



Ospedale
"Sacro Cuore - Don Calabria"

Incontri di aggiornamento del Dipartimento Oncologico

Responsabile Scientifico:
Dott.ssa Stefania Gori

7 luglio - 14 settembre - 21 settembre
13 ottobre - 11 novembre
26 novembre - 11 dicembre
2015

SEDE

CENTRO FORMAZIONE

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



I Corso Nazionale AIOM 2015

La mutazione di **BRCA** come target terapeutico nel carcinoma ovarico

Gestione dell'informazione
con la paziente ed i familiari

Roma 15 settembre 2015
BOLOGNA 6 ottobre 2015

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

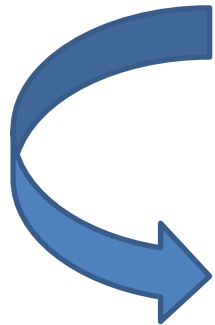
*Maria Angela Bella, Ettore Capoluongo, Paola Carrera, Claudio Clemente,
Nicoletta Colombo, Laura Cortesi, Gaetano De Rosa, Maurizio Genuardi,
Stefania Gori, Valentina Guarneri, Antonio Marchetti, Paolo Marchetti,
Nicola Normanno, Barbara Pasini, Sandro Pignata, Carmine Pinto,
Paolo Radice, Enrico Ricevuto,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

Luglio 2015



Test BRCA come test predittivo di efficacia alle terapie antitumorali

Studi recenti di popolazione hanno evidenziato che le pazienti affette da carcinoma ovarico presentano una prevalenza di varianti patogenetiche costituzionali BRCA >10%, indipendentemente dall'età alla diagnosi e dalla presenza di storia familiare per tumore della mammella/ovaio. La prevalenza di tali varianti patogenetiche aumenta nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso (17-20%), nelle pazienti con carcinoma sieroso di alto grado (23-25%) e nelle pazienti platino-sensibili (30-40%). Inoltre, circa il 25% delle portatrici di variante patogenetica BRCA hanno una diagnosi di carcinoma ovarico ad un'età superiore ai 60 anni.



Sulla base di queste evidenze, anche se attualmente il test BRCA è formalmente necessario come test predittivo per l'indicazione alla terapia con il PARP-inibitore, è consigliabile considerare l'invio al test BRCA sin dal momento della diagnosi per tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Fallopio e di carcinoma peritoneale primitivo, 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. La proposta all'esecuzione del test BRCA al momento della diagnosi deve avvenire nel rispetto dei tempi di decisione della paziente alla quale deve essere fornita adeguata informazione su tutti gli aspetti collegati all'eventuale risultato positivo del test.

Tipologie di test BRCA

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



In base agli studi oggi disponibili, ci si attende che 2/3 delle varianti patogenetiche BRCA identificabili in pazienti affette da carcinoma ovarico siano di tipo costituzionale (presente in ogni cellula dell'organismo) e che 1/3 sia di tipo somatico (confinata al tessuto tumorale). Nella quasi totalità dei casi, le varianti di tipo costituzionale dei geni *BRCA1* e *BRCA2* sono ereditate dalla madre o dal padre (meno dell'1% dei casi sono dovuti a mutazioni *de novo*).

Tipologie di test BRCA

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.

Interpretazione delle varianti genetiche BRCA

È necessario pertanto che i laboratori rendano evidenti le modalità di interpretazione delle varianti BRCA, costituzionali e/o somatiche, attraverso la disponibilità pubblica dei protocolli di refertazione. Inoltre i laboratori devono indicare nel referto il significato clinico della variante genetica BRCA identificata e elencare le informazioni essenziali utilizzate per la classificazione. In quest'ambito è opportuno che i laboratori partecipino a programmi esterni

- di controlli di qualità, e che procedano ad una raccolta sistematica
- e centralizzata delle varianti BRCA osservate, al fine di contribuire alla miglior classificazione delle stesse.

Disponibilità del test BRCA e gestione dei risultati nel percorso assistenziale/terapeutico

Si sottolinea la necessità di definire percorsi aziendali in cui vengano indicate, in modo chiaro per le pazienti ed i loro familiari, le funzioni e le responsabilità dell'equipe oncologica, del laboratorio e dell'equipe di genetica clinica oncologica nelle varie fasi del percorso individuato. In assenza di standard riconosciuti, si evidenzia l'opportunità di sottoporre tali percorsi ad una verifica mediante audit programmati, in un'ottica di miglioramento della qualità delle prestazioni offerte.

Carcinoma ovarico

4.800 nuovi casi nel 2015 in Italia*

3.251 decessi nel 2012 (dati ISTAT)

80 %: III e IV stadio

20 %: I e II stadio

***AIOM-AIRTUM. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2015**

70.000 donne all'anno muoiono di cancro in Italia ogni anno



Maschi				Femmine		
Rango	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+
1°	Polmone (15%)	Polmone (30%)	Polmone (27%)	Mammella (29%)	Mammella (23%)	Mammella (16%)
2°	Sist. nervoso centrale (9%)	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°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Sist. nervoso centrale (6%)	Ovaio (7%)	Stomaco (6%)

TABELLA 7. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2007-2011.

Da: AIOM-AIRTUM. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2015

Perché questa malattia è così letale?

- **E' impossibile la diagnosi precoce (eccetto che nelle donne BRCA mutate)**
- **I numerosi trattamenti disponibili hanno ritardato la progressione ma non migliorato la sopravvivenza**
- **I farmaci biologici sono arrivati con ritardo a causa di una biologia estremamente complessa**