



Recomendaciones 2020 para la implementación del análisis de mutaciones BRCA en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastático

Julio 2020

Associazione Italiana Oncologia Medica
Traducido por Henri Guy Fuentes González



SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
ONCOLOGICA
EUSO AFFILIATED





Estudio realizado por el grupo de investigación 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

Julio 2020



Desde hace algunos años, se ha demostrado que la presencia de una variante patogénica (VP) en los genes BRCA1 y BRCA2 está asociada a un riesgo mayor número de desarrollar cáncer de páncreas.

Estas recomendaciones se refieren a la activación de la prueba BRCA en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastático, con una posible aplicación doble:

La identificación de pacientes susceptibles de tratamiento sistémica contra el cáncer inhibidores de la encima Poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) después de un primer tratamiento al platino;

La identificación de sujetos portadores de VP constitucional (germinal) en los genes asociados a BRCA con alta probabilidad de cáncer (de mama, de ovario, de próstata y de páncreas) con la finalidad de prevenirlo (Cáncer primario y/o secundario) en la familia.

1. Epidemiología del cancro del páncreas in Italia

Se estimaron aproximadamente 13,500 nuevos diagnósticos de cáncer de páncreas en 2019, aproximadamente el 3% de todos los cánceres incidentes entre hombres y mujeres. En mujeres mayores de 70 años, el cáncer de páncreas se encuentra entre los cinco cánceres más frecuentes (cuarto lugar, 6% de los casos) (1). La tendencia temporal de la incidencia de esta neoplasia, neta de variaciones de edad en la población, está aumentando significativamente entre los hombres (+ 0,4% / año) (2).

En Italia, según datos del ISTAT, en 2016 hubo 12.049 muertes por cáncer de páncreas (5.834 en hombres y 6.215 en mujeres), cáncer que representa la cuarta causa de muerte por cáncer en toda la población italiana y también en mujeres (1).

La supervivencia a 5 años de los pacientes con cáncer de páncreas en Italia es del 8,1% y a los 10 años es del 3%. El número de personas prevalentes (personas vivas después de un diagnóstico de cáncer de páncreas) es bajo y es de aproximadamente 22.800 (menos del 1% de todos los pacientes con cáncer), considerando el número relativamente bajo de personas afectadas por esta neoplasia y la corta supervivencia (1).

2. Factores de riesgo

El tabaquismo, incluso el tabaquismo pasivo, es el factor de riesgo absoluto asociado con mayor frecuencia a la probabilidad de desarrollar cáncer de páncreas: los fumadores tienen un riesgo de incidencia dos o tres veces mayor que los no fumadores, se ha identificado una relación dosis-respuesta y está bien documentada la disminución del riesgo en relación con el abandono del hábito de fumar (3, 4). La proporción de cáncer de páncreas atribuible al tabaquismo es del orden del 20-30% en hombres y del 10% en mujeres (5). Otros factores de riesgo modificables son la obesidad, la reducción de la actividad física, el alto consumo de grasas saturadas, la baja ingesta de verduras y frutas frescas y el consumo de alcohol. La pancreatitis crónica, la diabetes mellitus y una gastrectomía previa son factores de riesgo ligados a patologías de órganos (6, 7).

Hasta un 10% de los pacientes con cáncer de páncreas tienen antecedentes familiares que en algunos casos pueden explicarse en el contexto de síndromes genéticos conocidos, y que provocan



el aumento considerable de la probabilidad de desarrollar cáncer de páncreas en estos pacientes: Peutz-Jeghers (riesgo aumentado hasta 100 veces) (8), pancreatitis hereditaria (hasta 80 veces) (9), síndrome familiar con múltiples nevos atípicos y melanoma (hasta 47 veces) (10), la presencia de VP germinal del gen BRCA2 (hasta 10 veces) (11), la presencia de VP germinal del gen BRCA1 (hasta 4 veces) (37-39) y síndrome de Lynch (hasta 9 veces) (12).

Un historial familiar positivo de cáncer de páncreas puede duplicar el riesgo de desarrollar la misma enfermedad en familiares de primer grado. Aproximadamente entre el 3% y el 10% de los pacientes con cáncer de páncreas tienen antecedentes familiares positivos y se cree que aproximadamente entre el 10% y el 20% de los casos se deben a causas hereditarias (13, 14). Entre los casos no seleccionados por antecedentes familiares, se encontraron variantes patogénicas (PV) en BRCA1 y BRCA2 en 2% y 1% de los casos, respectivamente (15, 16). Entre los judíos asquenazíes con cáncer de páncreas, los VP de BRCA se encuentran en el 13,7% de los casos no seleccionados (17). En general, hasta un 4-5% de todos los pacientes con cáncer de páncreas, independientemente de los antecedentes familiares, tienen un PV germinal de BRCA1 o BRCA2 (13). Los VP del gen BRCA2, junto con los de CDKN2A, representan el factor de riesgo hereditario más frecuente de cáncer de páncreas (13). En el cáncer de páncreas familiar, definido como dos o más parientes de primer grado con cáncer de páncreas, VP en BRCA2 se encuentra en aproximadamente 5% a 10% de los casos y VP en BRCA1 en aproximadamente 1% (18). Para los portadores de BRCA2 VP, el riesgo de por vida de desarrollar cáncer de páncreas se estima entre el 5% y el 10% (19). Para los VP en BRCA1, este riesgo se estima en alrededor del 3% (20). En familias con tumores de mama y/u ovario, asociados a tumores pancreáticos, la presencia de BRCA VP puede llegar hasta el 25%. Los sitios más frecuentes de VP se encuentran dentro de los exones más largos de los genes BRCA1 y BRCA2 (exones 10 y 11). (21).

3. Frecuencia y distribución de las variantes patogénicas en el cáncer de páncreas Frecuencia y distribución de variantes patogénicas de genes BRCA en cáncer de páncreas

El análisis genético con Whole-Genome Sequencing (WGS) de una cohorte de 100 pacientes con cáncer de páncreas resecable mostró la presencia de mutaciones somáticas en BRCA1 en 2% y en BRCA2 en 7% de las piezas quirúrgicas (22). Un análisis molecular más extenso de 3.594 carcinomas de páncreas mostró la presencia de mutaciones del gen BRCA1 en el 1-2% de los casos y del gen BRCA2 en el 2-5% de los casos. La presencia de alteraciones en estos genes se correlacionó con una menor edad de presentación de la neoplasia (<50 años) (23). Un estudio reciente de perfil genómico integral (CGP) realizado en diferentes histotipos tumorales también destacó la presencia de mutaciones somáticas BRCA1 y BRCA2 en 12.248 tumores pancreáticos en 20 (0,2%) y 85 (0,7%) casos, respectivamente (24).



En la misma serie grande, con respecto a las alteraciones de la línea germinal, Sokol et al. identificaron mutaciones de la línea germinal en BRCA1 y BRCA2 en 55 (0.5%) y 165 (1.3%) casos, respectivamente (24), mientras que un estudio de 854 pacientes mostró VP constitucionales de BRCA1 en 0.3% y BRCA2 en 1.4% de los pacientes (15). De los estudios de pacientes no seleccionados se desprende que la frecuencia global de mutaciones de la línea germinal BRCA1 / 2 es del 4-7% (25, 26), una cifra que parece confirmarse también en la enfermedad metastásica (27). Finalmente, un estudio reciente realizado en 5.143 familias con antecedentes de cáncer de ovario o de mama también mostró la presencia de cáncer de páncreas en el 7,7% de los casos. En los casos asociados con BRCA1 VP, el 36,8% se refería a la región c.3239-c.3917 del gen, mientras que el 43,7% de los casos con defecto BRCA2 afectaba a la región c.7180-c.8248 (21). Las frecuencias de BRCA1 y BRCA2 VP en el cáncer de páncreas se han resumido en la Tabla 1.

Cuadro 1. Cuadro resumen de la frecuencia de variantes patógenas somáticas y de la línea germinal de los genes BRCA1 y BRCA2 en el cáncer de páncreas

Gen	frecuencia de mutaciones somáticas (%)	frecuencia de mutaciones de la línea germinal (%)
BRCA1	0.2-2%	0.3-2%
BRCA2	0.7-7%	1.3-5%

4. Prueba de BRCA como prueba predictiva de las eficacias de los tratamientos contra el cáncer y el manejo terapéutico de pacientes con cáncer de páncreas meta estático con variantes patogénicas de la línea germinal del BRCA

Se ha demostrado, principalmente en pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado, que las PV de los genes de la BRCA ya sean de naturaleza germinal o somática, representa un bio marcador predictivo de mayor sensibilidad al tratamiento con inhibidores de la enzima PARP, que intervienen en la reparación del ADN monocatenario dañado. La eficacia de los inhibidores de PARP como opción terapéutica en tumores de pacientes con BRCA VP se logra mediante un mecanismo de “lealtad sintética” en presencia de una pérdida concomitante de función de los mecanismos de la reparación del ADN bicatenario por recombinación homóloga (HR), en cuyas proteínas BRCA 1/2 juegan un papel fundamental.

la pérdida de función de las proteínas BRCA 1/2 como efecto de alteraciones constitucionales o somáticas de los genes correspondientes representa la condición más frecuente, aunque no exclusiva, de disfunción de los mecanismos de la FC (28).

Para los pacientes con cáncer de páncreas meta estático, la gemcitabina ha sido durante mucho



tiempo el tratamiento farmacológico antineoplásico de referencia, con 6 meses de supervivencia media.

En varios ensayos clínicos como los regímenes de quimioterapia combinada se compararon con la gemcitabina sola, que sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes que no son susceptibles al tratamiento de combinación de múltiples fármacos. En ensayos aleatorizados como los regímenes de combinación de cisplatino/gemcitabina o gemcitabina/oxaliplatino no demostraron ninguna ventaja de supervivencia general sobre la gemcitabina sola.

En un estudio de fase 3°, en el régimen de combinación de 3 fármacos con 5-fluorouracilo/ ácido folínico, oxaliplatino e irinotecán (Folfirinox) demostró una ventaja estadísticamente significativa en las respuestas objetivas como la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en comparación con la gemcitabina (29) y en otro estudio de la fase 3°, la combinación de gemcitabina y nab-placlitaxel demostró una ventaja del SG de 2,1 meses en comparación con la gemcitabina sola (30). El uso de fármacos biológicos además de la gemcitabina no produjo ventajas sustanciales en la SG en comparación con la gemcitabina sola.

Que se publicó el estudio de fase 3° POLO (31) que evaluó, en pacientes con adenocarcinoma de páncreas con VP de línea germinal BRCA en respuesta / estabilidad de la enfermedad después de una primera línea que contenía platino como un inhibidor de PARP como mantenimiento. Se consideraron 3315 pacientes con antena o carcinoma de páncreas metastático: 247 pacientes 7,5% eran portadores de VP de línea germinal BRCA.

Desde enero 2015 hasta enero 2019,154 de los 245 pacientes con PV de la línea germinal BRCA se asignaron al azar a olaparib (92 pacientes) o placebo (62 pacientes). La SLP criterio de valoración principal pues íntimamente más prolongada en el grupo de olaparib que en el grupo de placebo, con una media de 7,4 meses frente a los 3,8 meses (HR 0,53; IC del 95%: 0,35 a 0,82; $p=0,004$), sin diferencias en los subgrupos preespecificados (incluida la respuesta o la estabilidad previa a la enfermedad del platino). El análisis intermedio planificado de la SG (46% de madurez de los datos) no demostró diferencias (media de 18,9 meses en el grupo olaparib frente a 18,1 meses en el grupo de placebo; HR 0,91; IC del 95%: 0,56 – 1,46; $p=0,68$). no se informaron diferencias significativas en la calidad de vida evaluada con EORTC QOQ-C30.

La incidencia de eventos adversarios de grado 3 o superior fue del 40% en el grupo de olaparib frente al 23% en el grupo de placebo (≥ 3 las altas en el grupo de olaparib: anemia, fatiga, pérdida de apetito). El 5% de los pacientes del grupo olaparib y el 2% del grupo de placebo interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

En Italia como a partir del 17 de septiembre de 2019, como parte de un programa de acceso temprano, olaparib está disponible para pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastático, seleccionados sobre la base de los criterios de inscripción el estudio POLO.

Con base en estos descubrimientos, en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastático en los que es concebible un tratamiento que contenga un derivado del platino, la ejecución de la



prueba BRCA ofrece a los pacientes con PV, si no progresan al tratamiento con derivados del platino, la oportunidad de él mantenimiento con olaparib. el resultado de la prueba BR fa debe estar disponible a tiempo para poder decidir el tipo de tratamiento anticanceroso sistémico de primera línea.

5. Prueba *BRCA* para el diagnóstico de la predisposición hereditaria y manejo de familiares sanos con variantes *BRCA* patogénica

La sociedad estadounidense de Oncología Médica (ASCO) recomienda que se realicen pruebas genéticas a personas con y sin antecedentes familiares de cáncer de páncreas familiar; de familias con 3 o más con diagnósticos de cáncer de páncreas; o que cumplen con los criterios para realizar la prueba para detectar los síndromes genéticos con mayor riesgo de cáncer de páncreas. La ASCO también establece que las pruebas se pueden discutir con cualquier individuo con cáncer de páncreas, incluso si los antecedentes familiares no son significativos (32) para hacer un diagnóstico de predisposición hereditaria proponer la prueba RCA personas con y sin cáncer de páncreas.

- Miembros pertenecientes a una familia con cáncer páncreas familiar, es decir con al menos dos personas de primer grado (padres, hijos, hermanos) enfermos de cáncer de páncreas.
- Miembros pertenecientes a la familia con 3 o más miembros con diagnóstico de cáncer de páncreas
- Personas que cumplen con los requisitos y los criterios para el acceso a las pruebas para el síndrome genético con un mayor riesgo de cáncer de páncreas.

El hallazgo de una prueba ver sea positiva en pacientes con cáncer de páncreas permite que sus familias sanas de primera quedado accedan al asesoramiento genético ecológico para realizar pruebas preventivas, destinadas a verificar la presencia o ausencia del PV familiar. En caso de un resultado positivo coma los familiares sanos con *BRCA* VP se iniciarán en un programa destinados a la prevención primaria y secundaria de tumores asociados con síntomas de transmisión hereditario familiar por defecto del gen *BRCA* y a la reducción de riesgo.

- A. Hoy en día está codificada la gestión de las personas sanas con variante patogénica germinar de *BRCA* en cuanto se refiere al diagnóstico precoz y a la reducción del riesgo de desarrollo de de cáncer de mamá y de cáncer de ovario (33,34). Por lo tanto, los familiares sanos con VP de la línea germinal BECA de pacientes con cáncer de páncreas deberían iniciar el programa.

Los portadores sanos de *BRCA* VP deben atenderse para implementar **estrategias de reducción del riesgo de cáncer de mama y ovario**, primario (prevención farmacológica, mastectomía y salpingooforectomía) y secundario (vigilancia clínico-instrumental).

La prevención del uso de medicamentos con tamoxifeno en mujeres sanas con *BRCA* positivo no logró demostrar un efecto de reducción del riesgo del cáncer de mama, dada la pequeña cantidad



de individuos en estudio.

En cambio, se ha demostrado que la mastectomía bilateral profiláctica que utiliza la técnica de preservación de la piel del pezón reduce significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama en un 90%, mientras que no hay certeza de la reducción del riesgo de muerte.

La salpingo-ovariectomía profiláctica en mujeres positivas para BRCA VP ha mostrado una reducción del 80% en el riesgo de cáncer de ovario, aunque todavía existe un riesgo residual de aproximadamente el 5% de desarrollar cáncer primario de peritoneo.

La cirugía de salpingo-ovariectomía bilateral en mujeres con mutación BRCA también se asocia con una reducción del riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un 50% en relación con la menor exposición hormonal que sigue a la extirpación quirúrgica de los ovarios. La mayor reducción del riesgo de cáncer de mama se observó en mujeres con VP BRCA1 que se sometieron a salpingooforectomía a una edad menor o igual a 40 años.

Finalmente, la vigilancia clínico-instrumental en mujeres con BRCA VP no sometidas a cirugía profiláctica se basa en la RM de mama anual, que muestra una sensibilidad cercana al 100% en asociación con la mamografía aunque ningún estudio haya mostrado una ventaja en la supervivencia.

La adición de la ecografía mamaria a la mamografía en comparación con la mamografía sola se evaluó en algunos estudios prospectivos en mujeres en riesgo, mostrando un aumento de 1,1 por 1000 personas por año en la tasa de detección, aunque esto produjo un aumento simultáneo de falsos positivos.

Sobre la base de estos datos, a partir de 2012, varias regiones italianas han preparado vías para reducir el riesgo de cáncer de mama y de ovario. Estos caminos permiten el uso de ecografía mamaria, mamografía y resonancia magnética en mujeres con PV de diferentes formas y momentos (33, 34).

- B. Para los familiares sanos con VP de la línea germinal BRCA y con un pariente consanguíneo de primer o segundo grado con cáncer de páncreas (21), actualmente no hay datos suficientes para recomendar una vía de diagnóstico precoz del cáncer de páncreas fuera de los ensayos clínicos que se implemente en centros altamente especializados. para el estudio del páncreas (www.aisponline.it) (35).

Por lo tanto, según la evidencia disponible, la prueba debe sugerirse a miembros sanos de la familia:

- Pertener a familias con tumores pancreáticos familiares, es decir, con al menos dos familiares de primer grado (padres, hijos o hermanos) que padecen cáncer de páncreas;
- Pertener a familias con tres o más miembros diagnosticados con cáncer de páncreas;
- Que cumplen con los criterios de acceso a las pruebas para los síndromes genéticos con un mayor riesgo de cáncer de páncreas.



La prueba de BRCA de línea germinal debe ofrecerse a todos los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico:

- a) En pacientes en los que es concebible un tratamiento a base de derivados del platino, la prueba BRCA asume un significado predictivo de eficacia para los tratamientos anticancerosos actualmente disponibles y, por tanto, los tiempos de notificación deben adaptarse a la necesidad clínica para planificar la mejor estrategia terapéutica;
- b) En todos los demás pacientes, no candidatos a tratamiento con derivados del platino, la indicación de realizar la prueba de línea germinal BRCA permanece para el diagnóstico de predisposición hereditaria y para el significado preventivo que asume la identificación de una VP constitucional. En este caso, los tiempos de notificación deben seguir siendo congruentes pero, en función de las necesidades clínicas, se pueden diferenciar de los de la vía predictiva.

El inicio de la prueba BRCA debe realizarse como parte de una trayectoria multidisciplinar.

La ejecución propuesta de la prueba BRCA debe realizarse proporcionando información adecuada sobre todos los aspectos relacionados con los posibles resultados de la prueba y respetando los tiempos de toma de decisiones del paciente.

6. Tipología de la prueba BRCA

Actualmente, la prueba BRCA en sangre periférica ("prueba constitucional o de línea germinal") para la búsqueda de variantes patogénicas constitucionales se realiza en muchos laboratorios utilizando metodologías ampliamente validadas, en particular secuenciación de próxima generación (NGS) posiblemente seguida de secuenciación Sanger para validación de variantes.

El análisis de la secuencia de la porción codificante de los genes BRCA1 y BRCA2 (exones y uniones exón / intrón) permite identificar pequeñas variaciones de la secuencia de ADN (cambios de un solo nucleótido, inserciones / deleciones de unos pocos pares a unas pocas decenas de bases) y permite identificar alrededor del 90% de las variantes patogénicas de BRCA. Una vez completada, se debe realizar la búsqueda de grandes reordenamientos de genes (por ejemplo, deleciones de uno o más exones o del gen completo), lo que representa una fracción de población a población de las variantes patogénicas de BRCA de la línea germinal, globalmente igual a aproximadamente el 10%. Los análisis que utilizan métodos NGS permiten predecir con cierto grado de fiabilidad cualquier reordenamiento grande en BRCA1 / 2, que generalmente se confirma mediante métodos como la amplificación dependiente de la sonda de ligadura múltiple (MLPA) o la cuantificación múltiple de amplicones (MAQ). Generalmente, MLPA y MAQ deben usarse en modo complementario, por ejemplo, para excluir falsos positivos que se originan tanto



en la tecnología NGS como en cualquier problema relacionado con el sistema MAQ (36, 37). Hasta la fecha, la prueba de sangre periférica BRCA (línea germinal) debe usarse en la práctica clínica para identificar pacientes con cáncer de páncreas metastásico con BRCA VP con fines terapéuticos. La prueba somática de BRCA en tejido tumoral pancreático actualmente solo se usa en ensayos clínicos.

7. Interpretación de las variantes genéticas *BRCA*

El espectro de variabilidad alélica de los genes BRCA1 y BRCA2 es muy amplio. Por tanto, el problema de la clasificación de las variantes genéticas identificadas es de gran relevancia, también porque puede suceder que el laboratorio identifique una variante que no se ha notificado previamente en la literatura científica. Si bien existen numerosas formas de clasificar las variantes constitucionales de BRCA (38), es apropiado adoptar los criterios desarrollados por la Red basada en evidencia para la interpretación de alelos mutantes de la línea germinal (ENIGMA), disponible en el sitio web del consorcio (39), como más específicos y fruto de una amplia colaboración de expertos internacionales. ENIGMA clasifica las variantes en cinco categorías, según las indicaciones de la IARC (40): benignas, probablemente benignas, inciertas, probablemente patogénicas y patogénicas.

Es importante destacar que los criterios antes mencionados se desarrollaron con el fin de definir la importancia de las variantes en los genes BRCA como predictores de riesgo hereditario. Por el momento, la información relativa al efecto de las diferentes variantes de BRCA sobre la respuesta a los tratamientos es más limitada y aún no se han desarrollado criterios específicos para su clasificación a tal efecto. Por tanto, es necesario que los laboratorios aclaren los métodos de interpretación de las variantes BRCA, indicando en el informe la importancia clínica de la variante genética identificada y enumerando la información esencial utilizada para la clasificación (41, 42). En este contexto, los laboratorios deben participar en programas externos de control de calidad y redes colaborativas, nacionales e internacionales, dirigidas a la recolección sistemática y centralizada de las variantes BRCA observadas, con el fin de contribuir a la mejor clasificación de estas, tanto en lo que respecta a la definición del riesgo hereditario y la predicción de la respuesta a los tratamientos antitumorales.

También es deseable verificar periódicamente la clasificación de variantes. Cualquier reclasificación debe comunicarse al clínico remitente, con el fin de transferir la información a la persona que se había sometido a la prueba.

La importancia clínica de la variante genética de BRCA identificada debe indicarse en el informe y debe incluirse la información esencial utilizada para la clasificación. Recientemente, el consorcio ENIGMA ha desarrollado criterios específicos para la interpretación del significado clínico (evaluación del riesgo hereditario) de las variantes constitucionales de los genes BRCA.

8. Disponibilidad de la prueba *BRCA* y utilización de los resultados en la vía asistencial y terapéutica



Los modelos tradicionales de asesoramiento genético oncológico preprueba, desarrollados en las vías de atención preventiva, son actualmente insuficientes para hacer frente al aumento de volúmenes, especialmente cuando la prueba genética también asume un valor predictivo de tratamientos que deben determinarse en tiempos adecuados. Si bien el modelo de asesoramiento genético oncológico óptimo de la vía preventiva asegura un manejo completo de los aspectos genéticos desde la fase de preprueba, la necesidad de obtener el resultado de la prueba en tiempos adecuados para la planificación terapéutica presupone que los oncólogos, cirujanos, gastroenterólogos y cirujanos con habilidades oncológicas sean quienes soliciten la prueba BRCA directamente del laboratorio (breve asesoramiento). En este contexto, es fundamental identificar métodos organizativos que aseguren la correcta interpretación de los resultados de las pruebas con fines clínicos, el correcto manejo de los familiares que se encuentran en riesgo en caso de que se identifique una variante patogénica hereditaria y la correcta evaluación genética de los casos en los que se encontró que la prueba BRCA no era informativa (39, 40).

Se destaca la necesidad de definir trayectorias de empresa en las que las funciones y responsabilidades del equipo de oncología, laboratorio y equipo de genética oncológica clínica estén claramente indicadas para los pacientes y sus familiares en las distintas fases de la trayectoria identificada. En ausencia de estándares reconocidos, se destaca la oportunidad de someter estos caminos a una verificación a través de auditorías programadas, con miras a mejorar la calidad de los servicios ofrecidos. Es deseable que todas las regiones realicen la prueba BRCA de forma gratuita para familiares sanos de pacientes en los que se haya identificado una variante patogénica BRCA y que el programa de prevención propuesto para sujetos con variante patogénica se ofrezca de forma gratuita, posiblemente con la introducción de una exención del código para enfermedades genéticas hereditarias.

El equipo recomienda identificar métodos organizativos que aseguren la correcta interpretación de los resultados de la prueba con fines clínicos, el correcto manejo de los familiares en riesgo en caso de que se identifique una variante patogénica hereditaria y la correcta evaluación genética de los casos en los que se realiza la prueba BRCA resultó ser poco informativo.

Parecen necesarios los PDTA en los que las funciones y responsabilidades del equipo de oncología, laboratorio y equipo de genética oncológica clínica estén claramente indicadas para los pacientes y sus familiares, en las distintas fases de la vía identificada.



9. Elementos esenciales del consentimiento informado

La prueba BRCA con el fin de pronosticar y predecir la respuesta a terapias puede ser prescrita por el genetista, oncólogo, gastroenterólogos y cirujanos con habilidades oncológicas, quienes también se encargan de informar adecuadamente al paciente sobre los aspectos genéticos relacionados con los resultados. La información que se debe entregar al paciente debe referirse a los potenciales beneficios en términos pronósticos y terapéuticos, junto con la posibilidad de detectar por sí mismo cualquier condición de alto riesgo de desarrollar otro tumor y que sus familiares accedan a análisis capaces de conocer la presencia de una predisposición a la aparición de tumores. Los tiempos y métodos para obtener el consentimiento para la ejecución de la prueba genética deben ser respetuosos con los deseos del paciente, con la voluntad de analizar todos los diferentes aspectos antes de la decisión, como la elección de comunicar o no el resultado de la prueba a otros miembros de la familia.

Los prescriptores de la prueba BRCA deben utilizar un protocolo de comunicación adecuado y la recopilación de consentimiento por escrito, mediante la definición de información específica y formularios de consentimiento informado. Es necesario que oncólogos, gastroenterólogos y cirujanos con habilidades oncológicas que no tengan experiencia específica en genética del cáncer, realicen un curso de formación que también incluya los aspectos éticos de la prueba BRCA. Además, como parte de una vía asistencial, se identificará un equipo de genética clínico-oncológica al que consultar si el paciente indica o solicita más información sobre aspectos genéticos, antes de decidir si someterse o no a la prueba y para los casos que presenten particulares problemas.

Los prescriptores de la prueba BRCA deben utilizar un protocolo de comunicación adecuado y la recopilación de consentimiento por escrito, mediante la definición de información específica y formularios de consentimiento informado. La información que entregar al paciente debe referirse a los potenciales beneficios en términos pronósticos y terapéuticos, la posibilidad de detectar por sí mismo el riesgo de desarrollar otro tumor y la oportunidad de que los familiares realicen pruebas predictivas de riesgo de cáncer. Es necesario que oncólogos, gastroenterólogos y cirujanos con habilidades oncológicas pero sin experiencia específica en genética oncológica, realicen un curso de formación que también incluya los aspectos éticos de la prueba BRCA. Se identificará un equipo de genética clínica oncológica, para consultar si el paciente indica o solicita más información sobre aspectos genéticos.



Bibliografía

1. Los números del cáncer en Italia 2019. www.aiom.it
2. Los números del cáncer en 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. Kastanos 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.
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.