

2

SETTEMBRE
2020

TEST GENETICI BRCA/1 BRCA/2: RACCOMANDAZIONI

REALIZZATE DAL GRUPPO DI LAVORO GISS GINECOLOGIA ONCOLOGICA
SU MANDATO SIGO, AOGOI, AGUI, AGITE

RACCOMANDAZIONI



SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

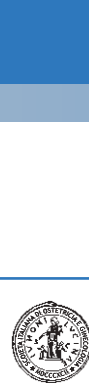
AOGOI

ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI



AGITE

ASSOCIAZIONE
GINECOLOGI
TERRITORIALI



SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

DIRETTIVO SIGO

PRESIDENTE	Antonio Chiàntera	
PAST PRESIDENT	Giovanni Scambia	
PRESIDENTE ELETTO	Nicola Colacurci	
VICE PRESIDENTE	Sandro Massimo Viglino	
TESORIERE	Mario Massacesi	
CONSIGLIERI	Irene Cetin	Massimo Franchi
	Roberto Jura	
SEGRETARIO	Enrico Vizza	
COLLEGIO DEI PROBIVIRI	Presidente: Fabio Facchinetti	
	Giuseppe Canzone	Pantaleo Greco
	Eutalia Esposito	Tullia Todros

DIRETTIVO AOGOI

PRESIDENTE	Elsa Viora	
PAST PRESIDENT	Vito Trojano	
VICE PRESIDENTE	Claudio Crescini	
VICE PRESIDENTE	Sergio Schettini	
SEGRETARIO NAZIONALE	Carlo Maria Stigliano	
VICE SEGRETARIO	Mario Passaro	
TESORIERE	Maurizio Silvestri	
CONSIGLIERI	Gianfranco Jorizzo	Franco Marincolo
	Maria Giovanna Salerno	
PRESIDENTE UFFICIO LEGALE	Antonio Chiàntera	



DIRETTIVO AGUI

PRESIDENTE	Nicola Colacurci	
PAST PRESIDENT	Massimo Moscarini †	
SEGRETARIO	Filippo Bellati	
TESORIERE	Mariavittoria Locci	
CONSIGLIERI	Salvatore Dessole	Giuliana Giunta
	Antonio Perino	Daniela Surico
PROBIVIRI	Domenico Arduini	Gaspare Carta
	Antonio Cianci	Giuseppe De Placido
	Nicola Rizzo	



DIRETTIVO AGITE

PRESIDENTE	Sandro Massimo Viglino	
VICE PRESIDENTE	Valeria Dubini	
PAST PRESIDENT	Giovanni Fattorini	
SEGRETARIO	Mario Passaro	
TESORIERE	William Bertarini	
CONSIGLIERI	Maria Rita Corina	Barbara Del Bravo
	Maria Gabriella De Silvio	Marina Toschi
	Vito Trojano	





PREMESSA

Su approvazione del Consiglio Direttivo della Federazione i Soci interessati e oggettivamente competenti in specifici aspetti o problematiche inerenti o correlate alla Ginecologia e Ostetricia possono costituire sezioni complementari sotto forma di gruppo di studio, di ricerca e di lavoro o commissioni permanenti, in collegamento anche con gruppi affini di altre società medico-scientifiche.

L'istituzione, la durata, l'eventuale regolamento e le principali iniziative di tali sezioni o gruppi o commissioni, che non possono essere in contrasto con gli orientamenti generali della Federazione e del presente statuto devono essere regolati dal Consiglio Direttivo.

Sono altresì costituiti i Gruppi di Interesse Scientifico Speciale (GiSS) e i Gruppi di Lavoro (GdL) come segue:

a) Gruppo di Interesse Scientifico Speciale (GiSS)

Un GiSS è un'assemblea a lungo termine di membri con un'area di interesse in una sub-specialità di Ginecologia e Ostetricia o una competenza speciale. I membri si riuniscono per discutere sui nuovi sviluppi della loro area e sui modi per valutare e implementare questi sviluppi nella pratica clinica generale. Al fine di possedere competenze specifiche in ogni campo dell'ostetricia e ginecologia si istituiscono i GiSS con le seguenti finalità:

- contribuire con le istituzioni a redigere linee guida sulle tematiche specifiche
- attuare programmi formativi postuniversitari nel loro relativo campo di interesse
- contribuire allo sviluppo di specifiche campagne promozionali in tale campo
- realizzare progetti di ricerca nello specifico campo

Le aree oggetto di GiSS sono:

1. Uroginecologia
2. Ginecologia Oncologica
3. Medicina materno-fetale
4. Medicina della riproduzione e procedure PMA
5. Contraccezione e programmazione familiare
6. Ecografia ostetrico-ginecologica
7. Patologia cervico-vaginale
8. Endoscopia ginecologica
9. Menopausa
10. Ginecologia dell'infanzia
11. Patologia Ginecologica Benigna

La funzione di un GiSS è di mantenere gli standard scientifici nella propria specifica area.

- Organizzando e sostenendo attività educative
- Sviluppando e/o adottando linee guida/raccomandazioni con rispetto alla pratica clinica
- Fornendo e/o sostenendo iniziative di ricerca dei membri che lavorano in quella particolare area
- Offrendo opportunità di scambio di opinioni e costruzione di un consenso

- Concentrandosi sulla qualità e gli standard educativi attraverso la certificazione e l'accreditamento che potrebbero portare e ottenere attraverso diversi risultati, compresi specifici corsi di formazione o documentazione, alla creazione di Gruppi di Lavoro per lo sviluppo di linee guida e/o consensi da pubblicare, ecc.

Una relazione annuale delle proprie attività deve essere presentata al Consiglio Direttivo per la valutazione.

Ogni iscritto SIGO può richiedere di afferire a non più di due GiSS.

Ogni GiSS avrà una sua rappresentanza nell'ambito del Consiglio Generale.

Norme di funzionamento:

Ogni GiSS sarà costituito da un Gruppo Dirigente Operativo (GDO) di 11 membri di cui 1 con funzione di collegamento con il Consiglio Direttivo della Federazione SIGO.

Faranno altresì parte del GiSS società e/o persone specificamente competenti nell'area di interesse in una sub-specialità di Ginecologia ed Ostetricia con competenza speciale; essi si riuniscono in un'Assemblea del GiSS. (A-GiSS)

Il GDO recepisce le istanze dell'Assemblea del GiSS e la fa propria condividendone con il Consiglio Direttivo della Federazione SIGO.

L'ammissione all'Assemblea del GiSS è disposta dal GDO previa approvazione del Consiglio Direttivo della Federazione SIGO.

Il GDO dovrà produrre ed aggiornare ogni biennio le linee guida sulle tematiche specifiche.

L'Assemblea del GiSS ed il GDO sono tenuti al rispetto di ogni articolo dello Statuto della Federazione SIGO.

Da Statuto SIGO

ART. 7 - SEZIONI COMPLEMENTARI (GRUPPI DI STUDIO, DI RICERCA, DI LAVORO O COMMISSIONI) GiSS e GdL



COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO GISS GINECOLOGIA ONCOLOGICA

Trojano Vito (Coordinatore)

Angioli Roberto

Chiàntera Vito

Franchi Massimo

Giorda Giorgio

Malzoni Mario

Raspagliesi Francesco

Salerno Giovanna

Sartori Enrico

Scollo Paolo

Vizza Enrico

Zullo Fulvio

INTRODUZIONE

Il tumore ovarico è il secondo tumore ginecologico per frequenza ma il primo per mortalità. Nella maggior parte dei tumori epiteliali dell'ovaio il trattamento corretto è rappresentato dalla chirurgia up-front con intento di asportazione completa della neoplasia, seguito da chemioterapia con carboplatino e paclitaxel (con la possibile associazione di bevacizumab). Tuttavia, nei tumori iniziali sottoposti a corretta stadiazione, in assenza di fattori di rischio, è possibile evitare il trattamento adiuvante o eseguire una terapia chirurgica conservativa della funzione dell'apparato genitale.

Nei tumori avanzati non citoreducibili in prima istanza, inoltre, potrebbe essere necessaria una strategia che contempli un trattamento chemioterapico neoadiuvante con successiva chirurgia demolitiva (chirurgia di intervallo)

Il concetto di target-therapy già applicato con successo in altre neoplasie, si è potuto applicare alle neoplasie ginecologiche grazie alla conoscenza delle mutazioni germinali e somatiche dei geni BRCA 1 e 2 [1], per le quali è stato elaborato il concetto di letalità sintetica nelle cellule che presentano un'alterata capacità di riparazione del DNA per "homologous repair deficiency" (HRD). La HRD è per gran parte determinata dall'assetto dei geni BRCA 1 e 2 e la conseguente letalità sintetica viene ottenuta con l'utilizzo di inibitori di PARP (poli ADP-ribosio polimerasi).

La prevalenza delle mutazioni germline del BRCA è stata per lungo tempo considerata attorno al 10-15%, anche se lavori recenti suggeriscono che tale percentuale sia sottostimata specialmente nelle donne affette da carcinoma ovarico sieroso di alto grado (HGSO) [2]. La prevalenza della mutazione somatica è stimata intorno al 3-6% [6]. Circa un terzo dei tumori ovarici, comunque, espri-

me mutazioni, sia somatiche che germinali, dei 13 geni che fanno capo alla HRR "homologous recombination repair"; tale condizione è associata ad una migliore risposta al trattamento con chemioterapia a base di platino e con PARP-inibitori. Risulta quindi necessario verificare tale stato di HRD nelle pazienti con diagnosi di carcinoma ovarico, per le implicazioni terapeutiche che può avere (8); ci sono tuttavia delle evidenze in alcuni importanti studi clinici che anche le pazienti "wild type" (non portatrici quindi della mutazione), possano avere beneficio dal trattamento con parp-inibitori. Qualora si evidenzia la mutazione somatica del BRCA (nel tessuto tumorale), risulta necessaria la valutazione dello stato germinale della paziente (test su sangue), al fine di estendere la valutazione anche ai familiari. La conoscenza dell'eventuale mutazione germinale del BRCA è inoltre importante per la paziente affetta da carcinoma ovarico, in quanto tale mutazione identifica anche un rischio aumentato di carcinoma mammario rispetto alla popolazione generale.

Del 33% di alterazioni di HRD (miste tra somatiche e germinali) [7], circa il 56% è associato al BRCA1, il 19% al BRCA2, ed il 25% agli altri geni implicati nel sistema dell'HRR.

Secondo le raccomandazioni internazionali, le varianti genetiche identificate a livello germinale devono essere classificate in 5 categorie, di cui quelle patogenetiche (classi 4 e 5) hanno rilevanza clinica sia a livello di rischio di malattia che di possibilità di trattamento con PARP-inibitori. La classe 3, corrispondente alle varianti a significato incerto (VUS), raggruppa quelle alterazioni di sequenza per le quali non è stato ancora definito un ruolo biologico o un effetto sul sistema BRCA. Queste sequenze vanno tuttavia periodicamente rivalutate, perché il consorzio internazionale "ENIGMA" provvede periodicamente ad una rivalutazione delle stesse. In tal modo, ad ogni cambio di status della VUS, si



può modificare la strategia di follow-up non solo della paziente ma anche dei suoi familiari [9]. Non vi sono al momento gold-standard chiari circa le modalità di gestione delle VUS.

Il test germinale risultato patogenetico (Classe 5) o probabilmente patogenetico (classe 4) nei soggetti non affetti da neoplasia (soggetti sani portatori) suggerisce un programma di sorveglianza per i tumori eredo-familiari, che riguarda prevalentemente il carcinoma della mammella e dell'ovaio oltre che neoplasie meno frequenti come quelle del pancreas, della prostata e il melanoma.

I test utilizzati (sia somatici sia germinali) devono coprire la sequenza completa dei geni di interesse (ad esempio *BRCA1/2*), con la possibilità di analizzare anche le alterazioni del numero di copie.

Le pazienti affette da carcinoma ovarico, diversamente da quelle affette da carcinoma mammario, non hanno, in prima istanza, bisogno di definire il rischio attraverso modelli predittivi "*in silico*" (BOADICEA, Myriad, o altro) per verificare la necessità di testare la presenza di BRCA, in quanto l'accesso al test è determinato dalla diagnosi di tumore ovarico epiteliale di alto grado non mucinoso (vengono esclusi quindi i tumori epiteliali di basso grado, i tumori mucinosi ed i tumori borderline). (NCCN Genetic familial high risk assessment: Breast Ovarian Pancreatic GUIDELINES vers 1-2020 Dec 2019). Le donne non affette da neoplasia, ma portatrici di varianti di classe 4 e 5 vanno ricondotte ad un programma di sorveglianza per tumori sopra riportati.

Date queste premesse, si possono elaborare delle raccomandazioni attuali, utili per l'elaborazione di linee guida, seguendo un filo logico temporale dal momento della presa in carico della paziente. Tali raccomandazioni devono però tener conto del fatto che l'argomento è in rapida evoluzione e che le considerazioni valide oggi potrebbero non esserlo tra pochi mesi. Con queste limitazioni cer-

chiamo di formulare delle raccomandazioni utili e pragmatiche.

RACCOMANDAZIONE 1

Verifica somatica o germinale del BRCA

Sebbene la verifica sul tessuto (test somatico) abbia delle complessità di valutazione, in parte dovuta alle problematiche legate alla eterogeneità del campione ed alle modalità di fissazione del tessuto, rispetto a quello sul sangue (test germinale), l'implicazione terapeutica per la paziente è significativa in quanto individua un 5-10% di possibili positività che altrimenti sfuggirebbero (essendo negative al test germinale). In caso di positività del BRCA somatico, andrà poi suggerita la valutazione germinale per estendere la valutazione ai consanguinei.

RACCOMANDAZIONE 2

Presenza in carico della paziente e richiesta del consenso all'effettuazione della ricerca dello stato del BRCA

Dal momento che la determinazione di un qualsivoglia status genetico, ancorché somatico e non germinale, può entrare nell'ambito della "**general data protection regulation**" della legislazione europea, è necessario che la richiesta del consenso sia effettuata nel momento in cui si ha la evidenza all'esame istologico di carcinoma tubo-ovarico epiteliale di alto grado.

Risulta quindi possibile raccogliere il consenso nel frangente del sospetto diagnostico e della programmazione dell'intervento chirurgico (momento gestito generalmente dal ginecologo oncologo) in modo da procedere con approfondimento molecolare già in base alla valutazione istologica estemporanea intraoperatoria al momento della prima chirurgia.

Tale percorso consentirà all'anatomo-patologo di evitare di dover riprendere il caso per effettuare la determinazione tissutale del BRCA o meglio della HRD, ma eseguirlo in occasione della seduta istologica. Essendo il test HRD eseguibile solo in outsourcing, non essendo disponibili test commerciali effettuabili in laboratorio, la paziente dovrà anche dare il consenso all'esecuzione presso centri esterni.

Dal momento che, sia il ginecologo oncologo alla prima diagnosi, che l'oncologo medico, in fase di rivalutazione del caso clinico (in assenza della informazione) o alla recidiva, possono trovarsi di fronte alla necessità di richiedere il consenso alla esecuzione dell'esame molecolare, è da prevedere una formazione minima di tali figure professionali per la raccolta del consenso informato.

La presenza di un genetista (counselor) sarebbe auspicabile, ma non fondamentale in questa prima fase, perché l'organizzazione del lavoro comporterebbe un'ulteriore consultazione con il rischio di allungare i tempi.

Per l'eventuale test germinale, successivo a quello tissutale, e con implicazioni di privacy diverse, deve invece essere previsto il counseling con il genetista (tale determinazione non avrebbe implicazioni pratiche e di tempo per la terapia della paziente).

RACCOMANDAZIONE 3 **Tipo di consenso e counseling**

Relativamente al test somatico, la paziente andrebbe informata sulle finalità terapeutiche del test e che tale dato dovrebbe essere condiviso con le altre figure professionali che collaborano al programma terapeutico (ginecologo oncologo, oncologo medico ed altri eventuali specialisti).

Al momento della comunicazione del risultato del test somatico positivo, va segnalata alla pa-

ziente la necessità di un counseling specifico con il genetista al fine di approfondire l'esito del test somatico con il test germinale.

RACCOMANDAZIONE 4 **Tipo di tessuto da analizzare**

Possono essere analizzati sia il tessuto fresco che quello paraffinato. Il tessuto fresco comporta problemi di trasporto rapido all'anatomo-patologo. Per l'analisi tissutale del BRCA va comunque eseguita una fissazione del tessuto ed una successiva selezione delle aree tumorali al fine di eliminare le zone necrotiche e stromali mediante microdissezione.

RACCOMANDAZIONE 5 **Tipo di refertazione**

Viste le raccomandazioni precedenti, la refertazione del BRCA tissutale andrà eseguita separatamente, dopo aver ottenuto l'esame istologico e previo consenso informato della paziente, come sopra definito, per l'analisi tissutale.

Dati i tempi tecnici ragionevoli di 15 giorni per ottenere l'esame istologico, la successiva ricerca del BRCA tissutale, si può presumere possa essere ottenuta entro 30 gg.

Al momento attuale tale tempo non inficia l'efficacia della terapia in quanto attualmente la modifica del trattamento di prima linea prevede comunque un ciclo di chemioterapia standard con carboplatino e paclitaxel ed eventuali modificazioni a partire dal 2° ciclo.

RACCOMANDAZIONE 6 **Counseling per BRCA Germinale**

Dal momento che è importante per i consanguinei (per accedere ai programmi di sorveglianza clini-



co-strumentali) e non per la terapia della paziente, la raccolta del consenso per la determinazione dello stato germinale del BRCA può essere anche dilazionato come tempistica. Tale fase dovrebbe realizzarsi entro sei mesi dalla identificazione di una variante di classe 4 o 5 nel probando (familiare affetto).

RACCOMANDAZIONE 7

Laboratorio accreditato

Considerata la bassa incidenza del tumore ovarico, ogni Regione dovrebbe definire i criteri per accreditare i centri adeguati alla determinazione del test BRCA somatico e germinale (possibilmente nello stesso centro). Il laboratorio dovrebbe eseguire almeno 100 esami all'anno ai fini di garantire una elevata qualità del test.

RACCOMANDAZIONE 8

Portatori della mutazione del BRCA non affette da patologia oncologica

Per i consanguinei che risultano portatori di VARIANTE PATOGENETICA (VP) BRCA1 o BRCA2, ma non affetti da patologia neoplastica, deve essere predisposto un programma di sorveglianza per la riduzione del rischio neoplastico per il carcinoma della mammella e per il carcinoma dell'ovaio secondo le linee guida del NCCN. Tali linee guida sono comunque in continua evoluzione per cui vanno rivalutate con cadenza temporale adeguata alle nuove evidenze scientifiche.

Per il carcinoma della mammella è suggerito:

- autopalpazione a partire dai 18 anni di età;
- valutazione clinica della mammella ogni 6/12 mesi a partire dai 25 anni
- RMN con contrasto annuale dai 25 ai 29 anni;
- mammografia annuale con tomosintesi dai 30 anni;

- management individualizzato dopo i 75 anni;
- valutazione personalizzata sulla chirurgia per ridurre il rischio (mastectomia bilaterale profilattica).

Per il Carcinoma dell'ovaio è suggerito:

- valutazione multidisciplinare sulla chirurgia per ridurre il rischio (annessiectomia bilaterale a partire dai 35-40 anni per BRCA1 e dai 40-45 anni per BRCA2);
- seppur non certificato, un programma di sorveglianza con ecografia transvaginale e CA125 (con cadenza ancora non chiaramente definita);
- discussione con la paziente sui vantaggi/svantaggi dell'isterectomia associata alla annessiectomia bilaterale;
- discussione multidisciplinare, e poi con la paziente, sui benefici della terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa.

In casi selezionati può essere suggerito il monitoraggio per il melanoma ed il carcinoma del colon.

Seppur non ancora accreditate con studi su un ampio numero di pazienti, queste raccomandazioni sulla sorveglianza di soggetti sani e portatori di VP del BRCA germinale (per lo più una parte delle consanguinee delle pazienti affette da carcinoma ovarico e mammario) dovrebbero beneficiare di **esenzione dal ticket** per le procedure di sorveglianza indicate.

Reference List

1. Daniels M.S., Lu K.H. Genetic predisposition in gynecologic cancers. *Semin Oncol*; **43**:543-7;2016
2. Papa A., Caruso D., Strudel M., Tomao S., Tomao F. Update on Poly-ADP-ribose polymerase inhibition for ovarian cancer treatment. *J Transl Med*; **14**:267;2016
3. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E., Rosen B., Bradley L., Kwan E. et al. Prevalence and penetrance of germ-

- line BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet*; **68**:700-10;2001
4. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E., Rosen B., Bradley L., Fan I. et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*; **98**:1694-706;2006
 5. Zhang S., Royer R., Li S., McLaughlin J.R., Rosen B., Risch H.A. et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*; **121**:353-7;2011
 6. Bell D., Berchuck A., Birrer M. et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*; **474**:609-15; 2011
 7. Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H. et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*; **20**:764-75;2014
 8. Faraoni I., Graziani G. Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. *Cancers (Basel)*; **10**;2018
 9. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*; **17**:405-24;2015
 10. Hartmann L.C., Lindor N.M. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med*; **374**:454-68;2016
 11. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., Phillips K.A., Mooij T.M., Roos-Blom M.J. et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*; **317**:2402-16;2017