



Associazione Italiana di Oncologia Medica

UNITI PER VINCERE
IL CANCRO



RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA

BRCA E ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS METASTATICO

INFORMAZIONI PER I PAZIENTI

A cura di:
*Stefania Gori,
Lorena Incorvaia,
Laura Cortesi*

Gennaio 2021



BRCA E ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS METASTATICO

INFORMAZIONI PER I PAZIENTI

A cura di:

Stefania Gori

Oncologia Medica - IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

Lorena Incorvaia

Oncologia Medica - Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata -
Università degli Studi di Palermo

Laura Cortesi

Genetica Oncologica-Oncologia - Dipartimento di Oncologia ed Ematologia
Azienda Ospedaliero - Universitaria Policlinico di Modena

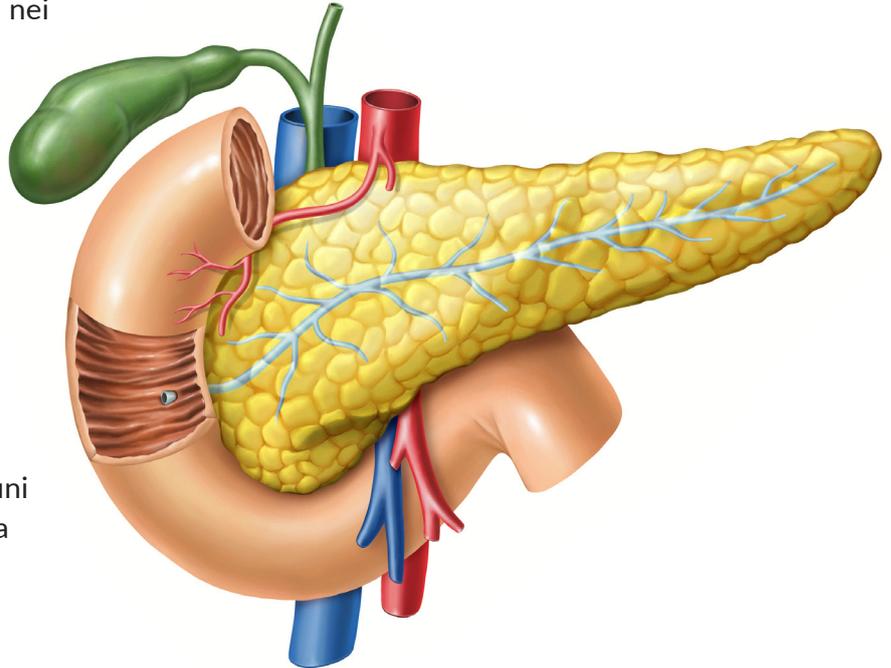
SOMMARIO

Di cosa stiamo parlando?	4
Test BRCA e carcinoma del pancreas	5
“Mutazione” germinale nei geni BRCA1/BRCA2: quale frequenza nei pazienti con carcinoma del pancreas?	6
TEST BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico: perché eseguirlo?	6
Quale test BRCA nei pazienti con adenocarcinoma metastatico?	8
Test BRCA: da CHI può essere prescritto?	8
In quali pazienti con carcinoma del pancreas metastatico è indicato eseguire il test BRCA?	8
Entro quanto tempo è necessario conoscere il risultato del test BRCA?	9
Un paziente con carcinoma del pancreas metastatico risulta avere al test BRCA una VP (“mutazione”) nei geni BRCA1/BRCA2: cosa fare per le persone sane della sua famiglia?	9
“Mutazione” dei geni BRCA1/BRCA2: come viene trasmessa dai genitori (padre o madre) ai figli/e?	10
Una persona sana della famiglia del paziente con “mutazione” BRCA1/BRCA2 risulta essere portatrice di “mutazione” BRCA germinale. Cosa significa?	10
Quali sono questi programmi per una diagnosi precoce di tumore o per la riduzione del rischio di comparsa di tumore queste persone sane con “mutazioni” BRCA germinale?	11
Se il test BRCA non è stato eseguito in un paziente con diagnosi di carcinoma del pancreas, sulla base delle evidenze disponibili, in quali familiari sani di pazienti con carcinoma del pancreas il test BRCA andrebbe suggerito?	13

DI COSA STIAMO PARLANDO?

La presenza di Varianti Patogenetiche (comunemente dette MUTAZIONI) a carico dei geni *BRCA1/BRCA2* nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico rappresenta oggi un “bersaglio” per impostare una terapia di mantenimento dopo una chemioterapia di prima linea. Inoltre, seguendo i precisi criteri di indicazione al test, permette anche di effettuare una diagnosi di predisposizione ereditaria ai fini di una prevenzione oncologica nell’ambito familiare (Test detto “preventivo”).

L’obiettivo di Fondazione AIOM è informare tutti i pazienti con diagnosi di adenocarcinoma del pancreas metastatico dell’importanza di accedere al test per l’individuazione di eventuali mutazioni dei geni *BRCA*.



CARCINOMA DEL PANCREAS: I “NUMERI” IN ITALIA

➔ Incidenza

Si stima che nel 2020 vengano diagnosticati in Italia 14.263 nuovi casi di carcinomi del pancreas, circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra uomini e donne. Nelle donne oltre i 70 anni, il carcinoma del pancreas è al quarto posto come frequenza di diagnosi (6% dei casi). L’incidenza di questo tumore sta aumentando negli anni (+ 3% negli uomini e +3,4% nelle donne).

Nella maggior parte dei casi l’adenocarcinoma del pancreas è in fase avanzata alla diagnosi.

➔ Mortalità

Secondo i dati ISTAT, nel 2017 si sono verificati 12.386 morti per tumore pancreatico (5.998 tra gli uomini e 6.388 tra le donne). Questo tumore rappresenta la quarta causa di morte per tumore in tutta la popolazione italiana e la quarta causa sia negli uomini che nelle donne.

➔ Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con carcinoma pancreatico in Italia è pari all’8,1%; 7% negli uomini e 9% nelle donne.

➔ Prevalenza

Complessivamente in Italia vivono 21.200 persone che hanno avuto una diagnosi di carcinoma del pancreas (meno dell’1% di tutti i prevalenti, in considerazione della bassa incidenza di questa neoplasia e della breve sopravvivenza).

CARCINOMA DEL PANCREAS: I FATTORI DI RISCHIO

➔ Fattori di rischio modificabili

Fumo di sigaretta. Il fumo di sigaretta, anche passivo, è il fattore di rischio più frequentemente associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico: i fumatori presentano infatti un rischio di incidenza da 2 a 3 volte superiore rispetto ai non fumatori. Esiste inoltre una correlazione con il numero di sigarette fumate e diminuisce il rischio di sviluppare un carcinoma del pancreas con la cessazione del fumo. Il 20-30% dei carcinomi del pancreas negli uomini e il 10% nelle donne sono attribuibili al fumo.

Obesità

Ridotta attività fisica

Elevato consumo di alcol e di grassi saturi

Scarsa assunzione di frutta fresca e verdure

➔ Fattori di rischio legati a patologie di un organo

Pancreatite cronica

Diabete mellito

Pregressa gastrectomia

➔ Altri fattori di rischio

Sindromi genetiche

Storia familiare positiva per carcinoma del pancreas

Varianti patogenetiche (VP, comunemente chiamate mutazioni) nei geni BRCA1/BRCA2 (Tabella 1).

La presenza di altri tumori in famiglia (mammella, ovaio, prostata e melanomi) rappresenta una condizione di sospetta ereditarietà per mutazioni BRCA1/2.



Tabella 1- Rischio di sviluppare un carcinoma del pancreas nei portatori sani di Varianti Patogenetiche BRCA1/BRCA2.

Portatori sani di VP	Rischio di sviluppare nell'arco della vita un carcinoma del pancreas
BRCA1 ¹	3%
BRCA1 ²	5-10%

1. Roberts NJ, Cancer Discov 2016; 6:166-175; Grant RC, Gastroenterology 2015; 148:556-564

TEST BRCA E CARCINOMA DEL PANCREAS

Il test BRCA è l'analisi eseguita a partire da un campione biologico (sangue periferico o tessuto tumorale) per la ricerca di Varianti Patogenetiche (comunemente

chiamate mutazioni) nei geni BRCA1 e BRCA2.

La presenza di una Variante Patogenetica è in grado di conferire:

- un alto rischio di sviluppare un tumore e un particolare profilo biologico tumorale (variante patogenetica di tipo ereditario, visibile su sangue)
- oppure

- **unicamente un particolare profilo biologico tumorale** (variante visibile solo su tessuto tumorale).

Il test BRCA effettuato nei pazienti con carcinoma pancreatico viene eseguito su sangue periferico (“test costituzionale o germinale”).

Il test richiede standard qualitativi da rispettare ed esperienza di analisi ed interpretazione.

“MUTAZIONE” GERMINALE NEI GENI BRCA1/BRCA2: QUALE FREQUENZA NEI PAZIENTI CON CARCINOMA DEL PANCREAS?

Nei pazienti (uomini e donne) affetti da carcinoma del pancreas, la frequenza di VP germinali (Tabella 2) è diversa a seconda che sia presente nel gene BRCA1 (0.3-2%) o BRCA2 (1.3-5%).

TEST BRCA NEI PAZIENTI CON ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS METASTATICO: PERCHÉ ESEGUIRLO?

Il test BRCA germinale (su sangue periferico) permette di identificare una Variante Patogenetica (comunemente chiamata “mutazione”) nei geni BRCA1/BRCA2 che può essere importante a fini terapeutici.

Infatti, in pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico portatori di VP BRCA1/BRCA2 non in progressione dopo una chemioterapia di 1° linea contenete un derivato del platino, possono essere oggi trattati con una terapia di mantenimento con un inibitore di PARP (vedi BOX).

Questa terapia di mantenimento permette di “mantenere” la risposta ottenuta con la chemioterapia di 1° linea e di ritardare la progressione di malattia.

Tabella 2 - Frequenza di Varianti Patogenetiche (VP somatiche e germinali dei geni BRCA1 e BRCA2 nel carcinoma pancreatico.

Gene	Frequenza VP SOMATICHE	Frequenza VP GERMINALI
BRCA1	0.2-2%	0.3-2%
BRCA2	0.7-7%	1.3-5%

Waddell N, Nature 2015; 518:495-501

Singhi AD, Gastroenterol 2019; 156:2242-2253

Sokol ES, JCO Precision Oncol 2020; 4:442-465

Shindo K, JCO 2017; 35:3382-3390

Golan T, JCO 2020; 38:1442-1454

FARMACI INIBITORI DI PARP

Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas metastatico, la presenza di varianti patogenetiche germinali dei geni *BRCA1/2* (comunemente chiamate “mutazioni”) rappresenta un bersaglio predittivo di maggiore sensibilità al trattamento con i farmaci chiamati “inibitori di PARP”. Questi farmaci inibiscono l’attività dell’enzima PARP, che interviene nella riparazione della singola elica di DNA quando viene danneggiata. L’efficacia degli inibitori di PARP come opzione terapeutica si realizza quando è presente nella cellula tumorale una mutazione a carico dei geni *BRCA1* o *BRCA2*. Questo avviene perché, a causa dell’alterata funzione delle proteine *BRCA1/BRCA2* corrispondenti, si crea una concomitante perdita di funzione dei meccanismi di riparazione della doppia elica del DNA. Pertanto, il danno non può essere riparato e ciò determina quella che viene definita la “letalità sintetica” della cellula, con conseguente maggiore attività dei farmaci inibitori di PARP nei confronti delle cellule tumorali.

In Italia, dal 17 settembre 2019 nell’ambito di un *Early Access Program*, ovvero un programma che favorisce l’accesso dei pazienti ai nuovi farmaci, è disponibile olaparib per i pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico selezionati in base ai criteri di arruolamento nello studio clinico “POLO”.

Sulla base dei risultati di questo studio, nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico in cui sia ipotizzabile una chemioterapia di prima linea contenente un derivato del platino, l’esecuzione del test BRCA offre ai pazienti con VP, se non in progressione alla chemioterapia di prima linea con derivato del platino, l’opportunità di effettuare olaparib (un inibitore di PARP) come terapia di mantenimento.





dal gastroenterologo o dal chirurgo con competenze oncologiche, e dall'oncologo, 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 l'eventuale condizione di rischio di sviluppare un altro tumore e, per i familiari, di accedere ad analisi in grado di accertare la presenza di una predisposizione all'insorgenza di tumori.

QUALE TEST BRCA NEI PAZIENTI CON ADENOCARCINOMA METASTATICO?

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

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

TEST BRCA: DA CHI PUÒ ESSERE PRESCRITTO?

Il test *BRCA*, a fini prognostici e predittivi di risposta alle terapie, può essere prescritto dal genetista,

IN QUALI PAZIENTI CON CARCINOMA DEL PANCREAS METASTATICO È INDICATO ESEGUIRE IL TEST BRCA?

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

- Nei pazienti in cui sia ipotizzabile, in base alle loro condizioni cliniche, una chemioterapia a base di derivati del platino, il test *BRCA germinale* assume un significato predittivo di efficacia alle terapie antitumorali attualmente disponibili e alla possibilità di prescrivere terapia di mantenimento con inibitori di PARP, in assenza di progressione di malattia alla chemioterapia di prima linea.
- 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 ("mutazione") costituzionale, anche nell'ambito della famiglia del paziente.

ENTRO QUANTO TEMPO È NECESSARIO CONOSCERE IL RISULTATO DEL TEST *BRCA*?

In considerazione delle evidenze scientifiche, nei pazienti con tumore pancreatico metastatico in cui sia ipotizzabile una chemioterapia di prima linea contenente un derivato del platino, l'esecuzione del test *BRCA* offre ai pazienti con "mutazione", se non in progressione a tale chemioterapia, l'opportunità di effettuare olaparib (inibitore di PARP) di mantenimento. Il risultato del test *BRCA* dovrebbe essere quindi disponibile in tempi utili per poter decidere il tipo di terapia sistemica antitumorale di prima linea. Nei casi in cui il test *BRCA* venga effettuato a pazienti non candidati a terapia con derivati del platino per

le loro condizioni generali, i tempi di refertazione del test dovranno mantenersi congrui ma potranno essere differenziati sulla base delle necessità cliniche.

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.

UN PAZIENTE CON CARCINOMA DEL PANCREAS METASTATICO RISULTA AVERE AL TEST *BRCA* UNA VP ("MUTAZIONE") NEI GENI *BRCA1/BRCA2*: COSA FARE PER LE PERSONE SANE DELLA SUA FAMIGLIA?

Il riscontro di una "mutazione" nei geni *BRCA1/BRCA2* in pazienti con carcinoma pancreatico permette ai loro familiari sani di primo grado (= genitori, figli, fratelli) l'accesso alla consulenza genetica oncologica e al test *BRCA* a scopo preventivo, finalizzato cioè a verificare la presenza o meno della "mutazione" 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.

“MUTAZIONE” DEI GENI *BRCA1/BRCA2*: COME VIENE TRASMESSA DAI GENITORI (PADRE O MADRE) AI FIGLI/E?

Sia le donne che gli uomini possono ereditare dai loro genitori (padre o madre) la “mutazione genetica” *BRCA* e, a loro volta, trasmetterla ai loro figli/figlie.

Il rischio di trasmissione dai genitori (padre o madre) ai figli/figlie delle “mutazioni” nei geni *BRCA1/BRCA2* è del 50%.

UNA PERSONA SANA DELLA FAMIGLIA DEL PAZIENTE CON “MUTAZIONE” *BRCA1/BRCA2* RISULTA ESSERE PORTATRICE DI “MUTAZIONE” *BRCA* GERMINALE. COSA SIGNIFICA?

I familiari sani che risultano essere portatori di “mutazione” germinale (costituzionale) nei geni *BRCA1/BRCA2*, **NON ereditano il tumore, ma ereditano un maggior rischio di sviluppare un tumore** (mammario, ovarico, pancreatico, prostatico).

Nella Tabella 3 è riportato il rischio cumulativo medio di carcinoma



Tabella 3 - Rischio cumulativo medio di carcinoma mammario e dell'ovaio a 80 anni in donne con mutazione di BRCA 1/BRCA2.

	Mutazione di BRCA1	Mutazione di BRCA2
Rischio di carcinoma mammario	72% (95% CI, 65% - 79%)	69% (95% CI, 61% - 77%)
Rischio di carcinoma ovarico	44% (95% CI, 36% - 53%)	17% (95% CI, 11% - 25%)

Modificata da Kuchenbaecker KB, JAMA 2017

mammario e dell'ovaio a 80 anni in donne con mutazione di BRCA1/2. Queste persone saranno avviate a programmi di sorveglianza per la diagnosi precoce di carcinoma mammario e ovarico e per la riduzione del rischio di comparsa del tumore mammario e ovarico (chirurgia).

QUALI SONO QUESTI PROGRAMMI PER UNA DIAGNOSI PRECOCE DI TUMORE O PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI COMPARSA DI TUMORE QUESTE PERSONE SANE CON “MUTAZIONI” BRCA GERMINALE?

A - I familiari sani portatori di “mutazione” germinale BRCA di pazienti con carcinoma pancreatico devono essere presi in carico per attuare una diagnosi precoce di carcinoma mammario e ovarico oppure per ridurre il rischio di comparsa di tumore mammario e ovarico (chirurgia).

PERCORSI DI SORVEGLIANZA PER LA DIAGNOSI PRECOCE DI CARCINOMA MAMMARIO E OVARICO.

Infine la sorveglianza clinico-strumentale nelle donne portatrici di VP BRCA non sottoposte a chirurgia di riduzione del rischio 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).

RIDUZIONE DEL RISCHIO DI COMPARSA DEL TUMORE MAMMARIO E OVARICO: CHIRURGIA.

La mastectomia bilaterale di riduzione del rischio 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 di riduzione del rischio 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 "mutazione" *BRCA1* sottoposte all'intervento di salpingo-ovariectomia ad un'età inferiore o uguale a 40 anni.

B - Per i familiari sani portatori di VP ("mutazione") germinale *BRCA* e con un consanguineo di primo o di secondo grado affetto da carcinoma pancreatico 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.aisonline.it).

SE IL TEST *BRCA* NON È STATO ESEGUITO IN UN PAZIENTE CON DIAGNOSI DI CARCINOMA DEL PANCREAS, SULLA BASE DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, IN QUALI FAMILIARI SANI DI PAZIENTI CON CARCINOMA DEL PANCREAS IL TEST *BRCA* ANDREBBE SUGGERITO?

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 3 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.

DA DOVE VENGONO TUTTE QUESTE INFORMAZIONI:

- L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM),
 - la Società Italiana per lo Studio el pancreas (AISP),
 - la Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica-Divisione Italiana dell'International Academy of Pathology (SIAPEC-IAP),
 - la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU),
 - la Società Italiana di Chirurgia Oncologica (SICO),
 - la Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE),
 - la Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC)
 - e la Società Italiana di Farmacologia (SIF),hanno presentato un **“Raccomandazioni 2020 per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico”**
Il documento completo è disponibile sul sito di AIOM www.aiom.it
- **Linee Guida “Carcinoma del pancreas esocrino”- AIOM 2020**, disponibile sul sito di AIOM www.aiom.it
- Fondazione AIOM, PASSI e PASSI D'ARGENTO hanno pubblicato **“I numeri del cancro 2020 in Italia- Versione per cittadini e pazienti”**.
Il documento è disponibile sul sito di Fondazione AIOM www.fondazioneaiom.it



Via Enrico Nöe, 23 - 20133 Milano, I piano - Tel. +39 02 26 68 33 35
fondazioneaiom@fondazioneaiom.it - www.fondazioneaiom.it - www.tumoremaeveroche.it



Via del Gesù, 17- 20121 Milano
info@reteoncologicaropi.it - www.reteoncologicaropi.it