



Raccomandazioni 2020 per l'implementazione dell'analisi mutazionale *BRCA* nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico



Luglio 2020





A cura del Gruppo di Lavoro AIOM - AISP - SIAPEC/IAP - SIBIOC - SICO - SIF - SIGE - SIGU

Giordano Beretta, Stefania Gori, Ettore Capoluongo, Silvia Carrara, Laura Cortesi, Romano Danesi, Marzia Del Re, Massimo Di Maio, Vito Di Marco, Antonio Galvano, Maurizio Genuardi, Valerio Gristina, Paola Ghiorzo, Alessandro Gronchi, Lorena Incorvaia, Claudio Luchini, Salvatore Paiella, Aldo Scarpa, Nicola Silvestris, Giuseppe Zamboni e Antonio Russo

Luglio 2020



Da alcuni anni la presenza di una variante patogenetica (VP) nei geni *BRCA1* e *BRCA2* si è dimostrata associata ad un incremento del rischio di sviluppare tumori del pancreas.

Queste Raccomandazioni sono relative all'implementazione del test *BRCA* nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico, con una doppia possibile applicazione:

- a) l'identificazione dei pazienti suscettibili di terapia sistemica antitumorale con inibitori dell'enzima Poli ADP-ribosio Polimerasi (PARP) dopo una prima linea contenente platino;
- b) l'identificazione di soggetti portatori di VP costituzionali (germinali) nei geni *BRCA*-associati ad alto rischio di tumori (mammella, ovaio, prostata, oltre pancreas) ai fini di una prevenzione (primaria e/o secondaria) oncologica nell'ambito familiare.

1. Epidemiologia del cancro del pancreas in Italia

Sono state stimate nel 2019 circa 13.500 nuove diagnosi di carcinoma pancreatico, circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra maschi e femmine. Nelle donne oltre i 70 anni il carcinoma pancreatico è compreso tra i cinque tumori più frequenti (IV posto, 6% dei casi) (1). L'andamento temporale dell'incidenza di questa neoplasia, al netto delle variazioni di età nella popolazione, è in crescita significativa tra gli uomini (+0,4%/anno) (2).

In Italia, secondo i dati ISTAT, nel 2016 si sono verificati 12.049 decessi per tumore pancreatico (5.834 tra gli uomini e 6.215 tra le donne), tumore che rappresenta la quarta causa di morte per neoplasia in tutta la popolazione italiana ed anche nel sesso femminile (1).

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con carcinoma pancreatico in Italia è pari all'8,1% e a 10 anni è pari al 3%.

Il numero di prevalenti (persone vive dopo una diagnosi di carcinoma pancreatico) è basso e risulta pari a circa 22.800 (meno dell'1% di tutti i pazienti oncologici), in considerazione del relativo basso numero di persone affette da questa neoplasia e della breve sopravvivenza (1).

2. Fattori di rischio

Il fumo di sigaretta, anche passivo, è il fattore di rischio in assoluto più frequentemente associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico: i fumatori presentano infatti un rischio di incidenza da due a tre volte superiore rispetto ai non fumatori, è stata identificata una relazione dose-risposta e ben documentata è la diminuzione del rischio in rapporto alla cessazione del fumo (3, 4). La proporzione di carcinoma pancreatico attribuibile al fumo è dell'ordine del 20-30% nei maschi e del 10% nelle femmine (5). Altri fattori di rischio modificabili sono l'obesità, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi, la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca e il



consumo di alcol. La pancreatite cronica, il diabete mellito e una pregressa gastrectomia rappresentano fattori di rischio legati a patologie d'organo (6, 7).

Fino al 10% dei pazienti con carcinoma pancreatico evidenzia una storia familiare che in alcuni casi è possibile spiegare nel contesto di sindromi genetiche note, e che è causa dell'aumento considerevole della probabilità di sviluppare un carcinoma del pancreas in questi pazienti: la sindrome di Peutz-Jeghers (rischio aumentato fino a 100 volte) (8), la pancreatite ereditaria (fino a 80 volte) (9), la sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma (fino a 47 volte) (10), la presenza di VP germinale del gene *BRCA2* (fino a 10 volte) (11), la presenza di VP germinale del gene *BRCA1* (fino a 4 volte) (37-39), e la sindrome di Lynch (fino a 9 volte) (12).

Una storia familiare positiva per carcinoma pancreatico può raddoppiare il rischio di sviluppare la medesima patologia nei parenti di primo grado. Circa il 3% -10% dei pazienti affetti da carcinoma pancreatico presenta una storia familiare positiva e si ritiene che circa il 10% -20% dei casi sia dovuto a cause ereditarie (13, 14). Tra i casi non selezionati per storia familiare sono state riscontrate varianti patogenetiche (VP) in *BRCA1* e *BRCA2* nel 2% e 1% dei casi, rispettivamente (15, 16). Tra gli individui Ebrei Ashkenaziti affetti da carcinoma pancreatico, le VP *BRCA* si riscontrano nel 13,7% dei casi non selezionati (17). Nel complesso, fino al 4-5% di tutti i pazienti con carcinoma pancreatico, indipendentemente dalla storia familiare, ha una VP germinale di *BRCA1* o *BRCA2* (13). Le VP nel gene *BRCA2*, insieme a quelle di *CDKN2A*, rappresentano il fattore di rischio ereditario più frequente per il carcinoma pancreatico (13). Nel carcinoma pancreatico familiare, definito come due o più parenti di primo grado affetti da carcinoma pancreatico, VP in *BRCA2* si ritrovano in circa il 5%-10% dei casi e VP in *BRCA1* in circa l'1% (18). Per i portatori di VP in *BRCA2*, il rischio nell'arco della vita di sviluppare il carcinoma pancreatico è stimato tra il 5% e il 10% (19). Per le VP in *BRCA1* tale rischio è stimato intorno al 3% (20).

In famiglie con tumori della mammella e/o dell'ovaio associati a tumori del pancreas, la presenza di VP di *BRCA* può arrivare fino al 25%. Le più frequenti sedi di VP ricadono all'interno degli esoni più lunghi dei geni *BRCA1* e *BRCA2* (esoni 10 e 11). (21).

3. Frequenza e distribuzione delle varianti patogenetiche dei geni *BRCA* nel carcinoma del pancreas

L'analisi genetica con *Whole-Genome Sequencing* (WGS) di una coorte di 100 pazienti con carcinoma pancreatico resecabile ha evidenziato la presenza di mutazioni somatiche in *BRCA1* nel 2% e in *BRCA2* nel 7% dei pezzi operatori (22). Una più estesa analisi molecolare su 3.594 carcinomi pancreatici ha mostrato la presenza di mutazioni del gene *BRCA1* nell'1-2% dei casi e del gene *BRCA2* nel 2-5% dei casi. La presenza di alterazioni in tali geni era correlata ad una più giovane età di presentazione della neoplasia (<50 anni) (23). Un recente studio di *comprehensive genomic profiling* (CGP) condotto in diversi istotipi tumorali ha altresì evidenziato in 12.248 tumori pancreatici la presenza di mutazioni somatiche *BRCA1* e *BRCA2* in 20 (0.2%) e 85 (0.7%) casi, rispettivamente (24).



Nella stessa ampia casistica, per quanto riguarda le alterazioni germinali, Sokol *et al.* hanno identificato mutazioni *germline* a carico di *BRCA1* e *BRCA2* in 55 (0.5%) e 165 (1.3%) casi, rispettivamente (24), mentre uno studio di 854 pazienti ha mostrato VP costituzionali di *BRCA1* nello 0.3% e di *BRCA2* nell'1.4% dei pazienti (15). Da studi di pazienti non selezionati emerge come la frequenza complessiva di mutazioni germinali di *BRCA1/2* si attesti al 4-7% (25, 26), dato che appare confermarsi anche nella malattia metastatica (27).

Infine, un recente studio condotto in 5.143 famiglie con storia di cancro ovarico o mammario ha mostrato la presenza anche di carcinoma pancreatico nel 7.7% dei casi. Nei casi associati a VP di *BRCA1*, il 36.8% riguardava la regione c.3239-c.3917 del gene, mentre il 43.7% dei casi con difetto a carico di *BRCA2* vedeva l'interessamento della regione c.7180-c.8248 (21).

Le frequenze delle VP di *BRCA1* e *BRCA2* nel carcinoma pancreatico sono state sintetizzate nella Tabella 1.

Tabella 1. Tabella riassuntiva della frequenza di varianti patogenetiche somatiche e germinali dei geni *BRCA1* e *BRCA2* nel carcinoma pancreatico

Gene	Frequenza mutazioni somatiche (%)	Frequenza mutazioni germinali (%)
<i>BRCA1</i>	0.2-2%	0.3-2%
<i>BRCA2</i>	0.7-7%	1.3-5%

4. Test *BRCA* come test predittivo di efficacia delle terapie antitumorali e gestione terapeutica dei pazienti con carcinoma pancreatico metastatico con variante patogenetica *germline BRCA*

È stato dimostrato, in primis in pazienti affette da carcinoma ovarico in fase avanzata, che le VP dei geni *BRCA*, siano esse di natura germinale o somatica, rappresentano un biomarcatore predittivo di maggiore sensibilità al trattamento con inibitori dell'enzima PARP, che interviene nella riparazione del DNA danneggiato a singolo filamento. L'efficacia dei PARP inibitori come opzione terapeutica nei tumori di pazienti con VP *BRCA* si realizza attraverso un meccanismo di "letalità sintetica" in presenza di una concomitante perdita di funzione dei meccanismi di riparazione del DNA a doppio filamento mediante ricombinazione omologa (HR), nei quali le proteine *BRCA1/2* svolgono un ruolo essenziale.

La perdita di funzione delle proteine *BRCA1/2* quale effetto di alterazioni costituzionali o somatiche dei geni corrispondenti rappresenta la condizione più frequente, anche se non esclusiva, di disfunzione dei meccanismi di HR (28).

Per i pazienti con carcinoma pancreatico metastatico la gemcitabina ha rappresentato per lungo tempo il trattamento farmacologico antitumorale di riferimento, con una sopravvivenza mediana di 6 mesi.



In diversi studi clinici sono stati confrontati regimi di combinazione di chemioterapia con la sola gemcitabina, che rappresenta ancora oggi il trattamento di scelta per i pazienti non suscettibili di una terapia di combinazione a più farmaci. In studi randomizzati, i regimi di combinazione cisplatino/gemcitabina o gemcitabina/oxaliplatino non hanno evidenziato alcun vantaggio in sopravvivenza globale rispetto alla sola gemcitabina.

In uno studio di fase III, il regime di combinazione a tre farmaci con 5-fluorouracile/acido folinico, oxaliplatino e irinotecano (FOLFIRINOX) ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in risposte obiettive, in sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS) rispetto alla gemcitabina (29) e in un altro studio di fase III l'associazione di gemcitabina e nab-paclitaxel ha evidenziato un vantaggio in OS di 2,1 mesi rispetto alla sola gemcitabina (30). L'utilizzo di farmaci biologici in aggiunta alla gemcitabina non ha determinato sostanziali vantaggi in OS rispetto alla sola gemcitabina.

Recentemente è stato pubblicato lo studio di fase III POLO (31) che ha valutato, in pazienti con adenocarcinoma del pancreas e con VP germinale *BRCA* in risposta/stabilità di malattia dopo una prima linea contenente platino, un inibitore di PARP (olaparib) come mantenimento. Sono stati valutati 3.315 pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico: 247 pazienti (7,5%) sono risultati portatori di VP *germline BRCA*. Da gennaio 2015 a gennaio 2019, 154 dei 247 pazienti con VP germinale *BRCA* sono stati randomizzati ad olaparib (92 pazienti) o placebo (62 pazienti). La PFS (*endpoint* primario) è risultata essere significativamente più lunga nel gruppo olaparib rispetto al gruppo placebo, con una mediana pari a 7,4 mesi vs 3,8 mesi (HR 0,53; 95% CI 0,35-0,82; p=0,004), senza differenze nei sottogruppi prespecificati (compresa la precedente risposta o stabilità di malattia al platino). L'analisi *ad interim* pianificata della OS (46% di maturità dei dati) non ha evidenziato differenze (mediana pari a 18,9 mesi nel gruppo olaparib versus 18,1 mese nel gruppo placebo; HR 0,91; 95% CI 0,56-1,46; p=0,68). Non sono state riportate differenze significative in qualità di vita valutata con EORTC QOQ-C30.

L'incidenza di eventi avversi di grado 3 o superiore è stata del 40% nel gruppo olaparib vs 23% nel gruppo placebo (nel gruppo olaparib sono stati superiori le seguenti tossicità di grado ≥ 3 : anemia, fatigue; inappetenza). Il 5% dei pazienti nel gruppo olaparib e il 2% nel gruppo placebo hanno interrotto il trattamento per eventi avversi.

In Italia, dal 17 settembre 2019 nell'ambito di un *Early Access Program*, è disponibile olaparib per i pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico selezionati in base ai criteri di arruolamento nello studio POLO.

Sulla base di queste evidenze, nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico in cui sia ipotizzabile un trattamento contenente un derivato del platino, l'esecuzione del test *BRCA* offre ai pazienti con VP, se non in progressione alla terapia con derivato del platino, l'opportunità di effettuare olaparib di mantenimento. Il risultato del test *BRCA* dovrebbe essere disponibile in tempi utili per poter decidere il tipo di terapia sistemica antitumorale di prima linea.



5. Test *BRCA* per la diagnosi di predisposizione ereditaria e gestione dei familiari sani con variante patogenetica *BRCA*

L' *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* raccomanda di sottoporre i test genetici a individui affetti e non affetti da famiglie di tumori pancreatici familiari; da famiglie con tre o più diagnosi di cancro al pancreas; o che soddisfano i criteri di test per le sindromi genetiche con un aumentato rischio di cancro al pancreas. L'*ASCO* afferma inoltre che i test possono essere discussi con qualsiasi individuo affetto da cancro del pancreas, anche se la storia familiare non è significativa (32). Allo scopo di effettuare una diagnosi di predisposizione ereditaria, si raccomanda di proporre il test *BRCA* a individui affetti e non affetti da carcinoma pancreatico:

- appartenenti a famiglie con tumori pancreatici familiari, cioè con almeno due parenti di primo grado (genitori, figli o fratelli) affetti da tumore del pancreas;
- appartenenti a famiglie con tre o più membri con diagnosi di carcinoma pancreatico;
- che soddisfano i criteri di accesso al test per le sindromi genetiche con un aumentato rischio di carcinoma al pancreas.

Il riscontro di una positività al test *BRCA* in pazienti con carcinoma pancreatico permette ai loro familiari sani di primo grado l'accesso alla consulenza genetica oncologica al test preventivo, finalizzato a verificare la presenza o meno della VP familiare. Nel caso di esito positivo, i familiari sani con VP *BRCA* saranno avviati a programmi finalizzati a percorsi di prevenzione primaria e secondaria dei tumori associati alle sindromi con trasmissione eredo-familiare da difetti dei geni *BRCA* ed alla riduzione del rischio.

A. È ad oggi codificata la gestione delle persone sane con variante patogenetica germinale *BRCA* per quanto riguarda la diagnosi precoce e la riduzione del rischio di sviluppo di carcinoma mammario e di carcinoma ovarico (33, 34). I familiari sani portatori di VP germinale *BRCA* di pazienti con carcinoma pancreatico devono quindi essere avviati a tali programmi.

I portatori sani di VP *BRCA* devono essere presi in carico per attuare **strategie di riduzione del rischio per il tumore mammario ed ovarico**, di tipo primario (farmaco-prevenzione, mastectomia e salpingo-ovariectomia) e secondario (sorveglianza clinico-strumentale).

La farmaco-prevenzione mediante tamoxifene nelle donne sane *BRCA*-positive ha fallito nel dimostrare un effetto di riduzione del rischio di neoplasia mammaria, dato l'esiguo numero di individui in studio.

La mastectomia bilaterale profilattica mediante tecnica *nipple-skin sparing* ha invece dimostrato di ridurre significativamente il rischio di sviluppare un tumore mammario del 90%, mentre non vi è certezza della riduzione del rischio di morte.

La salpingo-ovariectomia profilattica in donne positive per VP *BRCA* ha mostrato una riduzione del rischio di carcinoma ovarico pari all'80% anche se residua ancora un rischio pari a circa il 5% di sviluppare un tumore primitivo del peritoneo.



L'intervento di salpingo-ovariectomia bilaterale in donne *BRCA*-mutate è inoltre associato ad una riduzione del rischio di carcinoma mammario del 50% circa in relazione alla diminuita esposizione ormonale che segue la rimozione chirurgica delle ovaie. La maggiore riduzione del rischio di carcinoma mammario è stata osservata in donne con VP *BRCA1* sottoposte all'intervento di salpingo-ovariectomia ad un'età inferiore o uguale a 40 anni.

Infine la sorveglianza clinico-strumentale nelle donne portatrici di VP *BRCA* non sottoposte a chirurgia profilattica si basa su RM mammaria annuale, che mostra una sensibilità prossima al 100% in associazione alla mammografia anche se nessuno studio ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza.

L'aggiunta dell'ecografia mammaria alla mammografia rispetto alla sola mammografia è stata valutata in alcuni studi prospettici su donne a rischio dimostrando un incremento pari ad 1.1 per 1000 persone anno di *detection rate*, anche se questo ha prodotto un contestuale aumento di falsi positivi.

Sulla base di tali dati, a partire dal 2012, diverse regioni italiane hanno predisposto dei percorsi per la riduzione del rischio di tumore mammario e ovarico. Tali percorsi prevedono in modalità e tempistiche differenti l'utilizzo di ecografia mammaria, mammografia e RM nelle donne con VP (33, 34).

B. Per i familiari sani portatori di VP *germline BRCA* e con un consanguineo di primo o di secondo grado affetto da carcinoma pancreatico (21) non esistono attualmente dati sufficienti per raccomandare un percorso di diagnosi precoce di carcinoma pancreatico al di fuori di studi clinici da attuarsi in Centri ad alta specializzazione per lo studio del pancreas (www.aisponline.it) (35).

Quindi sulla base delle evidenze disponibili, il test andrebbe suggerito ai familiari sani:

- appartenenti a famiglie con tumori pancreatici familiari, cioè con almeno due parenti di primo grado (genitori, figli o fratelli) affetti da tumore del pancreas;
- appartenenti a famiglie con tre o più membri con diagnosi di carcinoma pancreatico;
- che soddisfano i criteri di accesso al test per le sindromi genetiche con un aumentato rischio di carcinoma al pancreas.



Il test *BRCA* germinale dovrebbe essere offerto a tutti i pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico:

- a) nei pazienti in cui sia ipotizzabile un trattamento a base di derivati del platino, il test *BRCA* assume un significato predittivo di efficacia alle terapie antitumorali attualmente disponibili e, pertanto, i tempi di refertazione dovrebbero essere adeguati alla necessità clinica di programmare la migliore strategia terapeutica;**
- b) in tutti gli altri pazienti, non candidati a terapia con derivati del platino, rimane l'indicazione ad effettuare il test *BRCA* germinale per la diagnosi di predisposizione ereditaria e per il significato preventivo che assume l'identificazione di una VP costituzionale. In questo caso i tempi di refertazione dovranno mantenersi congrui ma, sulla base delle esigenze cliniche, potranno essere differenziati da quelli del percorso predittivo.**

L'avvio al test *BRCA* deve essere effettuato nell'ambito di un percorso multidisciplinare.

La proposta di esecuzione del test *BRCA* deve avvenire fornendo una adeguata informazione su tutti gli aspetti collegati ai possibili risultati del test e rispettando i tempi decisionali del paziente.

6. Tipologie di test *BRCA*

Attualmente, il **test *BRCA* su sangue periferico** (“**test costituzionale o germinale**”) per la ricerca di varianti patogenetiche costituzionali è eseguito in molti laboratori attraverso metodologie ampiamente validate, in particolare sequenziamento di nuova generazione (*next-generation sequencing*, *NGS*) eventualmente seguito da sequenziamento *Sanger* per la validazione delle varianti.

L'analisi di sequenza della porzione codificante dei geni *BRCA1* e *BRCA2* (esoni e giunzioni esoni/introni) permette di individuare piccole variazioni della sequenza del DNA (singoli cambiamenti nucleotidici, inserzioni/delezioni da poche paia a qualche decina di basi) e consente di identificare circa il 90% delle varianti patogenetiche *BRCA*. A completamento, deve essere eseguita la ricerca di ampi riarrangiamenti genici (es. delezioni di uno o più esoni o dell'intero gene), che rappresentano una frazione variabile da popolazione a popolazione delle varianti patogenetiche *BRCA* germinali, globalmente pari a circa il 10%. Le analisi mediante metodiche *NGS* permettono di predire con un certo grado di affidabilità eventuali ampi riarrangiamenti in *BRCA1/2*, che vengono generalmente confermati mediante metodiche quali la *Multiplex Ligation Probe dependent Amplification (MLPA)* o la *Multiplex Amplicon Quantification (MAQ)*. Generalmente, *MLPA* e *MAQ* andrebbero utilizzate in modalità complementare, per escludere ad esempio dei falsi positivi originati sia dalla tecnologia *NGS* che da eventuali problematiche relative al sistema *MAQ* (36, 37).



Ad oggi, per identificare pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico portatori di VP *BRCA* a fini terapeutici, deve essere utilizzato nella pratica clinica il test *BRCA* su sangue periferico (*germline*).

Il test *BRCA* somatico su tessuto tumorale pancreatico è al momento utilizzato solo all'interno di studi clinici.

7. Interpretazione delle varianti genetiche *BRCA*

Lo spettro di variabilità allelica dei geni *BRCA1* e *BRCA2* è molto ampio. Pertanto, il problema della classificazione delle varianti genetiche identificate è di grande rilevanza, anche perché può accadere che il laboratorio individui una variante che non è stata segnalata in precedenza nella letteratura scientifica. Pur esistendo numerose modalità di classificazione delle varianti costituzionali *BRCA* (38), è opportuno adottare i criteri sviluppati dall'*Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (ENIGMA)*, disponibili sul sito web del consorzio (39), in quanto più specifici e frutto di un'ampia collaborazione di esperti internazionali. *ENIGMA* classifica le varianti in cinque categorie, secondo le indicazioni IARC (40): benigna, probabilmente benigna, incerta, probabilmente patogenetica e patogenetica.

È importante sottolineare che i criteri sopra menzionati sono stati sviluppati al fine di definire il significato delle varianti nei geni *BRCA* come predittivi di rischio ereditario. Al momento, le informazioni relative all'effetto delle diverse varianti *BRCA* sulla risposta alle terapie sono più limitate e criteri specifici per la loro classificazione a questo scopo non sono ancora stati elaborati.

È necessario pertanto che i laboratori rendano evidenti le modalità di interpretazione delle varianti *BRCA*, indicando nel referto il significato clinico della variante genetica identificata ed elencando le informazioni essenziali utilizzate per la classificazione (41, 42). In quest'ambito è opportuno che i laboratori partecipino a programmi esterni di controlli di qualità ed alle reti collaborative, nazionali ed internazionali, finalizzate alla raccolta sistematica e centralizzata delle varianti *BRCA* osservate, allo scopo di contribuire alla miglior classificazione delle stesse, per quanto concerne sia la definizione del rischio ereditario che la predizione della risposta alle terapie anti-tumorali.

È inoltre auspicabile effettuare una verifica periodica della classificazione delle varianti. Ogni riclassificazione deve essere comunicata al clinico di riferimento, in modo da trasferire l'informazione alla persona che si era sottoposta al test.

Nel referto deve essere indicato il significato clinico della variante genetica *BRCA* identificata e devono essere elencate le informazioni essenziali utilizzate per la classificazione. Recentemente, sono stati sviluppati dal consorzio *ENIGMA* criteri specifici per l'interpretazione del significato clinico (accertamento di rischio ereditario) delle varianti costituzionali dei geni *BRCA*.



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

I modelli di consulenza genetica oncologica tradizionali pre-test, sviluppati nei percorsi assistenziali di prevenzione, sono attualmente insufficienti a far fronte all'aumento dei volumi, particolarmente quando il test genetico assume anche una valenza di predittività ai trattamenti che va determinata in tempi adeguati. Anche se il modello di consulenza genetica oncologica ottimale del percorso preventivo assicura una presa in carico completa degli aspetti genetici fin dalla fase pre-test, la necessità di ottenere in tempi adeguati il risultato del test ai fini della programmazione terapeutica presuppone che siano anche gli oncologi, i chirurghi, i gastroenterologi e i chirurghi con competenze oncologiche a richiedere direttamente il test *BRCA* al laboratorio (*mini-counseling*). In quest'ambito risulta indispensabile identificare modalità organizzative che assicurino la corretta interpretazione dei risultati del test a scopo clinico, la corretta gestione dei familiari che sono a rischio nel caso in cui si identifichi una variante patogenetica ereditaria, e la corretta valutazione genetica dei casi in cui il test *BRCA* sia risultato non informativo (39, 40).

Si sottolinea la necessità di definire percorsi aziendali in cui vengano indicate, in modo chiaro per le pazienti ed i loro familiari, le funzioni e le responsabilità dell'*équipe* oncologica, del laboratorio e dell'*équipe* di genetica clinica oncologica nelle varie fasi del percorso individuato. In assenza di standard riconosciuti, si evidenzia l'opportunità di sottoporre tali percorsi ad una verifica mediante audit programmati, in un'ottica di miglioramento della qualità delle prestazioni offerte. È auspicabile che tutte le regioni rendano gratuito il test *BRCA* per i familiari sani delle pazienti in cui è stata individuata una variante patogenetica *BRCA* e che venga offerto gratuitamente il programma di prevenzione proposto ai soggetti portatori di variante patogenetica eventualmente con l'introduzione di un codice di esenzione per malattie genetiche ereditarie.

Il panel raccomanda di identificare modalità organizzative che assicurino la corretta interpretazione dei risultati del test a scopo clinico, la corretta gestione dei familiari a rischio nel caso in cui si identifichi una variante patogenetica ereditaria, e la corretta valutazione genetica dei casi in cui il test *BRCA* sia risultato non informativo.

Appaiono necessari dei PDTA in cui vengano indicate, in modo chiaro per le pazienti ed i loro familiari, le funzioni e le responsabilità dell'*équipe* oncologica, del laboratorio e dell'*équipe* di genetica clinica oncologica, nelle varie fasi del percorso individuato.



9. Elementi indispensabili del consenso informato

Il test *BRCA* a fini prognostici e predittivi di risposta alle terapie può essere prescritto dal genetista, dall'oncologo, dai gastroenterologi e chirurghi con competenze oncologiche, che diventano responsabili anche di informare adeguatamente il paziente sugli aspetti genetici collegati ai risultati.

Le informazioni da dare al paziente dovranno riguardare i potenziali benefici in termini prognostici e terapeutici, insieme alla possibilità di rilevare per sé stessi l'eventuale condizione di alto rischio di sviluppare un altro tumore e per i propri familiari di accedere ad analisi in grado di accertare la presenza di una predisposizione alla insorgenza di tumori. I tempi e le modalità di acquisizione del consenso all'esecuzione del test genetico dovranno essere rispettosi delle volontà della paziente, con disponibilità ad approfondire tutti i diversi aspetti prima della decisione, come ad esempio la scelta di comunicare o meno l'esito del test ad altri familiari.

Si richiede ai medici prescrittori del test *BRCA* di utilizzare un adeguato protocollo di comunicazione e raccolta del consenso scritto, attraverso la definizione di appositi moduli informativi e di consenso informato. È necessario per gli oncologi, i gastroenterologi e i chirurghi con competenze oncologiche che non hanno una specifica esperienza in genetica oncologica, eseguire un percorso formativo che includa anche gli aspetti etici del test *BRCA*. Inoltre nell'ambito di un percorso assistenziale andrà individuata un'equipe di genetica clinica oncologica cui fare riferimento qualora siano indicati o richiesti dalla paziente approfondimenti sugli aspetti genetici, prima della decisione di sottoporsi o meno al test e per i casi che presentano particolari problematiche.

Si richiede ai medici prescrittori del test *BRCA* di utilizzare un adeguato protocollo di comunicazione e raccolta del consenso scritto, attraverso la definizione di apposite moduli informativi e di consenso informato.

Le informazioni da dare al paziente dovranno riguardare i potenziali benefici in termini prognostici e terapeutici, la possibilità di rilevare per se stessi il rischio di sviluppare un altro tumore e l'opportunità per i propri familiari di effettuare test predittivi di rischio oncologico.

È necessario per gli oncologi, i gastroenterologi e i chirurghi con competenze oncologiche ma senza una specifica esperienza in genetica oncologica, eseguire un percorso formativo che includa anche gli aspetti etici del test *BRCA*.

Andrà individuata un'equipe di genetica clinica oncologica, cui fare riferimento qualora siano indicati o richiesti dal paziente approfondimenti sugli aspetti genetici.



Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia 2019. www.aiom.it
2. I numeri del cancro in Italia 2018. www.aiom.it
3. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:535-45
4. Vrieling A, Bueno-de Mesquita HB, Boshuizen HC, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 126:2394-403
5. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs in the evaluation of the carcinogenic risks to humans Vol. 83: Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon, France, 2004
6. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (Eds). Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Second Expert Report. AICR, Washington DC, 2007
7. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, et al. Anthropometric measures, body mass index and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med* 2010; 170:791-802
8. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz- Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119:1447-53
9. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Dimagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:442-6.
10. Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. *Pancreas* 1991; 6:127-31
11. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risk for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22:735-42
12. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N et al., Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA*. 2009;302(16):1790-5.
13. Pilarski R, The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:79-86
14. Petersen GM. Familial pancreatic cancer. *Semin Oncol*. 2016;43:548-553.
15. Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:3382-3390
16. Young EL, Thompson BA, Neklason DW, et al. Pancreatic cancer as a sentinel for hereditary cancer predisposition. *BMC Cancer*. 2018;18:697
17. Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer*. 2015;121:4382-4388
18. Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer: current knowledge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:445-453
19. Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancerpredispositiongenes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2015;148:556- 564
20. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, et al. Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer. *Cancer Discov*. 2016;6:166-175
21. Toss A, Venturelli M, Molinaro et al. Hereditary Pancreatic Cancer: A Retrospective Single- Center Study of 5143 Italian Families with History of BRCA-Related Malignancies. *Cancers (Basel)*. 2019 ;11(2).
22. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al., Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015;518:495-501
23. Singhi AD, George B, Greenbowe JR, et al. Real-Time Targeted Genome Profile Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Identifies Genetic Alterations That Might Be Targeted With Existing Drugs or Used as Biomarkers. *Gastroenterology*. 2019;156:2242-2253



24. Sokol ES, Pavlick D, Chung JH, et al. Pan-Cancer Analysis of BRCA1 and BRCA2 Genomic Alterations and Their Association With Genomic Instability as Measured by Genome-Wide Loss of Heterozygosity. *JCO Precision Oncology* no. 4 (2020) 442-465
25. Holter S, Borgida A, Gallinger S, et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3124-9.
26. Liede A, Karlan BY, Narod AS. Cancer risks for male carriers of germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2*: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004 Feb 15;22(4):735-42.
27. Golan T, Kindler HL, Hall MJ, et al. Geographic and Ethnic Heterogeneity of Germline *BRCA1* or *BRCA2* Mutation Prevalence Among Patients With Metastatic Pancreatic Cancer Screened for Entry Into the POLO Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 38 (13): 1442-1454
28. Curtin NJ. DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target. *Nat. Rev. Cancer* 2012 (12), 801–817
29. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25.
30. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015 ;107(2).
31. Golan T, Hammel P, Kindler HL. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 ;381(4):317-327.
32. Pilarski R., The Role of *BRCA* Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families, *ascopubs.org* May 17, 2019: DOI [https://doi.org/ 10.1200/EDBK_238977](https://doi.org/10.1200/EDBK_238977).
33. Raccomandazioni 2019 per l'implementazione del test *BRCA* nelle pazienti con carcinoma mammario e nei familiari a rischio elevato di neoplasia. www.aiom.it
34. Raccomandazioni 2019 per l'implementazione del test *BRCA* nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia. www.aiom.it
35. Corral JE, Das A, Bruno MJ, Wallace MB. Cost-effectiveness of Pancreatic Cancer Surveillance in High-Risk Individuals: An Economic Analysis. *Pancreas*. 2019;48(4):526-536).
36. Scaglione GL, Concolino P, De Bonis M, et al. A Whole Germline BRCA2 Gene Deletion: How to Learn from CNV In Silico Analysis. *Int J Mol Sci*. 2018 ;19(4). pii: E961.
37. Concolino P, Rizza R, Mignone F, et al. A comprehensive *BRCA1/2* NGS pipeline for an immediate Copy Number Variation (CNV) detection in breast and ovarian cancer molecular diagnosis. *ClinChim Acta*. 2018;480:173-179
38. Richards S, Aziz N, Bale S, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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*. 2015;17(5):405-24
39. ENIGMA. <https://enigmaconsortium.org/>
40. Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum. Mutat*. 2008, 29:1282-1291
41. Claustres M, Kožich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 160- 70.
42. Zhen DB, Rabe KB, Gallinger S, et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med*. 2015; 17:569-5.