



Psdt Carcinoma della prostata

Allegato 5 : Analisi geniche ed impiego dei parp inibitori nel tumore prostatico

**Gruppo di Studio Tumori della Prostata
Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta**

Anno di pubblicazione 2024

Circa il 13-15% dei pazienti con carcinoma prostatico metastatico presenta alterazioni somatiche o germinali di BRCA1/2. Il numero di alterazioni BRCA1/2 è correlato alla fase di malattia in cui si trova il carcinoma prostatico e aumenta progressivamente quando la malattia progredisce a “castration resistant”.

Il test BRCA1/2 è consigliato per i pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico metastatico. L'identificazione di una variante patogenetica somatica nei geni BRCA1/2 consente di pianificare nei pazienti un percorso terapeutico adeguato e richiede la valutazione della mutazione a livello germinale. Inoltre, l'identificazione di varianti patogenetiche germinali nei geni BRCA1/2 in un paziente con carcinoma prostatico permette di intraprendere un percorso di consulenza oncogenetica nei familiari al fine di identificare i portatori ad alto rischio, cui proporre programmi mirati di diagnosi precoce dei tumori associati alle sindromi a trasmissione familiare BRCA-relate ed eventuali strategie finalizzate alla riduzione del rischio.

Per un'adeguata esecuzione del test BRCA è necessario che i laboratori abbiano una comprovata esperienza di validazione del test e che partecipino a programmi di controllo di qualità esterni riconosciuti.

Il test BRCA1/2 somatico può essere condotto mediante impiego di campione, fissato in formalina ed incluso in paraffina, ottenuto dalla biopsia iniziale della prostata e/o di tipo chirurgico, in assenza di materiale viscerale o linfonodale. In caso di carcinoma prostatico metastatico, è preferibile raccogliere un campione biologico eseguendo quando possibile la biopsia dell'ultima sede metastatica. In assenza di tessuto tumorale qualitativamente e temporalmente adeguato (la qualità del campione da analizzare diminuisce infatti nel tempo) è possibile condurre il test BRCA1/2 sul DNA tumorale circolante mediante impiego di saggi validati.

Il test somatico deve essere condotto nel momento in cui ci sia indicazione a trattamento farmacologico (es. PARP-inibitori, dal momento che il test BRCA1/2 è risultato essere predittivo di efficacia di tale terapia antitumorale). Ogni centro oncologico della regione Piemonte ha un percorso strutturato per l'esecuzione del test BRCA.

Attualmente è indicato e rimborsato il trattamento con Olaparib in monoterapia per i pazienti CRPC con mutazioni nei geni BRCA1/2 (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), in progressione dopo precedente trattamento con ARSI.

Olaparib in associazione ad Abiraterone Acetato e prednisone è indicato per i pazienti CRPC in cui la chemioterapia non è clinicamente indicata, tale opzione terapeutica non è rimborsata al momento della stesura di questo PSDTA per cui l'indicazione potrebbe subire modificazioni.

L'affidabilità analitica del test BRCA1/2 risulta essere elevata nel caso in cui il campione sia stato conservato per < 5 anni dalla diagnosi, moderata se il campione risulta essere stato conservato per un periodo di tempo 5-10 anni e bassa se il campione è stato conservato per >10 anni.

Tra le varianti patogenetiche riscontrate a carico di uno dei 16 geni coinvolti nei deficit di riparazione del DNA analizzati (DDR – DNA Damage Response), oltre a BRCA2 e BRCA1, altre varianti patogenetiche correlate ad un aumentato rischio di carcinoma prostatico coinvolgono i geni ATM, PALB2, CHEK2, CDK12, FANCD2, MLH2, MSH6, RAD51B e RAD51C. Tuttavia non esistono attualmente farmaci approvati nei pazienti portatori di tali varianti.

Per quanto riguarda la malattia ormonosensibile sono attualmente in corso studi clinici in fase 3 che testano la combinazione tra PARP inibitori ed ARSI.

In particolare:

- Lo studio AMPLITUDE (NCT04497844) testa la combinazione di Niraparib con Abiraterone Acetato in pazienti con malattia sensibile alla castrazione e con mutazioni a carico dei geni della ricombinazione omologa (HRR). Il braccio di controllo consiste nel trattamento con Abiraterone Acetato + placebo.
- Lo studio TALAPRO-3 (NCT04821622) testa la combinazione di Talazoparib con Enzalutamide in pazienti con malattia sensibile alla castrazione e con difetti a carico dei geni DDR. Il braccio di controllo consiste nel trattamento con enzalutamide + placebo.

Se ho a disposizione uno di questi due studi presso il mio centro o il paziente accetta di spostarsi presso il centro attivo più vicino è consigliabile avviare il paziente allo screening.

Bibliografia:

Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA predittivo e preventivo nei tumori della mammella, dell'ovaio, del pancreas e della prostata. AIOM 2021

Mateo J et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J med 2015;373(18):1697-708

De Bono JS et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. Ann Oncol 2019;30:v325-v355

Prostate Cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2020

De Bono J et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;383:891

Carter et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 are associated with grade reclassification in men over active surveillance for prostate cancer. Eur Urol 2019;75:743-9

Pritchard CC et al. Inherited DNA-repair mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:443-53

s

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_it.pdf

Lotan TL et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers. I. Molecular Biomarkers in Prostate Cancer. Am J Surg Pathol, 2020. 44: e15

Hussain M et al. LBA12_PRPROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Ann Oncol, 2019. 30: Suppl 5, v881

EAU - EANM - ESTRO -ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on Prostate cancer – Edition 2023

Linee guida AIOM Carcinoma della Prostata- Edizione 2021

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in oncology. Prostate cancer, Version 3.2023. National Comprehensive Cancer Network: Fort Washington, PA, USA; 2023.
Clinicaltrials.gov