

POSICIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA Y DE LA SECCIÓN DE CÁNCER FAMILIAR Y HEREDITARIO DE SEOM SOBRE DIAGNÓSTICO Y ASESORAMIENTO GENÉTICO EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Mayo 2021

Entre el 7,5-19% de los pacientes con cáncer de próstata pueden ser portadores de variantes patogénicas germinales en genes de reparación del ADN.

La detección de una variante patogénica a nivel germinal ha de ir acompañada de un asesoramiento genético adecuado para el paciente y resto de familia.

Los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración que son portadores de variantes patogénicas, somáticas o germinales, en los genes *BRCA1*, *BRCA2* y *ATM* pueden beneficiarse del tratamiento con platinos o con inhibidores de PARP.

En España existen Unidades de Consejo Genético o de Cáncer Familiar y Hereditario con experiencia acreditada en el asesoramiento individual y familiar, la mayoría integradas en los Servicios de Oncología Médica, donde deberían remitirse a los pacientes con sospecha de cáncer de próstata hereditario.

Introducción

En el escenario del cáncer de próstata (CaP) existe un creciente interés en el estudio de alteraciones genéticas, principalmente tras la comunicación de datos de eficacia de tratamientos dirigidos (inhibidores de PARP) en pacientes diagnosticados de CaP metastásico resistente a castración portadores de variantes patogénicas en los genes *BRCA1*, *BRCA2* y *ATM* (1, 2).

Estudios epidemiológicos indican que la historia familiar de CaP es un factor de riesgo para su desarrollo. Se han descrito variantes patogénicas en genes de predisposición genética al cáncer, la mayoría involucrados en las vías de reparación del ADN (*BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *BRCA1*, *RAD51D*, *PALB2*) (3) aunque también en el gen que codifica para el factor de transcripción *HOXB13* (4). Adicionalmente, estudios de asociación genómica (GWAS) han identificado polimorfismos (SNPs) asociados al CaP en un contexto de riesgo poligénico (5).

Teniendo en cuenta que el CaP es la neoplasia maligna más frecuente en hombres en España (excluyendo los tumores cutáneos) (6) y que entre el 7,5 y el 19% de los pacientes pueden ser portadores de variantes patogénicas en genes de reparación del ADN en línea germinal (7, 8, 9) urge la creación de grupos multidisciplinares con el fin de que las guías tanto de indicación de estudios genéticos como de seguimiento clínico y manejo terapéutico se actualicen y sean uniformes.

El objeto de este documento es el análisis germinal en pacientes con CaP, por lo que no se describen otras alteraciones genéticas somáticas que podrían modificar el tratamiento de la enfermedad.

Indicaciones del estudio genético en pacientes con cáncer de próstata

Existen dos situaciones en las que el estudio genético estaría indicado: la sospecha de un síndrome hereditario y el uso de la información genética, ya sea en línea germinal o en tejido tumoral, para dirigir el tratamiento del paciente.

- **Sospecha de un síndrome de predisposición a CaP hereditario**

En líneas generales los estudios genéticos en línea germinal estarían indicados en pacientes con CaP e historia familiar de CaP o de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de páncreas principalmente; o en hombres sanos pertenecientes a familias con variante patogénica de predisposición a cáncer conocida. Algunas guías recomiendan estudio en casos de CaP de alto riesgo, como histología intraductal, Gleason \geq 7, o con metástasis ganglionares o sistémicas al diagnóstico (9). La guía clínica cáncer de próstata de ESMO recomienda la realización de estudio en paciente con CaP e historia familiar de otros cánceres relacionados (10). La guía SEOM de CaP recomienda el estudio genético en pacientes con CaP e historia familiar de cáncer y en todos los pacientes con diagnóstico de CaP metastásico (11). Según algunos estudios, la probabilidad de detectar mutaciones en los genes *BRCA1/2* en pacientes con CaP metastásico resistente a la castración a nivel de línea germinal es mayor del 10%, y estos pacientes, en ocasiones no tienen antecedentes de cáncer de mama o cáncer de ovario en la familia (12).

- **Estudio genético para uso de decisiones terapéuticas**

Consensos de expertos recomiendan el estudio genético universal en pacientes metastásicos para la identificación de variantes patogénicas somáticas o germinales en genes de las vías de reparación del DNA, incluyendo genes implicados en la recombinación homóloga (RH) y en los errores en el apareamiento de bases (*Mismatch repair*, MMR), con una finalidad terapéutica (8, 13, 14). Las guías clínicas de cáncer de próstata de ESMO y SEOM recomienda considerar la realización de estudio en tejido tumoral de genes implicados en la RH y en MMR a todos los pacientes con CaP metastásico y que los pacientes en los que se identifiquen variantes patogénicas sean remitidos a Unidades de Cáncer Familiar o de Consejo Genético en Cáncer para el adecuado asesoramiento y estudio en línea germinal (10). Se estima que un 60% de las mutaciones en *BRCA1/2* son somáticas y un 40% germinales, por lo que el estudio en tumor es imprescindible para una decisión terapéutica. Entre los factores para interpretar adecuadamente la validez de los resultados somáticos deben incluirse la celularidad de la muestra tumoral, la cobertura de la técnica, la posibilidad de detectar grandes reordenamientos y la fracción alélica de las variantes detectadas. Preferible secuenciación masiva de nueva generación con detección de SNV y CNV. Las variantes de significado desconocido no tienen utilidad ni validez clínica ni terapéutica.

Datos del uso de iPARP en cáncer de próstata

A fecha de hoy, Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de adultos con CaP resistente a la castración metastásico y variantes patogénicas en línea germinal o somática de los genes *BRCA1/2*, que han progresado al menos a un tratamiento antiandrogénico de nueva generación (FDA, EMA, AEMPS con dictamen positivo pendiente de aprobación definitiva y precio reembolso). Otro inhibidor de PARP con actividad reportada en CaP es Rucaparib, que tiene aprobada la indicación por FDA (tras fallo a nuevos agentes hormonales y taxanos) pero todavía no por la EMA.

Recomendación: A la espera de la indicación por la AEMPS es adecuado considerar estudio genético en tumor y en línea germinal en los pacientes con CaP metastásico desde el momento de la resistencia a castración. Para el estudio en línea germinal se propone una vía rápida de citación en las Unidades de Consejo Genético en Cáncer que permita tener los resultados en un periodo de tiempo corto.

La detección en tumor de una variante patogénica obligará a valorar estudio en línea germinal para descartar un posible origen hereditario. La no detección de variantes patogénicas en tumor no descarta la necesidad de estudiar la línea germinal, ya que algunas variantes pueden no detectarse en tumor debido a limitaciones técnicas, sobre todo en piezas tumorales guardadas más de un año en parafina.

¿Qué genes habría que estudiar?

- Se recomienda estudio de los genes implicados en la vía de la recombinación homóloga (*BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *BRCA1*, y *PALB2*) si se usan paneles multigénicos, siendo obligatorio el estudio de los genes *BRCA1* y *BRCA2*.
- Si se usan paneles de multigénicos es interesante valorar el estudio de los genes de la vía MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) ya que un 3% de los CaP avanzados presentan déficit de MMR, manifestado por inestabilidad de microsatélites (IMS) en estudio somático, y podrían ser candidatos a tratamiento inmuno-oncológico (indicación agnóstica de pembrolizumab por la FDA).
- Valorar el estudio de *HOXB13*, variante c.251G>A; p.Gly84Glu, si existen criterios clínicos de cáncer de próstata familiar.

Implicaciones y consecuencias de los resultados de los estudios genéticos:

- Ser portador de una variante patogénica (germinal o somática) en los genes *BRCA* es factor pronóstico de la enfermedad, y factor predictivo de respuesta a tratamiento con inhibidores de PARP.
- Además del CaP, los hombres portadores de variantes patogénicas germinales en *BRCA2* presentan un riesgo incrementado de padecer otros tumores, principalmente cáncer de mama. Se debe considerar las recomendaciones de detección precoz de estos otros tumores siguiendo los protocolos de cribado y según la historia familiar.

- En caso de variante en línea germinal, el 50% de sus familiares directos podrían ser portadores también, por lo que se debe insistir en que compartan la información de los resultados con ellos para facilitar el acceso a estudios directos, predictivos, identificando a individuos sanos portadores de la mutación que se beneficiarían de los programas de cribado y prevención.
- Los resultados del estudio pueden ser no informativos, que quiere decir que no se ha detectado una alteración genética germinal en la familia. La estimación de riesgo de cáncer para los familiares se debe hacer en base a la historia familiar previa, no siendo posible ofrecer estudio directo predictivo individual.

Derivación a Unidad de Consejo Genético en Cáncer o de Cáncer Familiar en España

Es importante que antes del estudio genético tumoral se informe al paciente de la posibilidad de identificar variantes patogénicas germinales que podrían tener importantes repercusiones no sólo para su terapia sino para su riesgo de otros tumores además de su posible presencia en otros miembros de la familia. El estudio genético germinal también debe informar de estas posibilidades.

El estudio con finalidad de detección de una variante patogénica a nivel germinal ha de ir acompañada de un asesoramiento genético adecuado para el paciente y resto de familia. Dadas las implicaciones de las alteraciones en línea germinal tanto a nivel individual como familiar, se debe referir a estos pacientes a una Unidad de Consejo Genético o de Cáncer Familiar y Hereditario con experiencia acreditada en el asesoramiento individual y familiar.

El proceso de asesoramiento genético en cáncer es muy complejo, puede llevar horas de entrevista clínica y diferentes días de asistencia. En una consulta de Consejo Genético en Cáncer es imprescindible demostrar habilidad para: realizar el genograma, valorar el riesgo personal y familiar, explicar las bases genéticas de predisposición al cáncer y los patrones de herencia, indicar o no la realización de un estudio genético, interpretar el resultado del estudio y su implicación en el riesgo personal y familiar de cáncer e informar de las medidas de cribado y reducción de riesgo de cáncer, así como de aspectos reproductivos.

El diagnóstico genético consigue para los pacientes en riesgo oportunidades de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento, pero también puede repercutir en su vida y en las de sus familiares. Por ello debe ofrecerse en combinación con un asesoramiento que abarque no solo los aspectos médicos, sino también los psicológicos, éticos, legales y sociales.

En España no existe la capacitación en asesoramiento genético como una disciplina clínica independiente. Los programas formales de capacitación de postgrado son escasos. Por los numerosos aspectos específicos que atañen al consejo genético en cáncer es recomendable que esta disciplina se ejerza en las mejores condiciones de calidad y que las Unidades de Consejo Genético en Cáncer puedan reunir unos requisitos adecuados de recursos, habilidades, organización y funcionamiento. En 2001 se creó la Sección SEOM de Cáncer Hereditario con la finalidad de fomentar las bases de conocimiento en cáncer hereditario para ofrecer una

actividad asistencial de calidad a través de profesionales formados y capacitados. Siguiendo estas premisas, en 2014 SEOM inició el primer proceso de acreditación (con validez de 5 años) y reacreditación para los oncólogos médicos que trabajan en esta área. La Acreditación SEOM de Excelencia en Cáncer Hereditario para Oncólogos Médicos no tiene carácter de obligatoriedad si bien sirve de referencia, ya que marca un estándar de calidad. En la página web de la Sociedad Española de Oncología Médica se puede consultar el Mapa de Unidades de Consejo Genético en Cáncer donde se pueden derivar a los pacientes / familias que cumplan criterios de riesgo de cáncer hereditario para su valoración. (<https://seom.org/conocenos/secciones/cancer-familiar-y-hereditario>).

Referencias

1. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA, Hussain M. **Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.** N Engl J Med. 2020;382(22):2091-2102. doi: 10.1056/NEJMoa1911440.
2. Hussain M, Desai C, de Bono J. **Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Reply.** N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1175-1176. doi: 10.1056/NEJMc2100225. PMID: 33761224.
3. Nombela P, Lozano R, Aytes A, Mateo J, Olmos D, Castro E. **BRCA2 and Other DDR Genes in Prostate Cancer.** Cancers (Basel). 2019;11(3):352. doi: 10.3390/cancers11030352.
4. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Abida W, Andriole GL, Bangma CH, Bekelman JE, Benson MC, Blanco A, Burnett A, Catalona WJ, Cooney KA, Cooperberg M, Crawford DE, Den RB, Dicker AP, Eggener S, Fleshner N, Freedman ML, Hamdy FC, Hoffman-Censits J, Hurwitz MD, Hyatt C, Isaacs WB, Kane CJ, Kantoff P, Karnes RJ, Karsh LI, Klein EA, Lin DW, Loughlin KR, Lu-Yao G, Malkowicz SB, Mann MJ, Mark JR, McCue PA, Miner MM, Morgan T, Moul JW, Myers RE, Nielsen SM, Obeid E, Pavlovich CP, Peiper SC, Penson DF, Petrylak D, Pettaway CA, Pilarski R, Pinto PA, Poage W, Raj GV, Rebbeck TR, Robson ME, Rosenberg MT, Sandler H, Sartor O, Schaeffer E, Schwartz GF, Shahin MS, Shore ND, Shuch B, Soule HR, Tomlins SA, Trabulsi EJ, Uzzo R, Vander Griend DJ, Walsh PC, Weil CJ, Wender R, Gomella LG. **Role of Genetic Testing for Inherited Prostate Cancer Risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017.** J Clin Oncol. 2018; 36(4):414-424. doi: 10.1200/JCO.2017.74.1173.
5. Kensler KH, Rebbeck TR. **Cancer Progress and Priorities: Prostate Cancer.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020;29(2):267-277. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0412.
6. **Las cifras del cáncer en España.** SEOM 2021.
7. The Cancer Genome Atlas Research. **The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer.** Cell. 2015;163(4):1011-25. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.025

8. Lotan TL, Tomlins SA, Bismar TA, Van der Kwast TH, Grignon D, Egevad L, Kristiansen G, Pritchard CC, Rubin MA, Bubendorf L. **Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers. I. Molecular Biomarkers in Prostate Cancer.** Am J Surg Pathol. 2020;44(7):e15-e29. doi: 10.1097/PAS.0000000000001450.
9. Szymaniak BM, Facchini LA, Giri VN, Antonarakis ES, Beer TM, Carlo MI, Danila DC, Dhawan M, George D, Graff JN, Gupta S, Heath E, Higano CS, Liu G, Molina AM, Paller CJ, Patnaik A, Petrylak DP, Reichert Z, Rettig MB, Ryan CJ, Taplin ME, Vinson J, Whang YE, Morgans AK, Cheng HH, McKay RR. **Practical Considerations and Challenges for Germline Genetic Testing in Patients With Prostate Cancer: Recommendations From the Germline Genetics Working Group of the PCCTC.** JCO Oncol Pract. 2020;16(12):811-819. doi: 10.1200/OP.20.00431.
10. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. **Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** Ann Oncol. 2020;31(9):1119-1134. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.
11. González Del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, Gonzalez-Billalabeitia E, Lorente D, Maroto JP, Arranz JA. **SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020).** Clin Transl Oncol. 2021 Feb 24. doi: 10.1007/s12094-021-02561-5. Epub ahead of print. PMID: 33625671.
12. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, Piulats JM, Lorente D, Saez MI, Morales-Barrera R, Gonzalez-Billalabeitia E, Cendón Y, García-Carbonero I, Borrega P, Mendez Vidal MJ, Montesa A, Nombela P, Fernández-Parra E, Gonzalez Del Alba A, Villa-Guzmán JC, Ibáñez K, Rodríguez-Vida A, Magraner-Pardo L, Perez-Valderrama B, Vallespín E, Gallardo E, Vazquez S, Pritchard CC, Lapunzina P, Olmos D. **PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.** J Clin Oncol. 2019;37(6):490-503. doi: 10.1200/JCO.18.00358.
13. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, Normanno N, Scarpa A, Robson M, Meric-Bernstam F, Wagle N, Stenzinger A, Bonastre J, Bayle A, Michiels S, Bièche I, Rouleau E, Jezdic S, Douillard JY, Reis-Filho JS, Dienstmann R, André F. **Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group.** Ann Oncol. 2020;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
14. Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA, Rathkopf D, Morris MJ, Danila DC, Slovin SF, Carbone E, Barnett ES, Hullings M, Hechtman JF, Zehir A, Shia J, Jonsson P, Stadler ZK, Srinivasan P, Laudone VP, Reuter V, Wolchok JD, Socci ND, Taylor BS, Berger MF, Kantoff PW, Sawyers CL, Schultz N, Solit DB, Gopalan A, Scher HI. **Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade.** JAMA Oncol. 2019;5(4):471-478. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5801.