

# Recomendaciones de AIOM para la implementación del análisis mutacional *BRCA* en pacientes con cáncer de próstata metastásico

Edición de Febrero 2021

Con la colaboración de:



Società Italiana di Anatomia Patologica  
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana  
della International Academy of Pathology



**Coordinador:**

Ugo De Giorgi, Instituto de hospitalización y atención científica IRCCS  
Instituto de Romaña para el estudio del cáncer IRST Dino Amadori, Meldola

**Secretario científico:**

Antonio Russo, Departamento de cirugía, oncología y estomatología. Universidad de Palermo

**Extensores:**

**AIOM**

Giordano Beretta Hospital Humanitas Gavazzeni, Bérgamo

Vincenza Conteduca Instituto de hospitalización y atención científica IRCCS  
Instituto de Romaña para el estudio del cáncer IRST Dino Amadori, Meldola

Laura Cortesi Hospital universitario de Módena, Módena

Lorena Incorvaia Departamento de biomedicina, neurociencia y diagnóstico avanzado de la universidad de Palermo, Palermo

Sandro Pignata Departamento de Uro-ginecología, IRCCS Instituto Nacional Tumor "Pascale", Napoli

Marcello Tucci Oncología Médica, Hospital "Cardinal Massaia", Asti

**Fundación AIOM**

Stefania Gori Oncología Médica, IRCCS Sagrado corazón Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

**SIAPEC-IAP**

Maurizio Colecchia Anatomía Patológica, Universidad Vida - Salud Hospital San Rafael (HSR), Milano

Matteo Fassan Anatomía Patológica, Departamento de Medicina, Universidad de Padova, Padova

Umberto Malapelle Departamento de Sanidad Pública, Universidad Federico II, Napoles

Caterina Marchiò Departamento de ciencias médicas, Universidad de Turín, Turín; Anatomía Patológica, FPO-IRCCS di Candiolo

**SIBIOC**

Ettore Capoluongo Universidad Federico II e CEINGE, Napoli

**SIF**

Romano Danesi Farmacología Clínica e Farmacogenética, Universidad di Pisa

Marzia Del Re Farmacología Clínica e Farmacogenética, Universidad di Pisa

**SIGU**

Paola Ghiorzo IRCCS Hospital policlínico San Martino e Universidad de Génova, Génova

Maurizio Genuardi Fundación Policlínico Universitario A. Gemelli IRCCS y Universidad Católica Sagrado Corazón de Roma, Roma

Daniela Turchetti IRCCS Policlínico Santa Úrsula y Universidad de Boloña, Boloña

**AURO**

Roberta Gunelli Urología, Hospital Pierantoni, Forlì

**SIU**

Walter Artibani Urología, Policlínico di Abano Terme (Padova)

**SIURO**

Alberto Lapini Urología, Hospital Careggi, Florencia

**UROP**

Giuseppe Ludovico Urología, Hospital Miulli, Acquaviva delle Fonti

**AIRO**

Roberto Pacelli, Radioterapia, Universidad Federico II, Nápoles

**aBRCA**dabra onlus

Ornella Campanella, aBRCAdabra onlus

**Revisor:**

Sergio Bracarda Oncología Médica, Hospital universitario Santa Maria, Terni

Giuseppe Procopio Oncología genitourinaria, IRCCS Instituto Nacional del Tumor, Milano

**Traducción**

Henri Guy Fuentes G Doctor en literatura española, Universidad de Canterbury

**Revisor:**

Jhony Alberto De la Cruz Vargas, Institute of Research, Universidad Ricardo Palma, Lima, Peru.

## Resumen

- 1. Epidemiología del cáncer de próstata en Italia**
- 2. Etiología y factores de riesgo**
- 3. Predominio de las variantes patogénicas de los genes BRCA en el cáncer de próstata**
- 4. Criterios para el envío de pacientes a la consulta del genetista**
- 5. Prueba *BRCA* como prueba predictiva de la eficacia de la terapia antitumoral**
- 6. Prueba *BRCA* para el diagnóstico de la predisposición hereditaria y forma de comportarse con los familiares sanos con variante patogénica *BRCA 1/2***
- 7. Tipos de pruebas BRCA**
- 8. Interpretación de las variantes genéticas BRCA 1 / 2**
- 9. Disponibilidad de la prueba BRCA y utilización de los resultados en la vía asistencial / terapéutica**
- 10. Elementos esenciales del consentimiento informado**
- 11. Bibliografía**

Son cada vez más numerosos los trabajos que demuestran que la presencia de una variante constitucional patológica (VP) en los genes BRCA1 e BRCA2 está asociada a un aumento del riesgo de contraer el cáncer de próstata.

Estas recomendaciones son relativas a la implementación de la prueba BRCA en pacientes con adenocarcinoma de próstata, con una posible aplicación doble:

- a) La identificación en pacientes enfermos de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC), de sujetos idóneos a la terapia antitumoral sistemática con inhibidores de la encima Poli ADP-ribosa Polimerasa (PARP), después de la terapia con un agente hormonal de segunda generación.
- b) La identificación de los pacientes portadores de VP constitucional (geminales) en los genes *BRCA 1/2* – asociados a un alto riesgo de cáncer (de pecho, ovarios, páncreas, próstata) con un propósito de prevención (primaria y/o secundaria) oncológica en el ambiente familiar.

## 1. Epidemiología del cáncer de próstata en Italia

El cáncer de próstata se ha convertido, en muchos países occidentales, en el cáncer más común en la población masculina (1, 2). El aumento constante de la incidencia se debe en gran parte a la difusión cada vez mayor de la concentración sérica de PSA en términos de oportunidad de detección con el consiguiente diagnóstico también de tumores clínicamente no significativos (3).

La incidencia muestra un desnivel Norte-Sur: en comparación con 144,4 casos x 100.000 / año entre los residentes del norte de Italia, las regiones del Centro registran de hecho un -3% (140 / 100.000) y las del Sur incluso un -25%. (109 / 100.000). Estas diferencias, además del diferente uso de PSA, probablemente sean atribuibles a la diferente incidencia de posibles factores de susceptibilidad como la dieta y la menor ingesta de factores protectores como los antioxidantes (2).

Aunque ocupa el primer lugar en términos de diagnóstico, en Italia el cáncer de próstata ocupa solo el tercer lugar como causa de mortalidad por cáncer, afectando, en casi todos los casos, a hombres mayores de 70 años (3). La supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata, sin considerar la mortalidad por otras causas, es actualmente del 91,4% a los 5 años del diagnóstico y está en constante aumento (2).

## 2. Etiología y factores de riesgo

La etiología del cáncer de próstata está representada por una compleja interacción de factores genéticos y ambientales. Para algunos factores de riesgo, incluida la edad, la etnia judía asquenazí, los antecedentes familiares y las alteraciones genéticas, existe una fuerte evidencia, mientras que para otros factores como el tabaquismo, el consumo de productos lácteos y el calcio, la evidencia es bastante débil (4-6).

En cuanto a los antecedentes familiares, se estima que el riesgo se duplica al menos en el caso de que un familiar de primer grado se vea afectado por esta neoplasia con un riesgo que aumenta de 5 a 11 veces si se ven afectados dos o más familiares de primer grado (6).

Solo un pequeño subconjunto de pacientes con cáncer de próstata (menos del 15%) tiene enfermedad hereditaria.

El cáncer de próstata, de hecho, puede estar asociado con el cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC) y el síndrome de Lynch, ambos relacionados con mutaciones de la línea germinal de genes implicados en la reparación del ADN (7,8).

Entre los VP que se encuentran portados por uno de los 16 genes implicados en los déficits de reparación del ADN (DNA Damage Response-DDR) analizados, encontramos los portados por BRCA2 con mayor frecuencia, con un porcentaje progresivamente mayor en función de la etapa y fase de evolución de la enfermedad. Las otras VP relacionadas principalmente con un mayor riesgo de cáncer de próstata incluyen el gen ATM, PALB2 y CHEK2 (7).

## 3. Predominio de las variantes patogénicas de los genes BRCA en el cáncer de próstata

La prevalencia de alteraciones genéticas en los genes de reparación del ADN, incluidos los genes BRCA1 / 2, se ha determinado en los últimos 5 años (9-12). En 2015, Atlas del genoma del Cáncer (TCGA) publicó un análisis molecular de 333 tumores de próstata primarios que muestra una prevalencia de alteraciones del 19% para diferentes genes reparadores del ADN, incluidos BRCA2, BRCA1, ATM, CDK12, FANCD2 o RAD51C (10). Además, un informe del Equipo Internacional para la Lucha contra el Cáncer / Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer de Próstata / Fundación contra el Cáncer de Próstata (SU2C-PCF) identificó alteraciones genómicas que involucran genes DDR en el 23% de las biopsias metastásicas analizadas en pacientes con cáncer de próstata BRCA2 estaba alterado en el 13% de los casos, seguido de TMJ (7.3%), MSH2 (2%) y BRCA1, FANCA, MLH1, RAD51B y RAD51C (todos con una prevalencia de 0.3%) (8). Un amplio estudio posterior de caracterización molecular de la neoplasia de próstata identificó alteraciones en los genes DDR en el 10% y 27% de las muestras de tumores primarios y metastásicos respectivamente (11), en línea con la observación de que las alteraciones genéticas en las reparaciones del ADN están asociadas con una enfermedad más avanzada como la enfermedad metastásica (13).

Sin embargo, cabe destacar que la prevalencia de alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN entre diferentes estudios puede variar según el número de genes analizados, la técnica

utilizada y las características clínico-patológicas de los tumores. El reciente estudio “PROfound” representa el análisis más grande de que disponemos actualmente en relación con los defectos de reparación del ADN en los cánceres de próstata (14). Este ensayo clínico de fase 3 evaluó la eficacia del inhibidor de PARP olaparib en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC), evaluó 2792 biopsias para detectar la presencia de aberraciones en 15 genes involucrados en la reparación del ADN (15) con el hallazgo de estas alteraciones en el 28% de las muestras analizadas, con una frecuencia similar en el tumor primario (27%) y en el tejido metastásico (32%), BRCA2 (8,7%), CDK12 (6,3%), ATM (5,9%), CHEK2 (1,2%) y BRCA1 (1%) fueron los genes alterados con mayor frecuencia. En un estudio multicéntrico retrospectivo que reunió datos sobre variantes de la línea germinal de 692 pacientes con cáncer de próstata metastásico, se encontró que el 11,8% de los pacientes tenían al menos una VP de la línea germinal (9). Una prevalencia ligeramente menor (7,4%) de estas mutaciones se encontraron en el estudio PROREPAIR-B (12), un estudio prospectivo que analizó una población española de 419 pacientes con cáncer de próstata metastásico. A pesar de esta ligera diferencia en la prevalencia de alteraciones genéticas vinculadas a los mecanismos de reparación del ADN, el BRCA2 sigue siendo el gen mutado con mayor frecuencia en ambos estudios (5,3% y 3,3% respectivamente).

La tabla 1 resume la frecuencia de VP en los genes *BRCA1* e *BRCA2*

**Tabla 1. Frecuencia de alteraciones genéticas *BRCA1* y *BRCA2* en cáncer de próstata metastásico**

Alteración genética	Somático*	Germinal**
<i>BRCA2</i>	13%	5.3%
<i>BRCA1</i>	<0.3%	0.9%

Fuentes:

\* Mateo J, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015; 373(18):1697-708.

\*\* Pritchard CC, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(5):443-53.

#### 4. Criterios para el envío de pacientes a la consulta del genetista

La indicación para la realización de la prueba se basa generalmente en antecedentes personales y familiares, y tiene en cuenta los elementos habitualmente utilizados para el reconocimiento de tumores con predisposición hereditaria: número de familiares afectados, tipo de neoplasia, tumores primarios múltiples, edad al diagnóstico, características histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares de los tumores. Estas variables se organizan

en criterios que, de cumplirse, hacen indicada la derivación a consejo genético (tabla 2) y que están en consonancia con los presentes en las guías internacionales.

**Tabla 2. Criterios de acceso al asesoramiento genético oncológico tanto de pacientes como de familiares de riesgo.**

Historial clínico de:
1. Cáncer de mama masculino
2. Mujer con cáncer de mama y cáncer de ovario
3. Mujer con cáncer de mama menores de 36 años
4. Mujer con cáncer de mama triple negativo menores de 60 años
5. Mujer con cáncer de mama bilateral menores de 50 años
6. Mujer con cáncer de ovario no mucinoso o limítrofe a cualquier edad
7. Adenocarcinoma de páncreas metastásico
8. Cáncer de próstata metastásico
Historial clínico de cáncer de mama menores de 50 años Y familiares de primer grado <sup>a,b</sup> para:
- Cáncer de mama menores de 50 años
- Cáncer de ovario limítrofe o no mucinoso a cualquier edad
- Cáncer de mama bilateral
- Cáncer de mama masculino
Historial clínico de cáncer de mama mayores de 50 años y antecedentes familiares de cáncer de mama y de ovario en 2 o más parientes de primer grado <sup>a,b</sup> entre ellos (uno de los cuales en primera instancia con ella <sup>a,b</sup> )
Historial clínico de cáncer de próstata e historial familiar:
- Al menos un pariente de primer grado <sup>a</sup> con cáncer de próstata no Grupo grado 1 <sup>c</sup> de edad menores De 60 años
- Al menos 2 miembros de la familia con cáncer de próstata no Grupo grado 1 <sup>c</sup> de edad menores de 50 años
Historial familiar de cáncer de páncreas:
- Al menos 2 parientes de primer grado <sup>a</sup> con adenocarcinoma de páncreas
- Al menos 3 miembros de la familia con adenocarcinoma de páncreas
En presencia de criterios de acceso a la prueba de síndromes genéticos con mayor riesgo de cáncer de páncreas
Historial familiar de: Variante patogénica conocida en un gen predisponente en un miembro de la familia

<sup>a</sup> Parientes de primer grado = Padres, hermanos/hermanas e hijos.

<sup>b</sup> Familia por parte del padre, considere también a los miembros de la familia de segundo grado (Abuelas, tías)

<sup>c</sup> Grupo de grado 1 según ISUP<sup>16</sup>

## 5. Prueba *BRCA* como prueba predictiva de la eficacia de la terapia antitumoral

La importancia de la prueba *BRCA1 / 2* en pacientes con cáncer de próstata se justifica por las siguientes razones:

1. Se ha demostrado que la VP de los genes *BRCA*, ya sea de naturaleza germinal o somática, representan un biomarcador predictivo de mayor sensibilidad al tratamiento con inhibidores de la enzima Poli (ADP-ribosa) Polimerasa (PARP), que interviene en la reparación del ADN-cáncer de próstata monocatenario dañado en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas. La eficacia de los inhibidores de PARP como opción terapéutica en el cáncer de próstata se consigue mediante un mecanismo de "letalidad sintética" en presencia de una pérdida concomitante de función de los mecanismos de reparación del ADN bicatenario por recombinación homóloga (HR), en la que las proteínas del *BRCA1 / 2* juegan un papel fundamental (13). La pérdida de función de las proteínas *BRCA1 / 2* como consecuencia 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 (15).
2. Estudios clínicos condujeron en octubre de 2020 al registro por parte de la Agencia Reguladora Europea EMA (Agencia Europea de Medicamentos) del inhibidor de PARP olaparib "indicado, como monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y con mutaciones en los genes *BRCA1 / 2* (VP en la línea germinal y / o mutación somática), que han progresado luego de un tratamiento previo que incluía un nuevo agente hormonal" (17). Los pacientes deben tener la confirmación de una VP en los genes de susceptibilidad al cáncer de próstata *BRCA1 / 2* (en la línea germinal o en el tumor) antes de comenzar el tratamiento con olaparib. La evaluación del estado de la mutación *BRCA* debe realizarse en un laboratorio especializado utilizando un método de análisis validado. Sin embargo, cabe destacar que en Italia el medicamento Olaparib aún no está disponible y no se reembolsa para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico "resistente a la castración" (mCRPC). En pacientes con cáncer de próstata avanzado, se ha demostrado que la positividad de la prueba de línea germinal *BRCA2* es un factor pronóstico positivo independiente para la supervivencia en comparación con los casos en los que no se encontraron VP (12, 13, 18, 19).
3. La quimioterapia a base de platino causa daños en la doble hélice del ADN que no se pueden reparar fácilmente cuando hay un deterioro de los mecanismos de reparación de la frecuencia cardíaca, lo que lleva a la activación de sistemas propensos a errores (como la unión final del mecanismo no homólogo) e induce inestabilidad genómica y finalmente muerte celular. Se ha demostrado que esta estrategia terapéutica es eficaz en el tratamiento de tipos particulares de cáncer de mama, como el triple negativo, y los cánceres de ovario con mutaciones patogénicas en *BRCA1* o *BRCA2*. Aunque la quimioterapia a base de platino no es un tratamiento estándar en pacientes con cáncer de próstata, su uso puede considerarse en casos con diferenciación neuroendocrina (20). Varios estudios retrospectivos sugieren que los pacientes con cáncer de próstata con la mutación *BRCA2* podrían beneficiarse de este enfoque terapéutico (21-22). El mayor de estos estudios, que incluyó a 141 hombres con mCRPC tratados con carboplatino y

docetaxel entre 2001 y 2015, informó un beneficio clínico para los pacientes con VP de la línea germinal BRCA2 (22). Seis de los ocho portadores de VP BRCA2 (75%) mostraron una disminución en el PSA  $\geq 50\%$  a las 12 semanas, en comparación con los portadores de VP no BRCA2 (17%) ( $P = 0,001$ ). La disminución del PSA  $\geq 50\%$  se asoció con una supervivencia más prolongada (18,9 meses frente a 9,5 meses).

PROfound (14) es el primer estudio de fase 3 aleatorizado basado en biomarcadores en pacientes con mCRPC. En este estudio, los pacientes mCRPC deficientes en DDR que progresaron a la terapia previa de ARSi se asignaron al azar 2: 1 para recibir 300 mg de olaparib dos veces al día o una terapia ARSi elegida alternativamente. Los pacientes con alteración DDR se estratificaron en dos cohortes: cohorte A con alteraciones BRCA1, BRCA2 y ATM; cohorte B, que incluyó alteraciones en BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D y RAD54L. El criterio de valoración principal fue la SLP Supervivencia Libre de Progresión radiológica (SLPr) en la cohorte A. Se permitió el cruce a olaparib durante la progresión. Se incluyeron un total de 245 y 142 pacientes en las cohortes A y B, respectivamente (el 65,6% había recibido tratamiento con taxanos previamente). El estudio alcanzó su criterio de valoración principal al mostrar un beneficio de SLPr estadísticamente significativo en los pacientes de la cohorte A, con una SLP media de 7,4 meses en hombres tratados con olaparib vs. 3,5 meses en los que recibieron abiraterona o enzalutamida ( $P < 0,001$ ; HR 0,34; IC del 95%: 0,25 a 0,47). En un subanálisis exploratorio que examinó el efecto selectivo de cada mutación individual sobre la Supervivencia Libre de Progresión SLRr, los pacientes con aberraciones BRCA2 parecieron beneficiarse más de la terapia con olaparib. Además, el análisis final de la supervivencia global SG (23) mostró un beneficio claro en pacientes con mutaciones BRCA1, BRCA2 y TMJ (cohorte A), con una media de SG de 19,1 meses en el grupo de olaparib en comparación con 14,7 meses en el grupo de ARSi (HR 0,69,  $P = 0,02$ ), aunque el 66% de los pacientes del brazo de control cambiaron a olaparib en la progresión radiográfica. La media de SG global (cohortes A y B) fue de 17,3 frente a 14,0 meses (HR 0,79) en pacientes tratados con olaparib y con tratamiento hormonal, respectivamente.

Los estudios TRITON2 y GALAHAD. Los resultados preliminares de dos estudios de fase 2 (TRITON2 y GALAHAD) evaluaron la eficacia de otros dos inhibidores de PARP (24, 25). Ambos estudios inscribieron a pacientes con defectos de DDR, aunque las pruebas y los paneles genéticos utilizados para examinar a los pacientes son diferentes. Los pacientes con alteraciones en ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D o RAD54L detectadas en tejido o TMJ, BRCA1 o BRCA2 en plasma, se consideraron aptos para la TRITON2, mientras que el estudio GALAHAD solo inscribió a hombres con cambios tumorales bialélicos en ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, FANCA, HDAC2 o PALB2 detectados en el ADN tumoral circulante. El 44% de los hombres con alteraciones BRCA1 / 2 y enfermedad medible en el estudio TRITON2 obtuvieron respuestas radiográficas, que, en el 60% de los casos, duraron más de 6 meses. El 52% también tuvo una disminución  $\geq 50\%$  en el PSA. En este estudio, no se encontraron diferencias en la respuesta entre pacientes con alteraciones germinales y somáticas de BRCA2. En el estudio GALAHAD, la tasa de respuesta global informada para hombres con cambios bialélicos BRCA1 / 2 fue del 41% con una duración media de 5,5 meses y la tasa de respuesta del PSA fue del 50%.

4. Para los pacientes con cáncer de próstata y positivos para VP de la línea germinal BRCA, deben indicarse programas de vigilancia adecuados para controlar el riesgo de desarrollar segundos tumores asociados con VP BRCA.
5. Las implicaciones relevantes en la prevención del cáncer en los miembros de la familia, especialmente en el caso de un resultado positivo de la prueba de BRCA germinal.

**Con base en esta evidencia, se propone que los hombres con cáncer de próstata metastásico se sometan a la prueba BRCA.**

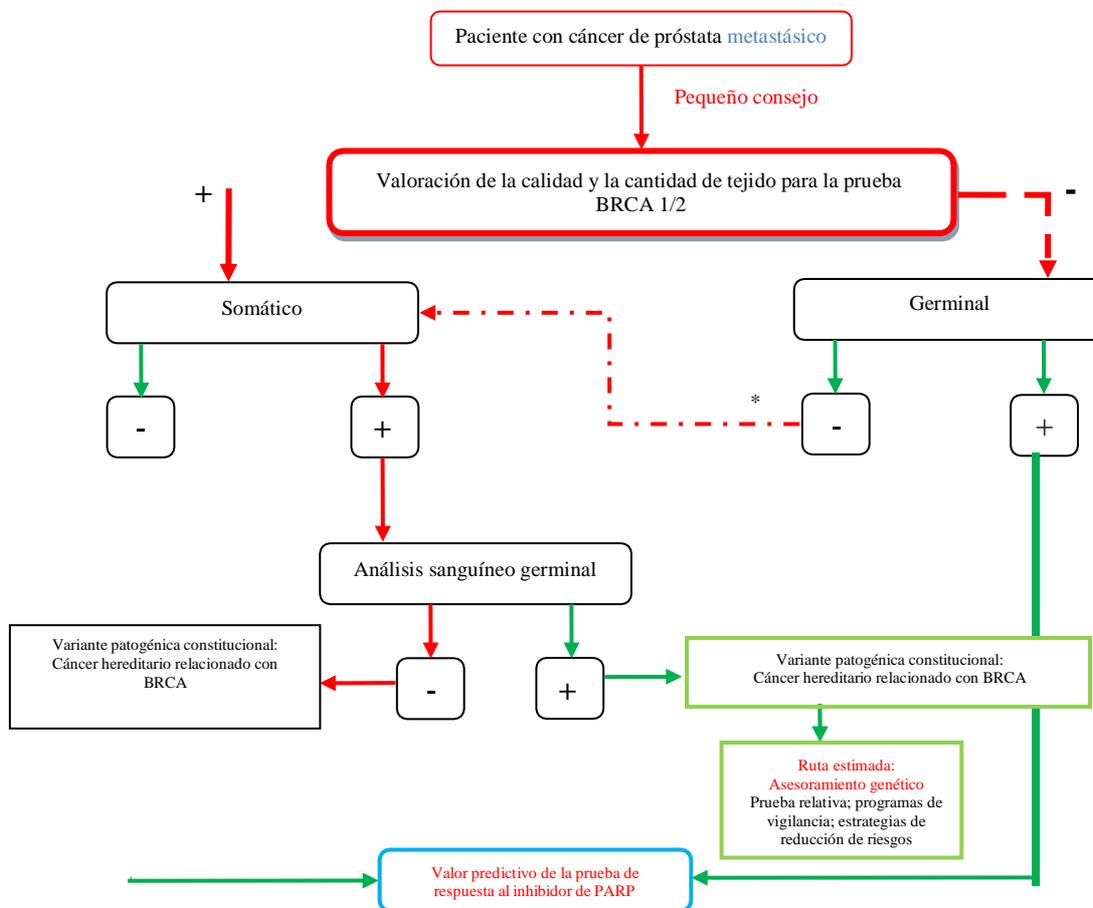
**A la propuesta de ejecución de la prueba BRCA se debe asociar información adecuada sobre todos los aspectos relacionados con los posibles resultados de la prueba, respetando los tiempos de toma de decisiones del paciente.**

## **6. Prueba *BRCA* para el diagnóstico de la predisposición hereditaria**

Como se mencionó anteriormente, el hallazgo de una positividad a la prueba de línea germinal BRCA en hombres con cáncer de próstata avanzado permite que sus colaterales tengan acceso a asesoramiento en oncología genética y pruebas preventivas, destinadas a verificar la presencia o ausencia de VP familiar. En caso de resultado positivo, se pondrán en marcha programas dirigidos al diagnóstico precoz de tumores asociados a síndromes de transmisión hereditario-familiar por defectos de los genes BRCA y la reducción del riesgo de cáncer de mama / ovario. En Estados Unidos, donde la prueba BRCA ha sido universal para todas las pacientes con cáncer de ovario durante algunos años, los epidemiólogos han estimado que las estrategias de reducción de riesgo (médicas o quirúrgicas) implementadas en familiares sanos positivos para la prueba preventiva, podrían llevar a la reducción de un 40% la incidencia de cáncer de ovario en 10 años. Resultado de extraordinaria importancia en un tumor que aún no reconoce métodos de cribado y prevención sencillos y eficaces.

- La prueba BRCA se recomienda para pacientes con cáncer de próstata metastásico.
- La identificación de una variante patogénica en los genes BRCA1-BRCA2 permite planificar una ruta terapéutica adecuada para los pacientes afectados.
- La identificación de una variante patogénica de línea germinal en los genes BRCA1-BRCA2 en un paciente con cáncer de próstata permite emprender una ruta de asesoramiento oncogenético en familiares con el fin de identificar portadores de alto riesgo, a quienes proponer programas focalizados para el diagnóstico precoz de tumores asociados con síndromes de transmisión hereditario-familiar relacionados con BRCA y estrategias dirigidas a la reducción del riesgo
- El manejo de pacientes con cáncer de próstata relacionado con BRCA debe incluir un enfoque biopsicosocial, que tenga en cuenta el impacto del diagnóstico y los tratamientos en el ámbito físico y psicoemocional de cada sujeto

**Figura 1. Diagrama de flujo de las recomendaciones AIOM del análisis mutacional BRCA en pacientes con cáncer de próstata metastásico**



Es preferible buscar primero las variantes patogénicas de BRCA1 / 2 en tejido tumoral, ya que la prueba de BRCA en sangre periférica solo puede resaltar las variantes constitucionales / hereditarias.

La naturaleza de la variante identificada (constitucional o somática) se establecerá contextualmente mediante el análisis de un tejido normal (sangre, otro tejido). En el caso de una variante adquirida por mutación somática, el paciente tendrá acceso a un posible tratamiento con un inhibidor de PARP. En el caso de una variante constitucional, además de la posibilidad de acceder a cualquier tratamiento con un inhibidor de PARP.

El paciente podrá permitir, mediante asesoramiento oncológico-genético, el acceso a la vía preventiva para portadores sanos (a través del lanzamiento de programas de vigilancia clínica - instrumental o la implementación de estrategias de reducción de riesgos). Se recomienda a los hombres mayores de 40 años que porten una mutación de la línea germinal BRCA1 / 2 que se sometan a exámenes de detección de cáncer de próstata basados en PSA y a un examen especializado para establecer un programa de vigilancia (16, 26).

En el caso de que el laboratorio de referencia solo realice la prueba en sangre periférica, para pacientes que tengan una prueba de línea germinal / constitucional negativa, es recomendable enviar el tejido tumoral a otro laboratorio para buscar variantes de BRCA1 / 2 a nivel somático.

## 7. Tipos de pruebas BRCA

Algunos cambios de DDR pueden ocurrir temprano en la evolución de los cánceres de próstata y pueden detectarse en muestras de tejido de biopsia de diagnóstico o prostatectomía. Algunos otros eventos genómicos podrían adquirirse durante la progresión de la enfermedad y, por lo tanto, la biopsia del tumor metastásico es el enfoque ideal para identificar alteraciones moleculares. Sin embargo, se debe enfatizar que las biopsias de lesiones metastásicas pueden ser desafiantes o no factibles y, al mismo tiempo, una sola biopsia puede no revelar heterogeneidad tumoral entre metástasis. Además, los datos del estudio PROfound (14) revelaron que el 30% de las muestras de biopsia pueden no tener la calidad suficiente para la secuenciación de genes (15). Por tanto, el análisis del ADN circulante constituye una alternativa prometedora para estudiar las alteraciones moleculares en la neoplasia prostática avanzada, ya que es capaz de superar la dificultad de obtención de muestras de tejido. Sin embargo, deben realizarse más estudios para poder utilizar el ADN libre circulante en el análisis de las alteraciones del gen BRCA1 / 2 de forma fiable en la práctica clínica.

Actualmente, la prueba BRCA en sangre periférica (“prueba constitucional o de línea germinal”) para la búsqueda de variantes patogénicas constitucionales se lleva a cabo en muchos laboratorios utilizando metodologías ampliamente validadas, en particular secuenciación de próxima generación (NGS). 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 de amplicón múltiple (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.

Para una adecuada ejecución de la prueba BRCA, es necesario que los laboratorios:

- a) tengan un historial probado de validación de la prueba;
- b) participar en reconocidos programas externos de control de calidad.

Sin embargo, existen recomendaciones metodológicas específicas para el desarrollo de un flujo de trabajo de análisis NGS sobre tejido tumoral (ovárico) para la búsqueda de variantes BRCA (27). Además, el uso de estándares ad hoc para cada tipo de proceso analítico también es fundamental para un correcto análisis bioinformático. Por último, pero no menos importante, le recordamos la necesidad de una adecuada conservación de los tejidos de acuerdo con procedimientos preanalíticos que permitan la mejor conservación del ADN.

**El equipo cree que hoy en día se pueden utilizar ambas pruebas BRCA, en tejido tumoral o en sangre, pero que es preferible, en la medida de lo posible, realizar la prueba somática en primera instancia, considerando en todo caso que la prueba, independientemente del tipo de la muestra utilizada (sangre o tejido) requiere que se respeten los estándares de calidad y experiencia en análisis e interpretación.**

Si debido a la falta de material tisular adecuado, el camino se inicia con la prueba en sangre periférica, en caso de resultado no informativo (no se identificó ninguna variante patogénica). Dado que los pacientes están indicados para el tratamiento con un inhibidor de PARP autorizado solo en presencia de una variante patogénica en uno de los dos genes BRCA, es recomendable enviar el tejido tumoral a un laboratorio calificado para la búsqueda de variantes somáticas.

Es preferible realizar la prueba de BRCA en pacientes con cáncer de próstata en tejido tumoral y sangre periférica al mismo tiempo.

- Para la prueba somática, las preparaciones histológicas deben ser reevaluadas por un patólogo que identificará las áreas más representativas de la lesión y con mayor número de células tumorales.
- La prueba de tejidos aún presenta problemas técnicos que la limitan a laboratorios especializados seleccionados. Los laboratorios deben ofrecer una prueba validada y los resultados deben estar disponibles rápidamente.
- En los pacientes que se hayan sometido por primera vez a la prueba de línea germinal con un resultado no informativo (no se identificó una variante patogénica) y que sean candidatos a tratamiento con inhibidores de PARP, se debe proponer la prueba somática

## 8. Interpretación de las variantes genéticas BRCA 1 / 2

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 importancia, también porque puede suceder que el laboratorio identifique una variante no reportada previamente en la literatura científica. Si bien existen numerosas formas de clasificar las variantes constitucionales de BRCA (28), es apropiado adoptar los criterios desarrollados por la Red basada en evidencia para la interpretación de alelos de la línea germinal mutantes (ENIGMA), disponible en el sitio web del consorcio (29), como más específicos y fruto de una amplia colaboración de expertos internacionales. ENIGMA clasifica las variantes en cinco categorías, de acuerdo con las indicaciones de la IARC (30): 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 las terapias 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 de BRCA, indicando en el informe la importancia clínica de la variante genética identificada y enumerando la información esencial

utilizada para la clasificación (31). En este contexto, los laboratorios deben participar en programas externos de control de calidad y redes colaborativas, nacionales e internacionales, orientadas a la recolección sistemática y centralizada de las variantes BRCA observadas, a fin de contribuir a la mejor clasificación de las mismas (32), en lo que respecta a tanto la definición de riesgo hereditario como la predicción de la respuesta a las terapias antitumorales. También es conveniente verificar periódicamente la clasificación de variantes. Cualquier reclasificación debe ser comunicada 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.**

## **9. Disponibilidad de la prueba BRCA y utilización de los resultados en la vía asistencial / terapéutica**

El modelo de asesoramiento genético oncológico óptimo del proceso preventivo prevé una toma total de los aspectos genéticos desde la fase previa a la prueba. Sin embargo, la necesidad de obtener el resultado de la prueba en tiempos adecuados a efectos de la planificación terapéutica también presupone que los especialistas y los grupos multidisciplinares también soliciten la prueba BRCA directamente al laboratorio (mini-counselling). En este contexto, es fundamental identificar métodos organizativos que permitan 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 VP hereditaria, y la correcta evaluación genética de casos en los que se encontró que la prueba BRCA no era informativa (28, 29). 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. Ante la ausencia de estándares reconocidos, se destaca la oportunidad de promover la atención al paciente en centros de referencia que han adquirido una sólida experiencia en el tratamiento y atención de pacientes con cáncer de próstata y someter estas vías a una auditoría programada, con miras a mejorar la calidad de los servicios ofrecidos. Es deseable que todas las regiones realicen la prueba BRCA de forma gratuita para los familiares sanos de los pacientes en los que se ha identificado un BRCA VP y que el programa de prevención propuesto a los pacientes con VP se ofrezca de forma gratuita, posiblemente con la introducción de una exención. 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. se encontró que no era informativo.
- Parecen necesarios los PDTAs en los que las funciones y responsabilidades del equipo oncológico, del laboratorio de pruebas genéticas somáticas y germinales y del equipo de genética clínica oncológica estén claramente indicadas para los pacientes y sus familiares, en las distintas fases de la ruta identificada.

## 10. Elementos esenciales del consentimiento informado

La prueba BRCA con fines pronósticos y predictivos de respuesta a terapias puede ser prescrita por el genetista, oncólogo y urólogo con habilidades oncológicas, quienes también se encargan de informar adecuadamente al paciente sobre los aspectos genéticos relacionados con los resultados. La información a entregar al paciente debe referirse a los potenciales beneficios en términos pronósticos y terapéuticos, junto con la posibilidad de detectar la posible condición de alto riesgo de desarrollar otro tumor para él y sus familiares, para acceder a análisis capaces de conocer la presencia de una predisposición a la aparición de tumores. Los tiempos y métodos para obtener el consentimiento para realizar la prueba genética deben ser respetuosos con los deseos del paciente, con la voluntad de investigar todos los diferentes aspectos antes de tomar 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 los oncólogos y urólogos 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 con problemas particulares.

## 11. Bibliografía

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2020; 70:7-30.
2. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. Brescia: Intermedia Editore; 2020.
3. Auvinen A, Moss SM, Tammela TLJ, et al. Absolute effect of prostate cancer screening: balance of benefits and harms by center within the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(1):243-9.
4. Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 847-53.
5. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012; 30(2): 143-8.
6. Montie JE. Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer. *Urology* 1994; 44(16): 2-8.
7. Eeles R, Goh C, Castro E, et al: The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2014; 11:18-31.
8. Cortesi L, Domati F, Guida A, et al: BRCA mutation rate and characteristics of prostate tumor in breast and ovarian cancer families: analysis of 6,591 Italian pedigrees. *Cancer Biol Med* 2021. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0481
9. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375:443-53.
10. Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell.* 2015; 63:1011-25.
11. Armenia J, Wankowicz SAM, Liu D, et al. The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer. *Nat. Genet.* 2018;50:645-51.
12. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, et al. 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; 37:490-503.
13. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31:1748-57.
14. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383:891.
15. de Bono JS, Fizazi K, Saad F, et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. *Ann. Oncol.* 2019; 30:v325–v355.
16. Prostate cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020.
17. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_it.pdf)
18. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur. Urol.* 2015; 68:186-93.
19. Carter HB, Helfand B, Mamawala M, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 are associated with grade reclassification in men on active surveillance for prostate cancer. *Eur. Urol.* 2019; 75:743-9.

20. Conteduca V, Oromendia C, Eng KW, Bareja R, Sigouros M, Molina A, et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer* 2019; 121:7-18.
21. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, Nelson PS, Montgomery B. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2016; 69:992-5.
22. Pomerantz MM, Spisak S, Jia L, et al. The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer* 2017; 123:3532-9.
23. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2345-2357.
24. Smith MR, Sandhu SK, Kelly WK, et al. LBA50Pre-specified interim analysis of GALAHAD: a phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). *Ann. Oncol.* 2019; 30:v851–v934.
25. Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Non-BRCA DNA damage repair gene alterations and response to the PARP inhibitor rucaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer: analysis from the phase 2 TRITON2 study. *Clin Cancer Res.* 2020; 26:2487-96.
26. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(9):1119-34.
27. Capoluongo E, Ellison G, López-Guerrero JA, et al. Guidance Statement On BRCA1/2 Tumor Testing in Ovarian Cancer Patients *Semin. Oncol.* 2017; 44: 187-197.
28. 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
29. ENIGMA. <https://enigmaconsortium.org/>
30. 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
31. Claustres M, Kožich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetics). *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 160-70
32. Wallis Y, Payne S, McAnulty C et al. Practice guidelines for the evaluation of pathogenicity and the reporting of sequence variants in clinical molecular genetics ACGS/VGKL. [www.acgs.uk.com/media/774853/evaluation\\_and\\_reporting\\_of\\_sequence\\_variants\\_bpgs\\_june\\_2013\\_-\\_finalpdf.pdf](http://www.acgs.uk.com/media/774853/evaluation_and_reporting_of_sequence_variants_bpgs_june_2013_-_finalpdf.pdf)