

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

Maggio 2021



Coordinatore: Antonio Russo (AIOM)

Segretario Scientifico: Lorena Incorvaia (AIOM)

Estensori:

AIOM: Giordano Beretta, Maria Angela Bella, Sergio Bracarda, Saverio Cinieri, Nicoletta Colombo, Vincenza Conteduca, Laura Cortesi, Ugo De Giorgi, Lucia Del Mastro, Massimo Di Maio, Antonio Galvano, Valerio Gristina, Valentina Guarneri, Nicla La Verde, Domenica Lorusso, Paolo Marchetti, Nicola Normanno, Laura Ottini, Matilde Pensabene, Sandro Pignata, Giuseppe Procopio, Enrico Ricevuto, Nicola Silvestris, Pierosandro Tagliaferri, Pierfrancesco Tassone, Marcello Tucci

AIRO: Vittorio Donato

AISP: Silvia Carrara, Salvatore Paiella

ANISC: Oreste Gentilini

AURO: Roberta Gunelli

Fondazione AIOM: Stefania Gori, Fabrizio Nicolis

SIAPEC-IAP: Massimo Barberis, Fiamma Buttitta, Maurizio Colecchia, Matteo Fassan, Claudio Luchini, Umberto Malapelle, Antonio Marchetti, Caterina Marchiò, Anna Sapino, Aldo Scarpa, Mauro Truini, Giuseppe Zamboni

SIBIOC: Ettore Capoluongo, Massimo Gion, Chiara Trevisiol

SICO: Massimo Dessena, Alessandro Gronchi

SIF: Romano Danesi, Marzia Del Re

SIGE: Vito Di Marco

SIGU: Paola Carrera, Paola Ghiorzo, Maurizio Genuardi, Barbara Pasini, Daniela Turchetti, Liliana Varesco

SIU: Walter Artibani

SIURO: Alberto Lapini

UROP: Giuseppe Ludovico

aBRCAadabra onlus: Ornella Campanella

Revisori: Simona Vatrano (SIAPEC), Enrico Tagliafico (SIGU), Barbara Alicja Jereczek-Fossa (AIRO)

Sommario

1. Introduzione

2. Test BRCA per la diagnosi di predisposizione ereditaria

2.1. Criteri di Invio alla Consulenza Genetica

3. Test *BRCA* come test predittivo di efficacia delle terapie antitumorali

3.1. Tumore della mammella

3.2. Tumore dell'ovaio

3.3. Tumore del pancreas metastatico

3.4. Tumore della prostata metastatico

Il presente documento è stato revisionato, discusso e approvato da un panel multidisciplinare intersocietario. Si basa sulle migliori evidenze disponibili e sul consenso di esperti, e riporta le attuali indicazioni al test BRCA prodotte dai precedenti 4 documenti intersocietari pubblicati tra il 2019 e il 2021 (1-4).

1. Introduzione

La presenza di una variante patogenetica (VP) costituzionale nei geni *BRCA1/BRCA2* è associata ad un incremento del rischio di sviluppare tumori della mammella, dell'ovaio, del pancreas e della prostata.

Queste Raccomandazioni sono relative all'implementazione del test *BRCA* e hanno una doppia possibile applicazione:

- a) l'identificazione di soggetti portatori di VP costituzionali (germinali) nei geni *BRCA*, associate ad alto rischio di tumori (mammella, ovaio, pancreas e prostata) al fine di intraprendere i percorsi di prevenzione (primaria e/o secondaria) oncologica personale e familiare, e di riduzione del rischio, laddove indicati;
- b) la valutazione delle importanti implicazioni terapeutiche, ovvero l'indicazione al test *BRCA* come strumento predittivo di efficacia di specifiche terapie antitumorali.

2. Test BRCA per la diagnosi di predisposizione ereditaria

2.1. Criteri di Invio alla Consulenza Genetica

L'indicazione all'esecuzione del test è basata generalmente sulla storia personale e familiare, e tiene conto degli elementi usualmente impiegati per il riconoscimento di tumori legati a predisposizione ereditaria: numero di parenti affetti, tipo di neoplasia, tumori primitivi multipli, età alla diagnosi, caratteristiche istologiche, immunoistochimiche e molecolari dei tumori. Queste variabili sono organizzate in criteri che, se soddisfatti, rendono indicato l'invio alla consulenza genetica (Tabella n.1) e che sono in accordo con quelli presenti nelle linee guida internazionali.

Tabella 1. Criteri di accesso alla consulenza genetica oncologica.

Storia personale di:
1. Carcinoma mammario maschile
2. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
3. Donna con carcinoma mammario < 36 anni
4. Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni
5. Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
6. Donna con carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età
7. Adenocarcinoma pancreatico metastatico
8. Carcinoma prostatico metastatico
Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni e familiarità di primo grado ^{a,b} per:
- Carcinoma mammario < 50 anni
- Carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età
- Carcinoma mammario bilaterale
- Carcinoma mammario maschile
- Carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico
- Carcinoma prostatico metastatico
Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, prostatico metastatico o pancreatico localmente avanzato o metastatico in 2 o più parenti in primo grado ^{a,b} tra loro (di cui uno in primo grado con lei ^{a,b})

Storia personale di carcinoma prostatico e familiarità:

- Almeno un parente di primo grado ^a con carcinoma prostatico non Grade Group 1^c in età < 60 anni
- Almeno 2 membri della famiglia con carcinoma prostatico non Grade Group 1^c in età < 50 anni

Storia familiare di tumore del pancreas:

- Almeno 2 parenti di primo grado ^a con adenocarcinoma del pancreas^d
- Almeno 3 membri della famiglia con adenocarcinoma del pancreas^e

In presenza di criteri di accesso al test per le sindromi genetiche con un aumentato rischio di carcinoma pancreatico

**Storia familiare di:
Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare**

^a Parenti di primo grado = genitori, fratelli/sorelle e figli

^b Per i tumori mammari e ovarici, nel lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie)

^c Grade Group 1 according to ISUP

^d La condizione non interessa la situazione in cui entrambi i genitori sono/sono stati affetti

^e Sulla stessa linea di sangue e con almeno un parente di primo grado

Il riscontro di una positività al test germinale BRCA permette, ai collaterali del soggetto che ha effettuato il test, l'accesso alla consulenza genetica oncologica e al test preventivo, finalizzato a verificare la presenza o meno della VP familiare. Nel caso di esito positivo, saranno avviati i programmi finalizzati ad una diagnosi precoce dei tumori associati alle sindromi a trasmissione eredo-familiare da difetti dei geni *BRCA* ed alla riduzione del rischio di carcinoma mammario/ovarico (1-4).

3. Test *BRCA* come test predittivo di efficacia delle terapie antitumorali

È stato dimostrato che le VP dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, siano esse di natura germinale o somatica, rappresentano un biomarcatore predittivo di maggiore sensibilità al trattamento con alcuni farmaci, in primis gli inibitori dell'enzima PARP, che interviene nella riparazione del DNA danneggiato a singolo filamento. L'efficacia dei PARP inibitori come opzione terapeutica nei tumori di pazienti con VP *BRCA* si realizza attraverso un meccanismo di "letalità sintetica" in presenza di una concomitante perdita di funzione dei meccanismi di riparazione del DNA a doppio filamento mediante ricombinazione omologa (HR), nei quali le proteine BRCA1/2 svolgono un ruolo essenziale.

L'avvio al test *BRCA* deve essere effettuato nell'ambito di un **percorso multidisciplinare**. Le professionalità coinvolte, sulla base dell'expertise, si esprimeranno non solo **sull'indicazione al test**, ma anche sulla **tipologia di test**, con particolare riferimento al **tipo di campione da utilizzare per l'analisi (sangue periferico o tessuto tumorale)**, sulla **metodica da utilizzare** per l'analisi, sull'**interpretazione delle varianti genetiche *BRCA***, e sulla **gestione del risultato nel percorso assistenziale/terapeutico**, fornendo una adeguata informazione su tutti gli aspetti collegati ai possibili risultati del test.

3.1. Tumore della mammella

La presenza di una VP *BRCA* ha implicazioni terapeutiche per le donne che hanno già una diagnosi di neoplasia mammaria, sia in fase non metastatica che in fase metastatica.

3.1.1. Donne con diagnosi di carcinoma mammario in fase NON metastatica

Il riscontro di una VP *BRCA* in donne con nuova diagnosi di carcinoma mammario in fase non metastatica può influire sulla scelta sia del trattamento loco-regionale (intervento chirurgico radicale vs conservativo con radioterapia complementare; mastectomia mono- o bi-laterale) che della terapia sistemica adiuvante/neoadiuvante (1).

In ogni caso, l'esito del test può avere ricadute sui familiari della paziente: in caso di esito positivo, infatti, consente di estendere il test ai parenti a rischio di aver ereditato la VP *BRCA*.

- a) **Ad oggi i dati disponibili sul beneficio dell'aggiunta dei derivati del platino nel trattamento neoadiuvante delle pazienti con tumore mammario BRCA- correlato sono ancora controversi e non permettono di definire un potenziale trattamento personalizzato. Attualmente le linee guida raccomandano di basare la decisione del tipo di chemioterapia o terapia ormonale sui fattori prognostici e predittivi consolidati per le forme sporadiche (1).**

Nel setting neo-adiuvante, l'aggiunta dei sali di platino a una chemioterapia standard (contenente antracicline e taxani) può essere considerata nelle pazienti con neoplasia mammaria triplo negativa. L'uso degli inibitori di PARP in fase neo-adiuvante è ancora oggetto di valutazione in studi clinici (1).

- b) **Nel setting adiuvante non esistono solidi dati prospettici sull'uso dei derivati del platino nelle pazienti con carcinoma mammario BRCA- correlato.**

Il possibile ruolo dei PARP-inibitori dovrà essere stabilito dagli studi in corso.

Il trattamento endocrino adiuvante segue le stesse raccomandazioni date per le pazienti con carcinoma mammario senza VP *BRCA* (1).

3.1.2. Donne con diagnosi di carcinoma mammario in fase metastatica

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di due studi randomizzati di fase III che hanno valutato, in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER-2 negativo e VP *BRCA*, l'efficacia di due differenti inibitori di PARP: olaparib e talazoparib.

La presenza di una VP *BRCA* in donne con diagnosi di carcinoma mammario in fase metastatica può avere un impatto sulla scelta del trattamento antitumorale sistemico.

A Maggio 2021 in Italia olaparib è in indicazione rimborsabile in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, HR-negativo e con mutazioni della linea germinale *BRCA1/2*.

I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano e con platino nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti (Determina n. DG/1265/2020 del 03/12/2020, Gazzetta Ufficiale serie generale n.308 del 12/12/2020).

A Maggio 2021 talazoparib è invece utilizzabile (dal 9-10-2019) nell'ambito di un programma ad uso compassionevole in pazienti con carcinoma mammario metastatico, HER2-negativo, con una mutazione germinale di *BRCA 1/2* e nessun'altra opzione terapeutica autorizzata disponibile.

3.1.3. Tipologie di Test

Le evidenze attualmente disponibili non supportano il test BRCA su tessuto tumorale. Allo stato attuale il test BRCA è indicato su sangue periferico e il test somatico può essere effettuato nell'ambito di studi a fini di ricerca (1).

3.2. Tumore dell'ovaio

Studi retrospettivi hanno evidenziato che le pazienti affette da carcinoma ovarico, portatrici di una variante patogenetica costituzionale (germinale) *BRCA*, presentano una maggiore sensibilità farmacologica a combinazioni terapeutiche contenenti derivati del platino, anche quando somministrato ad alte dosi, come si fa abitualmente nella chemioterapia intraperitoneale, nonché sensibilità a doxorubicina liposomiale peghilata e trabectedina. Inoltre, è stato dimostrato che le varianti patogenetiche dei geni *BRCA*, siano esse di natura germinale o somatica, rappresentano un biomarcatore predittivo di maggiore sensibilità al trattamento con inibitori di PARP (2).

Questi ultimi hanno recentemente dimostrato la loro efficacia dopo una prima linea di terapia a base di derivati del platino, anche nel setting di pazienti che non presentano alterazioni dei geni *BRCA* (wild type). Tuttavia, è comunque importante ricordare che i geni *BRCA* dovrebbero essere analizzati in tutte le pazienti con carcinoma ovarico (ad esclusione dei tumori mucinosi e borderline) perché le pazienti che risultano positive al test presentano un beneficio al trattamento con PARP inibitori superiore rispetto a quelle in cui non sono state riscontrate varianti patogenetiche e, soprattutto, per le rilevanti implicazioni sulla prevenzione oncologica personale e nei familiari in caso di esito positivo del test *BRCA* (2).

Pertanto, l'invio al test *BRCA* è raccomandato sin dal momento della prima diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primitivo, a prescindere dall'età della paziente e dalla storia familiare (2).

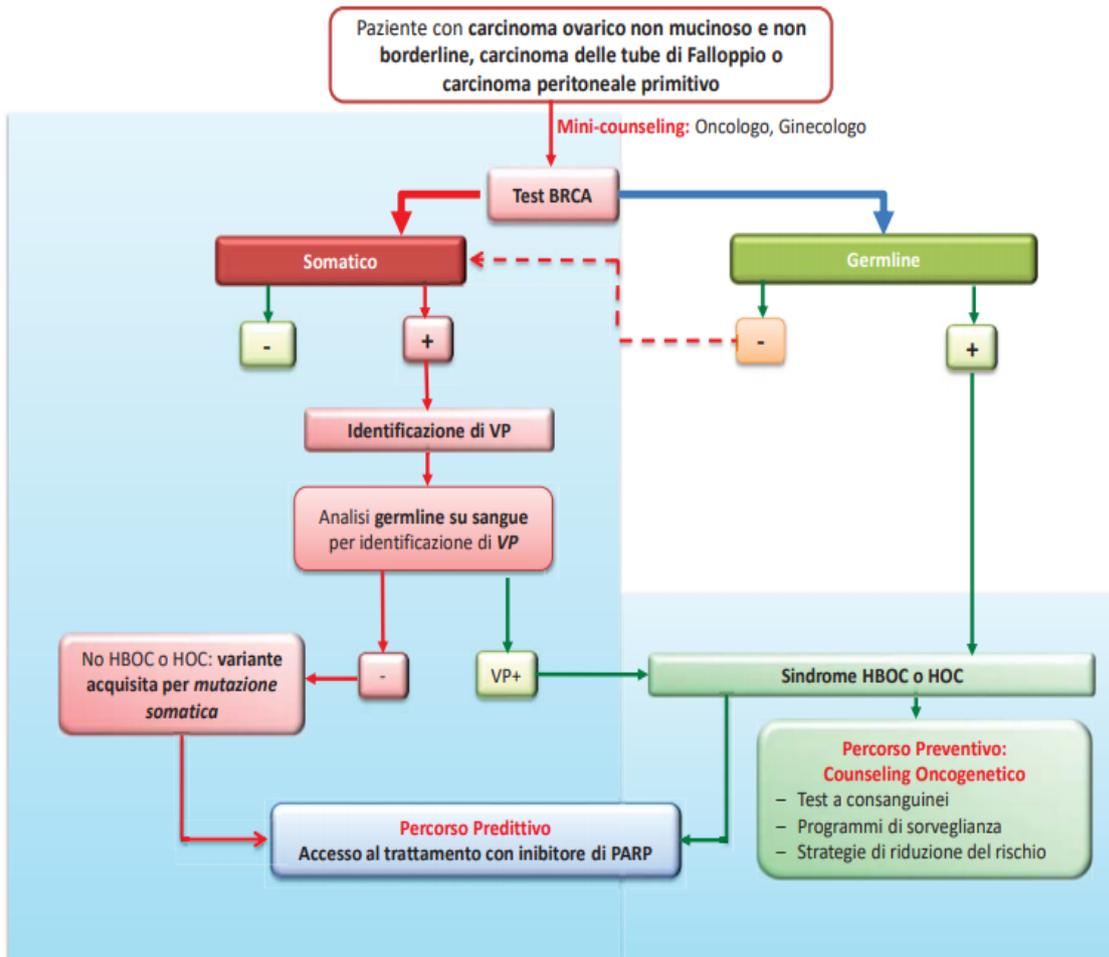
3.2.1. Tipologie di Test

Il panel ritiene di raccomandare in prima istanza la ricerca delle VP di *BRCA1/2* su tessuto tumorale, in quanto il test *BRCA* su sangue periferico è in grado di evidenziare soltanto le varianti costituzionali/ereditarie. La natura della variante identificata (costituzionale o somatica) sarà contestualmente stabilita analizzando un tessuto normale (sangue, altro tessuto).

Nel caso di variante acquisita per mutazione somatica, la paziente avrà accesso ad eventuale trattamento con inibitore di PARP.

Nel caso di variante costituzionale, oltre alla possibilità di accedere ad eventuale trattamento con inibitore di PARP, la paziente potrà accedere, attraverso il counseling oncogenetico, al percorso preventivo (tramite l'avvio di programmi di sorveglianza clinico-strumentale o l'effettuazione di strategie di riduzione del rischio) (2) (Figura 1).

Figura 1. Flow-chart per l'analisi delle VP dei geni *BRCA1/2* nel tumore dell'ovaio.



3.3 Tumore del pancreas metastatico

In Italia, dal 17 settembre 2019 nell'ambito di un *Early Access Program*, è disponibile olaparib per i pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico selezionati in base ai criteri di arruolamento nello studio POLO. Tale studio ha valutato, in pazienti con adenocarcinoma del pancreas e con VP germinale *BRCA* in risposta/stabilità di malattia dopo una prima linea contenente platino, olaparib come terapia di mantenimento.

A Maggio 2021 il farmaco, pur disponibile nell'uso nominale, non è rimborsato dal SSN.

Sulla base delle evidenze disponibili, nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico in cui sia ipotizzabile un trattamento contenente un derivato del platino, l'esecuzione del test *BRCA* offre ai pazienti con VP, se non in progressione alla terapia di prima linea con derivato del platino, l'opportunità di effettuare olaparib di mantenimento. Il risultato del test *BRCA* dovrebbe, quindi, essere disponibile in tempi utili per poter decidere il tipo di terapia sistemica antitumorale di prima linea (3).

Pertanto:

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

- a) nei pazienti in cui sia ipotizzabile un trattamento a base di derivati del platino, il test *BRCA* assume un significato predittivo di efficacia alle terapie antitumorali attualmente disponibili e, pertanto, i tempi di refertazione dovrebbero essere adeguati alla necessità clinica di programmare la migliore strategia terapeutica;**
- b) in tutti gli altri pazienti, non candidati a terapia con derivati del platino, rimane l'indicazione ad effettuare il test *BRCA* germinale per la diagnosi di predisposizione ereditaria e per il significato preventivo che assume l'identificazione di una VP costituzionale. In questo caso i tempi di refertazione dovranno mantenersi congrui ma, sulla base delle esigenze cliniche, potranno essere differenziati da quelli del percorso predittivo (3).**

3.3.1. Tipologie di Test

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

Il test *BRCA* somatico su tessuto tumorale pancreatico è al momento utilizzato solo all'interno di studi clinici (3).

3.4 Tumore della prostata metastatico

Lo studio di fase 3 randomizzato PROfound ha confrontato l'efficacia di olaparib rispetto alle nuove terapie ormonali (enzalutamide o abiraterone) in pazienti con carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione, in progressione durante terapia con abiraterone o enzalutamide.

I risultati di questo studio mostrano, nei pazienti con VP *BRCA1/2*, un vantaggio in termini di PFS per il trattamento con olaparib rispetto ad un secondo trattamento con abiraterone o enzalutamide. Tali evidenze hanno portato nell'ottobre del 2020 alla registrazione da parte dell'Agenzia Regolatoria Europea EMA (European Medicines Agency) del PARP inibitore olaparib "indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione e con mutazioni nei geni *BRCA1/2* (VP nella linea germinale e/o mutazione somatica), in progressione dopo precedente trattamento che includa un nuovo agente ormonale".

I pazienti devono avere conferma di una VP nei geni di suscettibilità al carcinoma prostatico *BRCA1/2* (nella linea germinale o nel tumore) prima di iniziare il trattamento con olaparib. Va comunque sottolineato che in Italia, a Maggio 2021, il farmaco olaparib non è ancora disponibile e rimborsato per il trattamento del tumore prostatico metastatico "castration resistant" (mCRPC) (4).

Pertanto:

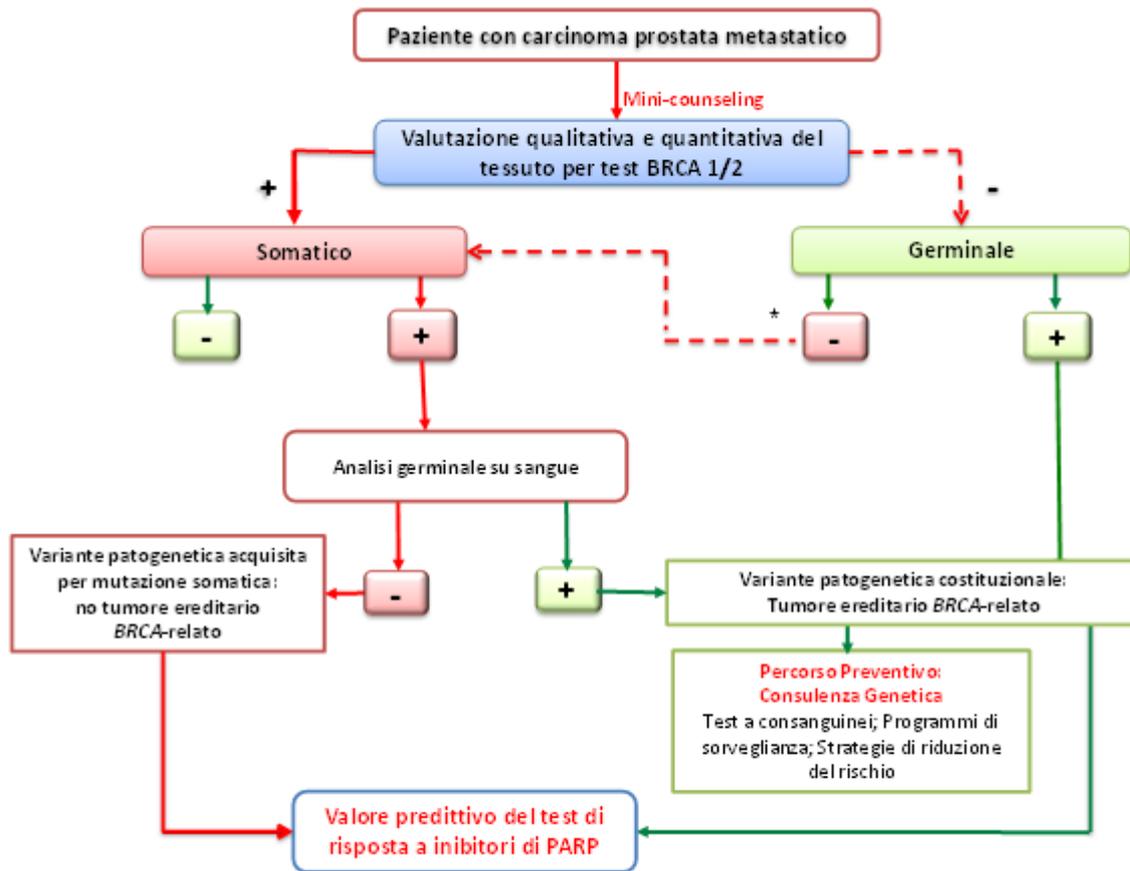
- **Il test BRCA è consigliato per i pazienti con carcinoma prostatico metastatico.**
- **L'identificazione di una variante patogenetica nei geni *BRCA1-BRCA2* consente di pianificare nei pazienti affetti un percorso terapeutico adeguato.**
- **L'identificazione di variante patogenetica germinale nei geni *BRCA1-BRCA2* in un paziente con carcinoma prostatico permette di intraprendere un percorso di consulenza oncogenetica nei familiari al fine di identificare i portatori ad alto rischio, cui proporre programmi mirati di diagnosi precoce dei tumori associati alle sindromi a trasmissione eredo-familiare *BRCA*-relate e strategie finalizzate alla riduzione del rischio (4).**

3.4.1. Tipologie di Test

Il panel ritiene preferibile che il test *BRCA* su pazienti con carcinoma prostatico sia effettuato su tessuto tumorale e su sangue periferico contestualmente (Figura 2).

- Per il test somatico, i preparati istologici devono essere rivalutati da un patologo che individui le aree più rappresentative della lesione e con maggiore quantità di cellule tumorali.
- Il test su tessuto presenta ancora delle problematiche tecniche che lo limitano a selezionati laboratori specializzati. I laboratori devono offrire un test validato e risultati disponibili in tempi rapidi.
- Ai pazienti che hanno in prima istanza effettuato il test germinale con esito non informativo (nessuna variante patogenetica identificata) e che sono candidati ad un trattamento con PARP inibitori, va proposto il test somatico (4).

Figura 2. Figura 1. Flow-chart per l'analisi delle VP dei geni *BRCA1/2* nel tumore della prostata.



‡ Da considerare la re-biopsia a negatività del germinale

Bibliografia

- 1) **Raccomandazioni 2019 per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma mammario e nei familiari a rischio elevato di neoplasia. Edizione Ottobre 2019.**
https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_Raccomandazione-mammellaBRCA.pdf
- 2) **Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia. Edizione Gennaio 2019.**
https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2019_Raccomandazioni_BRCA_Ovaio.pdf
- 3) **Raccomandazioni 2020 per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico. Edizione Luglio 2020**
https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/07/2020_Raccomandazioni_BRCApancreas.pdf
- 4) **Raccomandazioni AIOM per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico. Edizione Febbraio 2021**
https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/02/2021_Racc_BRCA_prostata.pdf