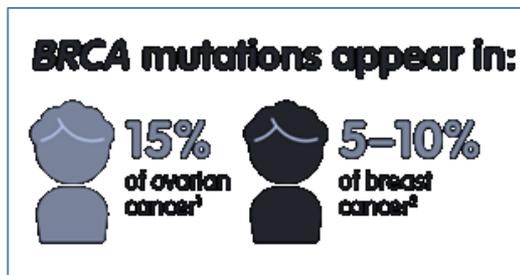


L'effettuazione del test BRCA oggi può essere oggi utilizzata a scopo di:

- Diagnosi precoce
- Prevenzione
- Predittività di efficacia di trattamenti antitumorali (Platino, PARP-I)

Prevalenza delle varianti patogenetiche

Studi recenti di popolazione hanno evidenziato che le pazienti affette da carcinoma ovarico presentano una prevalenza di **varianti patogenetiche costituzionali BRCA >10%**, indipendentemente all'età alla diagnosi e dalla presenza di storia familiare per tumore della mammella/ovaio.



INVIO al test BRCA: Quali pazienti? Quando?

E' consigliabile considerare l'**invio al test BRCA**:

-le pazienti con carcinoma con diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Fallopio e di carcinoma peritoneale primitivo

-sin dal momento della **diagnosi**,

per completare la fase diagnostica molecolare, in previsione di un eventuale **utilizzo terapeutico** e per favorire l'**accesso** ad una **consulenza genetica oncologica pre-test** nell'ambito dei percorsi di **prevenzione**.

Varianti di BRCA identificabili

| Materiale | Varianti di BRCA identificabili |
|-------------------|--|
| Sangue periferico | -Varianti costituzionali |
| Tessuto tumorale | -Varianti costituzionali -Varianti acquisite x mutazione somatica |
| | |

Tipologie di test

Attualmente, il test BRCA su sangue periferico per la ricerca di mutazioni ereditarie è eseguito in molti laboratori attraverso metodologie ampiamente validate quale il sequenziamento Sanger o in fase di validazione come il sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing-NGS).

| Test BRCA | | |
|-------------------|-----------------------|--|
| | Metodica | Commento |
| Sangue periferico | Sequenziamento Sanger | Metodologia validata |
| | Sequenziamento NGS | In fase di validazione |
| Tessuto tumorale | ? | Non esistono oggi metodiche standardizzate per esecuzione ed interpretazione dell'analisi BRCA |



Non esistono ad oggi metodiche standardizzate per l'esecuzione e l'interpretazione dell'analisi BRCA sui tessuti tumorali. L'ese-

Interpretazione delle varianti genetiche BRCA

Interpretazione delle varianti genetiche BRCA

1. Spettro mutazionale dei geni BRCA molto ampio.
2. Importanza della classificazione delle varianti genetiche identificate.

Ciascun laboratorio:



1. deve adattare CRITERI AGGIORNATI di classificazione delle varianti BRCA (costituzionali e/o somatiche)
2. deve indicare nel referto il SIGNIFICATO CLINICO della variante genetica BRCA identificata
3. dovrebbe partecipare a programmi esterni di controllo di qualità
4. dovrebbe collaborare alla raccolta sistematica e centralizzata delle varianti BRCA osservate, al fine di contribuire alla miglior classificazione delle stesse.

Percorso assistenziale/terapeutico

Percorso assistenziale/terapeutico PROBLEMATICHE

- 1. Accessibilità al test BRCA e tempistica**
- 2. Implicazioni per la famiglia**
- 3. Necessità di definire percorsi aziendali**

Percorso assistenziale/terapeutico

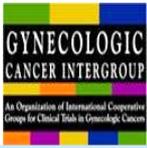
1. Test BRCA: accessibile a tutte le pazienti con carcinoma ovarico.

2. I risultati del test BRCA dovrebbero essere disponibili in tempi utili per facilitare la scelta terapeutica.

3. Collaborazione con una equipe di oncologi, genetisti clinici, biologi molecolari e definizione di un corretto percorso terapeutico.

Percorso assistenziale/terapeutico

4. Gli specialisti in oncologia e ginecologia devono essere preparati sugli aspetti genetici.
5. Counseling adeguato: i clinici devono essere qualificati per garantire ai pazienti la qualità e la completezza delle informazioni e un adeguato supporto.



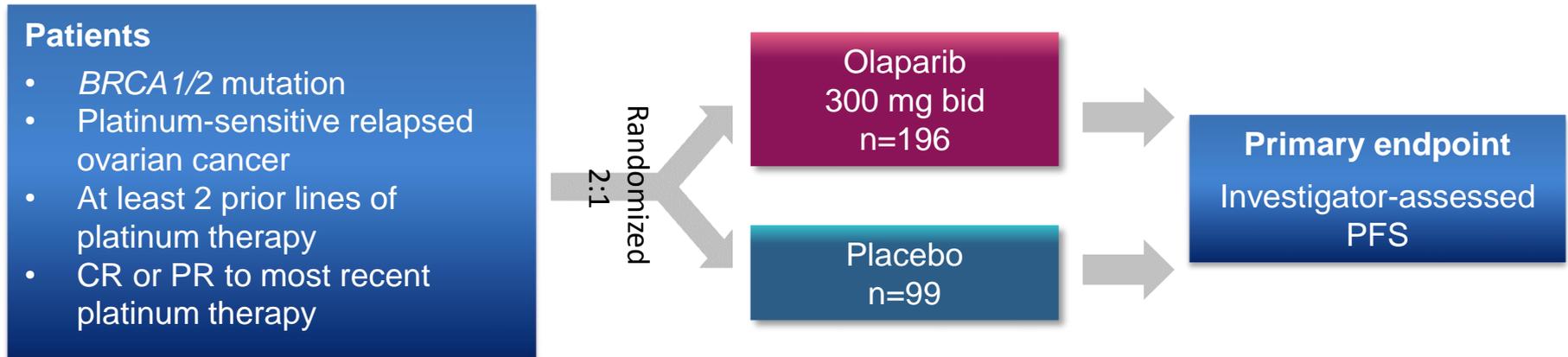
Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the Phase III SOLO2 study

Eric Pujade-Lauraine,¹ Jonathan A Ledermann,² Richard T Penson,³ Amit M Oza,⁴ Jacob Korach,⁵ Tomasz Huzarski,⁶ Andrés Poveda,⁷ Sandro Pignata,⁸ Michael Friedlander,⁹ and Nicoletta Colombo¹⁰

Funded by AstraZeneca; ClinicalTrials.gov number NCT01874353

¹Université Paris Descartes, AP-HP, Paris, France; ²University College London, London, UK; ³Massachusetts General Hospital and Harvard University, Boston, USA; ⁴Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada; ⁵Sheba Medical Center, Tel Aviv University, Tel Hashomer, Israel; ⁶Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland; ⁷Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain; ⁸Istituto Tumori Pascale di Napoli, Naples, Italy; ⁹University of New South Wales Clinical School, Prince of Wales Hospital, Randwick, Australia; ¹⁰University of Milan-Bicocca and Istituto Europeo Oncologia (IEO), Milan, Italy

SOLO2/ENGOT-Ov21: study design

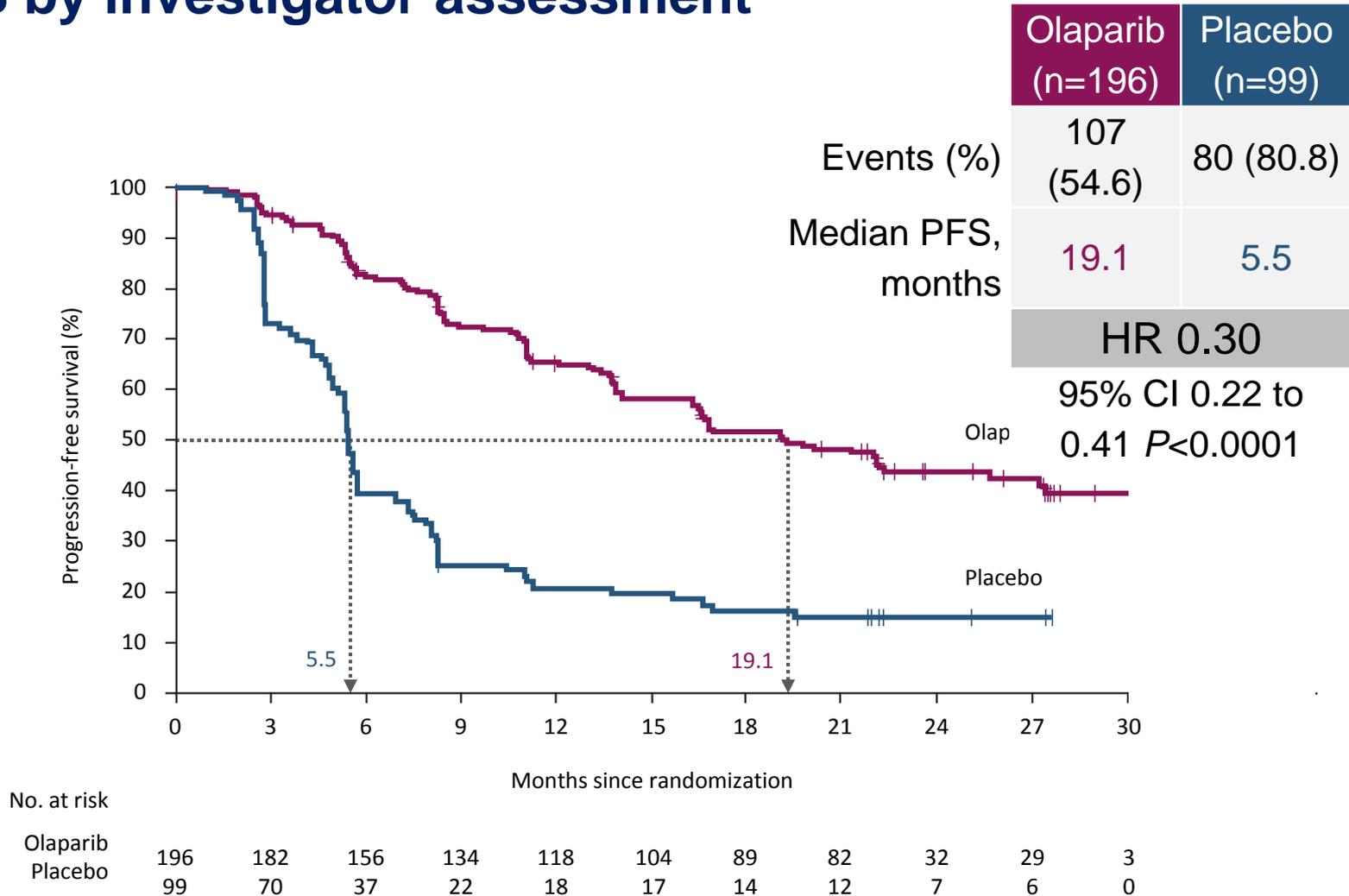


Sensitivity analysis: PFS by blinded independent central review (BICR)

- Key secondary endpoints:
 - Time to first subsequent therapy or death (TFST), time to second progression (PFS2), time to second subsequent therapy or death (TSST), overall survival (OS)
 - Safety, health-related quality of life (HRQoL*)

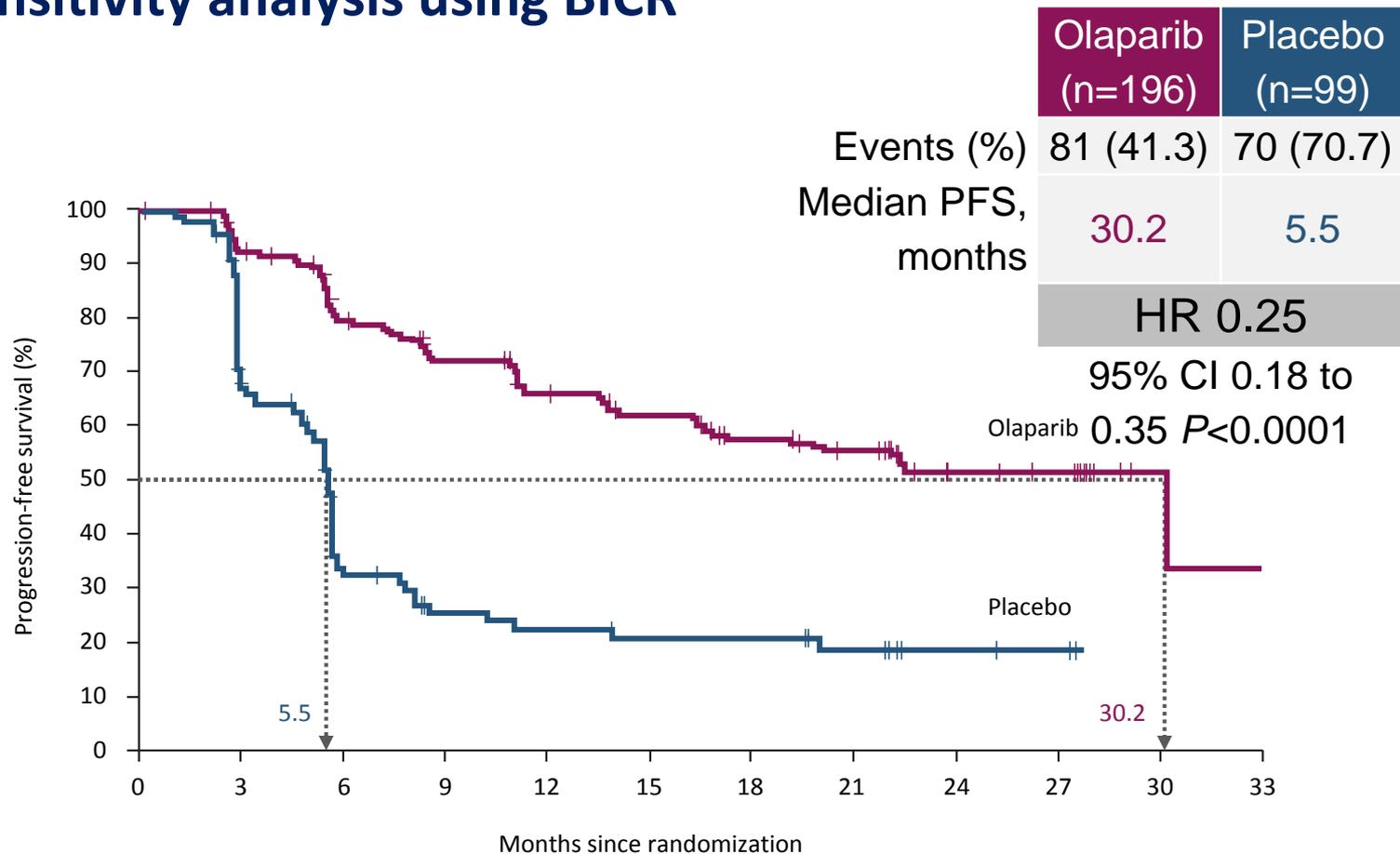
*Primary endpoint for HRQoL was trial outcome index (TOI) of the FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian)

PFS by investigator assessment



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

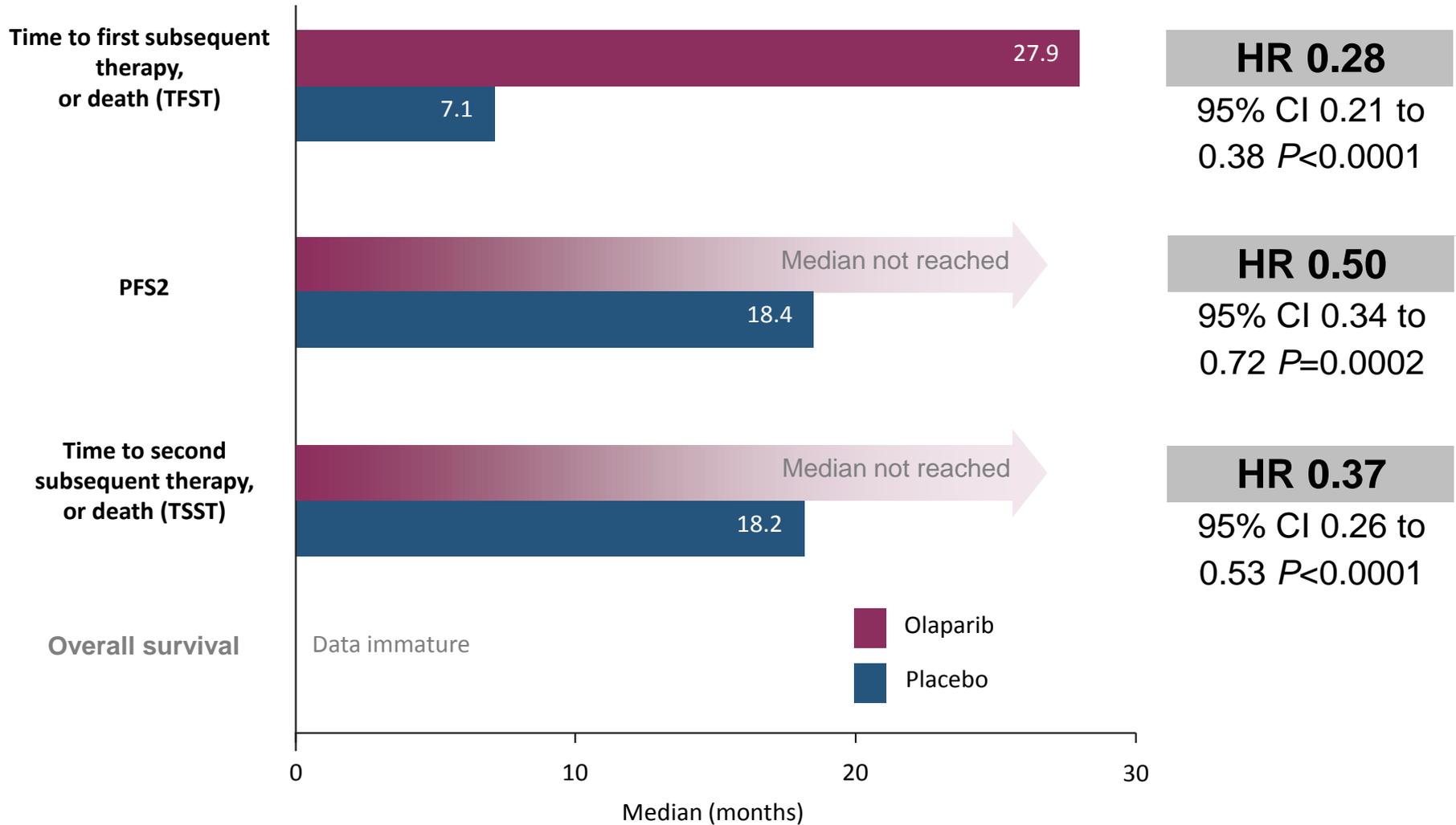
PFS sensitivity analysis using BICR



No. at risk

| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Olaparib | 196 | 176 | 148 | 128 | 112 | 103 | 88 | 82 | 30 | 28 | 3 | 1 |
| Placebo | 99 | 62 | 26 | 18 | 16 | 14 | 14 | 11 | 6 | 5 | 0 | 0 |

Secondary efficacy endpoints



Most common hematologic adverse events

| Event, n (%) | Olaparib (n=195) | | Placebo (n=99) | |
|-------------------|------------------|-----------|----------------|----------|
| | All grades | Grade ≥3 | All grades | Grade ≥3 |
| Anemia* | 85 (43.6) | 38 (19.5) | 8 (8.1) | 2 (2.0) |
| Neutropenia* | 38 (19.5) | 10 (5.1) | 6 (6.1) | 4 (4.0) |
| Thrombocytopenia* | 27 (13.8) | 2 (1.0) | 3 (3.0) | 1 (1.0) |

MDS/AML: 4 cases in olaparib group (2.1%), including one case of CMML
 4 cases in placebo group (4.0%)

Gruppo di Lavoro AIOM – SIGU– SIBIOC – SIAPEC-IAP

“Raccomandazioni per l’implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico-2017”

Mariangela Bella, Ettore Capoluongo, Paola Carrera, Nicoletta Colombo, Laura Cortesi, Gaetano De Rosa, Maurizio Genuardi, Massimo Gion, Stefania Gori, Valentina Guarneri, Antonio Marchetti, Paolo Marchetti Nicola Normanno, Barbara Pasini, Matilde Pensabene, Sandro Pignata, Carmine Pinto, Paolo Radice, Enrico Ricevuto, Antonio Russo, Pierosandro Tagliaferri, Pierfrancesco Tassone, Mauro Truini ,Liliana Varesco

- 1. Mappatura centri italiani ove viene effettuata analisi mutazionale BRCA su sangue (*data inizio attività/volumi/metodiche/tempi*)**
- 2. Referto: uniformità a livello nazionale**
- 3. Data base nazionale x VUS**
- 4. Valutazione stato mutazionale di BRCA su tessuto tumorale (*data inizio attività/volumi/metodiche/tempi*)**
- 5. Identificazione del percorso delle pazienti con carcinoma ovarico all’interno delle strutture sanitarie**
- 6. Rimborsabilità del test BRCA nelle donne sane**



CANCER CARE CENTER “**Sacro Cuore -Don Calabria**”
Negrar-VERONA