

Cancro dell'ovaio: il valore del test del BRCA

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**45 PAGINE
5 INTERVISTE
9 ARTICOLI**



Introduzione

Secondo una recente review, l'aspettativa di vita di una donna over 65 è di circa 20 anni e l'età mediana delle pazienti colpite da un carcinoma ovarico al momento della diagnosi è di 63 anni. La gestione delle donne anziane affette da questa neoplasia può presentare sfide e criticità, amplificate anche dall'assenza di dati corposi di letteratura sulla gestione di questa particolare popolazione di pazienti; pazienti che, d'altra parte, sono in aumento per via del progressivo invecchiamento della popolazione, e che necessitano di un progetto terapeutico adeguato.

Quanto, nella pratica clinica attuale, l'età della donna con un tumore ovarico maligno condiziona le scelte inerenti al trat-

tamento, sia esso chirurgico, medico o semplicemente di tipo palliativo? Il fattore età deve o meno condizionare tali scelte? A quale età, oggi, una paziente può essere definita anziana?

Di questi e altri aspetti si è discusso a Torino nel corso della tavola rotonda **“Il ruolo dell’età come fattore determinante nel progetto terapeutico delle neoplasie ovariche”**, ospitata a margine del congresso “Gynecological Oncology: Looking at the present to plan the future” e moderata da **Paolo Zola**, organizzatore del convegno e Professore Associato di Ginecologia e Ostetricia dell’Università degli Studi di Torino.



TAVOLA ROTONDA



Tavola rotonda

“Il ruolo dell'età come fattore determinante nel progetto terapeutico delle neoplasie ovariche”

La discussione della tavola rotonda si è sviluppata nell'alveo di tre direttrici principali: le possibilità chirurgiche nella paziente anziana affetta da tumore dell'ovaio, la terapia medica a cui si può sottoporre questa paziente, con particolare riferimento alle nuove terapie target orali, e il ruolo e l'implementazione del test del BRCA nella donna con neoplasia ovarica, anche di età avanzata.

Terapia chirurgica nella paziente anziana con carcinoma ovarico

Nelle donne anziane, il tumore dell'ovaio viene diagnosticato in uno stadio già avanzato della malattia in misura maggiore rispetto alle donne giovani. Il trattamento ottimale del carcinoma ovarico epiteliale avanzato consiste nella chirurgia citoriduttiva (o di debulking) primaria seguita dalla chemioterapia adiuvante a base di platino e la possibilità di arrivare con l'intervento a una citoriduzione massima, cioè l'asportazione di tutto il tumore visibile, è uno dei determinanti più importanti della sopravvivenza. Una meta-analisi su 6885 pazienti, per esempio, ha dimostrato come per ogni aumento del 10% della citoriduzione massima si ottenga un miglioramento del 5,5% della mediana di sopravvivenza. “Una chirurgia citoriduttiva completa, con rimozione di tutta la malattia presente nella cavità addominale, è quella che offre le maggiori probabilità di guarigione e permette di affrontare la successiva chemioterapia nel migliore dei modi,



Intervista al prof. Paolo Zola

 **GUARDA IL VIDEO**



ovvero con una minor quantità di cellule tumorali, riducendo il rischio di incontrare chemioresistenze che possono giocare un ruolo sul controllo e sulla qualità della nostra cura” ha detto **Fabio Landoni**, Direttore della clinica ginecologica dell’Università di Milano-Bicocca.

Intervento chirurgico meno praticato nelle donne anziane

I dati disponibili, seppure limitati, indicano, invece, che le pazienti anziane sono sottoposte all’intervento chirurgico in minor numero di rispetto alle giovani e, se operate, ottengono percentuali più basse di citoriduzione ottimale. La minore propensione a operare le pazienti anziane è legata indubbiamente al timore diffuso di un aumento dei rischi chirurgici e anestesiológicos legato all’età, alla frequente presenza di comorbidità, e a un conseguente aumento del rischio di mortalità e complicanze intra e perioperatorie. È stato evidenziato che almeno il 40% delle pazienti affette da una neoplasia ovarica di età prossima agli 80 anni non viene sottoposto all’intervento sulla base del comune assunto che un’anziana risponde in modo non ottimale agli effetti di una chirurgia radicale.

“Una chirurgia citoriduttiva completa, con rimozione di tutta la malattia presente nella cavità addominale, è quella che offre le maggiori probabilità di guarigione a una paziente con carcinoma ovarico.”



Intervista al prof. Fabio Landoni

 **GUARDA IL VIDEO**

Approccio standard fattibile e sicuro anche nella paziente anziana

Negli ultimi anni, tuttavia, i nuovi sviluppi nei campi dell’anestesiologia, delle tecniche chirurgiche e del management perioperatorio hanno cambiato lo scenario e portato a una complessiva riduzione dei rischi, aumentando le possibilità di trattamento chirurgico, e a una riduzione di mortalità e morbidità anche nella popolazione geriatrica. Diversi studi oggi confermano che l’approccio standard, cioè la citoriduzione chirurgica aggressiva, è sicuro e fattibile nelle pazienti anziane e che non si dovrebbe offrire loro un trattamento meno aggressivo solo sulla base dell’età: infatti, se adeguatamente selezionate, queste donne sono in grado di tollerare molto bene la citoriduzione chirurgica, con un tasso di complicanze simile a quello delle pazienti più giovani. Pertanto, la citoriduzione massima dovrebbe essere considerata il gold standard della gestione chirurgica anche delle pazienti anziane con carcinoma ovarico avanzato, evitando di selezionarle solo sulla base dell’età anagrafica.

L'approccio standard, cioè la citoriduzione chirurgica aggressiva, è sicuro e fattibile nelle pazienti anziane e non si dovrebbe offrire loro un trattamento meno aggressivo solo sulla base dell'età.

Età non l'unico fattore da valutare

“Per stabilire se una paziente affetta da tumore maligno dell'ovaio possa trarre beneficio da un approccio chirurgico o debba essere avviata solo a un trattamento chemioterapico o semplicemente palliativo, l'età non è l'unico parametro da valutare. Bisogna tener conto di diversi altri fattori, oggettivi e soggettivi” ha spiegato il chirurgo. Tra i parametri oggettivi indicati in letteratura, oltre all'età, vi sono i livelli preoperatori di albumina (indice dello stato nutrizionale), la creatininemia (indice della funzionalità renale), la presenza di ascite a livello addominale, la localizzazione della malattia indicata dall'imaging e il grado di disseminazione del tumore (eventuale presenza di carcinosi peritoneale), mentre sono parametri soggettivi il rischio anestesilogico, misurato con l'ASA score, il rischio chirurgico, la cui stima risente in modo fortemente soggettivo dell'esperienza dell'operatore, la presenza di un'equipe composta, oltre che da chirurgo e anestesista, anche da oncologo medico e geriatra, in grado di garantire una valutazione e una gestione multidisciplinari del caso. A tutto ciò bisogna poi aggiungere i desideri della paziente.

Focalizzarsi sui parametri oggettivi

“Bisogna focalizzarsi soprattutto sui parametri oggettivi, perché quelli soggettivi possono risentire, per esempio, del fatto che l'anestesista non vuole correre un determinato rischio o che il chirurgo involontariamente cerchi di evitare l'intervento per non rischiare complicanze post-operatorie” ha sottolineato Landoni. L'età, pur rientrando fra i parametri soggettivi, non è quello determinante. “Nella nostra esperienza, i casi in cui non si è potuto operare una paziente sopra i 70 anni non superano il 10%, e si trattava di persone che per lo più presentavano una malattia ubiquitaria nella cavità addominale, retroperitoneale, o con il coinvolgimento di altri linfonodi importanti, per esempio a livello a livello toracico, mediastinico e paracardiaco, che non poteva essere asportata in modo adeguato e senza correre rischi eccessivi. Il driver più importante per decidere se intervenire chirurgicamente o no è l'assenza o meno di carcinosi peritoneale. Se gli esami strumentali evidenziano l'impossibilità di arrivare a una citoriduzione ottimale con la chirurgia primaria, in genere si desiste. Talvolta, in questi casi, una valida alternativa può essere rappresentata da una chemioterapia neoadiuvante, seguita poi da una chirurgia” ha proseguito il chirurgo.

“ Per stabilire se una paziente affetta da tumore maligno dell'ovaio possa trarre beneficio da un approccio chirurgico ... l'età non è l'unico parametro da valutare. Bisogna tener conto di diversi altri fattori, oggettivi e soggettivi.”

L'età avanzata non costituisce di per sé una controindicazione al trattamento chirurgico.

Beneficio possibile anche con citoriduzione non ottimale

Tuttavia, sebbene l'obiettivo primario della citoriduzione ottimale sia quello rimuovere radicalmente tutta la malattia, l'intervento può dare un beneficio anche quando tale traguardo non è raggiungibile, anche nelle donne anziane. "La chirurgia non deve essere necessariamente a residuo tumorale zero. Anche se non si riesce a raggiungere quest'obiettivo perché la malattia è diffusa, propendere per un approccio conservativo esclusivamente chemioterapico può essere un errore. Per esempio, un intervento non citoriduttivo al 100% può risolvere alcune complicanze come l'ascite e questo può offrire alla paziente un vantaggio importante e un miglioramento della qualità di vita" ha specificato Landoni. "Il miglioramento può esserci anche solo per qualche mese, ma occorre considerare che 6 mesi per una donna anziana rappresentano una grossa frazione della vita residua rispetto a una donna più giovane. Bisogna adattare la nostra scala di valori alla paziente che abbiamo di fronte e questi valori non possono essere identici per tutti i periodi di vita" ha sottolineato **Pierfranco Conte**, Professore ordinario di Oncologia medica all'Università degli Studi di Padova.

Valutare l'età biologica

In ogni caso, è ormai acclarato che l'età avanzata non costituisce di per sé una controindicazione al trattamento chirurgico e sta anche emergendo con sempre maggior forza come, per de-



GUARDA IL VIDEO

cidere quale sia l'approccio terapeutico più appropriato da proporre, si debba tener conto non tanto dell'età anagrafica, quanto dell'età biologica di una determinata paziente.

Sono comunque necessari ulteriori studi per chiarire meglio quali condizioni realmente controindichino il ricorso al trattamento chirurgico nelle donne anziane con carcinoma ovarico. Sulla base dei dati retrospettivi attualmente disponibili, tuttavia, i centri interessati dovrebbero seguire le indicazioni sopra riportate in tema di trattamento chirurgico delle pazienti sopra i 65 anni per evitare un eccessivo e non giustificato sottotrattamento di questa popolazione.

Terapia medica coi nuovi farmaci nella paziente anziana con neoplasia ovarica

Nonostante le percentuali di risposta al trattamento standard iniziale (la chirurgia citoriduttiva massimale seguita dalla chemioterapia a base di platino) siano elevate, la percentuale di pa-

zienti che recidivano è molto alta. Pertanto, c'è ancora un grosso bisogno di trattamenti più efficaci per queste pazienti e una speranza significativa in questo senso è offerta dallo sviluppo di nuovi farmaci mirati non citotossici, già disponibili, e, più in prospettiva, dall'immunoterapia.

Donne anziane sottotrattate e con outcome peggiori

Nonostante la maggior parte le donne colpite da carcinoma ovarico siano anziane, queste donne hanno meno probabilità di quelle giovani di essere sottoposte al trattamento standard. Uno dei motivi alla base di questa disparità è il timore di tossicità cumulative legate alle terapie sistemiche, che potrebbe costituire un freno significativo per l'accesso delle pazienti di età avanzata al trattamento ottimale. D'altra parte, sottotrattare queste donne offrendo loro un trattamento subottimale può portare ad outcome peggiori rispetto a quelli ottenuti dalle donne giovani. In linea generale, la prognosi nelle pazienti anziane è meno favorevole se paragonata a quella delle loro controparti più giovani. "Il minor successo delle terapie nei pazienti oncologici anziani può dipendere essenzialmente da due fattori: la presenza di comorbidità, tra cui malattie cardiologiche, renali ed epatiche, che impattano negativamente su la sopravvivenza al di là della patologia tumorale, e poi una sottovalutazione da parte dei clinici della possibilità di trattarli in maniera adeguata, un aspetto sul quale penso si debba lavorare molto" ha detto

Le donne anziane hanno meno probabilità di quelle giovani di essere sottoposte al trattamento standard.

Il minor successo delle terapie nei pazienti oncologici anziani può dipendere dalla presenza di comorbidità, che impattano negativamente sulla sopravvivenza al di là della patologia tumorale, e da una sottovalutazione da parte dei clinici della possibilità di trattarli in maniera adeguata.

Conte. In questo senso, nelle donne anziane con carcinoma ovarico, una terapia di mantenimento con le nuove terapie mirate non citotossiche, rappresentate dai farmaci anti-angiogenici e dagli inibitori dell'enzima poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP), potrebbe offrire una chance di ridurre i timori che esse 'non siano in grado di sopportare il trattamento' e aumentare la percentuale di quelle trattate in modo ottimale.

Anziani sottorappresentati nei trial clinici

Un problema scientifico molto significativo da superare, che riguarda non solo il tumore dell'ovaio, ma anche tutte le altre patologie oncologiche, è che i pazienti anziani sono sottorappresentati nei trial clinici. Inoltre, l'età influisce sulla fisiologia e sul profilo farmacocinetico e farmacodinamico dei farmaci, ma si sa ancora poco su quanto un'età avanzata impatti su questi parametri. "Non esiste letteratura scientifica adeguata su questi pazienti. Ci sono numerosi studi su pazienti di 60 anni, che tuttavia non sono considerati anziani, in quanto il limite per

considerare un paziente anziano è tradizionalmente fissato a 65 anni e, alla luce dei mutamenti sociali e demografici, dovrebbe essere spostato almeno a 70” ha rimarcato Conte. Gli anziani hanno più probabilità di essere esclusi dall’arruolamento per diversi motivi, tra cui l’elevata incidenza di comorbidità, la frequente necessità di dover assumere tanti farmaci diversi per le patologie concomitanti e lo scarso stato funzionale; inoltre, lo stretto follow-up richiesto per i partecipanti ai trial può essere problematico per le persone in là con gli anni, che possono avere difficoltà, per esempio, a raggiungere il centro dove si devono fare i controlli. Alla scarsa inclusione dei pazienti anziani nei trial clinici potrebbe contribuire anche un atteggiamento pregiudiziale degli sperimentatori, condizionati dall’aspettativa di vita più bassa di questi soggetti rispetto a quelli giovani e dalla paura che si sviluppino tossicità che potrebbero portare a un aumento della morbidità e della mortalità.

Servono dati di efficacia e sicurezza nella popolazione anziana

Il fatto che gli anziani siano sottorappresentati negli studi clinici fa sì che i dati di efficacia e tossicità necessari per dare a medici e pazienti un quadro completo delle opzioni terapeutiche per la popolazione geriatrica siano limitati. “Eppure, la popolazione invecchia sempre di più e di pari passo aumenta il numero dei pazienti oncologici, nei quali la mortalità per tumore non è affatto in calo. Uno dei motivi è che le nostre terapie, per ragioni diverse, non sono applicate nel modo corretto e non sono studiate adeguatamente. C’è bisogno di fare studi e di acquisire evidenze su popolazioni realmente anziane, tenendo conto anche del fatto che spesso i pazienti oncologici anziani presentano diverse comorbidità e devono quindi assumere numerose terapie contemporaneamente, che potrebbero dar luogo a interazioni farmacologiche di cui in genere siamo poco a conoscenza, e sulle quali bisognerebbe quindi indagare” ha aggiunto Conte.

Dati sui nuovi farmaci per l’anziana con tumore ovarico dalle analisi sui sottogruppi

L’assenza di studi *ad hoc* sulla popolazione anziana riguarda anche i nuovi farmaci mirati per il carcinoma ovarico. Le informazioni ad oggi disponibili riguardo a efficacia e sicurezza delle nuove terapie antitumorali nelle donne anziane affette da questa neoplasia derivano dalle analisi sui sottogruppi, che spesso, però, riguardano piccoli numeri, limitando così l’interpretazione dei dati e riducendo la disponibilità di informazioni significative per queste pazienti. Le evidenze più numerose sui nuovi trattamenti mirati, non chemioterapici, sono quelle relative all’anti-angiogenetico bevacizumab, che ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e le percentuali di risposta nelle donne affette da carcinoma ovarico. Le analisi sui sottogruppi hanno dimostrato che questo beneficio si riscontra sia nelle pazienti giovani sia in quelle anziane. Oltre che efficace,

“C’è bisogno di fare studi e di acquisire evidenze su popolazioni realmente anziane, tenendo conto che spesso i pazienti anziani oncologici presentano svariate comorbidità e devono assumere numerose terapie in contemporanea, che potrebbero dar luogo a interazioni farmacologiche ancora poco note e poco studiate.”

Le evidenze ad oggi ottenute indicano che l'effetto del trattamento con i PARP-inibitori si mantiene nei diversi sottogruppi di età, e quindi anche nelle pazienti anziane.

questo anticorpo monoclonale pare essere anche sicuro nelle pazienti anziane monitorate strettamente per valutare la comparsa di tossicità. Dati meno corposi sono disponibili per gli altri nuovi farmaci; tuttavia, le evidenze ad oggi ottenute indicano che l'effetto del trattamento con i PARP-inibitori si mantiene nei diversi sottogruppi di età, e quindi anche nelle pazienti anziane.

Necessaria una valutazione geriatrica multidimensionale

In attesa di dati prospettici sull'efficacia e la sicurezza di questi nuovi farmaci forniti da studi randomizzati specifici sulle donne anziane, l'età cronologica e il performance status continuano a rappresentare per molti clinici le variabili più importanti per la scelta del trattamento oncologico più adeguato. In realtà, data la complessità insita nella presenza di comorbidità e nel processo di invecchiamento, le pazienti anziane devono essere valutate in modo più completo di quanto non si faccia soltanto sulla base di questi due parametri, con una valutazione fisica e psicologica personalizzata. "Nella scelta della terapia antitumorale, l'età anagrafica conta e deve contare sempre meno. Bisogna considerare soprattutto l'età biologica della donna e altri fattori sia clinici sia sociali. Per esempio, bisognerebbe porre più attenzione agli altri farmaci che la paziente anziana potrebbe stare assumendo per qualche comorbidità, e fare domande sul setting familiare

sociale. Tutti questi aspetti devono rientrare in una valutazione multi-parametrica geriatrica, che consente di delineare il profilo biologico della paziente anziana e definire quindi il programma terapeutico più adatto per il suo caso" ha detto Conte. La valutazione geriatrica multidimensionale è attualmente il sistema più adatto per esaminare in maniera sistematica la persona anziana nella sua complessità. Questa modalità di valutazione integrata permette, infatti, di analizzare diverse caratteristiche, fra cui lo stato funzionale, le capacità cognitive, lo stato emozionale, la presenza di comorbidità, eventuali problematiche di tipo sociale, lo stato nutrizionale e il trattamento farmacologico a cui è sottoposto il soggetto. Questo strumento di valutazione si è dimostrato un buon strumento predittivo del rischio di grave tossicità associata alla chirurgia e alla chemioterapia e dovrebbe aiutare a fornire il piano terapeutico migliore per ogni paziente.

Nella scelta della terapia antitumorale, l'età anagrafica conta e deve contare sempre meno. Bisogna considerare soprattutto l'età biologica della paziente e altri fattori sia clinici sia sociali. La valutazione geriatrica multidimensionale è attualmente il sistema più adatto per analizzare in maniera sistematica la persona anziana nella sua complessità.

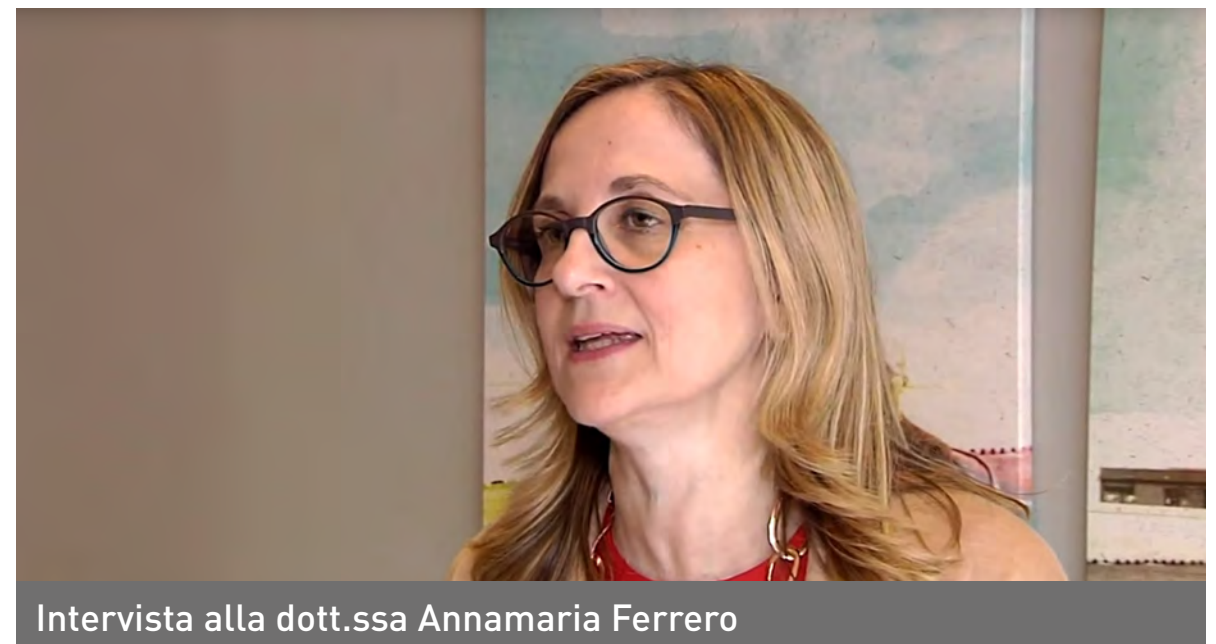
Test di screening per selezionare i pazienti fragili

Purtroppo, la valutazione geriatrica multidimensionale non è ancora ampiamente impiegata in ambito clinico ed è piuttosto complessa e di non rapida esecuzione. “Nell’IRCCS dove lavoro si utilizza questo strumento in tutti i pazienti al di sopra di una certa età per valutare la riserva funzionale e avere un’idea più precisa dell’età biologica del soggetto, ma non tutti i centri hanno al proprio interno le risorse necessarie per applicarlo” ha osservato Conte. “Per superare quest’ostacolo si stanno sviluppando sempre di più test di screening – nella Rete Oncologica Piemonte e Valle d’Aosta, per esempio, si utilizza il G8 – che permettono di selezionare i pazienti meritevoli di un’analisi più approfondita: quelli che dal test risultano fragili vengono indirizzati al geriatra per la valutazione multidimensionale” ha aggiunto **Annamaria Ferrero**, ginecologa e oncologa presso l’Azienda Ospedaliera Mauriziano di Torino.

Gli inibitori di PARP si sono dimostrati particolarmente efficaci nelle pazienti con carcinoma ovarico portatrici di mutazioni dei geni BRCA 1/2.

Il test del BRCA nella donna anziana con tumore dell’ovaio

Più che l’età, per predire l’efficacia dei nuovi farmaci orali come gli inibitori di PARP nelle donne con carcinoma ovarico, anche anziane, risulta utile l’effettuazione del test del BRCA. Questo test consente di rilevare l’eventuale presenza di mutazioni a ca-



Intervista alla dott.ssa Annamaria Ferrero

GUARDA IL VIDEO

rico dei geni BRCA1 e BRCA2 (BRCA 1/2), mutazioni che aumentano notevolmente il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico o un mammario. Ed è stato dimostrato che mutazioni di questi due geni rappresentano un biomarcatore predittivo di sensibilità al trattamento con i PARP-inibitori. “Questi farmaci hanno dimostrato un’efficacia particolare nelle pazienti con carcinoma ovarico portatrici di mutazioni di questi due geni” ha sottolineato Ferrero.

Doppia ricaduta, terapeutica e preventiva

Il test del BRCA ha, dunque, una doppia ricaduta clinica: per la singola paziente e per i suoi familiari. “Per la singola paziente, perché, se risultata positiva, il test permette di offrirle protocolli di terapia avanzati in cui si usano questi nuovi farmaci orali che prolungano in modo significativo il controllo della malattia dopo la chemioterapia; per la sua famiglia, perché, in presenza di una mutazione di BRCA 1/2, tutti i familiari possono essere testati e, se a loro volta positivi, sottoposti a misure di profilassi dell’insorgenza di un carcinoma dell’ovaio e/o degli altri tumori per

cui è noto che la presenza di mutazioni di BRCA 1/2 aumenta il rischio, con ulteriori ricadute in termini di prevenzione tumorale a livello della popolazione generale” ha affermato Zola. “Nel momento in cui proponiamo il test sottolineiamo alla paziente proprio questa doppia valenza: in caso di esito positivo, da un lato lei potrà avere l’opportunità di accedere ai nuovi trattamenti orali, particolarmente efficaci nelle donne BRCA-mutate, dall’altro il test potrà essere effettuato anche dai suoi familiari, che, in caso di positività, potranno essere indirizzati a programmi mirati di sorveglianza e prevenzione di questa patologia, che di per sé ha una prognosi infausta” ha aggiunto Ferrero.

Il test del BRCA ha una doppia ricaduta, terapeutica e preventiva: la singola paziente, se positiva, potrà essere sottoposta a protocolli di terapia avanzati con i nuovi farmaci orali, che prolungano in modo significativo il controllo della malattia dopo la chemioterapia; i familiari risultati a loro volta positivi al test potranno essere indirizzati a programmi mirati di sorveglianza e prevenzione del tumore.

Test da offrire a tutte le donne con tumore ovarico a prescindere dall’età

In passato, il test veniva proposto soltanto alle pazienti che avevano una storia familiare di tumore ovarico e/o mammario, a fini di prevenzione. Alla luce delle nuove acquisizioni sul ruolo delle

mutazioni di BRCA 1/2 come fattore predittivo della risposta agli inibitori di PARP, tuttavia, l’orientamento delle società scientifiche e dei sistemi sanitari sta cambiando. “Il test del BRCA è un esame molto importante che dovrebbe essere raccomandato a tutte le donne affette da tumore epiteliale di alto grado dell’ovaio, indipendentemente dall’età, perché si sa che circa il 20-25% di esse sono portatrici di tali mutazioni” ha rimarcato Conte. Nel nostro Paese, invece, l’accesso a questo esame presenta grosse disomogeneità regionali, la situazione è ancora a macchia di leopardo e le pazienti non sono sufficientemente informate sul duplice valore del test, su dove lo si possa eseguire e sui requisiti necessari per potersi sottoporre.

La posizione di Piemonte e Lombardia

Da questo punto di vista, Piemonte e Valle d’Aosta sono senza dubbio Regioni all’avanguardia. “All’interno della Rete Oncologica Piemonte e Valle d’Aosta ci siamo attivati per poter offrire il test a tutte le donne con una diagnosi di tumore sieroso pelvico di alto grado, a prescindere dall’età. Le pazienti dunque vengono

“ Il test del BRCA è un esame molto importante che dovrebbe essere raccomandato a tutte le donne affette da tumore epiteliale di alto grado dell’ovaio, indipendentemente dall’età, perché circa il 20-25% di queste pazienti sono portatrici di tali mutazioni. ”

invitate dal medico ginecologo od oncologo dedicato ad eseguire il test al momento della diagnosi o in alternativa, se non lo hanno fatto prima, al momento della recidiva della malattia” ha precisato Zola. Anche la Lombardia ha di recente compiuto un passo avanti in questa direzione, con una delibera della Giunta Regionale che estende l’accesso al test a tutte le donne con diagnosi di carcinoma ovarico, indipendentemente dalla loro età e storia familiare. “Da un punto di vista clinico, ritengo che non ci sia alcuna giustificazione a non offrire il test del BRCA a tutte le donne con tumore dell’ovaio a prescindere dall’età, tanto più che si tratta di un esame che richiede solo un semplice prelievo di sangue, minimamente invasivo per la paziente” ha rimarcato Conte.

Parità di accesso al test nelle donne anziane e in quelle giovani?

Ma quante sono, ad oggi, le donne anziane con un carcinoma ovarico a cui il test viene effettivamente proposto? E quante quelle che, a seguito della proposta, accettano di farlo? Al momento non si sa, perché mancano dati certi. “Per quanto riguarda Piemonte e Valle d’Aosta, sapremo qualcosa di più fra circa 6 mesi, quando avremo i risultati di un audit in corso, nel quale si stanno monitorando tutti i nuovi casi di tumore ovarico maligno trattati nel 2017 e raccogliendo i dati in modo sistematico, al fine di capire quante di queste pazienti sono state trattate in modo appropriato, se l’età ha influito positivamente o negativamente nella gestione dei loro casi e quante di esse hanno eseguito o meno il test del BRCA, che teoricamente dovrebbe essere garantito in modo sistematico a tutte le donne con carcinoma ovarico” ha riferito Zola. In attesa di numeri precisi, “si ha la sensazione che un problema legato all’età esista e che questo test venga richiesto meno nelle donne anziane che ne avrebbero diritto rispetto a quelle giovani; se così fosse, sarebbe un errore di cui bisogna comprendere le motivazioni e sicuramente non giustificato da parte della classe medica” ha affermato Conte.

“Da un punto di vista clinico, ritengo che non ci sia alcuna giustificazione a non offrire il test del BRCA a tutte le donne con tumore dell’ovaio a prescindere dall’età, tanto più che si tratta di un esame che richiede solo un semplice prelievo di sangue, minimamente invasivo.”

Possibili resistenze nella donna anziana

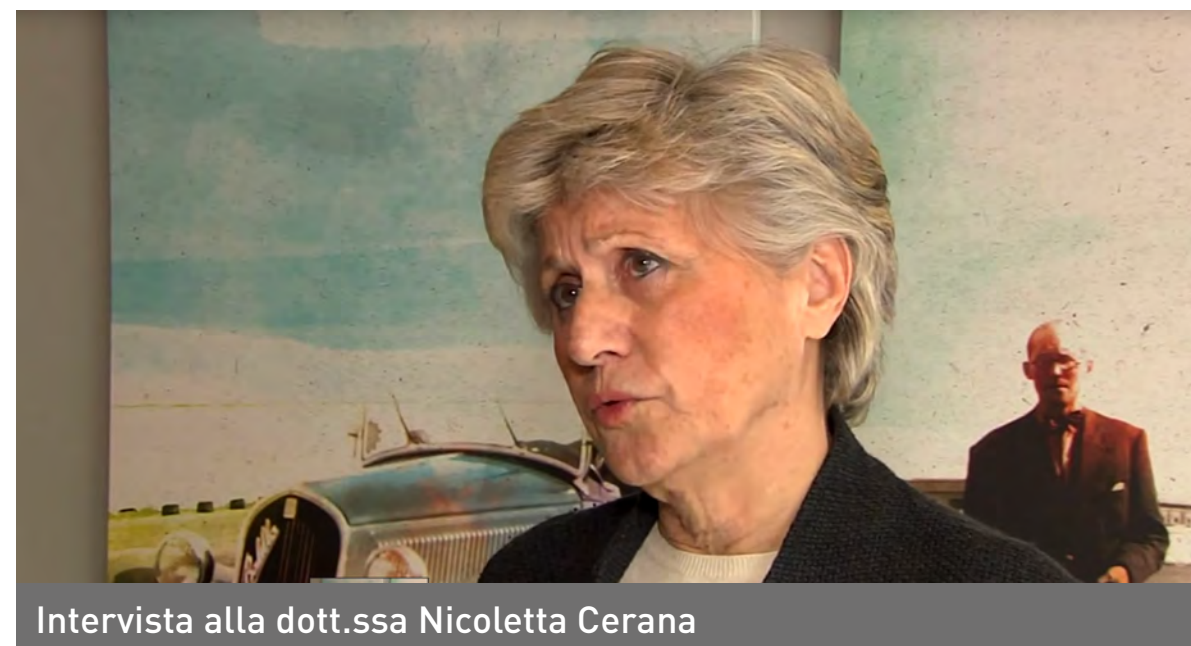
Tuttavia, il minore accesso al test da parte delle donne anziane potrebbe dipendere, almeno in parte, da una maggiore resistenza di queste donne a sottoporsi all’esame rispetto alle loro controparti più giovani, per diverse possibili ragioni. “Decidere se fare o meno il test del BRCA è una scelta di vita che non può essere imposta dall’alto, perché un eventuale esito positivo può incidere profondamente sull’equilibrio psicologico della paziente e perturbare anche l’ambiente familiare” ha detto Zola. Le eventuali resistenze potrebbero avere alla base motivazioni etiche o familiari, oppure una mancata o insufficiente comprensione del valore del test, un fattore, quest’ultimo, sicuramente più critico nella popolazione anziana e che evidenzia l’importanza di un’informazione adeguata sul tema. “Nella nostra esperienza, l’offerta di sottoporsi al test in genere viene accettata, ma la decisione è molto condizionata dalla situazione familiare. Le pazienti che hanno una famiglia, specie se sono giovani e hanno una o più figlie, sono più propense a dare il consenso, mentre

le pazienti anziane sole a volte si dimostrano riluttanti a sottoporsi a ulteriori indagini, nonostante il test comporti solo un prelievo di sangue. È importante, però, che tutte comprendano pienamente il significato di questo prelievo e in questo senso è cruciale un adeguato colloquio con la paziente, nel quale vengano spiegati bene tutti gli obiettivi di questo percorso e in cui si tenga conto delle capacità cognitive di chi si ha di fronte” ha osservato la Ferrero.

Servono informazioni chiare, complete e comprensibili

Un’informazione corretta, esaustiva e facilmente comprensibile anche da parte di persone anziane, dunque, è fondamentale. E informare le donne sul valore del test del BRCA è uno degli obiettivi di ACTO (Alleanza Contro il Tumore Ovarico) onlus, un’associazione di pazienti rivolta unicamente alle donne colpite da un tumore dell’ovaio e particolarmente attenta alla questione del test del BRCA. “La maggior parte delle donne ha saputo dell’esistenza delle mutazioni di BRCA 1/2 grazie al caso di Angelina Jolie, che, dopo aver scoperto di essere portatrice di una di queste alterazioni genetiche, ha deciso di sottoporsi a mastectomia ed ovariectomia bilaterale a scopo profilattico. Nonostante si sia parlato molto di questa vicenda, tuttavia, il suo impatto si è avvertito per lo più nelle donne giovani, che più facilmente possono identificarsi con l’attrice, e sul test del BRCA nel complesso si sa ancora poco” ha spiegato **Nicoletta Cerana**, presidente di ACTO onlus.

Un’informazione sul test del BRCA corretta, esaustiva e facilmente comprensibile anche da parte di persone anziane è fondamentale.



 **GUARDA IL VIDEO**

L'impegno di ACTO onlus

“Come associazione, cerchiamo di aiutare le donne a essere informate ma, sul tema del test del BRCA finora ci siamo trovate di fronte a tre tipi di situazioni: donne che, sulla scia delle notizie riguardanti la Jolie, si sono informate sul test, in alcuni casi lo hanno fatto e sono in grado di consigliare altre donne, donne abbastanza o del tutto disinformate e, infine, donne che ne conoscono l’esistenza ma sono contrarie a sottoporvisi, per le ragioni più svariate: diffidenza verso tutto ciò che riguarda la genetica, paura - perché qualunque esame da cui può emergere che in futuro si potrebbe andare incontro alla malattia spaventa e quindi si preferisce non sapere -, disinformazione, e altro ancora” ha aggiunto Cerana. Proprio per aumentare la conoscenza sul carcinoma ovarico BRCA-mutato, sul test del BRCA e sul suo doppio significato terapeutico e preventivo, ACTO onlus ha realizzato l’anno scorso un’importante campagna informativa, *‘lo scelgo di sapere’*, che è ancora *on air* sul sito web dell’associazione e che proseguirà anche nel 2018.



CARCINOMA OVARICO

Il carcinoma ovarico

Fatti e cifre

Il carcinoma ovarico è al sesto posto fra i tumori più diagnosticati tra le donne ed è l'ottava causa di morte per tumore nel sesso femminile, la quinta nella fascia di età 50/69 anni.

Ogni anno, nel mondo, si registrano oltre 250.000 nuovi casi e più di 140.000 decessi legati a questa neoplasia. In Italia, secondo i dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), nel 2016 sono stati diagnosticati 5200 nuovi casi, ma l'incidenza appare in aumento, come in tutti gli altri Paesi industrializzati.

Nonostante i progressi della ricerca, il tumore ovarico resta ad oggi la neoplasia femminile a peggior prognosi nel mondo occidentale: la sopravvivenza media a 5 anni, infatti, non supera il 50% contro l'89% del tumore al seno, perché nella maggior parte dei casi, oltre il 60%, la malattia viene scoperta tardi, quando è già in stadio avanzato e le possibilità di cura sono limitate. La diagnosi tardiva dipende in larga misura dal fatto che il tumore non dà sintomi specifici e non esistono attualmente strumenti di prevenzione o test di screening precoce quali il vaccino anti-HPV o il pap test per il tumore all'utero o la mammografia per il tumore al seno.

Stadiazione e prognosi

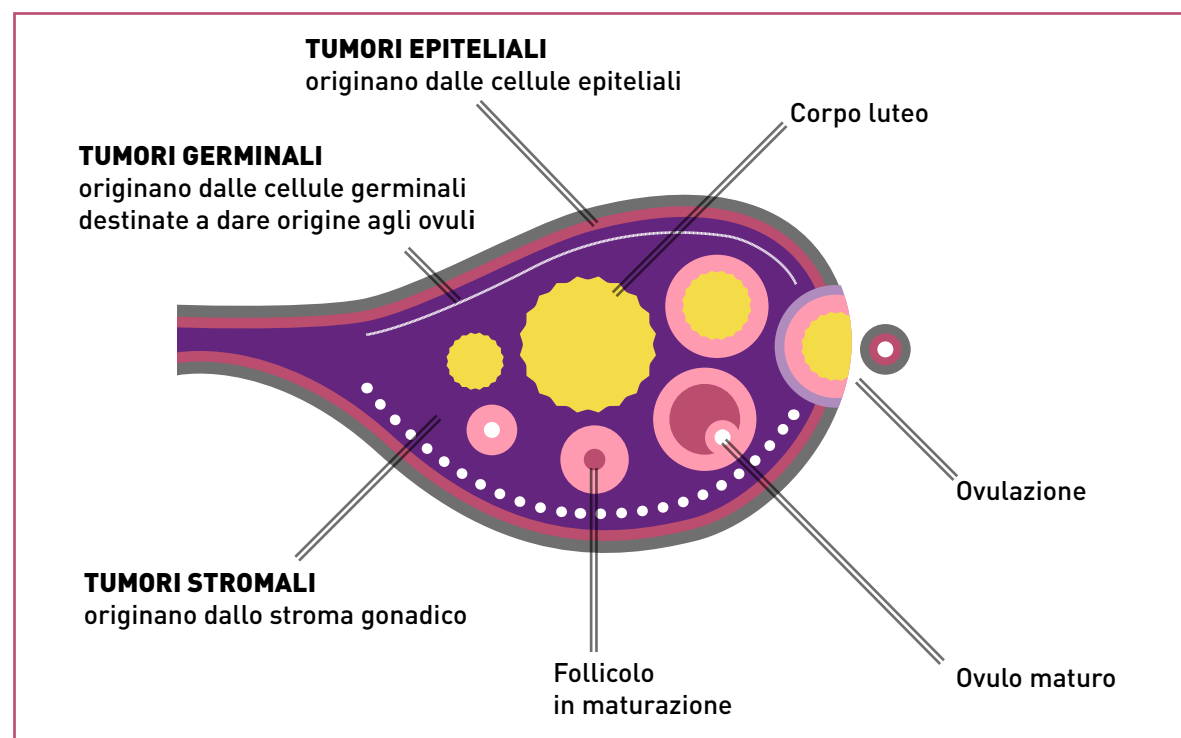
Al momento della diagnosi, il carcinoma ovarico può essere in stadi diversi di sviluppo e diffusione. Il sistema di stadiazione più diffuso è quello proposto dall'International Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO), che prevede quattro stadi:

- **stadio I (da A a C):** limitato alle ovaie;
- **stadio II (A-B):** interessa una o entrambe le ovaie o le tube di Falloppio e può essere esteso anche ad altri organi/tessuti pelvici intraperitoneali;

- **stadio III (da A a C):** coinvolge una o entrambe le ovaie o le tube di Falloppio, con diffusione citologicamente o istologicamente confermata al perineo extrapelvico e/o metastasi ai linfonodi retroperitoneali;
- **stadio IV:** sono presenti anche metastasi a distanza, oltre a quelle retroperitoneali.

La prognosi dipende fortemente dallo stadio del tumore al momento della diagnosi, che deve essere il più precoce possibile. La sopravvivenza globale media a 5 anni nelle donne con tumori epiteliali maligni è di circa il 50%, la più bassa tra le neoplasie femminili, ma varia a seconda dello stadio come segue:

- stadio I: 70-90%
- stadio II: 50-60%
- stadio III: 20-40%
- stadio IV: 10%



Origine anatomica dei tumori dell'ovaio.

I tipi di carcinoma ovarico

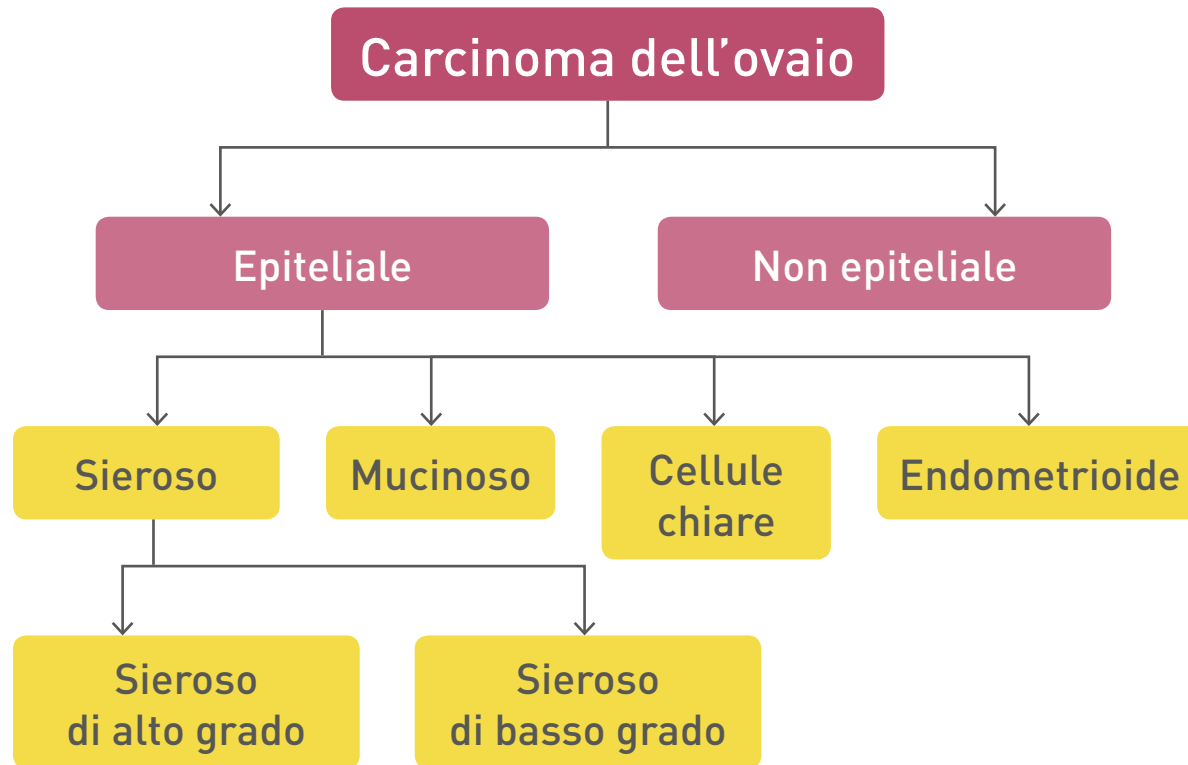
Carcinoma ovarico è un termine generico con il quale si indicano i tumori dell'ovaio, che in realtà differiscono per derivazione anatomica e tipo istologico.

A seconda della sede di origine, i tumori ovarici si dividono in:

epiteliali: originano dall'epitelio superficiale che riveste l'ovaio (mulleriano);

stromali: derivano dallo stroma ovarico e dai cordoni sessuali; sono neoplasie più rare e rappresentano il 4% dei tumori maligni che possono colpire l'ovaio;

germinali: si sviluppano dalle cellule che danno origine agli ovuli;



Sottotipi istologici del carcinoma ovarico epiteliale

I tumori epiteliali rappresentano circa il 60% delle neoplasie ovariche, mentre quelli germinali e stromali sono meno diffusi (4% dei tumori ovarici maligni quelli stromali, 5% quelli germinali).

Il carcinoma epiteliale viene poi suddiviso in cinque sottotipi istologici principali, ognuno associato a un comportamento clinico diverso (in termini di risposta alla chemioterapia, sedi di metastasi e sopravvivenza):

- sieroso di alto grado;
- sieroso di basso grado;
- a cellule chiare;
- endometrioidi;
- mucinoso.

Il carcinoma sieroso di alto grado è l'istotipo presente nella maggior parte delle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale ed è spesso associato a mutazioni deleterie dei geni BRCA 1 e 2.



Carcinoma ovarico e rischio genetico

Nella popolazione femminile, la probabilità di sviluppare un carcinoma ovarico è pari all'1,8 %, ma questa percentuale aumenta notevolmente in presenza di fattori di rischio. I principali fattori di rischio sono l'età (il picco di incidenza della malattia si registra tra i 50 e i 60 anni), la familiarità, la presenza di alterazioni (mutazioni) ereditarie del patrimonio genetico (ereditarietà genetica), la storia riproduttiva e lo stile di vita (obesità, fumo e sedentarietà aumentano il rischio). La familiarità e la presenza di mutazioni genetiche rivestono un ruolo particolarmente importante.

Familiarità

Il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico aumenta di 3,6 volte se in famiglia (materna o paterna) ci sono casi di questo tumore fra le parenti di primo grado (mamma, sorella o figlia), che potrebbero essere portatrici di una mutazione genetica conosciuta o ancora ignota che predispone allo sviluppo del tumore. Se la mutazione non è nota si parla semplicemente di familiarità; se è conosciuta, si parla invece di ereditarietà genetica.

Ereditarietà genetica

I principali geni responsabili del carcinoma ovarico ereditario sono due: **BRCA1** e **BRCA2** (indicati nell'insieme come BRCA 1/2). Ereditare dai genitori un gene BRCA mutato, cioè difettoso, aumenta fino a 30-50 volte il rischio di sviluppare un tumore dell'ovaio. In presenza di una mutazione ereditaria di BRCA1 il rischio varia dal 39 al 46%, mentre se ad essere mutato è BRCA2 il rischio è del 10-27%. Le mutazioni a carico dei geni BRCA 1/2 possono essere trasmesse da entrambi i genitori sia ai figli maschi sia alle femmine e ogni figlio ha una probabilità del 50% di

ereditare la mutazione, dal momento che nessuno dei due geni si trova sui cromosomi sessuali. Il 25% dei tumori ovarici sierosi di alto grado è ereditario, cioè riconducibile alla presenza di mutazioni dei geni BRCA 1/2.

Studi recenti di popolazione hanno evidenziato che le donne affette da carcinoma epiteliale ovarico presentano una prevalenza di mutazioni ereditarie di BRCA 1/2 pari al 6-14%, a prescindere dall'età al momento della diagnosi e dalla presenza di una storia familiare di tumore al seno o all'ovaio. La prevalenza di queste mutazioni sale al 17-20% nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso, al 23-25% in quelle con carcinoma ovarico sieroso di alto grado e al 30-40% in quelle che rispondono bene alla chemioterapia a base di platino (platino-sensibili).

Una mutazione genetica ereditaria aumenta il rischio di sviluppo di tumore in chi ne è portatore

1,8%

Rischio di sviluppare un tumore ovarico nella popolazione generale

39-46%

Rischio in presenza di una mutazione del gene BRCA1

10-27%

Rischio in presenza di una mutazione del gene BRCA2

Non solo ovaio

A seguito di approfonditi studi effettuati su famiglie a rischio, è stato accertato che le donne che possiedono mutazioni ereditarie a livello dei geni BRCA1 o BRCA2 rischiano di sviluppare un tumore alla mammella nell'87% dei casi, contro una probabilità del 10% dei non portatori di mutazioni. I pazienti con mutazioni di BRCA2, inoltre, sono a rischio di sviluppare tumore del pancreas e melanoma e, nel caso degli uomini, anche tumore della prostata.

Non solo BRCA

Anche altri geni oltre a BRCA 1/2 possono predisporre allo sviluppo di un tumore ovarico ereditario. Per esempio, mutazioni dei geni del sistema di riparazione dei mismatch, prevalentemente a carico dei geni MLH1, MSH2 e MSH6, sono responsabili della Sindrome di Lynch, che conferisce a chi ne è portatore un rischio del 40-60% di tumore del colon-retto, del 42-60% di carcinoma endometriale e del 9-12% di carcinoma ovarico. Altre malattie ereditarie rare associate a un aumento del rischio di tumore dell'ovaio sono la Sindrome di Cowden e quella di Peutz Jeghers, che coinvolgono mutazioni dei geni PTEN e STK 11.

Il ruolo di BRCA 1/2 e delle loro mutazioni

I geni BRCA1 e BRCA2, scoperti nel 1994 negli Stati Uniti, sono geni oncosoppressori che controllano la proliferazione cellulare e la riparazione del DNA agendo da freno sulla moltiplicazione incontrollata delle cellule anomale che possono causare l'insorgenza dei tumori. Nelle cellule sane le proteine codificate da questi geni hanno un ruolo essenziale nella riparazione del DNA a doppio filamento mediante un meccanismo chiamato ricombinazione omologa. La presenza di una mutazione nei geni BRCA 1/2 che implichi una perdita di espressione o di funzione delle

Sono potenziali portatrici di una mutazione di BRCA:

6-14%

delle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale

17-20%

delle pazienti con carcinoma ovarico sieroso

23-25%

delle pazienti con carcinoma ovarico sieroso di alto grado

30-40%

delle pazienti platino-sensibili

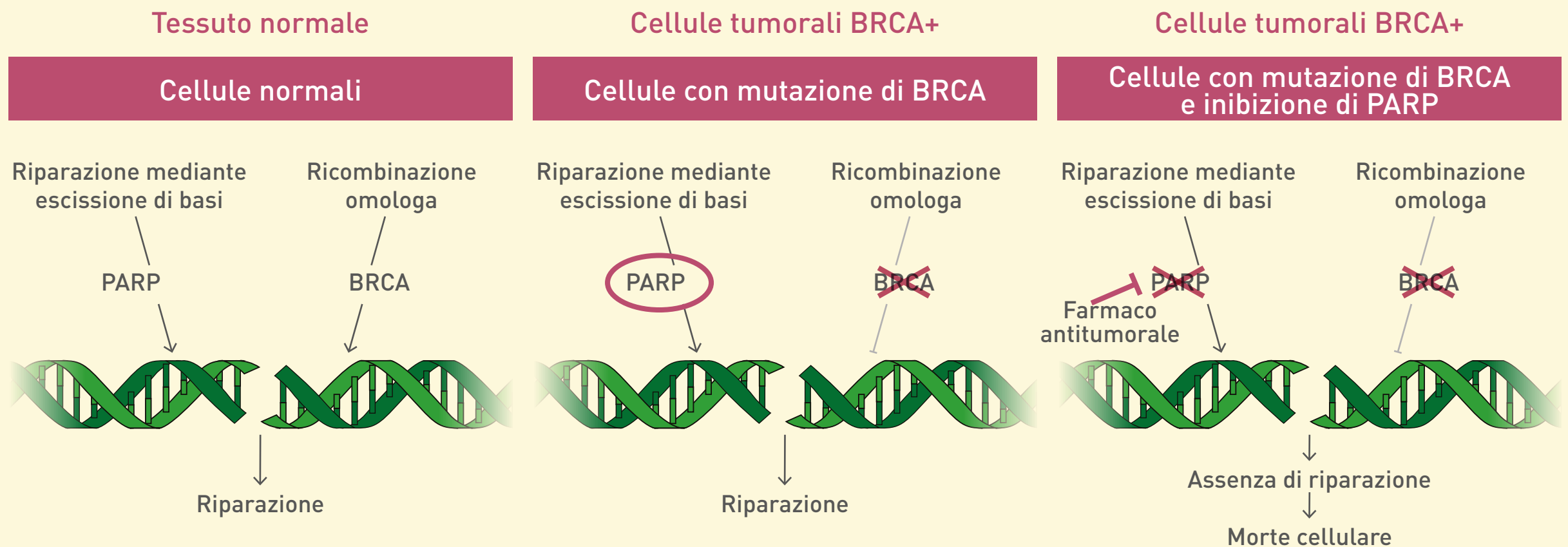
relative proteine fa sì che questo meccanismo non funzioni correttamente e, in ultima analisi, ne riduce la capacità di controllo e di freno, aumentando la probabilità che le cellule anomale proliferino e diano origine al tumore.

Il test genetico e gli inibitori di PARP

La presenza di mutazioni di BRCA 1/2 si può rilevare con un specifico test genetico, il test del BRCA. Per le donne che hanno una storia familiare di tumore o hanno già sviluppato un carcinoma ovarico, sottoporsi a questo test per verificare se sono portatrici di una mutazione di BRCA 1/2 è un passo importante sia a livello di prevenzione sia di terapia medica. Alle donne a rischio per via della storia familiare un test positivo consentirà di

intraprendere misure di profilassi e prevenzione dell'insorgenza del tumore; alle donne con un tumore ovarico già diagnosticato, un test positivo permette di usufruire di una terapia innovativa con farmaci orali, gli inibitori dell'enzima poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP), risultati particolarmente efficaci in presenza di mutazioni di BRCA 1/2.

L'enzima PARP concorre alla riparazione del DNA danneggiato nelle cellule (sia sane sia tumorali) durante la divisione cellulare. Nelle cellule tumorali con BRCA mutato, dove il meccanismo di riparazione mediante ricombinazione omologa controllato dal gene BRCA stesso è difettoso, l'inibizione di PARP fa sì che il DNA danneggiato non possa essere riparato, determinando la morte cellulare.





TEST DEL BRCA

Il test del BRCA

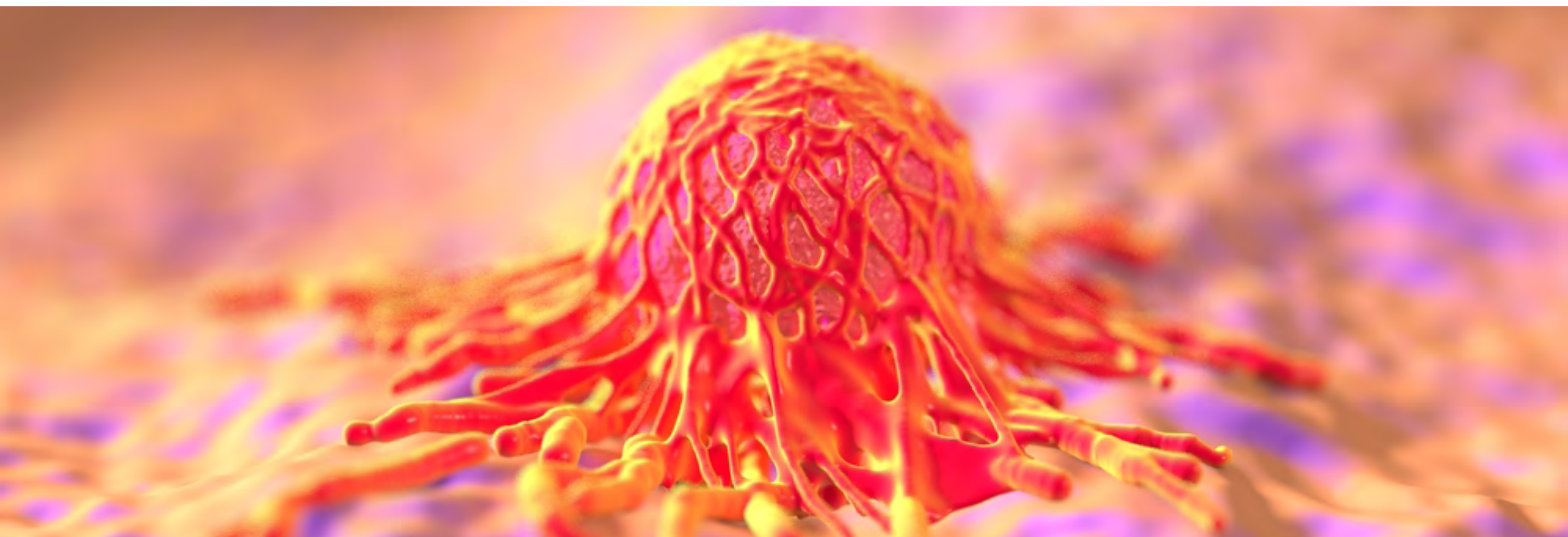
Che cos'è il test del BRCA

Il test del BRCA (o test BRCA) è un test genetico di laboratorio in grado di rilevare la presenza di mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2 (BRCA 1/2), localizzati rispettivamente sui cromosomi 17 e 13. I geni BRCA 1/2 sono geni oncosoppressori; la presenza di mutazioni dannose a carico di questi geni predispone allo sviluppo di un tumore ovarico o mammario.

Come si esegue

Il test del BRCA può essere eseguito in due modi diversi: sul sangue periferico o su un campione di tessuto tumorale, dai quali in entrambi i casi si estrae il DNA, su cui poi si eseguono analisi

molecolari che permettono di evidenziare l'eventuale presenza di mutazioni a carico dei geni BRCA1/2. Mediante PCR e sequenziamento diretto oppure con una tecnica innovativa come il Next Generation Sequencing (NGS) si esegue la determinazione della sequenza della porzione codificante dei due geni (esoni e giunzioni esoni/introni), che permette di individuare piccole variazioni della sequenza del DNA (cambiamenti di singoli nucleotidi, inserzioni/delezioni di poche paia di basi). In questo modo si riesce a identificare circa il 90% delle mutazioni patogenetiche di BRCA 1/2. Per completare il quadro, occorre ricercare anche ampi riarrangiamenti genici (per esempio, delezioni di uno o più esoni o dell'intero gene), che rappresentano globalmente circa il 10% delle varianti patogenetiche dei due geni con meto-



diche quali la Multiplex Ligation Probe dependent Amplification (MLPA) o la Multiplex Amplicon Quantification (MAQ).

Il **test sul sangue** permette di evidenziare la presenza di una mutazione germinale e quindi presente in tutte le cellule dell'organismo (costituzionale), e trasmissibile ai figli.

Nelle donne sane l'esame non diagnostica la presenza del tumore ma, identificando mutazioni specifiche dei geni BRCA 1/2, consente, se positivo, di individuare quelle portatrici di tali mutazioni ereditarie e quindi a rischio aumentato di sviluppare un tumore all'ovaio e/o al seno.

In una donna con diagnosi di carcinoma ovarico è possibile eseguire anche il test BRCA su tessuto tumorale (**test somatico**). In tal modo è possibile individuare anche le alterazioni genetiche non ereditarie, ma presenti solo nel tessuto tumorale, che costituiscono un ulteriore 25%. Nel caso di un risultato positivo al

test somatico, occorre eseguire un secondo test effettuato su DNA ottenuto da tessuto normale o da sangue. Se quest'ultimo risulta negativo, significa che la mutazione individuata sul tessuto tumorale non è stata ereditata (mutazione germinale), ma acquisita (mutazione somatica). Infatti le mutazioni germinali sono presenti in ogni cellula dell'individuo, mentre quelle somatiche si ritrovano solo nelle cellule tumorali.

L'esecuzione del test su tessuto tumorale è più complessa di quella sul sangue, perché il DNA estratto dal tumore è molto eterogeneo e i dati di letteratura sull'interpretazione del significato delle mutazioni di BRCA esclusivamente tumorali sono ancora limitati.

In ogni caso, perché il test del BRCA, sia da tessuto sia da sangue, possa fornire risultati attendibili, deve essere eseguito da laboratori dotati di una comprovata validazione e un controllo di qualità esterno del test proposto.



Chi deve sottoporsi al test

Secondo le raccomandazioni più recenti delle società scientifiche, il test del BRCA dovrebbe essere offerto sia a donne alle quali è stato diagnosticato un carcinoma ovarico o mammario sia a donne sane, ma a rischio di sviluppare il tumore perché hanno una storia familiare di malattia, cioè la presenza all'interno della famiglia di uno o più casi. Dal momento che una mutazione di BRCA 1/2 si può ereditare da entrambi i genitori, nel caso si sospetti una trasmissione per via paterna nella valutazione del rischio occorre considerare anche i parenti di secondo grado (nonni, zii materni e paterni, nipoti). In particolare, dovrebbero avvalersi di una consulenza genetica e sottoporsi al test del BRCA sia i figli (maschi e femmine), sia i fratelli, le sorelle e i genitori di una donna affetta da tumore ovarico e risultata positiva al test del BRCA.

Nel caso di donne aventi già una diagnosi di tumore all'ovaio, un test risultato positivo consente di indirizzare la terapia medica verso gli inibitori di PARP, farmaci orali mirati ('target') che si sono dimostrati molto efficaci nelle pazienti portatrici di mutazioni di BRCA1 o BRCA2.

Nel caso di donne sane, ma a rischio, il test, se positivo, consente di intraprendere appropriati programmi di sorveglianza e di riduzione del rischio che la malattia si sviluppi.

Come interpretare i risultati

Il test del BRCA può dare risultato positivo, negativo o di significato incerto.

- Risultato positivo

Un risultato positivo del test sul sangue indica la presenza di una mutazione germinale a carico dei geni BRCA1/2 e quindi un

aumento notevole del rischio di sviluppare un tumore ovarico o al seno (primario in una donna sana, secondo tumore in una donna che ha già avuto una prima neoplasia).

Un test positivo non implica che una donna avrà necessariamente il tumore, ma solo che ha un rischio più alto di svilupparlo rispetto a una donna con i geni BRCA 1/2 non mutati. Perché il tumore si formi devono intervenire anche altri fattori di tipo individuale e/o ambientale; la predisposizione genetica, infatti, da sola non basta.

Di fronte a un test positivo, tuttavia, una donna sana deve valutare assieme all'oncologo le strategie possibili di prevenzione e riduzione di tale rischio; in una donna con già una diagnosi di tumore ovarico, quest'informazione è importante da un lato per poter accedere a cure più mirate, sia di tipo chirurgico sia con nuovi farmaci orali come gli inibitori di PARP, dall'altro per indirizzare i suoi familiari a programmi di sorveglianza e prevenzione.

- Risultato negativo

Un risultato negativo del test sul sangue indica che non è stata rilevata alcuna mutazione germinale nei geni BRCA1 o BRCA2. Anche in questo caso, comunque, è importante sottoporsi a controlli regolari. Un test negativo, infatti, non esclude al 100% la possibilità di sviluppare un tumore ovarico o mammario perché la maggior parte di questi tumori non è germinale.

- Risultato di significato incerto

Può accadere che il test evidenzi la presenza di mutazioni genetiche di significato incerto rispetto al rischio di malattia, per mancanza di dati sufficienti a confermarne o escluderne la patogenicità. Di fronte a quest'eventualità, è importante concor-

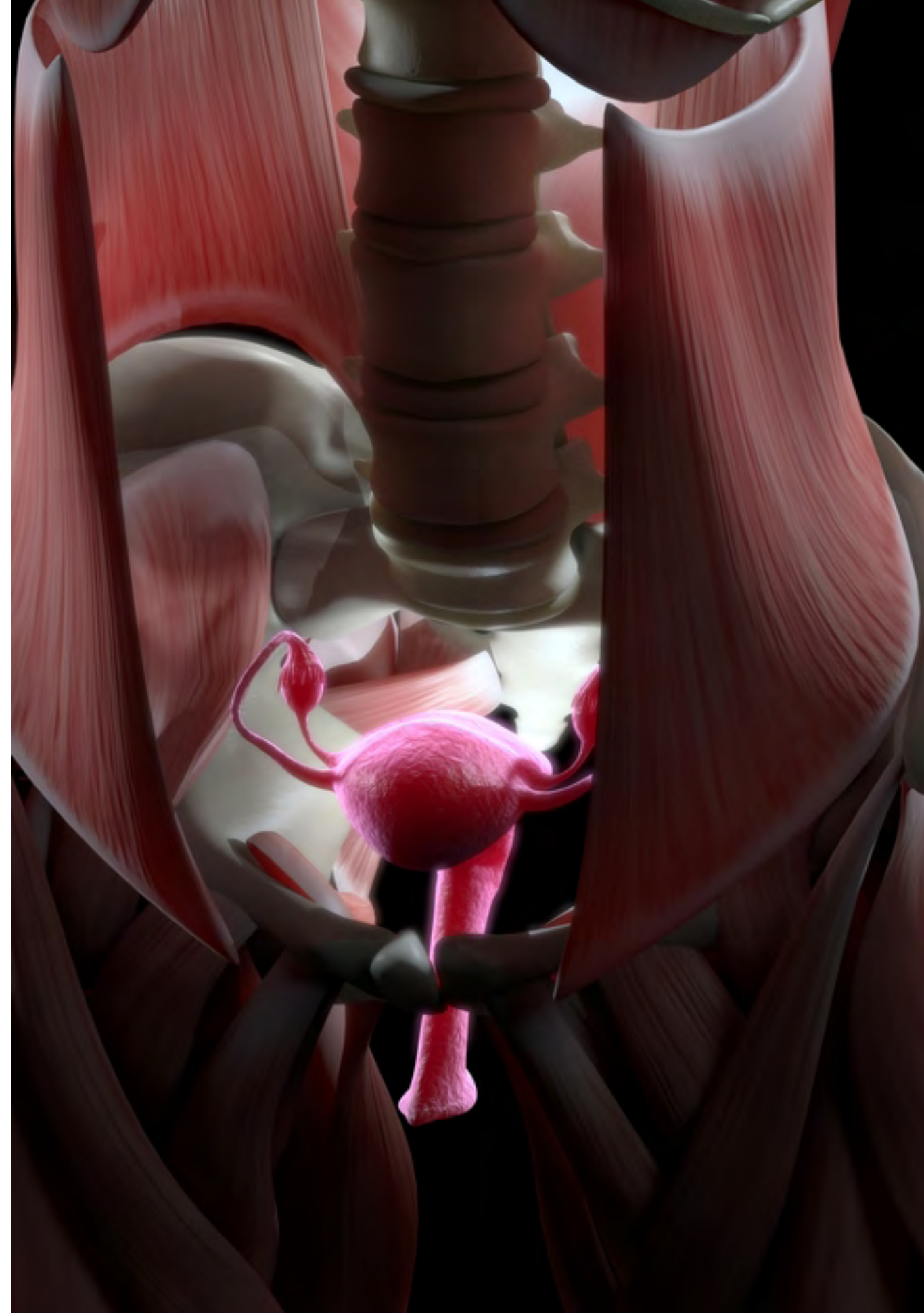
dare col medico un programma di sorveglianza sulla base della storia familiare e tenersi in contatto con il centro di genetica oncologica per restare informati sugli studi in corso, che potrebbero in futuro chiarire il ruolo nella patogenesi del tumore di mutazioni attualmente di significato incerto.

Come si accede al test?

In genere, si accede al test rivolgendosi a un centro di genetica oncologica, nell'ambito di un percorso di consulenza genetica con un genetista, un oncologo o un ginecologo con competenze oncologiche che ha il compito di illustrare quali sono le ragioni per cui viene offerto il test, che risultati ci si può aspettare e cosa fare a seconda dell'esito, sia per la donna che ha già un diagnosi di tumore ovarico sia eventualmente per i suoi familiari o per una donna sana, ma a rischio di sviluppare la malattia sulla base della storia familiare.

Attualmente, in Italia, il test del BRCA può essere effettuato a carico del Sistema Sanitario Nazionale, ma con criteri di accesso altamente eterogenei sul territorio. Ad oggi, infatti, il regime di rimborsabilità varia a seconda della Regione di residenza e non esiste una mappatura completa dei centri presso i quali si può eseguire l'esame.

Poter accedere a questo test, invece, dovrebbe essere un'opportunità garantita a tutte le donne che potrebbero beneficiarne, al fine sia di individuare le terapie personalizzate più appropriate, e dunque più efficaci, in presenza di un tumore ovarico e/o mammario già diagnosticato, sia di far adottare le opportune misure di prevenzione nei soggetti sani sane portatori di una mutazione di BRCA.



Indagine Onda, in Italia accesso al test del BRCA insufficiente ed eterogeneo

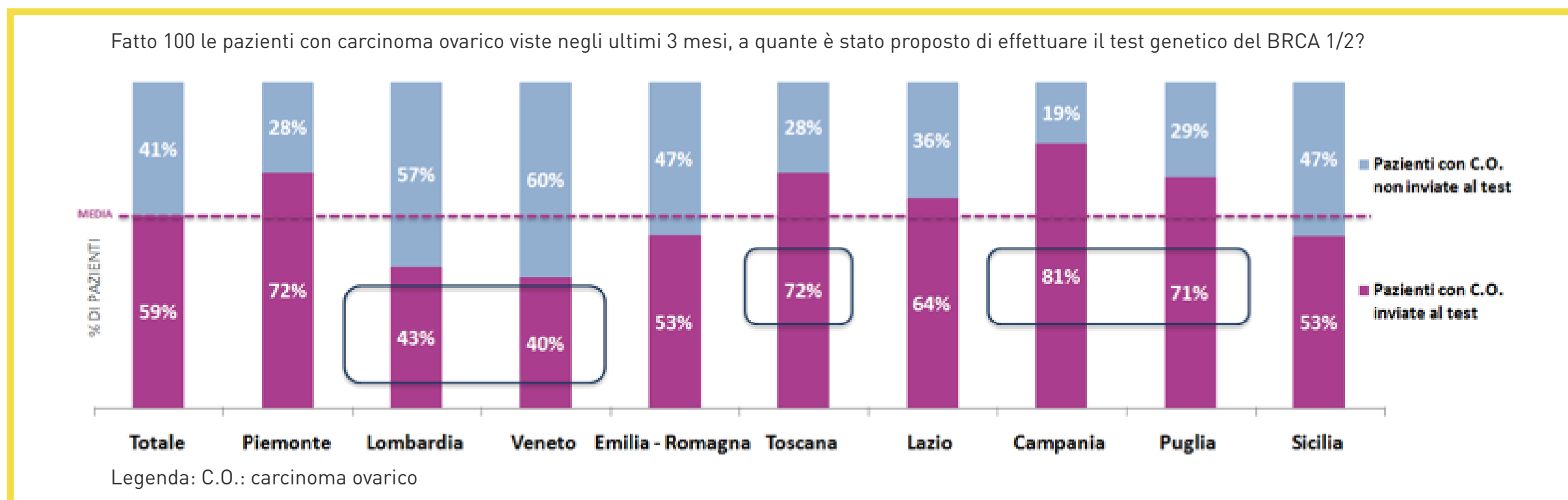
Test proposto solo una donna su 3 al momento della diagnosi. Forti disparità regionali nell'accessibilità.

Nel nostro Paese, l'accesso al test del BRCA nelle pazienti con un carcinoma ovarico è ancora insufficiente. A rivelarlo è una recente indagine promossa da Onda, l'Osservatorio nazionale sulla salute della donna, su 212 centri con reparto di oncologia, 50 pazienti con tumore ovarico, 31 familiari e 15 medici oncologi.

Le linee guida delle società scientifiche internazionali e anche dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) raccomandano di sottoporre al test del BRCA tutte le donne a cui viene diagnosticato un carcinoma ovarico. Nonostante questa raccomandazione, l'indagine di Onda, condotta da Elma Research e con il supporto incondizionato di AstraZeneca, mostra che

in media solo a 6 donne su 10 colpite da questo tumore viene proposto di fare il test e addirittura solo in un caso su 3 l'offerta viene fatta al momento della diagnosi, il più appropriato per eseguire l'esame.

Dalla ricerca di Onda emergono, inoltre, forti disparità territoriali di accesso: tra le 9 Regioni prese in esame, la Puglia è quella che invia al test il maggior numero di donne con tumore all'ovaio (73%), seguita a ruota da Piemonte e Toscana (72%), mentre Lombardia (43%) e Veneto (40%) sono i fanalini di coda. In Lombardia, però, la situazione dovrebbe cambiare, in quanto nel novembre scorso la Giunta Regionale ha diramato una circolare regionale nella



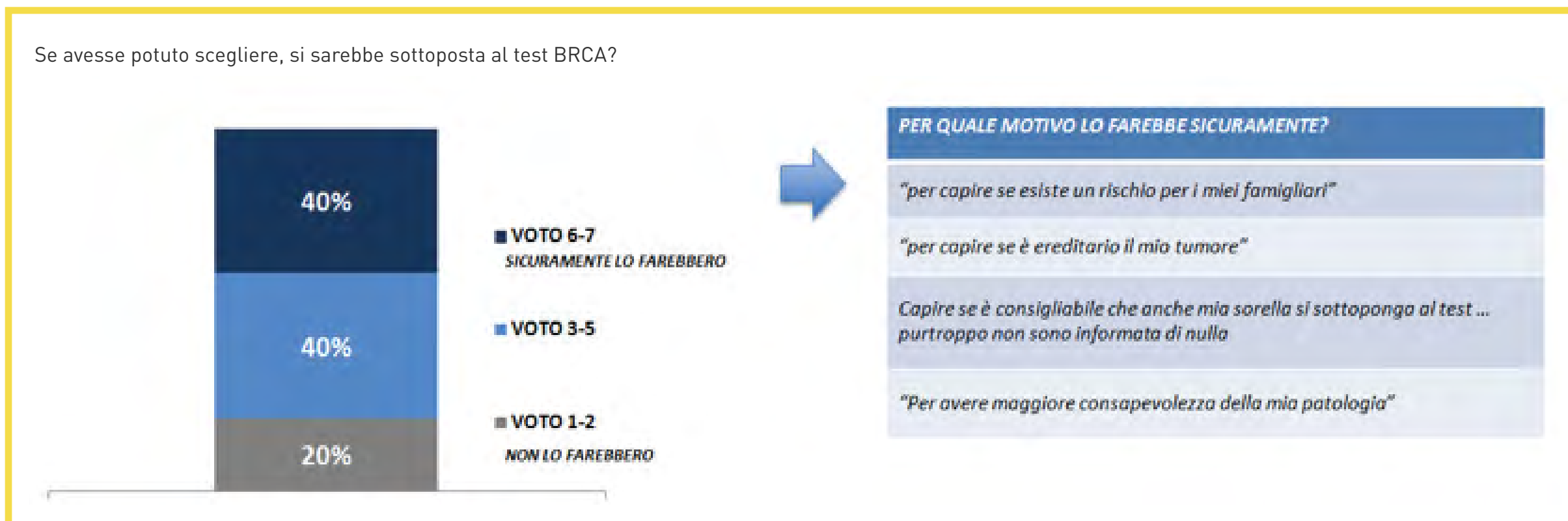
quale si sancisce il diritto di accesso al test per tutte le donne con tumore ovarico, a prescindere dall'età e dalla storia familiare.

Benché tutti gli ospedali dichiarino di seguire le linee guida delle società scientifiche, che stabiliscono i criteri per proporre il test, nella pratica ben due su tre applicano regole più restrittive, che in genere escludono le pazienti con più di 75 anni o con malattia troppo avanzata.

Eppure, per le donne con un carcinoma ovarico e i loro familiari, poter fare il test del BRCA è fondamentale. Secondo l'indagine di Onda, infatti, indipendentemente dall'esito, 9 donne su 10 sottoposte al test ritengono importante averlo potuto fare, soprattutto per una tutela familiare, oltre che personale; anche chi non ha potuto effettuarlo, per cause non dipendenti dalla sua volontà, nell'80% dei casi dichiara che, se avesse potuto scegliere, si sarebbe sottoposta all'esame.

L'indagine fotografa dunque una situazione non accettabile, alla luce delle evidenze scientifiche sul valore del test, e ingiustificata anche dal punto di vista economico. Lo studio Venus, condotto da Altems (Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi sanitari dell'Università Cattolica), dimostra, infatti, che garantire pari accessibilità al test del BRCA in tutte le Regioni italiane rappresenta un investimento sostenibile e conveniente per il Servizio sanitario nazionale.

I risultati dell'indagine di Onda e dello studio Venus hanno fatto da supporto a un documento, "Test BRCA: call to action per la prevenzione e cura del carcinoma ovarico e della mammella", patrocinato da SIGU, Fondazione AIOM, ACTO Onlus, aBRCA-daBRA Onlus, Associazione Senonetwork Italia Onlus e ANISC, e presentato al Senato nel settembre scorso, con l'obiettivo di fare appello alle Istituzioni affinché permettano la diffusione del test sull'intero territorio nazionale, per garantire a tutte le donne italiane il diritto alla salute sancito dalla Costituzione.



Le raccomandazioni dell'AIOM sull'implementazione del test del BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico

La comunità scientifica oncologica è concorde nel ritenere attualmente il test del BRCA uno strumento decisionale importante sia nella pianificazione dei percorsi di prevenzione sia nel trattamento delle pazienti che hanno sviluppato un tumore dell'ovaio, in quanto può permettere scelte terapeutiche appropriate per ogni singola paziente.

A supporto di questa posizione, nel 2015 l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) in collaborazione con altre società scientifiche (SIGU, SIBIOC, SIAPEC e IAP) ha pubblicato il documento "Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico", opera del Gruppo di lavoro su test genetici e medicina predittiva, scaricabile in formato pdf dal sito dell'AIOM.

Dopo le premesse, nel testo si trattano cinque aspetti importanti per l'implementazione di tale test, delineando le criticità e proponendo consigli e raccomandazioni:

- il test del BRCA come test predittivo di efficacia delle terapie antitumorali;
- le tipologie di test del BRCA;
- l'interpretazione delle varianti genetiche di BRCA 1/2;
- la disponibilità del test del BRCA e la gestione dei risultati nel percorso assistenziale/terapeutico;
- gli elementi indispensabili del consenso informato.

Al momento della stesura del documento, il test del BRCA era formalmente necessario come test predittivo per valutare l'indicazione alla terapia con un inibitore di PARP. Tuttavia, gli esperti scrivono che "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 di eseguire il test al momento della diagnosi, aggiungono, deve rispettare i tempi di decisione della paziente, che deve essere informata adeguatamente su tutti gli aspetti legati all'eventuale esito positivo del test.





Associazione Italiana di Oncologia Medica

Riguardo alla disponibilità del test, nel documento si sottolinea come l'utilizzo del test del BRCA per indirizzare la scelta della terapia medica richieda che il test genetico debba essere facilmente accessibile per tutte le pazienti che potrebbero beneficiarne e che i risultati siano disponibili in tempi compatibili con le necessità cliniche.

Tuttavia, si segnala che i modelli di consulenza genetica oncologica sviluppati nei percorsi assistenziali di prevenzione sono attualmente insufficienti a far fronte all'aumento dei volumi, specie quando il test genetico serve a predire la sensibilità agli inibitori di PARP e la risposta occorre in tempi rapidi.

Nel testo si ribadisce anche la necessità di identificare modalità organizzative che assicurino la corretta interpretazione dei risultati del test del BRCA a scopo clinico, la corretta gestione dei familiari a rischio, qualora si identifichi una mutazione ereditaria, e la corretta valutazione genetica, qualora il risultato del test BRCA sia di significato incerto.

In questo solco, si pone l'accento sulla necessità che i medici prescrittori del test del BRCA senza una formazione specifica in

genetica oncologica acquisiscano un adeguato aggiornamento specifico su questa materia.

Da segnalare, infine, che il gruppo intersocietario AIOM-SIGU-SIBIOC-SIAPEC-IAP sta attualmente lavorando anche alla mappatura dei centri italiani in cui è possibile eseguire il test del BRCA (su sangue periferico e su tessuto tumorale).

<http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/position-paper/raccomandazioni-test-brca/1,1687,1>





RETE ONCOLOGICA PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

La rete oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta e il suo PDTA per la paziente con tumore ovarico

Intervista al dottor Oscar Bertetto, direttore della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta.

Dottor Bertetto, che cos'è la Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta?

La Rete Oncologica, nata nel 1998 in Piemonte ed estesa nel 2003 anche alla Valle d'Aosta, è oggi un dipartimento funzionale interaziendale che comprende tutte le Aziende Sanitarie delle due Regioni. Il compito fondamentale del dipartimento è far cooperare tra loro tutte le Aziende per costruire i percorsi di cura relativi a tutte le neoplasie.

Com'è organizzata la Rete?

All'interno della rete si sono individuate le Aziende che devono trattare i vari tipi di tumore, i cosiddetti centri di riferimento, basandosi su cinque parametri chiave. Il primo è l'epidemiologia del tumore: naturalmente, quanto più un tumore è diffuso, tanto più numerosi devono essere i centri di riferimento che lo trattano, mentre per i tumori rari è previsto un solo centro di riferimento. Il secondo è il congruo volume di attività, perché in oncologia la qualità delle prestazioni correla strettamente con questo parametro, soprattutto per alcuni tumori particolarmente difficili da aggredire dal punto di vista chirurgico, come il tumore del pancreas o lo stesso tumore dell'ovaio. Il terzo sono le tecnologie

presenti, perché se l'ospedale non dispone di una radioterapia, per esempio, non è possibile trattare in modo adeguato un tumore come quello del distretto testa-collo. Il quarto è l'esperienza degli operatori: per poter operare in laparoscopia, per esempio, servono operatori formati con l'adeguata curva di apprendimento di questo tipo di interventi. L'ultimo è il modello organizzativo, perché riteniamo che un centro di riferimento, per essere tale, debba essere provvisto anche di un Centro di Accoglienza e Servizi per i pazienti e un Gruppo Interdisciplinare Cure.

Che cosa sono e come operano il centro di accoglienza e servizi e il gruppo interdisciplinare cure?

Il Centro di Accoglienza e Servizi è il centro al quale si deve rivolgere un paziente nel quale vi sia un forte sospetto clinico di patologia tumorale. Nel servizio offerto dalla Rete il paziente



trova un clinico, un infermiere, un amministrativo e un assistente sociale esperti in oncologia e uno psico-oncologo che lo prendono in carico all'inizio del percorso di cura e definiscono gli esami diagnostici da effettuare, che vengono prenotati in modo coordinato da questo centro servizi. Chi si rivolge al Centro di Accoglienza e Servizi fin da subito ha diritto all'esenzione del ticket, se il sospetto clinico della presenza di tumore viene confermato. In pratica, è il centro che determina la regia dell'inizio del percorso di cura e quindi definisce tutti gli esami necessari per la diagnosi e la stadiazione del tumore, oltre a prevedere l'accoglienza di tipo psico-sociale, durante la quale si valuta se il paziente presenta fragilità sociali o psicologiche che possono rendere più problematico il suo iter di cura. Finita la stadiazione, il paziente viene indirizzato al Gruppo Interdisciplinare Cure, che è l'insieme degli specialisti deputati a concordare l'iter di trattamento di quella patologia. Sul sito della Rete (www.reteoncologica.it) sono pubblicati

l'elenco di tutti i centri accoglienza e servizi della rete, gli ospedali dove sono collocati, gli orari di apertura, l'indirizzo email e il numero telefonico, più l'elenco di tutti i Gruppi Interdisciplinari Cure, dei loro responsabili e dei referenti per ciascuna disciplina che fa capo al gruppo. Il Gruppo Interdisciplinare Cure per le diverse patologie deve essere presente nei centri di riferimento e non in tutte le Aziende Sanitarie: per l'ovaio, per esempio, è concentrato in poche strutture.

Quali sono le attività principali della Rete?

Nell'ambito della Rete sono stati costituiti gruppi di studio centrali per ciascuna patologia, costituiti da quelli che sono stati ritenuti i più qualificati specialisti presenti nelle nostre due Regioni per il trattamento di una data patologia neoplastica. Ognuno di questi gruppi ha avuto il compito di elaborare raccomandazioni o documenti di consenso, anche questi tutti pubblicati sul sito della Rete, nei quali i vari specialisti, nelle singole realtà, si sono impegnati a definire la metodologia per la stesura dei PDTA, che non sono regionali, ma aziendali o di area. Per esempio, non esiste nella Rete un unico PDTA per il carcinoma ovarico valido in tutta la Regione. A livello centrale sono state elaborate solo le raccomandazioni sulla base alle quali costruire i singoli PDTA, si è definito, cioè, cosa devono contenere nello specifico i diversi PDTA che le

varie Aziende o aree hanno dovuto approntare. Faccio un esempio: ogni Azienda del Piemonte può trattare una neoplasia molto diffusa come il tumore del colon retto, perché raggiunge il volume di attività previsto per questa patologia, e ognuna ha quindi dovuto costruire un proprio PDTA dedicato a questo tumore; per il carcinoma dell'ovaio, invece, che è meno frequente del tumore del colon retto, sono state individuate sei aree di riferimento, ognuna delle quali ha prodotto un suo PDTA.



Quali sono le aree di intervento della Rete nell'ambito specifico del carcinoma ovarico?

Il Piemonte ha circa 4 milioni e mezzo di abitanti; per un bacino di utenza di queste dimensioni sono state previste, appunto, sei aree di riferimento per il trattamento del tumore dell'ovaio, di cui tre nelle diverse aree regionali e tre nell'area metropolitana torinese, ognuna delle quali dovrebbe trattare circa 70 casi all'anno. L'area del Piemonte sud-ovest copre la provincia di Cuneo, quella del Piemonte sud-est le province di Alessandria e Asti, mentre quella del Piemonte nord-est le province di Verbano-Cusio-Ossola, Biella, Vercelli e Novara.

Per la sua estensione e anche per il numero di abitanti che vi afferiscono, l'area metropolitana torinese è stata suddivisa in tre sotto-aree che coprono le varie suddivisioni della provincia di Torino e tutta la città di Torino, in cui si trovano gli ospedali più importanti - l'IRCCS di Candiolo, l'ospedale monospecialistico ginecologico e ostetrico Sant'Anna e l'AO Mauriziano - oltre ad alcuni presidi privati accreditati in oncologia, come Gradenigo Humanitas. La Valle d'Aosta con apposita delibera ha individuato i criteri e i requisiti per l'identificazione dei centri di riferimento per le diverse patologie.



In che cosa consiste, esattamente, il PDTA per la paziente con tumore ovarico disegnato dalla Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta?

Come ho già accennato, la Rete non ha tracciato un PDTA unico per le due Regioni, ma ha chiesto a ciascuna delle sei aree di costruire un proprio PDTA, sulla base di indicazioni e raccomandazioni definite centralmente. La direzione della rete ha stabilito, per esempio, quali sono gli esami da fare per stadia-

re il tumore dell'ovaio, quali sono le indicazioni che devono essere presenti nel PDTA, quali sono gli

obiettivi da raggiungere (per esempio, il tumore dell'ovaio deve essere diagnosticato

e stadiao entro un tot numero di giorni in almeno l'80% delle pazienti) e ha svi-

luppato degli indicatori per misurare il raggiungimento di questi obietti-

vi. Ognuna delle sei aree ha dovuto poi scrivere uno suo PDTA specifico

nel quale è indicato quali esami effettivamente si svolgono, dove li si

svolge, con quali tempistiche e con che sequenza. La direzione cen-

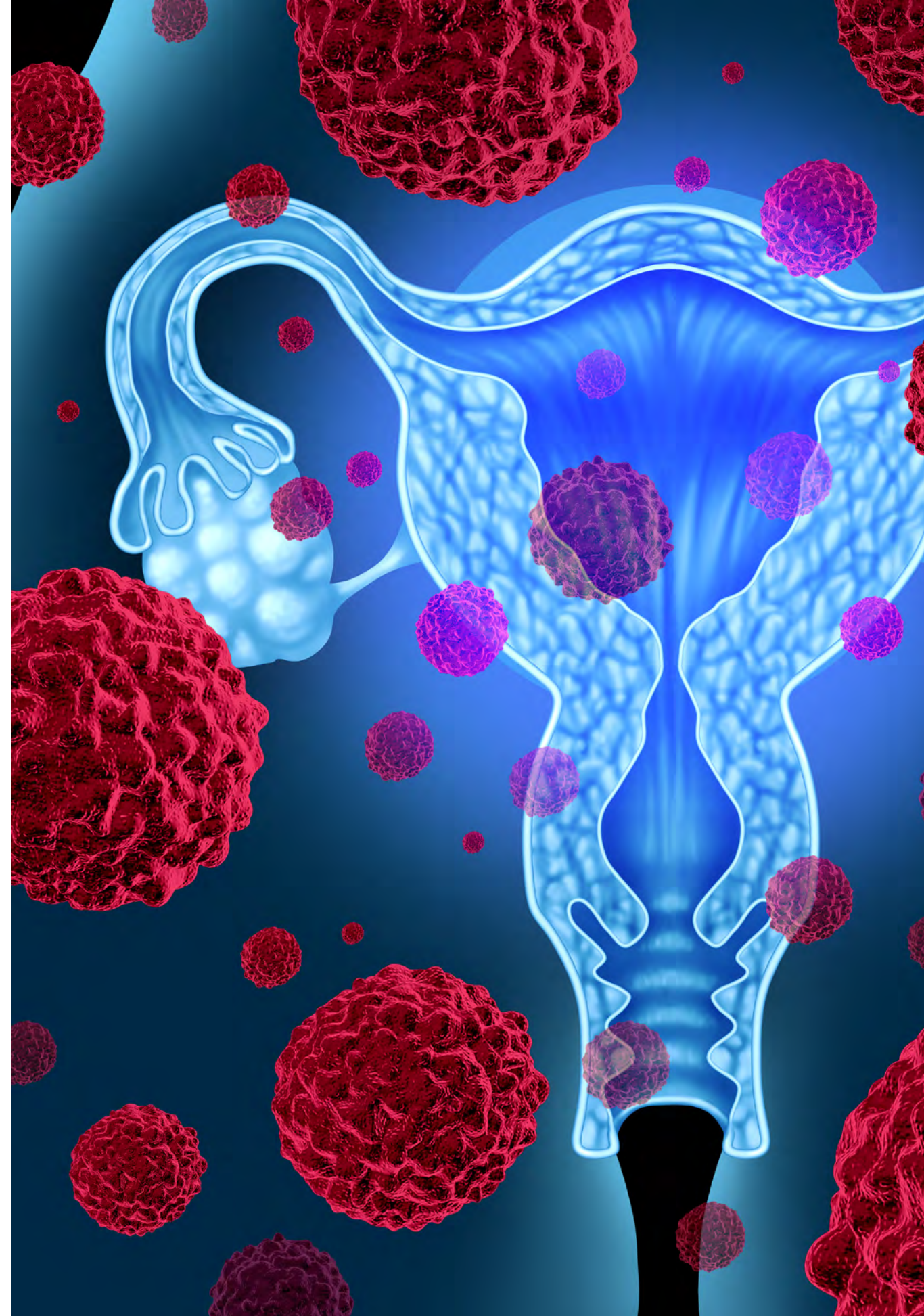
trale controlla che ciò che è scritto nei PDTA delle varie aree (o Aziende

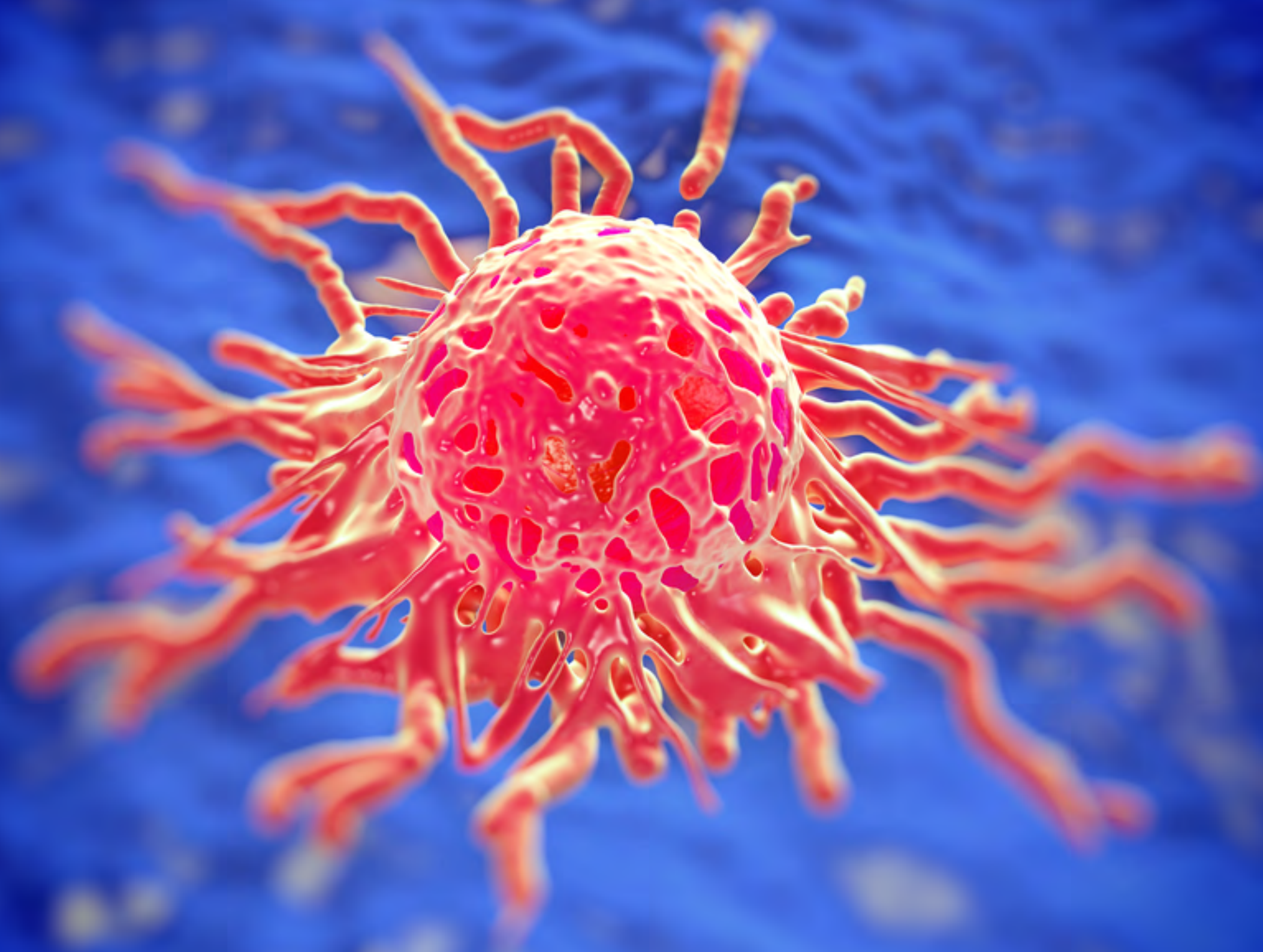
nel caso di altri tumori) venga rispettato,

cosa che peraltro non succede sempre nei tempi e secondo le modalità previste. Grazie agli indicatori che sono stati sviluppati, si controlla se effettivamente la correttezza e qualità delle prestazioni erogate sono conformi a quanto previsto nelle raccomandazioni generali, sia per quanto riguarda il percorso diagnostico sia per quello terapeutico-assistenziale.

Nel vostro PDTA per la paziente con tumore ovarico il test del BRCA ha un ruolo di rilievo. Per quale motivo?

Innanzitutto, la Rete ha normato come eseguire questo test in modo molto preciso. È stato prodotto un documento (*“Procedura di accesso al test genetico per la ricerca di mutazione brca1 e brca2 nel percorso di cura del tumore ovarico”*, ndr) nel quale, per esempio, si specifica che il test deve essere eseguito centralmente in un'unica struttura, la Genetica medica dell'Università di Torino, alla quale bisogna inviare tre provette contenenti 4 ml di sangue fresco ciascuna, dal lunedì al giovedì dalle 8:30 alle 16:30. La centralizzazione del test ha l'obiettivo di garantire che si seguano tutte le procedure necessarie per rendere il test il più specifico e sensibile possibile. Inoltre, nel documento si indica per quali pazienti vi è l'indicazione ad accedere al test, cioè tutte le donne con una diagnosi di carcinoma ovarico sieroso di alto grado, per consentire a quelle che hanno una recidiva platino-sensibile e risultano positive, e quindi portatrici di una mutazione di BRCA 1/2, di eseguire la terapia di mantenimento con gli inibitori di PARP, nelle quali questi nuovi farmaci si sono rivelati efficaci e sono oggi indicati. Nelle donne con carcinoma ovarico, quindi, (a differenza di quanto accade per quelle con tumore della mammella) l'accesso al test è stato ampliato anche a scopo terapeutico, al fine di dare al clinico informazioni utili per scegliere la terapia più appropriata per ogni paziente. Questo, tuttavia, ha richiesto di modificare alcune procedure, introducendo una maggiore tempestività nell'accesso al test e nella refertazione, in quanto il risultato dell'esame deve essere disponibile in tempi rapidi per poter iniziare nei tempi appropriati la terapia con i PARP-inibitori, se indicati.





ACTO ONLUS



Conosciamo da vicino ACTO onlus, al fianco delle donne nella lotta contro il tumore ovarico

Intervista alla dottoressa Nicoletta Cerana, Presidente di ACTO (Alleanza Contro il Tumore Ovarico) onlus

Dottoressa Cerana, quando e perché è nata la vostra associazione, ACTO onlus?

ACTO onlus è nata nel 2010 per iniziativa di un gruppo di pazienti e di ginecologi oncologi, ed è la prima associazione di pazienti nazionale impegnata nella lotta contro il tumore ovarico. Siamo nati per colmare un vuoto di informazione quasi totale sul tumore ovarico, per offrire un punto di riferimento alle pazienti lasciate sole davanti a una neoplasia altamente mortale, per accogliere testimonianze e dare risposte. Ma non solo. Siamo nati per dare vita a un'alleanza tra pazienti, medici, ricercatori e persone di buona volontà, accomunati dalla volontà di sconfiggere questo killer silenzioso che ogni anno colpisce oltre 6000 donne italiane, che nel 70% dei casi viene diagnosticato tardivamente per la mancanza di strumenti di diagnosi precoce e test di screening, e che detiene il triste primato di essere la neoplasia ginecologica a peggior prognosi, in quanto la sopravvivenza a 5 anni ad oggi non supera il 50%.

Come è organizzata l'associazione?

ACTO onlus è una rete di associazioni giuridicamente ed economicamente indipendenti, ma accomunate dalla stessa identità, dalla stessa missione e dalla stessa visio-

ne. Attualmente siamo presenti a Milano, dove è nata ACTO onlus, che ha un ruolo di intervento e coordinamento nazionale, e poi a Roma, Bari e Torino, dove sono operative sezioni locali in grado di organizzare iniziative autonome sul territorio. Ogni singola sezione è dotata di un comitato direttivo, formato da medici, pazienti e amici o familiari di pazienti, e di un comitato tecnico-scientifico. Fondamentale, poi, è il lavoro volontario degli associati ed è nostra intenzione crescere ulteriormente sul territorio per essere sempre più vicini alle donne colpite da un tumore ovarico e ai loro familiari.



Quali sono le vostre finalità e i vostri obiettivi?

La rete ACTO basa la propria missione su quattro pilastri fondamentali:

- promuovere la conoscenza della malattia e la diagnosi tempestiva;



- promuovere l'accesso alle terapie più innovative, ai centri ospedalieri specializzati nel trattamento del tumore ovarico e a tutte le forme di prevenzione e riduzione del rischio disponibili;
- sostenere la ricerca scientifica;
- fornire servizi di sostegno alle pazienti e ai loro familiari.

Quali sono le principali attività dell'associazione e i progetti più importanti in campo in questo momento?

Come attività continuativa forniamo informazioni sui vari aspetti della malattia attraverso il nostro sito internet (www.actoonlus.it) che conta 70mila utenti attivi/anno, un servizio di consulenza medica erogato sempre online e affidato a cinque esperti, una linea telefonica di primo aiuto – Pronto Acto – per l'orientamento ai centri di cura e per fornire assistenza legale/previdenziale. Siamo inoltre i promotori della Giornata Mondiale sul Tumore Ovarico che si celebra l'8 maggio, abbiamo lanciato il “Manifesto dei Bisogni e dei Diritti delle Pazienti”, sottoscritto attraverso il sito da oltre 300 pazienti, e in 3 anni abbiamo portato in 9 ospedali specializzati di tutta Italia un servizio di onco-estetica, di cui hanno usufruito ben 980 donne. Siamo presenti sui social, con una pagina Facebook che ha attualmente oltre 4000 utenti, una pagina Twitter e un canale YouTube. Infine, orga-

nizziamo diverse campagne educazionali, di cui l'ultima – “Io scelgo di sapere” (<http://actoonlus.com/scelgo-di-sapere>) – è dedicata al tumore ovarico BRCA-mutato e al test genetico del BRCA. Una campagna ancora on air sul nostro sito e che proseguirà anche nel 2018.

La vostra associazione è impegnata fortemente nel fare informazione sul valore del test del BRCA per il carcinoma ovarico e si batte per l'equità di accesso al test nel nostro Paese. Come mai?

Ormai sappiamo che le alterazioni ereditarie dei geni BRCA1 e BRCA2 aumentano il

rischio di malattia di 30-50 volte. Oggi questo maggior rischio si può finalmente rilevare con il test del BRCA, un test genetico che permette di offrire nuove opzioni terapeutiche alle donne con diagnosi di tumore ovarico BRCA-mutato e offre la prima vera opportunità di prevenzione ai loro familiari che, sebbene sani, potrebbero aver ereditato la predisposizione a tale malattia. La lotta al tumore ovarico deve quindi passare obbligatoriamente anche dal riconoscimento del diritto di accesso delle pazienti e



dei loro familiari a questo test, che permette di rilevare le mutazioni eventualmente presenti nei due geni. Noi di ACTO onlus siamo impegnati attivamente su questo fronte perché oggi non è accettabile che una donna alla quale sia stato diagnosticato un tumore ovarico non possa fare il test del BRCA, vista l'importanza che quest'informazione ha non solo per la sua storia clinica, ma soprattutto per l'effetto cascata di studio e prevenzione che genera sul resto della famiglia, a fronte di un tumore che ancora oggi uccide il 60% delle pazienti e per il quale non c'è alcun test di screening. Non è accettabile non poter offrire una prevenzione

vera, primaria, alle donne BRCA-mutate, che sono le uniche sulle quali è possibile agire concretamente per evitare l'insorgenza della malattia e quindi abbattere finalmente l'incidenza di questo terribile tumore.

Progetti in cantiere per il futuro?

Tanti. Tra questi, in particolare, la crescita sul territorio attraverso la creazione di nuove sedi affiliate di ACTO e l'attività di advocacy a tutela dei diritti delle pazienti.



PHARMASTAR★
il Giornale on-line sui Farmaci

OVARIAN CANCER

Dove la scienza può arrivare.



www.astrazeneca.com

PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

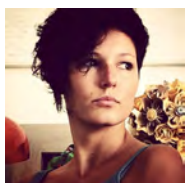
EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HA COLLABORATO ALLO SPECIALE



Alessandra Terzaghi

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT