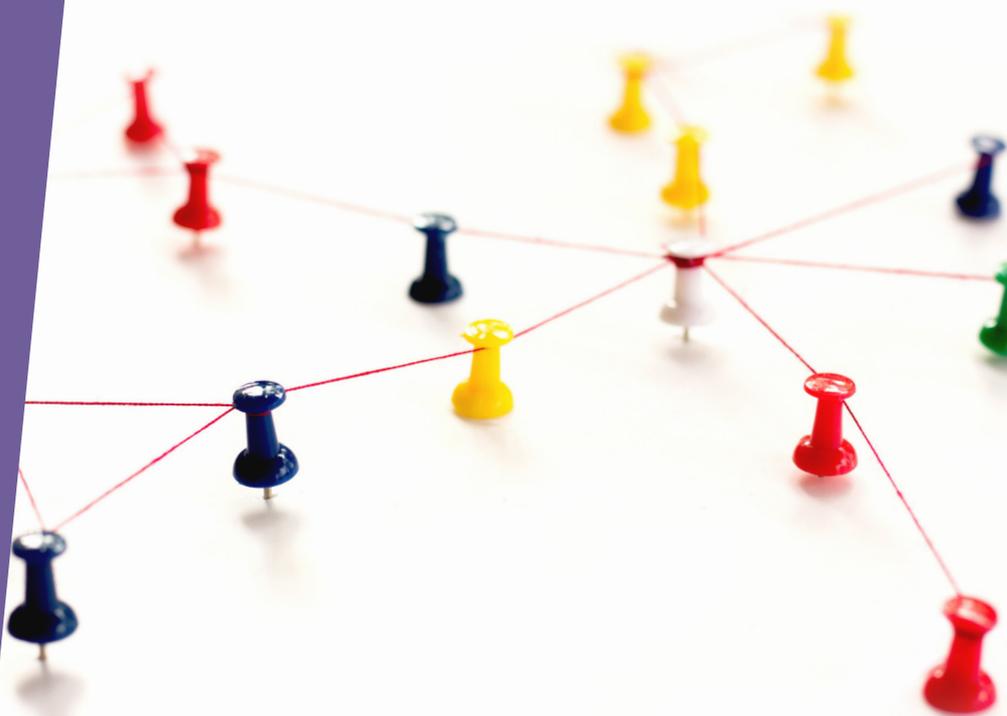


M. Reni, P. Ghiorzo, D. Loparco, I. G. Rapposelli,  
L. Salvatore, E. Tagliafico

# Il progetto *get Behind* *pancReatic CAncer*

*Valutazione del grado di applicazione e strategie  
d'implementazione delle raccomandazioni  
sul testing dei geni BRCA nei tumori del pancreas*



M. Reni, P. Ghiorzo, D. Loparco, I. G. Rapposelli,  
L. Salvatore, E. Tagliafico

# **Il progetto get Behind pancReatic CAncer**

*Valutazione del grado di applicazione e strategie  
d'implementazione delle raccomandazioni  
sul testing dei geni BRCA nei tumori del pancreas*



**SEEd**

## **A cura di**

**Michele Reni<sup>1</sup>, Paola Ghiorzo<sup>2</sup>, Dario Loparco<sup>3</sup>, Ilario G. Rapposelli<sup>4</sup>, Lisa Salvatore<sup>5</sup>, Enrico Tagliafico<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> *Oncologia medica, Pancreas Center IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano*

<sup>2</sup> *Genetica dei tumori rari, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova*

<sup>3</sup> *Oncologia Medica, Ospedale A. Perrino, Brindisi*

<sup>4</sup> *Oncologia medica, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRST, Meldola (FC)*

<sup>5</sup> *Oncologia medica, Comprehensive Cancer Center - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma*

<sup>6</sup> *Centro di ricerche genomiche, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*

## **Con il patrocinio di:**

Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas (AISP)

© 2021 The Author(s)

Questo volume è pubblicato sotto licenza CC BY-NC 4.0

(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)

Il permesso per il riutilizzo commerciale deve essere richiesto scrivendo a:

© **SEEd srl**

Via Magenta 35 – 10128 Torino, Italia

Tel. +39.011.566.02.58

[www.seedstm.com](http://www.seedstm.com)

[info@seedstm.com](mailto:info@seedstm.com)

Prima edizione Novembre 2021

Tutti i diritti riservati

<https://doi.org/10.7175/144>

Immagine in copertina:

ID 116141977 © Tinnakorn Jorruang | Dreamstime.com

ISBN 978-88-89688-14-4

SEEd S.r.l. declina ogni responsabilità derivante da un uso improprio delle informazioni contenute nel presente volume. Tali informazioni non devono essere utilizzate o interpretate come ausilio diagnostico e/o terapeutico e non devono essere intese come sostitutive del consulto del medico.

# Sommario

<b>1</b>	<b>Introduzione.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Materiali e metodi .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Discussione dei risultati .....</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Aree critiche e strategie di implementazione .....</b>	<b>27</b>
	4.1 Carenza di risorse.....	28
	4.2 Barriere culturali .....	28
	4.3 Barriere organizzative.....	29
<b>5</b>	<b>Conclusioni .....</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>31</b>
<b>7</b>	<b>Appendice.....</b>	<b>34</b>



## 1 Introduzione

L'adenocarcinoma del pancreas rappresenta il 6,9% di tutte le morti oncologiche ed è il quarto tumore più letale dopo quello del polmone, del colon-retto e della mammella [1]. È una patologia particolarmente refrattaria al trattamento con percentuali di sopravvivenza che passano dal 30%, all'8% a 1 e 5 anni dalla diagnosi, rispettivamente [1]. Nei tumori metastatici la percentuale di sopravvivenza a 5 anni si riduce al 3% [2] e l'attuale standard di cura di prima linea è associato a una sopravvivenza libera da progressione (PFS) di circa 6 mesi [3,4].

L'incidenza del carcinoma pancreatico nella popolazione generale non è molto elevata, rappresentando circa il 4% di tutti i tumori, e al momento non sono raccomandati test di screening specifici per la sua identificazione [1]. Tuttavia, tra i fattori predisponenti, oltre al fumo di sigaretta, l'obesità, la dieta e il consumo di alcol, sono stati identificati anche fattori genetici la cui identificazione permetterebbe di individuare i soggetti più a rischio. Circa il 3-10% dei pazienti con carcinoma pancreatico presenta, infatti, una storia familiare positiva e si stima che circa il 10-20% dei casi sia dovuto a cause ereditarie [5,6].

In particolare, la presenza di varianti patogenetiche (VP) germinali nei geni *BRCA1* e *BRCA2*, note per aumentare il rischio di tumore alla mammella e alle ovaie [7], è stata associata anche all'aumento della probabilità di sviluppare carcinoma pancreatico, con un rischio pari al 5-10% per i portatori sani di *BRCA2* e del 3% per i portatori sani di *BRCA1* [8,9]. Nel complesso una VP germinale dei geni *BRCA* è stata riscontrata in circa il 5% dei pazienti con carcinoma pancreatico, indipendentemente dalla storia familiare, e nel 15-20% dei pazienti con storia familiare di malattia [10-13].

I geni *BRCA* codificano per proteine che sono coinvolte nei meccanismi di ricombinazione omologa per la riparazione dei danni a carico della doppia elica di DNA. L'enzima PARP, invece, interviene nella riparazione della singola elica di DNA in caso di danneggiamento. In presenza di VP del gene *BRCA* viene persa la funzionalità dei meccanismi di ricombinazione omologa e le cellule sono più suscettibili all'azione degli inibitori degli enzimi PARP, con conseguente doppia perdita di funzionalità dei meccanismi di riparazione del DNA, accumulo di DNA danneggiato e morte cellulare [14,15].

In Italia, lo studio epidemiologico condotto da Peretti e colleghi [16], che ha coinvolto 14 centri oncologici per un totale di 939 pazienti con carcinoma pancreatico (il 61% dei quali metastatico e il 29% con storia familiare di tumore potenzialmente associato al gene *BRCA*), ha riscontrato la presenza di VP germinale del gene *BRCA* nell'8,1% dei pazienti (9,1% nei pazienti metastatici e 6,4% nei pazienti non metastatici). Una VP germinale del gene *BRCA* era inoltre presente, rispettivamente, nel 14% e nel 6% dei pazienti con o senza storia familiare di tumore potenzialmente associato a *BRCA* (pancreas, mammella, ovaio, prostata). Infine, l'analisi dell'incidenza per fasce d'età ha evidenziato la presenza di VP di *BRCA* nel 9% degli 845 pazienti con età <74 anni [16].

Anche alla luce di tali dati epidemiologici le nuove linee guida AIOM 2021 raccomandano l'esecuzione del test *BRCA* a tutti i pazienti con adenocarcinoma del pancreas di età <74 anni, indipendentemente dallo stadio di malattia [17].

L'Italia risulta infatti un paese a elevata incidenza per le mutazioni del gene *BRCA* e la ricerca di VP dei geni *BRCA* nei pazienti con carcinoma pancreatico può pertanto trovare applicazione clinica sia in ambito preventivo, finalizzato all'identificazione dei familiari portatori sani di VP del gene *BRCA* ad alto rischio di sviluppare tumore della mammella, dell'ovaio, della prostata e del pancreas, sia terapeutico [18]. La presenza di varianti patogenetiche dei geni *BRCA* di natura germinale rappresenta infatti un biomarcatore predittivo di maggiore sensibilità al trattamento con alcuni farmaci, tra cui gli inibitori dell'enzima PARP [15] e i chemioterapici a base di platino, come riportato nella review sistematica e metanalisi del 2019 di Rebelatto e colleghi, dalla quale emerge un aumento della sopravvivenza nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico e VP germinale dei geni *BRCA1/2* trattati con chemioterapia con (OS = 23,7 mesi) e senza (OS = 10,21 mesi) platino [19], e in lavori più recenti come quello di Wattenberg e colleghi del 2020, nel quale la risposta a un regime a base di platino è risultata superiore nei pazienti con mutazione dei geni *BRCA1/2* e *PALB2* (ORR = 58%; PFS = 10,1 mesi) rispetto ai pazienti non mutati (ORR = 21%; PFS = 6,9 mesi) [20].

Inoltre, lo studio di Orsi e colleghi del 2021 ha dimostrato, non solo una maggiore risposta al trattamento nei pazienti con VP germinale dei geni *BRCA1/2* trattati con regimi chemioterapici a base di platino (81% e 73% di risposte complete e parziali con triplette o quadruplette di farmaci a base di platino) rispetto ai pazienti trattati con doppiette a base di oxaplatino (56%) o con nabpaclitaxel+gemcitabina (41%), ma anche una maggiore PFS (6,4 mesi con nabpaclitaxel + gemcitabina vs  $\geq 11,4$  mesi con triplette o quadruplette di farmaci a base di platino) e una sopravvivenza più lunga (OS a 2 anni = 18%

con nabpaclitaxel + gemcitabina vs 56% con chemioterapia a base di platino). Infine, sulla base dei risultati dello studio di Orsi e colleghi, la presenza di VP di BRCA sembrerebbe predittiva di tossicità derivante dall'utilizzo di platinanti [21].

Olaparib è un inibitore dell'enzima PARP che ha dimostrato efficacia e sicurezza nel trattamento del carcinoma mammario e ovarico in presenza di VP germinale dei geni BRCA [22,23] e che è stato valutato come terapia di mantenimento nei pazienti con carcinoma pancreatico metastatico nello studio di fase III POLO (*Pancreas cancer OLaparib Ongoing*) [15]. Lo studio POLO ha coinvolto 154 pazienti con carcinoma pancreatico metastatico e VP germinale di BRCA, non in progressione di malattia dopo un trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino, che sono stati randomizzati 3:2 a ricevere olaparib (n = 92) o placebo (n = 62). I risultati hanno mostrato una PFS maggiore nei pazienti in mantenimento con olaparib, rispetto al gruppo placebo (7,4 vs 3,8 mesi; HR per progressione o morte = 0,53; IC95%: 0,35-0,82; p = 0,004) offrendo pertanto una nuova opportunità terapeutica ai pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico con VP germinale di BRCA.

Da settembre 2019 olaparib è disponibile in Italia per uso compassionevole per i pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico che soddisfano i criteri di arruolamento dello studio POLO [24], mentre è indicato e rimborsato per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado avanzato BRCA1/2-mutato, cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino e nel trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, e con mutazioni della linea germinale BRCA1/2 [25].

Alla luce delle nuove evidenze in merito all'utilità dell'esecuzione del test BRCA anche nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico, nell'ottobre 2019 l'AIOM, in collaborazione con AISP, SIAPEC/IAP, SIBIOC, SICO, SIF, SIGE, SIGU ha pubblicato le prime "Raccomandazioni per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico" in cui il test BRCA veniva raccomandato in quanto predittivo di efficacia delle terapie antitumorali [26]. A luglio 2020 le raccomandazioni sono state aggiornate includendo la raccomandazione a effettuare il test anche per la diagnosi di predisposizione ereditaria [18].

Il gruppo di lavoro *get Behind pancreatic CAncer* è stato costituito con l'obiettivo di indagare il livello di applicazione delle Raccomandazioni AIOM 2020 in Italia, identificare le barriere all'implementazione di tali Raccomandazioni

e suggerire strategie e attività volte al superamento degli ostacoli individuati. Il fine ultimo del progetto è incrementare la conoscenza e l'applicazione delle Raccomandazioni AIOM tramite la loro disseminazione nella comunità scientifica.

Il progetto ha ricevuto il patrocinio dell'Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas (AISP).

## 2 Materiali e metodi

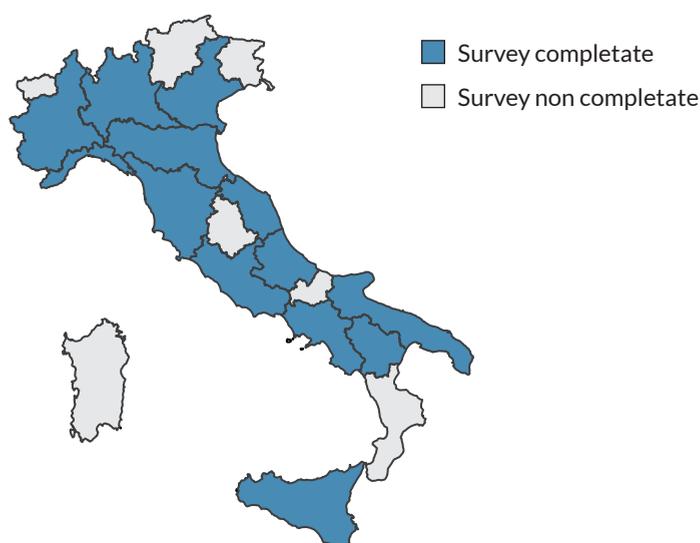
Sulla base di quanto riportato nelle “Raccomandazioni 2020 per l’implementazione dell’analisi mutazionale *BRCA* nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico” [18] è stato costruito un questionario di 21 domande (19 a risposta chiusa e 2 a risposta aperta) per valutarne il grado di conoscenza e applicazione in Italia (vedi Appendice). Il target della survey sono stati gli oncologi, in quanto ritenuti i primi interlocutori dei pazienti con tumore al pancreas e anche in considerazione delle implicazioni terapeutiche del test *BRCA*. Non si esclude, tuttavia, l’estensione in un secondo momento anche a chirurghi e gastroenterologi.

La survey è stata somministrata, mediante la piattaforma SurveyMonkey, a un panel costituito da 94 oncologi distribuiti in maniera omogenea sul territorio italiano.

Le risposte sono state in seguito raccolte e analizzate in forma aggregata. L’analisi e la discussione dei risultati tra i partecipanti al gruppo di lavoro hanno portato all’identificazione di aree critiche in termini di applicazione delle Raccomandazioni AIOM 2020 e alla proposta di alcune strategie per la loro implementazione.

### 3 Discussione dei risultati

La survey è stata completata dal 54% (51/94) degli oncologi a cui è stata inviata. La distribuzione geografica rivela una prevalenza di risposte dal Centro Nord e l'assenza di risposte da parte delle regioni Valle d'Aosta, Trentino-Alto Adige, Friuli-Venezia Giulia, Umbria, Molise, Calabria e Sardegna.

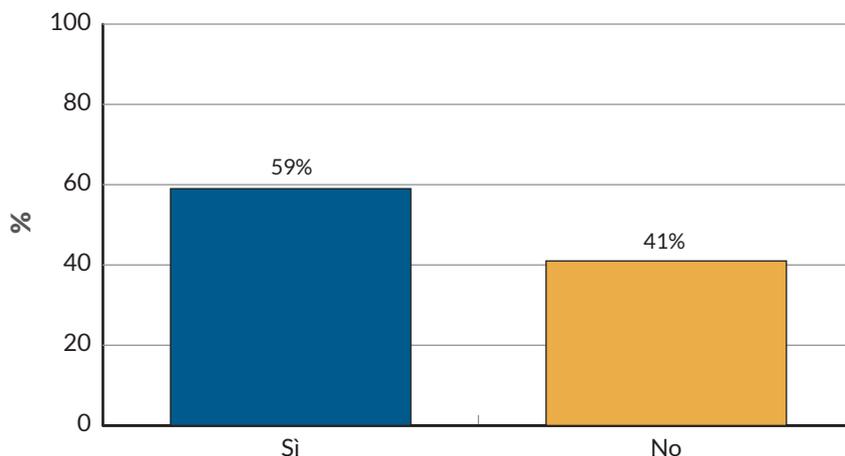


Distribuzione geografica delle survey completate

#### 1. È a conoscenza delle Raccomandazioni 2020 per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico a cura del gruppo di lavoro AIOM - AISP - SIAPEC/ IAP - SIBIOC - SICO - SIF - SIGE - SIGU?

Il 98% (50/51) degli intervistati ha confermato di essere a conoscenza della pubblicazione delle Raccomandazioni AIOM 2020.

## 2. Presso la sua struttura viene eseguito il counseling genetico pre-test?

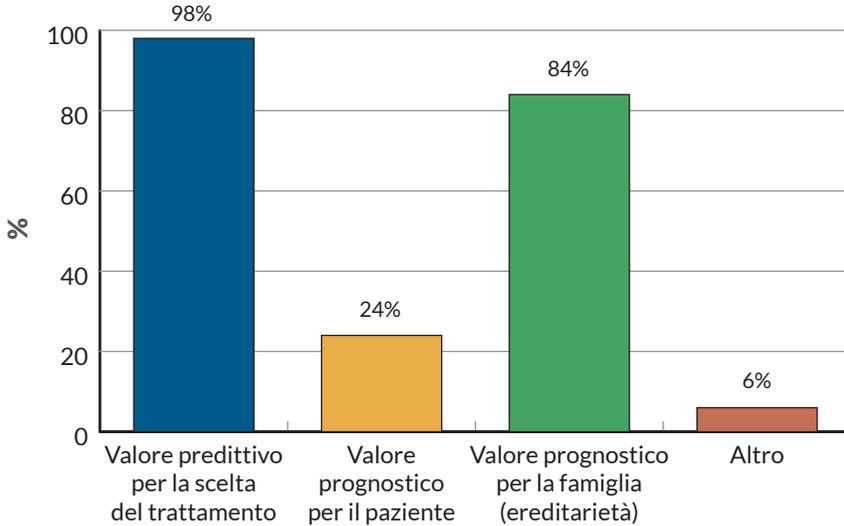


Il counseling genetico è un processo comunicativo volto a fornire al paziente e ai suoi familiari le informazioni relative alla natura genetica della malattia, al rischio di trasmissione ereditaria, alla possibilità di sottoporsi a test genetico per i familiari a rischio e alle opzioni disponibili per cura e la prevenzione. Obiettivo principale del counseling è far comprendere al paziente e ai familiari le conseguenze di una diagnosi di malattia genetica, supportando nelle decisioni relative a come affrontare il possibile rischio di malattia in altri membri della famiglia [27].

Al fine di ridurre i tempi di attesa del counseling e dei risultati del test (e poter impostare la terapia di conseguenza) e il carico di lavoro di tutte le figure coinvolte, le Raccomandazioni AIOM 2020 indicano il mini-counseling pre-test come un approccio appropriato in grado di veicolare al paziente i contenuti fondamentali della consulenza genetica. Le figure individuate per il mini-counseling sono gli oncologi, i chirurghi, i gastroenterologi e i chirurghi oncologi. Inoltre, sempre facendo riferimento al mini-counseling, le Raccomandazioni AIOM precisano che dovrà essere individuata un'equipe di genetica clinica oncologica, da consultare nell'eventualità in cui il paziente richieda approfondimenti sugli aspetti genetici della malattia [18].

In quest'ottica, in assenza di ulteriori specifiche sulle risposte, si può verosimilmente affermare che, visto e considerato che solo il 2% degli intervistati ha precedentemente affermato di non conoscere le Raccomandazione AIOM 2020, il 41% degli intervistati che a questa domanda ha risposto che non esegue counseling genetico pre-test, effettui invece il mini-counseling, così come riportato nelle Raccomandazioni AIOM.

### 3. Crede che sia utile l'esecuzione del test BRCA? Se sì, ci può indicare per quale motivo?



Il 100% degli intervistati ha riconosciuto l'utilità del test BRCA, nel motivare la risposta (era possibile selezionare più di una opzione) il 98% ha dimostrato consapevolezza nei confronti del valore predittivo per la scelta del trattamento e l'84% del valore prognostico per la famiglia (ereditarietà). Queste risposte rivelano un'elevata consapevolezza da parte degli oncologi in merito all'importanza del test BRCA come driver di scelta del trattamento, sebbene possano essere individuate leve di miglioramento per aumentare la percentuale di oncologi che riconosce il valore del test all'interno della storia familiare, così come riportato nelle Raccomandazioni AIOM 2020 [18], in cui il test è suggerito agli individui:

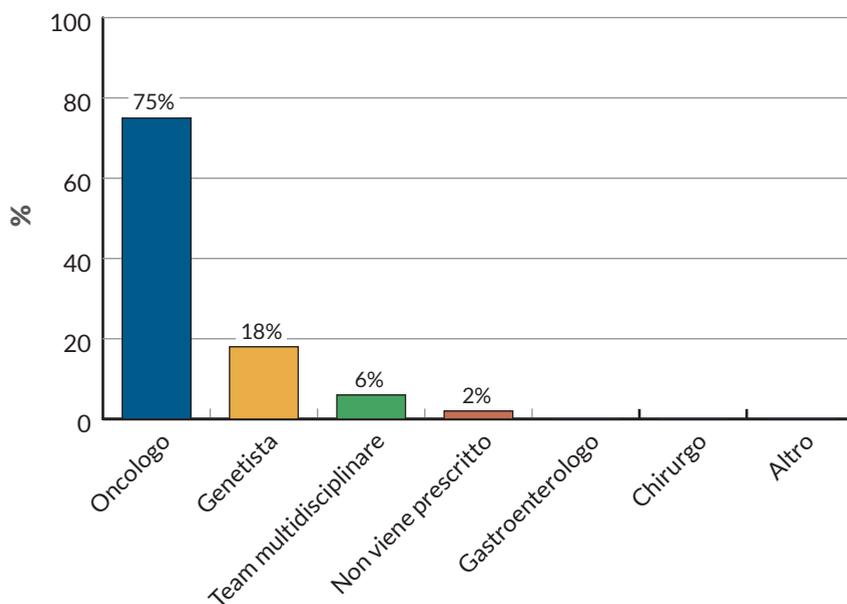
- appartenenti a famiglie con tumori pancreatici familiari, cioè con almeno due parenti di primo grado (genitori, figli o fratelli) affetti da tumore del pancreas;
- appartenenti a famiglie con tre o più membri con diagnosi di carcinoma pancreatico;
- che soddisfano i criteri di accesso al test per le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

La positività al test *BRCA* nei pazienti con carcinoma pancreatico permette infatti ai familiari di primo grado l'accesso alla consulenza genetica oncologica e al test preventivo, finalizzato a verificare la presenza o meno della VP familiare e di intraprendere percorsi di prevenzione primaria e secondaria e riduzione del rischio di tumori della mammella, dell'ovaio e della prostata, oltre che del pancreas.

Per quanto riguarda il valore prognostico per il paziente solo il 24% degli intervistati ritiene sia utile l'esecuzione del test *BRCA*. La risposta può essere letta tenendo presente che in letteratura non ci sono chiare indicazioni relative al valore prognostico della presenza di VP germinali di *BRCA* [19]. Una seconda chiave di lettura può essere rappresentata dal fatto che nella stessa domanda è stato usato il termine "prognostico", facendo riferimento ai famigliari sani e alla possibilità di avviare percorsi di prevenzione in caso di positività di questi ultimi al test *BRCA*. In tal caso il paziente affetto da adenocarcinoma del pancreas, non ricaverebbe, dalla presenza di VP, un vantaggio prognostico in quanto, essendo affetto da un tumore del pancreas, eventuali programmi di prevenzione per gli altri tumori avrebbero per lui un'importanza verosimilmente nulla.

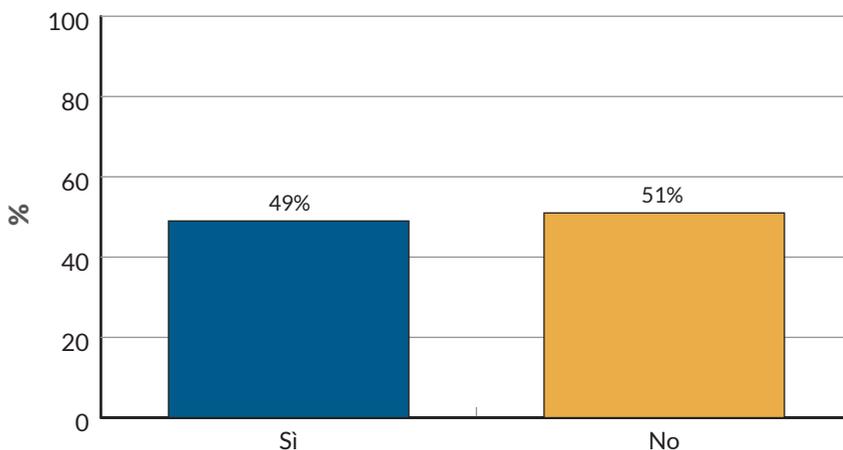
Infine, il 6% degli intervistati ha risposto "Altro" tra le motivazioni per cui ritiene utile l'esecuzione del test *BRCA*. Tra le motivazioni riportate vi è la solidità dei dati scientifici e l'importanza del test come indicazione di screening per i familiari portatori di VP di *BRCA* (che rientra nella motivazione relativa al valore prognostico per la famiglia).

#### 4. Presso la sua struttura chi si occupa della prescrizione del test BRCA?



Le risposte alla domanda sono in linea con quanto riportato nelle Raccomandazioni AIOM 2020 [18] secondo le quali la prescrizione del test BRCA può essere effettuata dal genetista, dall'oncologo, dai gastroenterologi e dai chirurghi con competenze oncologiche e appare evidente che, nonostante le Raccomandazioni, questi ultimi due specialisti non se ne occupino mai. Nel 75% dei casi infatti è direttamente l'oncologo a occuparsene, ma in molti casi (41%) non esegue il counseling pre-test, come riportato nelle risposte alla domanda "Presso la sua struttura viene eseguito il counseling genetico pre-test?".

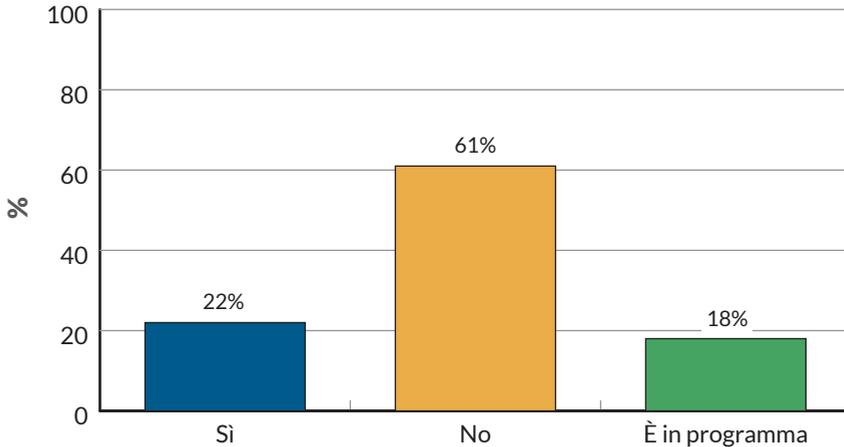
## 5. Presso la sua struttura è presente uno psicologo che partecipa al counseling onco-genetico e di decision-making?



Le risposte a questa domanda sono difficilmente interpretabili in quanto non è specificato se ci si riferisce al counseling pre- o post-test. Nella fase pre-test, come riportato in precedenza, le Raccomandazioni AIOM 2020 suggeriscono un mini-counseling nel quale non è prevista la presenza di uno psicologo [18]. Viene tuttavia sottolineata l'importanza di informare adeguatamente il paziente in merito ai benefici in termini prognostici e terapeutici dell'esecuzione del test e sugli aspetti genetici collegati ai risultati.

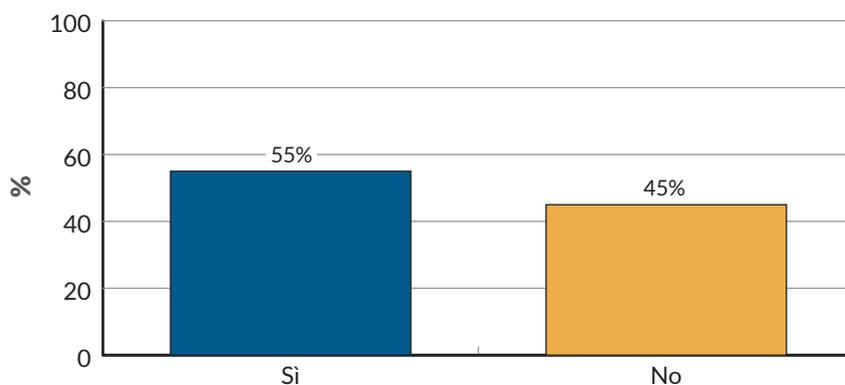
Nel caso del counseling post-test l'assenza dello psicologo nel team multidisciplinare potrebbe essere dovuta a mancanza di risorse con l'invio dei pazienti a consulenza psicologica solo in caso di necessità e/o resistenza all'esecuzione del test. In assenza di indicazioni precise si ritiene auspicabile l'inserimento nelle prossime linee guida di una raccomandazione in merito al ruolo dello psicologo che può non essere presente nella fase di counseling pre-test, ma è invece indispensabile nella fase post-test.

**6. È prevista presso la sua struttura un'attività di formazione, rivolta a oncologi, gastroenterologi e chirurghi con competenze oncologiche ma senza una specifica esperienza in genetica oncologica, che includa anche gli aspetti etici del test BRCA?**

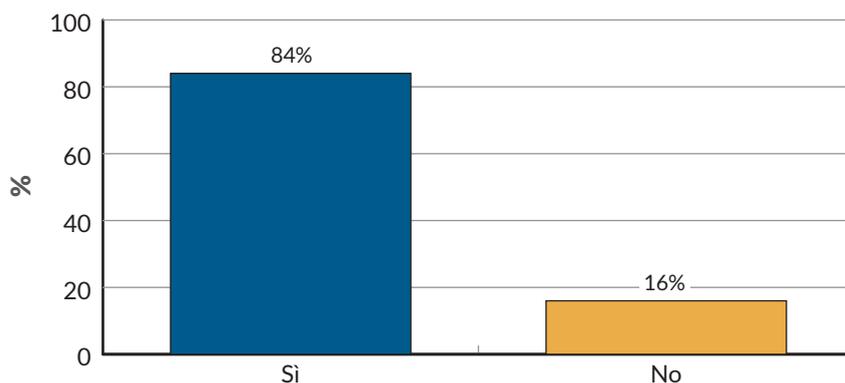


Le risposte a questa domanda evidenziano un'importante criticità in quanto, alla luce dell'importanza del ruolo che oncologi, gastroenterologi e chirurghi dovrebbero rivestire nel corso del mini-counseling genetico pre-test, appare indispensabile che tutte queste figure professionali seguano una formazione dedicata che, come riportano le Raccomandazioni AIOM 2020 [18], includa anche gli aspetti etici del test BRCA. I medici prescrittori del test BRCA devono infatti seguire un adeguato protocollo per la raccolta del consenso informato, fornendo al paziente tutte le informazioni riguardo all'importanza in termini prognostici e terapeutici del test BRCA non solo per sé stessi, ma anche per i familiari. Tuttavia, la forma della domanda potrebbe essere causa di un *bias* nell'interpretazione delle risposte. Viene infatti chiesto se l'attività di formazione viene svolta all'interno della propria struttura, mentre è possibile, se non auspicabile, che una percentuale degli intervistati abbia accesso a offerte formative esterne.

**7. La sua struttura esegue il test germinale?  
Se non viene eseguito il test germinale, può indicarci il motivo?**

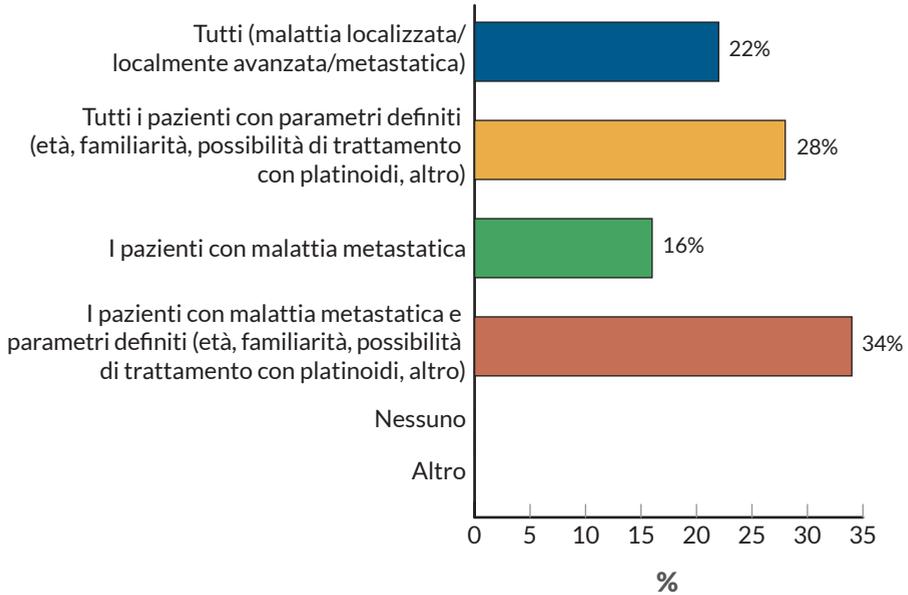


**8. La sua struttura ha un laboratorio di riferimento per l'invio dei campioni per l'esecuzione del test BRCA germinale?**



Le risposte alla domanda n.7 non evidenziano particolari criticità in quanto, analizzando le motivazioni riportate per giustificare la non esecuzione del test germinale vengono riportate perlopiù l'assenza di figure e/o attrezzature interne, ma nella maggior parte dei casi il test viene comunque eseguito da parte di centri/laboratori esterni. Nella domanda successiva, infatti, l'84% degli intervistati conferma la presenza di un laboratorio di riferimento per l'invio dei campioni per l'esecuzione del test BRCA germinale.

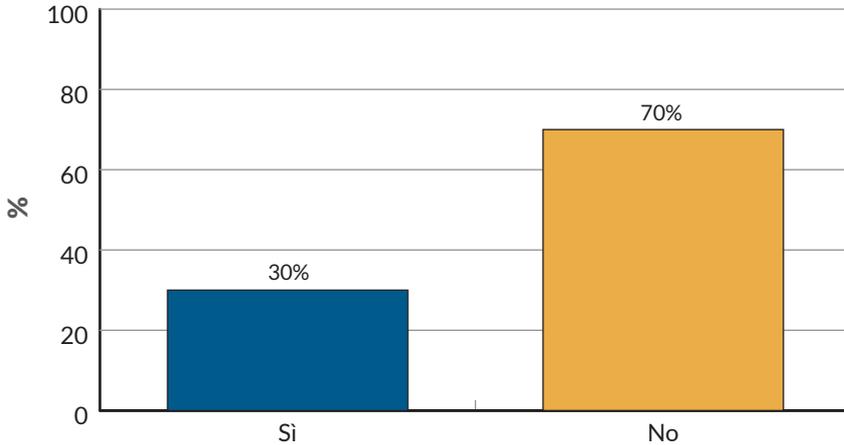
## 9. Quali pazienti affetti da carcinoma del pancreas indirizza al test germinale BRCA?



Secondo le Raccomandazioni AIOM 2020 [18] il test *BRCA* germinale dovrebbe essere offerto a tutti i pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico candidabili a un trattamento a base di derivati del platino, in cui il test *BRCA* assume un significato predittivo di efficacia alle terapie antitumorali, e nei pazienti non candidati a terapia con derivati del platino, per la diagnosi di predisposizione ereditaria.

Le risposte alla domanda riflettono in parte la contraddizione presente nelle Raccomandazioni, in cui si specifica l'utilità del test *BRCA* solo nei pazienti metastatici (escludendo di fatto l'importanza del test, in termini di scelte terapeutiche, anche nei pazienti con malattia non metastatica), aggiungendo però la necessità di effettuarlo a tutti i pazienti, in virtù del valore prognostico per i familiari. Un po' di chiarezza arriva dalle nuove linee guida AIOM 2021 che, come auspicato, estendono la raccomandazione all'esecuzione del test *BRCA* a tutti i pazienti <74 anni, indipendentemente dalla storia familiare e dallo stadio di malattia [17].

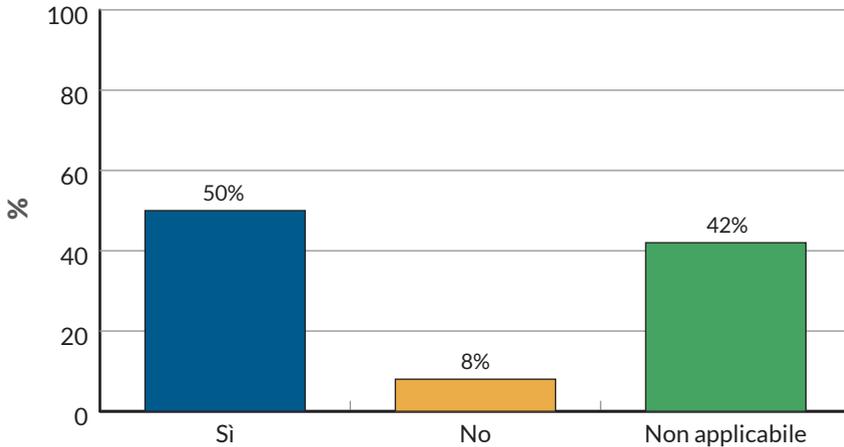
## 10. Lei prescrive anche il test somatico? Se sì, quali pazienti indirizza al test *BRCA* somatico?



Coerentemente con quanto riportato nelle Raccomandazioni AIOM 2020 [18], secondo le quali per identificare i pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico portatori di VP di *BRCA* a fini terapeutici, deve essere utilizzato il test *BRCA* germinale, lasciando l'esecuzione del test somatico solo all'interno di studi clinici, il 70% degli intervistati ha dichiarato di non eseguire il test somatico. Tuttavia, rimane un 30% degli intervistati che, nonostante quanto riportato dalle Raccomandazioni, lo prescrive. Questo è un dato piuttosto rilevante, che giustificherebbe un piano di formazione mirato a evitare, o quanto meno ridurre, il numero di richieste inappropriate.

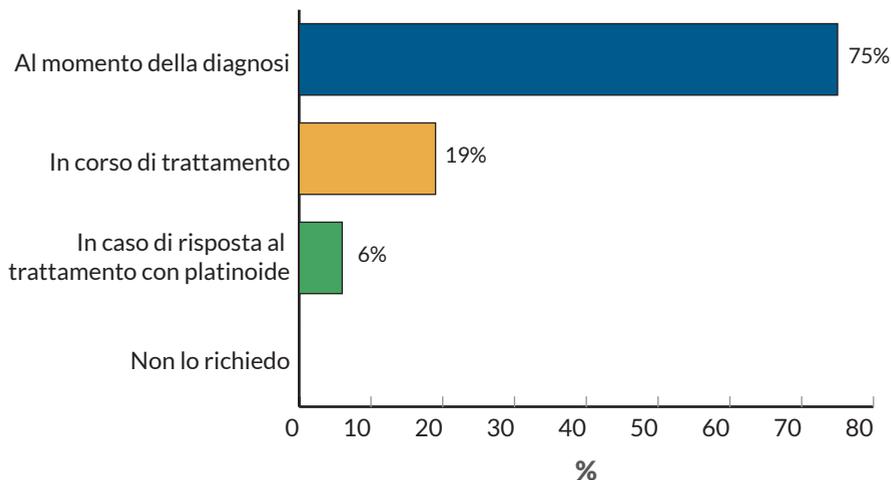
Il 18% degli intervistati che esegue il test *BRCA* somatico lo esegue su tutti i pazienti con adeguato campione chirurgico, mentre il 20% invia al test solo i pazienti con parametri definiti (es. familiarità, età, stato di malattia, platinoidi, pazienti con *BRCA* germinale negativo ma anamnesi oncologica fortemente sospetta per la presenza di mutazione *BRCA*, pazienti che afferiscono a protocolli sperimentali in cui è previsto un test somatico).

**11. In caso di test somatico con risultato positivo, esegue sempre un test germinale per identificare l'origine della variante?**



Come già riportato, le Raccomandazioni AIOM 2020 indicano il test germinale come indispensabile per la scelta terapeutica e sottolineano l'importanza dell'identificazione e della classificazione delle varianti nei geni *BRCA* come predittori del rischio ereditario [18]. A tal proposito, mentre non preoccupa il 42% di oncologi che ritiene non applicabile la domanda (si presuppone che siano gli stessi che hanno indicato di non effettuare il test somatico), rappresenta una criticità importante, sintomo di una grave carenza culturale, l'8% che dichiara di non eseguire il test germinale in presenza di test somatico positivo perché non utile o non sempre necessario. Alla luce di queste risposte si ritiene indispensabile stressare, in eventi formativi ed educazionali, l'importanza dell'esecuzione del test germinale anche nei pazienti con test somatico positivo per le possibili implicazioni della presenza della VP nei familiari sani, come già riportato nelle linee guida AIOM 2021 [17] che raccomandano l'esecuzione del test germinale, mentre il test somatico non è richiesto.

## 12. All'interno della sua struttura, in quale momento del percorso diagnostico-terapeutico il paziente con tumore del pancreas viene sottoposto al test *BRCA*?



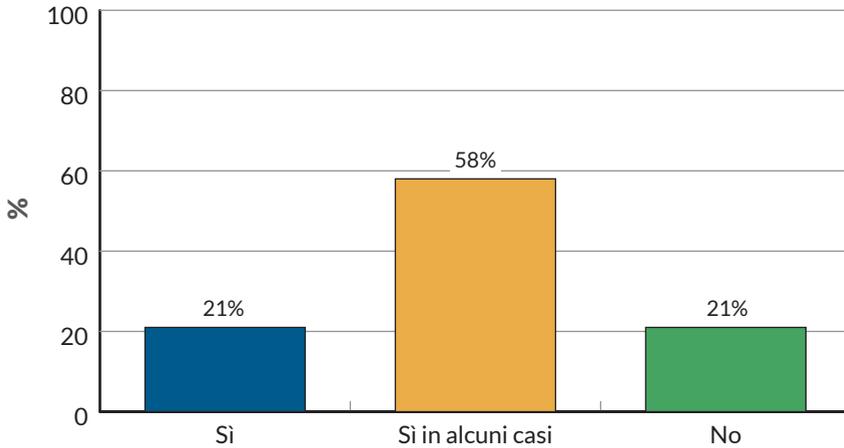
La presenza di VP di *BRCA* rappresenta un biomarcatore predittivo di maggiore sensibilità al trattamento con i platinanti e con gli inibitori PARP. Come riportato in precedenza, infatti, nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico con VP germinale dei geni *BRCA1/2* un trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino è associato a una maggiore risposta al trattamento e a un prolungamento della sopravvivenza [19-21]. Inoltre, i risultati dello studio POLO [15] hanno mostrato che l'inibitore PARP olaparib, rispetto al placebo, è in grado di migliorare la PFS nei pazienti in terapia di mantenimento dopo un trattamento di prima linea contenente platino. Alla luce di queste evidenze le Raccomandazioni AIOM 2020 [18] suggeriscono di effettuare precocemente il test *BRCA* nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico candidabili a un trattamento contenente platino al fine di impostare il trattamento chemioterapico più appropriato e l'eventuale successiva terapia di mantenimento.

Le risposte a questa domanda sono incoraggianti in quanto un'ampia maggioranza dichiara di effettuare il test nelle tempistiche raccomandate, il 19% degli intervistati che ha risposto di effettuarlo in corso di trattamento po-

trebbe invece essere interpretato come una necessità di accelerare i tempi iniziando tempestivamente il trattamento con platino in attesa di ricevere il risultato del test.

La vera criticità in queste risposte è rappresentata dal 6% degli oncologi che effettua il test solo nei pazienti che rispondono al trattamento di prima linea con platinoide. Ciò significa infatti che una percentuale non trascurabile di pazienti *BRCA* mutati non effettuerà mai il test perché non risponde alla terapia con platino. Inoltre, questo tipo di risposta potrebbe implicare che anche i pazienti non candidabili alla terapia a base di derivati del platino non vengono sottoposti a test *BRCA*.

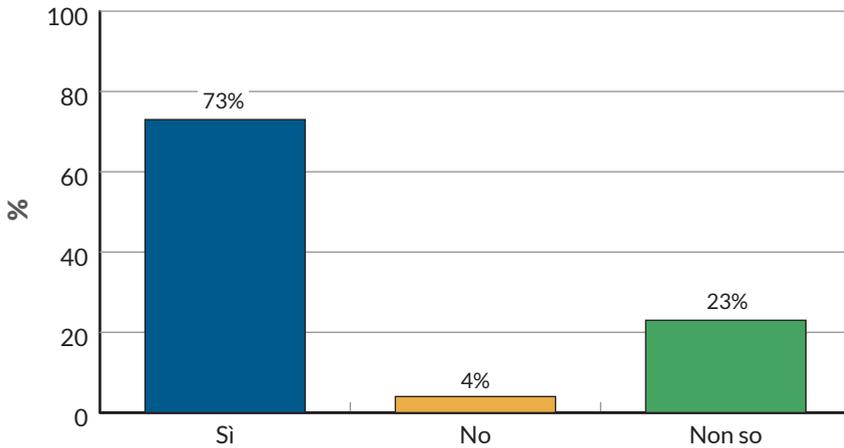
### 13. Il risultato del test *BRCA* potrebbe modificare una terapia già in corso (senza platinoide)?



Le percentuali di risposta a questa domanda presentano due livelli di criticità importante: la prima riguarda il 21% degli oncologi che, oltre a non conoscere i vantaggi in termini di sopravvivenza associati alla terapia con platinoide, ignorano anche le implicazioni terapeutiche del test *BRCA*. Analogamente, sarebbe interessante indagare, all'interno del 58% di intervistati che ha dichiarato "Sì, in alcuni casi", quali sono i casi in cui non è indicato modificare la terapia.

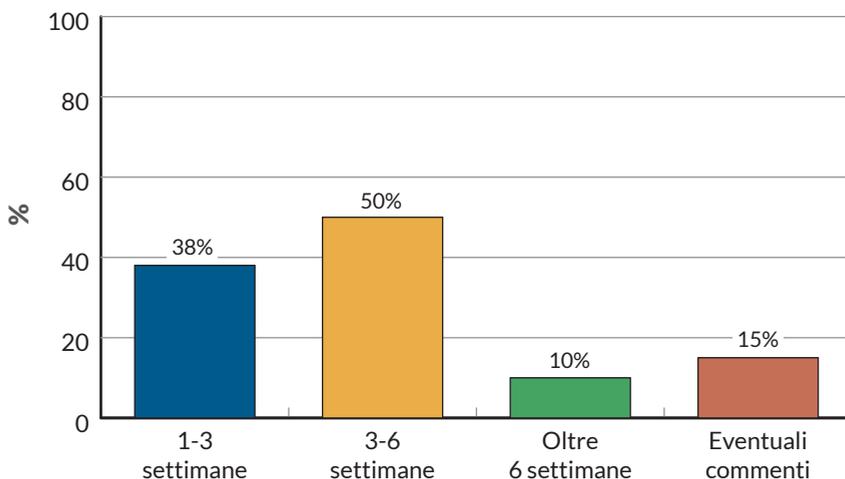
La presenza di quasi l'80% degli oncologi che con queste risposte dimostra una mancanza di conoscenza culturale sull'importanza e l'utilità della terapia con platino nei pazienti *BRCA* mutati è sicuramente una criticità grave che dovrebbe essere colmata attraverso azioni di disseminazione di cultura in merito al trattamento chemioterapico in questa tipologia di pazienti.

**14. Il vostro laboratorio di riferimento possiede una comprovata esperienza di validazione del test BRCA e partecipa attivamente a verifiche esterne di qualità (esempio: EMQN)?**

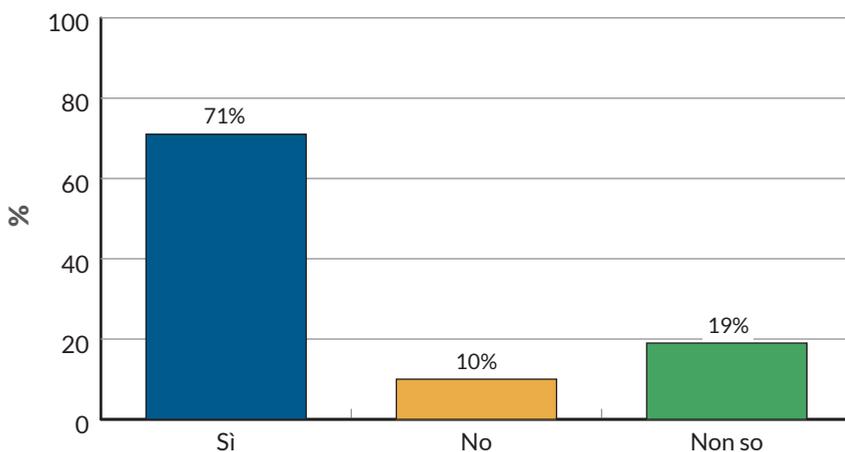


Le Raccomandazioni AIOM 2020 ritengono sia opportuno che i laboratori che eseguono il test *BRCA* partecipino a programmi esterni di controllo di qualità e a reti collaborative finalizzate alla raccolta delle varianti *BRCA* osservate [18]. Lo scopo è migliorare la classificazione delle varianti per meglio definire il rischio ereditario e la predittività della risposta al trattamento. Tuttavia, non può essere considerata una criticità se il 23% degli oncologi intervistati non è a conoscenza delle attività in cui è coinvolto il laboratorio di riferimento.

**15. Entro quanti giorni il vostro laboratorio di riferimento riesce a fornire il risultato dei test *BRCA*?**



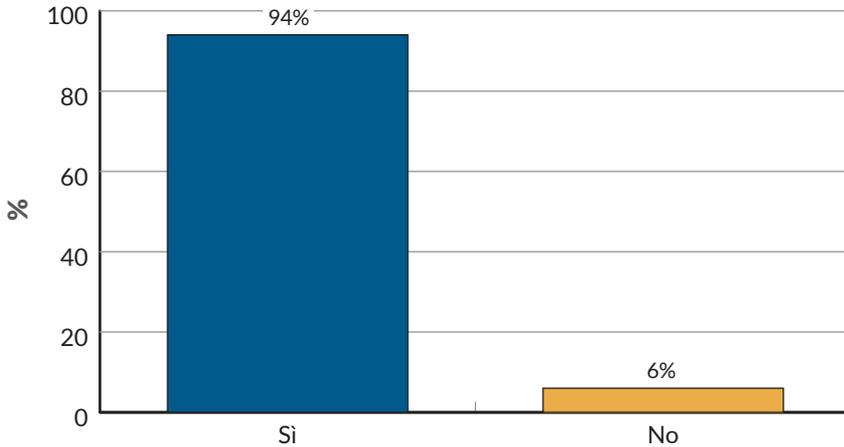
**16. Ritiene utile per il paziente un'ulteriore riduzione dei tempi di disponibilità del risultato del test *BRCA* e pensa che la sua struttura e/o il laboratorio di riferimento possano ridurre i tempi?**



Le Raccomandazioni AIOM 2020 non indicano un tempo preciso entro il quale dovrebbe essere fornito il risultato del test *BRCA* [18]. Riportano però che nei casi in cui il risultato del test assume significato predittivo di risposta alle terapie antitumorali «i tempi di refertazione dovrebbero essere adeguati alla necessità clinica di programmare la migliore strategia terapeutica». Nei casi in cui il test viene invece effettuato solo per la diagnosi di predisposizione ereditaria «i tempi di refertazione dovranno mantenersi congrui ma, sulla base delle esigenze cliniche, potranno essere differenziati da quelli del percorso predittivo».

In generale, si ritiene che i tempi di refertazione possano non essere particolarmente rilevanti nei casi in cui, se il paziente è candidabile, in attesa del risultato del test si cominci sempre una terapia di prima linea a base di platino. I commenti riportati dal 15% degli intervistati rivelano un allineamento con quanto riportato nelle Raccomandazioni AIOM in quanto vengono confermati percorsi e tempistiche diverse in base alla motivazione per cui si richiede il test. Viene anche sottolineata una buona collaborazione tra oncologi e genetisti i quali si rendono disponibili ad accelerare i tempi, nei limiti delle possibilità e delle risorse, in caso di urgenze. Appare pertanto contraddittorio quanto riportato nella domanda successiva nella quale il 71% degli oncologi ritiene che il laboratorio potrebbe ridurre i tempi di refertazione.

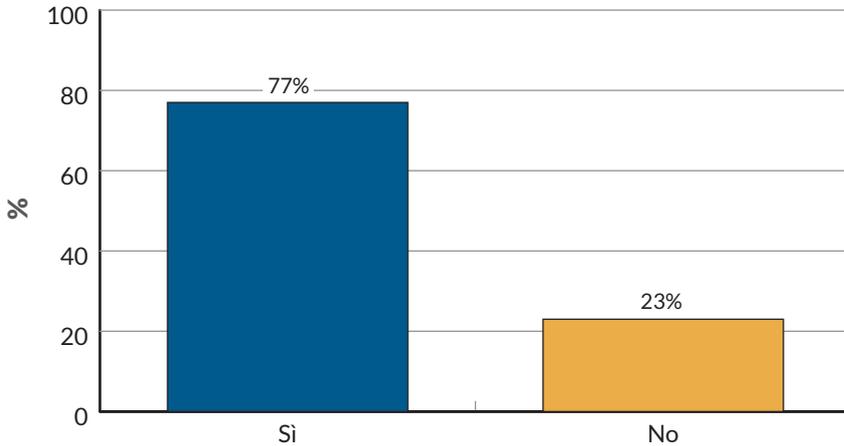
## 17. Nel referto è indicato il significato clinico della variante genetica BRCA identificata?



La classificazione della variante rappresenta un requisito imprescindibile per l'adeguatezza della refertazione del test BRCA, così come riportato nelle Linee di indirizzo sull'analisi dei geni BRCA1 e BRCA2 in ambito clinico della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) [28] che specificano anche che il commento e l'interpretazione del risultato deve essere scritto in forma chiara e comprensibile anche ai non specialisti. Le Raccomandazioni AIOM 2020 [18] inoltre sottolineano che tra le modalità di classificazione delle varianti, i criteri sviluppati dall'*Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles* (ENIGMA), sono, quando disponibili, il frutto di un'ampia collaborazione di esperti internazionali e che sono per tale motivo da preferire come metodo per la definizione del rischio ereditario. Le stesse inoltre indicano di riportare nel referto non solo il significato clinico della variante genetica identificata, ma di elencare anche le informazioni utilizzate per la classificazione.

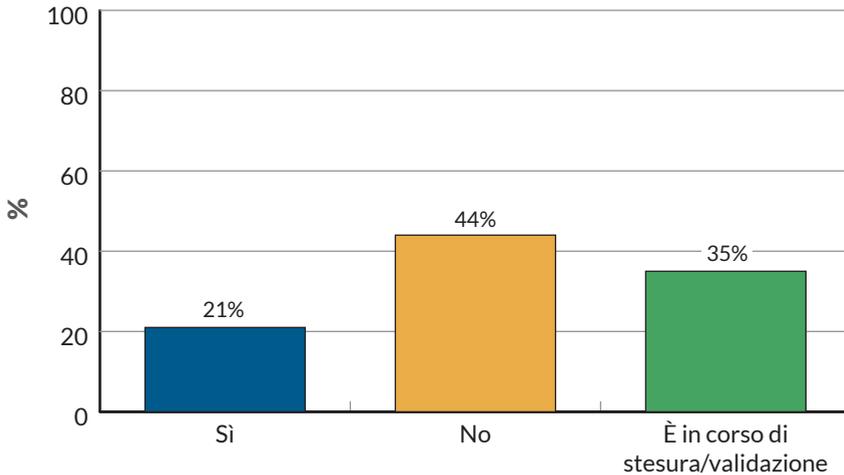
Pertanto, sebbene la maggioranza delle risposte indichi un'adesione alle raccomandazioni, rimane comunque una piccola criticità rappresentata dal 6% di oncologi che dichiarano di non ricevere il significato clinico della variante. Ciò potrebbe tuttavia dipendere dalla non corretta interpretazione del referto da parte dell'oncologo, che rappresenterebbe comunque una criticità, piuttosto che dalla non classificazione della variante.

## 18. Nel referto sono elencate le informazioni essenziali per un corretto percorso post-test?



Analogamente alla domanda precedente, anche in questo caso il 23% di risposte negative potrebbe essere dovuto a mal interpretazione del referto da parte dell'oncologo. Come riportato nelle Linee di indirizzo SIGU, infatti, il referto del test *BRCA* deve sempre riportare anche le conclusioni rispetto al quesito clinico, segnalare eventuali approfondimenti diagnostici necessari per il paziente o i familiari e raccomandare l'invio a consulenza genetica e/o specialistica [28]. Forse gli oncologi che hanno risposto "No" alla domanda non sanno che l'indicazione a inviare il paziente a consulenza genetica rappresenta il corretto percorso post-test e si aspettano invece indicazioni più puntuali rispetto al percorso preventivo da seguire, che però non può essere riportato nel referto ma viene definito in seguito a consulenza genetica.

**19. Nella sua struttura è presente un PDTA in cui vengono indicate per i pazienti ed i loro familiari, le funzioni e le responsabilità dell'equipe oncologica, del laboratorio e dell'equipe di genetica clinica oncologica, nelle varie fasi del percorso individuato?**



Le Raccomandazioni AIOM 2020 [18] sottolineano la necessità 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 VP ereditaria, e la corretta valutazione genetica dei casi in cui il test *BRCA* sia risultato non informativo». A questo scopo sottolineano la necessità di definire percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) che indichino in modo chiaro ruoli e responsabilità di tutti gli attori (oncologi, laboratorio, genetisti) nelle varie fasi del percorso. È pertanto auspicabile che nel tempo il 35% di PDTA in corso di stesura/validazione vengano messi in opera e che anche il 44% che ancora non ne prevede intraprenda le iniziative utili all'implementazione. In ogni caso, è importante sottolineare che tutti i PDTA dovrebbero comprendere l'esecuzione del test *BRCA* nei pazienti con tumore al pancreas.

## 4 Aree critiche e strategie di implementazione

Le ultime due domande della survey erano aperte e volte a individuare le principali barriere a una corretta applicazione delle Raccomandazioni AIOM 2020 al fine di individuare eventuali leve di miglioramento e di implementazione:

- Secondo lei, quali sono le principali barriere a una corretta implementazione delle Raccomandazioni 2020 per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico?
- Tra le barriere da lei indicate, quali sono quelle di difficile superamento e perché?

Dalle risposte ottenute è stato possibile raggruppare le barriere individuate in tre macrocategorie: carenza di risorse, barriere organizzative e barriere culturali.



Barriere all'implementazione delle Raccomandazioni AIOM 2020

## 4.1 Carenza di risorse

Le barriere riportate dagli intervistati comprendono la carenza di risorse, in primo luogo economiche, che portano a conseguente mancanza di strutture/laboratori per l'esecuzione del test e a carenza di personale (soprattutto genetisti). Ciò si traduce in un sovraccarico delle strutture e del personale disponibile e a lunghi tempi di attesa non solo per la refertazione, ma soprattutto per la consulenza genetica. Infine, la mancanza di risorse economiche a livello del Servizio Sanitario Nazionale non permette di ottenere la rimborsabilità del test *BRCA* limitandone di fatto l'applicazione.

Il gruppo di lavoro condivide gli spunti emersi dalle risposte degli oncologi riguardo la carenza di risorse economiche, di tempo e di personale e se ne rende portavoce. L'auspicio è che il presente Documento possa essere un'occasione per sensibilizzare i politici sanitari nei confronti di queste problematiche.

Dalle risposte alla survey sono inoltre emerse altre criticità associate alla carenza di risorse, in particolare, l'assenza dello psicologo all'interno del team multidisciplinare e che partecipi al counseling genetico post-test. In questo caso il gruppo di lavoro ritiene utile inserire una raccomandazione specifica in merito alla presenza dello psicologo in fase di stesura delle prossime linee guida.

## 4.2 Barriere culturali

Sono state evidenziate anche barriere di tipo culturale da parte degli oncologi che in alcuni casi mancano di sensibilità e conoscenze adeguate in merito alle implicazioni terapeutiche e familiari del risultato del test, alla corretta interpretazione dei referti, alla necessità di seguire corsi di formazioni dedicati e specifici all'esecuzione del mini-counseling genetico. I risultati della survey hanno inoltre evidenziato carenze culturali in merito all'importanza dell'esecuzione del test germinale anche nei pazienti con test somatico positivo, per le possibili implicazioni della presenza della VP nei familiari sani, e dell'utilità della terapia con platino nei pazienti *BRCA* mutati.

Il bisogno formativo è una necessità ampiamente condivisa e anche uno degli obiettivi della stesura del presente Documento, che rappresenta già di per sé una strategia per l'implementazione dell'esecuzione del test *BRCA*. Altre attività utili potrebbero riguardare le Società Scientifiche con azioni di

sensibilizzazioni in merito alla necessità di colmare il gap culturale e l'impegno a stressare i concetti sopra riportati nel corso di futuri eventi formativi e informativi.

Infine, il gruppo di lavoro si ritiene particolarmente soddisfatto dell'estensione dell'indicazione all'esecuzione del test *BRCA* a tutti i pazienti <74 anni, indipendentemente dalla storia familiare e dallo stadio di malattia, presente nelle nuove linee guida AIOM 2021 [17].

### 4.3 **Barriere organizzative**

Tra le principali barriere organizzative viene evidenziata l'assenza di PDTA, la mancanza di centralizzazione in strutture di riferimento, con conseguente rallentamento delle tempistiche di refertazione, e la scarsa attenzione da parte delle Direzioni Sanitarie che dovrebbero riconoscere l'aumento del carico di lavoro da parte dei laboratori di genetica adeguando il percorso organizzativo di conseguenza.

Il gruppo di lavoro condivide le problematiche organizzative riportate dagli oncologi intervistati e sottolinea in particolare l'importanza della definizione di PDTA che includano l'esecuzione del test *BRCA* nei pazienti con tumore al pancreas. Invita pertanto le Direzioni Sanitarie a farsi carico dell'adeguamento e dell'ottimizzazione dei percorsi.

## 5 Conclusioni

La consapevolezza della rilevanza delle VP dei geni *BRCA* rappresenta una rivoluzione culturale per il tumore del pancreas con rilevanti implicazioni dal punto di vista dei risultati terapeutici e della prevenzione. Una delle principali criticità associate all'ancora poco diffusa esecuzione del test è senz'altro la rarità della malattia che la rende argomento di interesse marginale tra gli oncologi.

I gap di conoscenza rilevati nella presente survey sono quelli dello scenario migliore poiché sono basati sulle risposte dei colleghi che sono stati selezionati in base al loro potenziale interesse per la patologia e solo di quelli che hanno risposto alla survey. Ciononostante, come emerge dalle risposte alla domanda n.6, in più della metà dei centri coinvolti non è presente né è in programma un'attività di formazione specifica e si può supporre che il gap sia ancora più ampio al di fuori di questa platea. In questo senso è auspicabile che le Società Scientifiche facciano uno sforzo di educazione capillare per aumentare la cultura e la consapevolezza della classe medica in merito all'importanza dell'esecuzione del test *BRCA* nei pazienti con tumore al pancreas. Dall'altro lato, si potrebbero coinvolgere le Associazioni di pazienti per un'azione di sensibilizzazione e informazione dei pazienti e dei familiari.

Inoltre, è auspicabile, se non indispensabile, l'implementazione e l'ottimizzazione di percorsi di gestione dei pazienti con tumore al pancreas che comprendano l'esecuzione del test *BRCA*, anche alla luce delle risposte alla domanda n.19, alla quale quasi la metà degli intervistati ha risposto che nel proprio centro non è né presente né in corso di stesura un PDTA.

Un passo avanti in questo senso è rappresentato dalle indicazioni presenti nelle nuove linee guida AIOM 2021 [17], che raccomandano l'esecuzione del test *BRCA* in tutti i pazienti <74 anni con adenocarcinoma pancreatico, indipendentemente dallo stadio di malattia, e che rappresentano una base di partenza fondamentale per l'implementazione di nuovi percorsi e la diffusione del test *BRCA*.

## 6 Bibliografia

1. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2020. Disponibile su [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020\\_Numeri\\_Cancro-operatori\\_web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf) (ultimo accesso agosto 2021)
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta: American Cancer Society; 2021
3. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>
4. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-703; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369>
5. Petersen GM. Familial pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2016; 43: 548-53; <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.09.002>
6. Pilarski R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019; 39: 79-86; [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_238977](https://doi.org/10.1200/EDBK_238977)
7. Welch PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 705-13; <https://doi.org/10.1093/hmg/10.7.705>
8. Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2015; 148: 556-64; <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.042>
9. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, et al. Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2016; 6: 166-75; <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0402>
10. Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2015; 121: 4382-8; <https://doi.org/10.1002/cncr.29664>
11. Holter S, Borgida A, Dodd A, et al. Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3124-9; <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7401>

12. Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 342-6; <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0783>
13. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 433-8; <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.5546>
14. O'Connor MJ. Targeting the DNA damage response in cancer. *Mol Cell* 2015; 60: 547-60; <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.10.040>
15. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 317-27; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>
16. Peretti U, Cavaliere A, Niger M, et al. Germinal BRCA1-2 pathogenic variants (gBRCA1-2pv) and pancreatic cancer: epidemiology of an Italian patient cohort. *ESMO Open* 2021; 6: 100032; <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100032>
17. AIOM. Linee guida carcinoma del pancreas esocrino. Edizione 2021. Disponibile su [www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-carcinoma-del-pancreas-esocrino](http://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-carcinoma-del-pancreas-esocrino) (ultimo accesso novembre 2021)
18. Gruppo di Lavoro AIOM - AISP - SIAPEC/IAP - SIBIOC - SICO -SIF - SIGE - SIGU. Raccomandazioni 2020 per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas Metastatico. Disponibili su [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/07/2020\\_Raccomandazioni\\_BRCApancreas.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/07/2020_Raccomandazioni_BRCApancreas.pdf) (ultimo accesso settembre 2021)
19. Rebelatto TF, Falavigna M, Pozzari M, et al. Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BReast Cancer genes (BRCA) 1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2019; 80: 101895; <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101895>
20. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer* 2020; 122: 333-9; <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0582-7>
21. Orsi G, Di Marco M, Cavaliere A, et al. Chemotherapy toxicity and activity in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and germline BRCA1-2 pathogenic variants (gBRCA1-2pv): a multicenter survey. *ESMO Open* 2021; 6: 100238; <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100238>

22. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523-33; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>
23. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2495-505; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>
24. AIFA. Farmaci a uso compassionevole. Disponibile su <https://www.aifa.gov.it/farmaci-a-uso-compassionevole> (ultimo accesso settembre 2021)
25. AIFA. Determina 3 dicembre 2020. Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale, per uso umano «Lynparza». Determina n. DG/1265/2020. GU n.308 del 12-12-2020
26. Gruppo di Lavoro AIOM - AISP - SIAPEC/IAP - SIBIOC - SICO -SIF - SIGE - SIGU. Raccomandazioni 2019 per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas Metastatico. Disponibile su [www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019\\_Racc\\_BRCA\\_pancreas.pdf](http://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_Racc_BRCA_pancreas.pdf) (ultimo accesso settembre 2021)
27. American Society of Human Genetics. Genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1975; 27: 240-2
28. Società Italiana di Genetica Umana. Linee di indirizzo sull'analisi dei geni BRCA1 e BRCA2 in ambito clinico: criteri di accesso al test, aggiornamento sulle piattaforme diagnostiche e interpretazione del test somatico. 2021. Disponibile su [https://sigu.net/wp-content/uploads/2021/03/Linee-di-indirizzo-sullanalisi-dei-geni-BRCA1-e-BRCA2-in-ambito-clinico-Rev1\\_2021.pdf](https://sigu.net/wp-content/uploads/2021/03/Linee-di-indirizzo-sullanalisi-dei-geni-BRCA1-e-BRCA2-in-ambito-clinico-Rev1_2021.pdf) (ultimo accesso agosto 2021)

## 7 Appendice

### **Questionario elaborato dal gruppo di lavoro get *Behind pancReatic CAncer* per la valutazione del grado di conoscenza e applicazione in Italia delle Raccomandazioni AIOM 2020**

1. È a conoscenza delle Raccomandazioni 2020 per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico a cura del gruppo di lavoro AIOM – AISP – SIAPEC/IAP – SIBIOC – SICO – SIF – SIGE – SIGU?  
 Sì  
 No
2. Presso la sua struttura viene eseguito il counseling genetico pre-test?  
 Sì  
 No
3. Crede che sia utile l'esecuzione del test-BRCA?  
 Sì  
 No  
Se sì, ci può indicare per quale motivo?  
 Valore predittivo per la scelta del trattamento  
 Valore prognostico per il paziente  
 Valore prognostico per la famiglia (ereditarietà)  
 Altro, specificare
4. Presso la sua struttura chi si occupa della prescrizione del test BRCA?  
 Oncologo  
 Genetista  
 Gastroenterologo  
 Chirurgo  
 Team multidisciplinare  
 Non viene prescritto  
 Altro

5. Presso la sua struttura è presente uno psicologo che partecipa al counseling onco-genetico e di decision making?
- Sì
  - No
6. È prevista presso la sua struttura un'attività di formazione, rivolta a oncologi, gastroenterologi e chirurghi con competenze oncologiche ma senza una specifica esperienza in genetica oncologica, che includa anche gli aspetti etici del test BRCA?
- Sì
  - No
  - È in programma
7. La sua struttura esegue il test germinale? Se non viene eseguito il test germinale, può indicarci il motivo?
- Sì
  - No
8. La sua struttura ha un laboratorio di riferimento per l'invio dei campioni per l'esecuzione del test BRCA germinale?
- Sì
  - No
9. Quali pazienti affetti da carcinoma del pancreas indirizza al test germinale BRCA?
- Tutti (malattia localizzata/localmente avanzata/metastatica)
  - Tutti i pazienti con parametri definiti (età, familiarità, possibilità di trattamento con platinoidi, altro)
  - I pazienti con malattia metastatica
  - I pazienti con malattia metastatica e parametri definiti (età, familiarità, possibilità di trattamento con platinoidi, altro)
  - Nessuno
10. Lei prescrive anche il test somatico?
- Sì
  - No
- Se sì, quali pazienti indirizza al test BRCA somatico?
- Tutti i pazienti con adeguato campione chirurgico
  - Nessun paziente

- I pazienti con parametri definiti (età, familiarità, possibilità di trattamento con platinoidi, altro). Specificare quali
11. In caso di test somatico con risultato positivo, esegue sempre un test germinale per identificare l'origine della variante?
- Sì
  - No
  - Non applicabile
12. All'interno della sua struttura, in quale momento del percorso diagnostico-terapeutico il paziente con tumore del pancreas viene sottoposto al test BRCA?
- Al momento della diagnosi
  - In corso di trattamento
  - In caso di risposta al trattamento con platinoide
  - Non lo richiedo
13. Il risultato del test BRCA potrebbe modificare una terapia già in corso (senza platinoide)?
- Sì
  - Sì, in alcuni casi
  - No
14. Il vostro laboratorio di riferimento possiede una comprovata esperienza di validazione del test BRCA e partecipa attivamente a verifiche esterne di qualità (esempio: EMQN)?
- Sì
  - No
  - Non so
15. Entro quanti giorni il vostro laboratorio di riferimento riesce a fornire il risultato dei test BRCA?
- 1-3 settimane
  - 3-6 settimane
  - Oltre 6 settimane
  - Eventuali commenti
16. Ritiene utile per il paziente un'ulteriore riduzione dei tempi di disponibilità del risultato del test BRCA e pensa che la sua struttura e/o il laboratorio di riferimento possano ridurre i tempi?
- Sì

- No
- Non so

17. Nel referto è indicato il significato clinico della variante genetica BRCA identificata?

- Sì
- No

18. Nel referto sono elencate le informazioni essenziali per un corretto percorso post-test?

- Sì
- No

19. Nella sua struttura è presente un PDTA in cui vengano indicate per i pazienti ed i loro familiari, le funzioni e le responsabilità dell'equipe oncologica, del laboratorio e dell'equipe di genetica clinica oncologica, nelle varie fasi del percorso individuato?

- Sì
- No
- È in corso di stesura/validazione

20. Secondo lei, quali sono le principali barriere ad una corretta implementazione delle Raccomandazioni 2020 per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico?

21. Tra le barriere da lei indicate, quali sono quelle di difficile superamento e perché?



L'adenocarcinoma del pancreas rappresenta il 6,9% di tutte le morti oncologiche ed è il quarto tumore più letale. Tra i fattori predisponenti sono stati identificati anche fattori genetici; in particolare, la presenza di varianti patogenetiche (VP) germinali nei geni *BRCA1* e *BRCA2* è stata associata all'aumento della probabilità di sviluppare carcinoma pancreatico.

L'Italia risulta un paese a elevata incidenza per le mutazioni del gene *BRCA* e la ricerca di VP nei pazienti con carcinoma pancreatico può pertanto trovare applicazione clinica sia in ambito preventivo, per l'identificazione dei familiari portatori sani ad alto rischio di sviluppare tumore della mammella, dell'ovaio, della prostata e del pancreas, sia terapeutico. La presenza di VP dei geni *BRCA* di natura germinale rappresenta infatti un biomarcatore predittivo di maggiore sensibilità al trattamento con alcuni farmaci, tra cui gli inibitori dell'enzima PARP e i chemioterapici a base di platino.

Il gruppo di lavoro ***get Behind pancReatic CAncer*** è stato costituito con l'obiettivo di indagare il livello di applicazione delle "Raccomandazioni per l'implementazione dell'analisi mutazionale *BRCA* nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico" pubblicate da AIOM in collaborazione con AISP, SIAPEC/IAP, SIBIOC, SICO, SIF, SIGE, SIGU, identificare le barriere all'implementazione di tali Raccomandazioni e suggerire strategie e attività volte al superamento degli ostacoli individuati.

Realizzato in collaborazione con



Realizzato grazie al contributo non condizionante di



ISBN 978-88-89688-14-4



9 788889 688144