

Máster Universitario de Iniciación a la Investigación en Medicina

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

# ASESORAMIENTO GENÉTICO EN LÍNEA GERMINAL EN CÁNCER DE PRÓSTATA. IMPLANTACIÓN DE PROTOCOLO EN SECTOR DE SALUD ZARAGOZA II Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.



Alumno: David Corbatón Gomollón

Director: Dr. Ángel Borque Fernando

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor sólido más frecuentemente diagnosticado en países desarrollados en el varón adulto y su tercera causa de muerte oncológica. Tiene un impacto epidemiológico muy próximo a cáncer de colon y mama, tumores en los que el asesoramiento genético ya está implantado en la práctica clínica. Presentamos nuestra experiencia en la puesta en marcha del Asesoramiento genético en línea germinal en cáncer de próstata en HUMS.

### **OBJETIVO**

Análisis descriptivo de pacientes y resultados obtenidos tras dos años y medio de activación del Protocolo de Asesoramiento Genético en Cáncer de próstata en línea germinal.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo. Diferenciamos dos grupos a estudio: pacientes afectos de CaP candidatos a estudio germinal y familiares sanos de pacientes afectos de CaP u otros tumores en los que quepa esperar un mayor riesgo de padecer CaP. A todos los sujetos a estudio se les toma una muestra sanguínea para realizar análisis en línea germinal de un Panel Genético de 29 genes.

### **RESULTADOS**

En el plazo de dos años y medio se han estudiado 207 sujetos a los que se les ha realizado Panel Genético, 185 pacientes y 22 familiares sanos. La edad media de los pacientes ha sido de 69,30 años y en los familiares de 52,85. De los 185 pacientes un 35,68% eran pacientes metastásicos y un 59,46% tenían antecedentes familiares oncológicos. De los 185 pacientes hemos encontrado variantes patogénicas en 13 (7%). Este porcentaje aumenta hasta el 8,18% en pacientes con antecedentes familiares de cáncer y hasta un 15,15% en los pacientes metastásicos. Los genes afectados con mayor frecuencia han sido BRCA2, MUTYH y CHEK2. La mediana de tiempo desde la extracción de la muestra hasta la obtención del informe definitivo ha sido de 57 días.

### **DISCUSIÓN**

Existen hasta la fecha pocos estudios descriptivos que analicen la prevalencia de mutaciones en línea germinal en pacientes con CaP, ninguno en nuestro entorno. Los factores de riesgo más importantes para la presencia de mutaciones patogénicas en línea germinal son la presencia de metástasis y tener historia familiar de cáncer, siendo el CaPróstata y el CaMama los más frecuentes.

### **CONCLUSIONES**

Los resultados iniciales han sido satisfactorios en la incidencia de hallazgos esperada -muy similares a los obtenidos en los escasos estudios publicados recientemente- y en los tiempos de realización de estudio, lo cual nos anima a incentivar este proceso todavía en expansión. Nuestro protocolo ha demostrado ser factible, implementable, reproducible y funcional.

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

Prostate cancer (PC) is the most frequently diagnosed solid tumor in developed countries in adult men and its third leading cause of cancer death. It has an epidemiological impact very close to colon and breast cancer, tumors in which genetic counseling is already implemented in clinical practice. We present our experience in the implementation of germline genetic counseling in prostate cancer at HUMS.

### **OBJECTIVE**

Descriptive analysis of patients and results outcomed after two and a half years of setting up the Genetic Counseling Protocol in germline prostate cancer.

### **MATERIAL AND METHODS**

Observational, retrospective, descriptive study. We differentiate two study groups: patients affected by PC candidates for germinal study and healthy relatives of patients affected by PC or other tumors in which an increased risk of PC can be expected. All study subjects are taken a blood sample for germline analysis of a Genetic Panel of 29 genes.

### **RESULTS**

In the period of two and a half years we studied 207 subjects who had undergone a Genetic Panel, 185 patients and 22 healthy relatives. The mean age of patients was 69.30 years and in family members 52.85. Of the 185 patients, 35.68% were metastatic patients and 59.46% had an oncological family history. Of the 186 patients we have found pathogenic variants in 13 (7%). This percentage increases to 8.18% in patients with a family history of cancer and up to 15.15% in metastatic patients. The most frequently affected genes have been BRCA2, MUTYH and CHEK2. The median time from sample extraction to obtaining the final report was 57 days.

### **DISCUSSION**

There are few descriptive studies to date that analyze the prevalence of germline mutations in patients with PC. The most important risk factors for the presence of pathogens in the germ line are the presence of metastasis and having a family history of cancer, with PC and breast cancer being the most frequent. On the other hand, the Gleason grade is a predictor of pathogenic mutations without clear evidence. The results present in international studies coincide with those obtained in our study.

### **CONCLUSIONS**

The results have been satisfactory in the expected incidence of outcomes - very similar to those obtained in the few studies published recently - and in the study time, which encourages us to incentivate this still expanding process protocol. Our protocol has proven to be feasible, implementable, reproducible and functional.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor sólido más frecuentemente diagnosticado en países desarrollados en el varón adulto y su tercera causa de muerte oncológica tras el cáncer de pulmón y el colorrectal. En España en 2020 se produjeron 33.341 nuevos diagnósticos y 6.112 fallecimientos por CaP<sup>[1]</sup>. Sus factores de riesgo reconocidos son edad, grupo étnico africano, y antecedentes familiares<sup>[2]</sup>.

Sabemos que el Cáncer es una enfermedad genética. El estudio genético de las células malignas de una pieza tumoral (conocido como estudio somático) nos va a dar como resultado alteraciones en su ADN. Lo interesante es que en algunos pacientes estas mutaciones van a estar presentes ya desde el momento de la fecundación, puesto que proceden de mutaciones en los gametos de uno o ambos de sus progenitores. Son las que denominamos mutaciones hereditarias o mutaciones presentes en línea germinal. En estos casos las mutaciones estarán presentes en todas las células del organismo, no sólo en la pieza tumoral. Es por eso que el estudio de la presencia de posibles alteraciones hereditarias (conocido como estudio en línea germinal) se realiza en células de fácil obtención para el investigador: habitualmente células nucleadas del torrente sanguíneo, linfocitos.

Estudios recientes han demostrado que entorno al 10-12% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico portan mutaciones hereditarias en genes asociados a síndromes de predisposición al cáncer, como el Síndrome de Lynch (SL) o al cáncer de mama/ovario hereditario (CMOH)<sup>[3]</sup>.

Esta inquietud por el riesgo genético del CaP justificó en 2017 la primera edición del Philadelphia Prostate Cancer Consensus<sup>[3]</sup> y su actualización en 2019<sup>[4]</sup>. En ambos consensos grupos de expertos Oncólogos y Urólogos intentaron determinar la población con riesgo de ser portadora de mutaciones en línea germinal, es decir, candidata a asesoramiento genético vinculado a CaP. Diversas guías de práctica clínica recomiendan realizar estudios genéticos en determinados casos de CaP y/o cribado temprano de la enfermedad en sujetos sanos con riesgo genético de padecerlo<sup>[5],[6]</sup>. Sin embargo, estos documentos presentan todavía alguna heterogeneidad entre sí y dificultades para su necesaria implementación en la práctica. Las European Association of Urology (EAU) guidelines, una de las fuentes de información y de guías clínicas más empleadas en la práctica clínica diaria en Urología establece con un grado de recomendación débil considerar el estudio en línea germinal en paciente con CaP metastásico o con una importante historia de agregación familiar<sup>[7]</sup>.

Con todo lo expresado anteriormente podemos concluir que el asesoramiento genético en línea germinal en CaP es, a día de hoy, un campo de reciente interés científico y con un nicho de investigación muy importante.

Con el propósito de evaluar la factibilidad real y ofrecer un proceso asistencial implementable para el estudio genético vinculado a CaP, el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS) creó un grupo de trabajo interdisciplinar en 2017 para el Asesoramiento Genético en Cáncer de Próstata (ASGECAP). El grupo evaluó la literatura científica existente entre 2016 y 2018 con el fin de diseñar un Protocolo de asesoramiento genético en cáncer de

## Asesoramiento genético en cáncer de próstata.

próstata, centrado en responder 3 preguntas concretas: ¿a quién iniciar estudio genético en línea germinal asociado a CaP?, ¿qué panel de genes investigar? y ¿qué recomendar ante los resultados obtenidos?

En la elaboración del protocolo asistencial se han tomado como referencia las publicaciones más relevantes: los Philadelphia consensus <sup>[1],[3]</sup> y también guías National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de cáncer colorrectal <sup>[8]</sup>, cáncer de mama/ovario <sup>[9]</sup>, cáncer de próstata <sup>[10]</sup> y asesoramiento genético: guías European Society for Medical Oncology <sup>[11]</sup>, European Association of Urology/European & Oncology/International Society of Geriatric Oncology <sup>[12]</sup> y American Association of Urology/ American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology<sup>[13]</sup>.

### **Pregunta 1: ¿A quién iniciar un estudio de asesoramiento genético en línea germinal en CaP?**

Es trascendental escoger con acierto al candidato a estudio, 'probando'. En base a la bibliografía revisada (con especial atención a los Philadelphia consensus) el protocolo ASGECAP-HUMS diferencia 2 entornos: **Pacientes afectados de CaP** con alto riesgo de portar mutaciones identificables y/o que puedan beneficiarse de un asesoramiento genético que guíe su manejo y **Familiares sanos de varones afectados de CaP u otros tumores** en los que quepa esperar un mayor riesgo de CaP.

#### Pacientes afectados con CaP:

- Varones diagnosticados de CaP a los 55 años o antes.
- Varones diagnosticados de CaP Grado Gleason (GG)  $\geq 4$ .
- Varones diagnosticados de CaP con panel genético positivo en pieza tumoral (test somático).
- Varones diagnosticados de CaP con histología ductal o intraductal.
- Varones afectados de CaP metastásico.
- Varones diagnosticados de CaP con familiares con cáncer de mama, ovario, próstata o colorrectal:
  - CaP a cualquier edad con al menos un familiar con cáncer de ovario a cualquier edad o cáncer de mama antes de los 50 años.
  - CaP con 2 familiares con cáncer de mama, cáncer de páncreas o CaP diagnosticados a cualquier edad.
- Varones diagnosticados de CaP candidatos a VA.

#### Familiares sanos de pacientes afectados de CaP u otros tumores:

- Familiares de primer grado (hijos, hermanos) de un varón diagnosticado de CaP a los 55 años o antes.
- Familiares de primer grado de un varón fallecido por CaP a los 60 años o antes.
- Familiares de segundo grado con 2 o más varones diagnosticados de CaP, y al menos uno de ellos a los 55 años o antes.
- Familiares de primer grado de un paciente con un diagnóstico de CMOH o SL.

### **Pregunta 2: ¿Qué Panel Genético investigar?**

Las mutaciones germinales vinculadas al CaP más investigadas afectan a 6 genes reparadores del daño del DNA (DDR; DNA damage response), 4 de ellos implicados en la recombinación homóloga (HR, homologous recombination) y 2 genes de la reparación por apareamiento erróneo (MMR, mismatch repair) vinculados al SL: BRCA1, BRCA2, PALB2 y ATM (HR) y MSH2 y MSH6 (MMR). Los principales síndromes hereditarios de cáncer, CMOH y SL, implican estos genes y se asocian a mayor riesgo de CaP, especialmente a más precocidad, agresividad y letalidad en el caso de BRCA2. A ambos síndromes hereditarios de cáncer hay que sumar un síndrome específico de CaP, el síndrome de CaPH ligado a HOXB13. Las guías NCCN recomiendan paneles genéticos que incluyan los siguientes genes HR (BRCA2, BRCA1, ATM, CHEK2, y PALB2) y los MMR asociados al SL (MLH1, MSH2, MSH6, y PMS2), al margen de otros como HOXB13<sup>[10]</sup>.

Los Philadelphia consensus presentaron paneles comercializados por tres laboratorios para CaP con los 6 genes reparadores de DNA arriba citados a los que se añaden otros asociados menos frecuentemente al CaP<sup>[3]</sup>. Pilarski revisa 6 laboratorios norteamericanos y todos ellos incluyen BRCA1/2, CHEK2, NBN y TP53. Cinco añaden ATM, los genes del SL y HOXB13. En cuatro se añade PALB2 y RAD51D. En tres BRIP1 y RAD51C. Y un laboratorio ofrece ATR, FANCA y GEN1. La última actualización del Philadelphia consensus de 2019 sobre 10 laboratorios objetiva que incluyen diferentes combinaciones de los anteriores con la única adición de EPCAM <sup>[4]</sup>. El Grupo ASGECAP-HUMS consensuó incluir dichos genes y además otros recogidos en grandes series a estudio o revisiones de las mutaciones en línea germinal y CaP. Con ello se construyó el panel multigen compuesto por **29 genes: APC, ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FAM175A, FANCA, FANCM, GEN1, HOXB13, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 y TP53.**

### **Pregunta 3: ¿Qué recomendar según los resultados obtenidos?**

Los paneles genéticos realizados pueden arrojar 2 posibles resultados:

- a) **No informativo**, donde no se ha encontrado ninguna mutación de riesgo, o las halladas son catalogadas como **Benignas** o Probablemente benignas en las bases de datos disponibles, o bien existe una mutación clasificada como variante de significado incierto (**variant of uncertain significance, VUS**) a la que hoy en día no se le asigna riesgo.
  
- b) **Patológico, o Probablemente patológico**, donde se ha identificado una mutación Patogénica o Probablemente patogénica.

Para consultar el significado clínico de una determinada variante el repositorio más utilizado y desde el que mantener el seguimiento de las mismas ante posibles variaciones en su interpretación posiblemente es ClinVar <sup>[14]</sup>.

Las variantes no patogénicas (VUS), en tanto que son variantes de la normalidad poblacional, pero sin una clara asociación a cáncer, deben ser

## Asesoramiento genético en cáncer de próstata.

interpretadas con claridad y tranquilizados sus portadores. Tampoco deben ser investigadas en familiares promoviendo estudios en cascada de las mismas [6].

Las variantes patogénicas se describen en un 16-17% de los estudios genéticos en línea germinal en CaP en nuestros días [15], mientras que los hallazgos VUS pueden llegar a un 35-37% [15],[16].

La frecuencia relativamente alta de mutaciones germinales en pacientes con cáncer de próstata, particularmente en los estadios avanzados y el beneficio para los familiares sanos de identificar la presencia de una mutación germinal lo antes posible, es lo que ha llevado a recomendar el cribado germinal en cáncer de próstata. Sin embargo, las implicaciones clínicas de la mayoría de estas alteraciones no están claras más allá del valor predictivo de algunas de ellas en el tratamiento con inhibidores de PARP [17]. El efecto de las mutaciones germinales en BRCA2 es el mejor caracterizado, posiblemente por ser las más frecuentes. Estas alteraciones se asocian a tumores de alto grado que con frecuencia presentan afectación ganglionar y metastásica al diagnóstico [3],[4]. Una mutación BRCA2 aumenta hasta 8 veces el riesgo de CaP, siendo de comportamiento más agresivo y de aparición precoz. Además, estos tumores parecen responder peor a los tratamientos disponibles tanto para la enfermedad localizada como para la enfermedad avanzada siendo la supervivencia de estos pacientes muy inferior a la de los no portadores

Con toda la bibliografía analizada, el grupo de Trabajo ASGECAP-HUMS implantó en 2019 un Protocolo de Asesoramiento Genético en Cáncer de próstata en línea germinal en el hospital Miguel Servet [18]. Desde el 1 de febrero de 2019 se han incluido más de 200 sujetos susceptibles de portar variante patogénica en línea germinal en alguno de los genes del panel anteriormente citados a los que se les ha realizado el panel genético en línea germinal. Este trabajo pretende analizar los resultados obtenidos desde la implementación del protocolo hasta finales de 2021.

## OBJETIVO

- Análisis de pacientes y resultados obtenidos tras dos años y medio de activación del Protocolo de Asesoramiento Genético en Cáncer de próstata en línea germinal en el hospital Miguel Servet (del 1 de febrero de 2019 a 15 septiembre de 2021)

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de todos los sujetos a los que se les ha realizado un estudio genético en línea germinal vinculada a Cáncer de próstata en el HUMS desde el 1 de febrero de 2019 hasta el 15 septiembre de 2021.

Se han reclutado a todos los pacientes que han acudido a la consulta de Asesoramiento Genético en Cáncer de próstata en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza y que cumplen criterios de inclusión para realizar Panel Genético.

Asesoramiento genético en línea germinal en cáncer de próstata.

**Criterios de inclusión:** Diferenciamos dos grupos a estudio: pacientes afectos de CaP y familiares sanos con riesgo de padecer CaP:

Pacientes afectos con CaP:

- Varones diagnosticados de CaP a los 55 años o antes.
- Varones diagnosticados de CaP GG  $\geq 4$ .
- Varones diagnosticados de CaP con panel genético positivo en pieza tumoral (test somático).
- Varones diagnosticados de CaP con histología ductal o intraductal.
- Varones afectos de CaP metastásico.
- Varones diagnosticados de CaP con familiares con cáncer de mama, ovario, próstata o colorrectal:
- CaP a cualquier edad con al menos un familiar con cáncer de ovario a cualquier edad o cáncer de mama antes de los 50 años.
- CaP con 2 familiares con cáncer de mama, cáncer de páncreas o CaP diagnosticados a cualquier edad.
- Varones diagnosticados de CaP candidatos a VA.

Familiares sanos de pacientes afectos de CaP u otros tumores:

- Familiares de primer grado (hijos, hermanos) de un varón diagnosticado de CaP a los 55 años o antes.
- Familiares de primer grado de un varón fallecido por CaP a los 60 años o antes.
- Familiares de segundo grado con 2 o más varones diagnosticados de CaP, y al menos uno de ellos a los 55 años o antes.
- Familiares de primer grado de un paciente con un diagnóstico de CMOH o SL.

Criterios de exclusión: todos aquellos que acudieron a consulta de Asesoramiento genético y no se les realizó Panel Genético por no cumplir ningún criterio de inclusión

Hemos solicitado evaluación al CEICA y realizada toda la documentación pertinente. El informe evaluador está todavía pendiente de aprobación.

La inclusión de sujetos a estudio se ha realizado en la propia consulta de Asesoramiento Genético. Esta consulta tiene lugar en consultas externas de Urología del HUMS con una periodicidad de una consulta mensual. Actualmente, a fecha de diciembre de 2021, la consulta sigue en activo y el protocolo asistencial sigue incluyendo pacientes, sin embargo, para la realización de este Trabajo Fin de Máster se han analizado todos los sujetos a estudio incluidos hasta fecha de 15 septiembre de 2021.

Todos los sujetos candidatos a estudio deberán ser debidamente informados de la trascendencia y objetivos del estudio en línea germinal y firmar el Consentimiento Informado.

Una vez realizada la evaluación clínica en consulta, se comprueba que cumple alguno de los criterios de inclusión para estudio, se realiza el árbol genealógico, y firma el Consentimiento Informado, el paciente acudirá al

## Asesoramiento genético en cáncer de próstata.

Laboratorio de extracción de muestras del HUMS. Se procede a tomar una muestra de sangre que se enviará al Servicio de Bioquímica, Sección de Genética. Desde el laboratorio de Genética se obtendrá una muestra de ADN de linfocito y se realizará el Panel Genético en busca de posibles alteraciones en la secuencia de ADN en cualquiera de los genes investigados. El Panel Genético implantado está formado por el conjunto de genes consensuados en nuestro Protocolo: APC, ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FAM175A, FANCA, FANCM, GEN1, HOXB13, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, y TP53.

En la recogida de Datos para su posterior análisis, los datos de los sujetos a estudio han sido incluidos en una Base de Datos formato Microsoft Access. Se han recogido los datos de identificación pseudonimizada, datos clínicos, así como el resultado del correspondiente Panel Genético.

Las Variables analizadas en la Base de Datos han sido las siguientes:

1. ID (identificador de paciente a estudio)
2. Fecha de Nacimiento
3. Fecha de Primera consulta
4. Tipo de sujeto a estudio (variable cualitativa con 3 opciones: paciente, familiar o portador conocido)
5. Diagnóstico de CaP con <55 años (variable cualitativa dicotómica Si/No)
6. Diagnóstico de CaP Grado Grupo  $\geq 4$  (variable cualitativa dicotómica Si/No)
7. Afecto de CaP con histología ductal o intraductal (variable cualitativa dicotómica Si/No)
8. Afecto de Cáncer de próstata metastásico refractario a castración (CPRC) (variable cualitativa dicotómica Si/No)
9. Afecto de Cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHS) (variable cualitativa dicotómica Si/No)
10. Afecto de CaP+Un familiar con CMOH (variable cualitativa dicotómica Si/No)
11. Afecto de CaP+Un familiar con SL (variable cualitativa dicotómica Si/No)
12. Afecto de CaP con dos familiares con CaMama, CaPancreas o CaP diagnosticados a cualquier edad (variable cualitativa dicotómica Si/No)
13. Afecto de CaP a cualquier edad con al menos un familiar con CaOvario a cualquier edad o CaMama antes de los 50 años (variable cualitativa dicotómica Si/No)
14. Afecto de CaP candidato a VA (variable cualitativa dicotómica Si/No)
15. Familiar de primer grado (hijos, hermanos) de un varón diagnosticado de CaP a los 55 años o antes (variable cualitativa dicotómica Si/No).
16. Familiar de primer grado de un varón fallecido por CaP a los 60 años o antes (variable cualitativa dicotómica Si/No).
17. Familiares de segundo grado de 2 o más varones diagnosticados de CaP, y al menos uno de ellos a los 55 años o antes (variable cualitativa dicotómica Si/No).
18. Familiares de primer grado con un diagnóstico de CMOH o SL (variable cualitativa dicotómica Si/No).
19. Fecha de extracción de muestra

Asesoramiento genético en línea germinal en cáncer de próstata.

20. Fecha de informe disponible

21. Resultado del Panel: (variable cualitativa con tres opciones: No informativo, Variante de Significado incierto, Patogénico/Probablemente patogénico)

22. Resultado concreto: variable cualitativa donde se especifica en qué gen/genes están presentes las alteraciones encontradas

Todos los datos han sido incluidos en una Base de Datos Microsoft Access protegida con contraseña. La recogida de datos de los sujetos a estudio y su inclusión en la Base de Datos han sido llevadas a cabo por el autor de este TFM (David Corbatón), el Director del TFM y coordinador del grupo de Trabajo ASGECAP-HUMS (Dr. Ángel Borque) y dos urólogas más del HUMS y pertenecientes también al grupo de Trabajo (Raquel Espílez y Elena Sánchez).

Para el análisis de los datos se han exportado de la Base de Datos a los programas SPSS (para el análisis de frecuencias descriptivas y creación de gráficos) y también al programa Excel (para creación de gráficos). El análisis de los datos obtenidos y la redacción de en este TFM han sido realizados enteramente por el autor de este TFM.

Se ha analizado los datos de los sujetos a estudio: edad al momento de consulta, tipo de sujeto a estudio y sus características. Se ha analizado los resultados del Panel genético (no informativo, patogénico o VUS) de cada uno de los sujetos a estudio. En el caso de los Paneles con resultado Patogénico también se ha reflejado qué genes portaban la mutación patogénica. Los descriptivos empleados en el análisis de edad han sido media, mediana, p25, p75, desviación estándar, mínimo y máximo por tratarse de una variable cuantitativa. Del resto de variables se han analizado sus frecuencias absolutas y relativas, por tratarse de variables cualitativas.

También se ha realizado un análisis estadístico de la asociación entre los criterios de indicación de estudio y los hallazgos, mediante análisis univariante con Chi2 y análisis multivariante con regresión logística binaria. Este contraste de hipótesis no lo hemos hecho con los hallazgos del panel (Patológico/VUS/Benigno) sino con el resultado del informe (Patológico/No informativo). Esto se debe a la implicación clínica del resultado: las VUS y los resultados Benignos son resultados de panel “no informativos” pues no se han encontrado mutaciones de riesgo y no van a modificar el manejo/seguimiento del sujeto a estudio independientemente de si son Benignas o VUS.

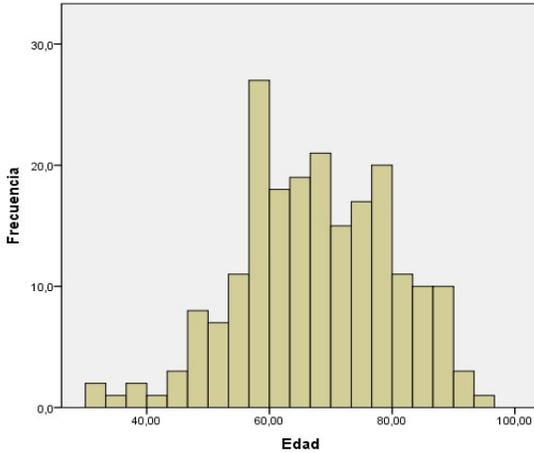
También se ha realizado un análisis del tiempo (en días) hasta la obtención del informe del Panel, resultado de la diferencia entre la fecha de extracción de la muestra y fecha del informe disponible, en un análisis de gestión asistencial.

## **RESULTADOS**

Desde el desde el 1 de febrero de 2019 hasta el 15 septiembre de 2021 se han estudiado 207 sujetos a los que se les ha realizado panel genético de CaP en línea germinal. 185 eran pacientes afectos de CaP que cumplían 1 o más criterios de inclusión, mientras que 22 eran familiares sanos de pacientes afectos de CaP u otros tumores que cumplían 1 o más criterios de inclusión.

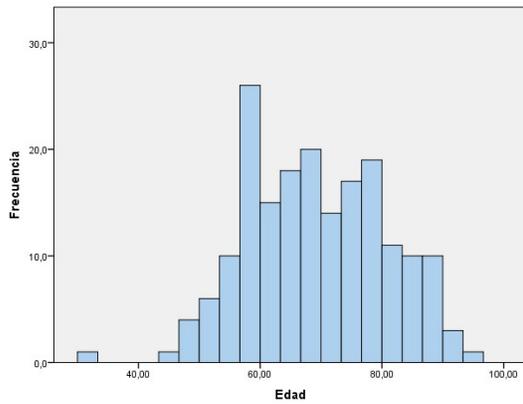
Asesoramiento genético en cáncer de próstata.

La edad media de todos los sujetos a estudio en nuestra consulta (207) es de 67,55 años, la mediana de 68,55 edad mínima de 30,95 años y máximo de 93,93.



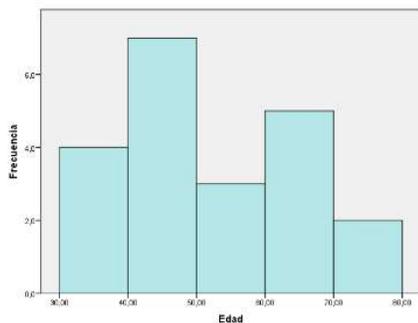
Edad (años)	Válidos	207
	Perdidos	0
	Media	67,55
	Mediana	68,55
	P25	58,72
	P75	77,42
	Desviación estándar	12,58
	Mínimo	30,95
Máximo	93,93	

Analizando por separado, en los sujetos a estudio afectados de CaP (185) la edad media es de 69,30 años, la mediana de 69,18, edad mínima de 31,05 años y máxima de 93,93.



Edad (años)	Válidos	185
	Perdidos	0
	Media	69,30
	Mediana	69,18
	P25	59,86
	P75	77,96
	Desviación estándar	11,47
	Mínimo	31,05
Máximo	93,93	

En los familiares sanos a estudio (22) la edad media es de 52,85 años, mediana de 50,66 edad mínima de 30,95 y máxima de 77,20



Edad (años)	Válidos	22
	Perdidos	0
	Media	52,85
	Mediana	50,66
	P25	43,33
	P75	60,87
	Desviación estándar	12,13
	Mínimo	30,95
Máximo	77,20	

Asesoramiento genético en línea germinal en cáncer de próstata.

### **Características de los sujetos a estudio**

De los 185 pacientes afectados de CaP:

37 (20,00%) pacientes tenían 55 años o menos

61 (32,97%) pacientes tenían CaP GG  $\geq$ 4

9 (4,86%) pacientes tenían de CaP con histología ductal o intraductal

66 (35,68%) pacientes eran metastásicos (de los cuales 27 son hormonosensibles y 41 refractarios a castración)

34 (35,68%) pacientes eran candidatos a VA

110 (59,46%) pacientes tenían además familiares con CaP u otros cánceres, de los cuales:

48 (25,95%) afecto de CaP más un familiar con CaPH

16 (8,65%) afectados de CaP más un familiar con CMOH

2 (1,08%) afectados de CaP más un familiar con SL

62 (33,51%) afectados de CaP con dos familiares con CaMama, CaPancreas o CaP diagnosticados a cualquier edad

21 (11,35%) afectados de CaP a cualquier edad con al menos un familiar con CaOvario a cualquier edad o CaMama antes de los 50 años

Del grupo de familiares sanos de pacientes afectados de CaP u otros tumores en los que quepa esperar un mayor riesgo de CaP (n=22):

14 eran familiares de primer grado de paciente con un diagnóstico de CMOH o SL

2 era familiar de primer grado (hijos, hermanos) de un varón diagnosticado de CaP a los 55 años o antes

8 era familiar de segundo grado de 2 o más varones diagnosticados de CaP, y al menos uno de ellos a los 55 años o antes

1 era familiar de primer grado de un varón fallecido por CaP a los 60 años o antes

El conjunto de sujetos a estudio -pacientes y familiares-, con sus correspondientes criterios de inclusión y los hallazgos obtenidos están recogidos en la gráfica del anexo 1

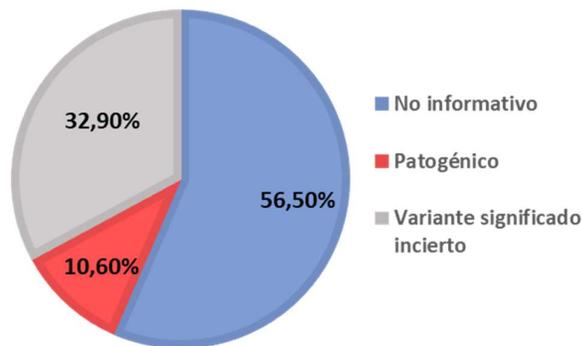
### **Resultado del análisis (panel) genético**

Del total de 207 paneles realizados 117 han sido No informativos por no haber encontrado ninguna mutación de riesgo en el panel de 29 genes estudiado, o las halladas son catalogadas como Benignas o Probablemente benignas en las bases de datos disponibles; 22 paneles han tenido como resultado Patogénico sujetos al haber identificado una mutación Patogénica a la que se asigna mayor riesgo de CaP; y 68 paneles han tenido como resultado variante de significado incierto (VUS) al haber encontrado una mutación a la que hoy en día no se le asigna riesgo.

Asesoramiento genético en cáncer de próstata.

Resultado del Panel. Total de sujetos			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No Informativo	117	56,5
	Patogénico/ Prob. patogénico	22	10,6
	Variante de Significado Incierto (VUS)	68	32,9
	Total	207	100,0

TOTAL DE SUJETOS A ESTUDIO



Si analizamos por separado ambos grupos, en el grupo de pacientes (n=185) 107 (57,80%) han tenido como resultado del panel No informativo; 13 (7%) Patogénicos; y 65 (35,1%) Variante de significado incierto. En el grupo de familiares (n=22) 10 han sido No informativo; 9 Patogénico; y 3 Variante de significado incierto.

Resultado del Panel por grupos				
Tipo de Sujeto a estudio		Frecuencia	Porcentaje	
Paciente	Válido	No Informativo	107	57,80
		Patogénico/ Prob. patogénico	13	7,0
		Variante de Significado Incierto (VUS)	65	35,10
		Total	185	100,0
Familiar	Válido	No Informativo	10	45,50
		Patogénico/ Prob. patogénico	9	40,90
		Variante de Significado Incierto (VUS)	3	13,60
		Total	22	100,0

## Asesoramiento genético en línea germinal en cáncer de próstata.



Con respecto al grupo de Pacientes afectados de CaP si analizamos el resultado del panel por tipo de paciente a estudio los resultados son los siguientes:

	CaP metastásico		CPHSm		CPRCm	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
No Informativo	31	46,97	9	33,3	22	53,7
Patogénico/ Prob.patogénico	10	15,15	5	18,5	5	12,2
VUS	25	37,87	13	48,1	14	34,1
Total	66	100	27	100	41	100
	CaP GG $\geq$ 4		CaP intraductal		Candidato a VA	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
No Informativo	31	50,82	6	66,7	23	67,65
Patogénico/ Prob.patogénico	6	9,84	2	22,2	0	0
VUS	24	39,34	1	11,1	11	32,35
Total	61	100	9	100	34	100
	CaP dto <55años		CaP + familiares con CaP u otros Ca (total)		CaP más un familiar con CaPH	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
No Informativo	25	67,57	58	52,72	24	50
Patogénico/ Prob.patogénico	1	2,70	9	8,18	6	12,5
VUS	11	29,73	43	39,09	18	37,5
Total	37	100	110	100	48	100
	CaP + 2fam CaMama, CaPancreas o CaP dto a cualquier edad		CaP+familiar CMOH			
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
No Informativo	35	56,5	6	37,5		
Patogénico/ Prob.patogénico	3	4,8	2	12,5		
VUS	24	33,3	8	50		
Total	62	100	16	100		

Hemos realizado también estadística analítica de la asociación entre los criterios de indicación de estudio y los hallazgos. Queremos analizar si existe asociación entre un determinado criterio de inclusión y el resultado de panel Patológico. Este contraste de hipótesis no lo hemos hecho con los hallazgos del panel (Patológico/VUS/Benigno) sino con el resultado del informe (Patológico/No

## Asesoramiento genético en cáncer de próstata.

informativo). Esto se debe a la implicación clínica del resultado: las VUS y los resultados Benignos son resultados de panel “no informativos” pues no se han encontrado mutaciones de riesgo y no van a modificar el manejo/seguimiento del sujeto a estudio independientemente de si son Benignas o VUS.

Dado que todos los criterios de inclusión son variables categóricas (Criterio de inclusión sí/Criterio de inclusión no) y el resultado del informe también es una variable categórica (Patológico/No informativo) hemos realizado el test de contraste de hipótesis  $X^2$  y hemos analizado cada uno de los criterios de inclusión a estudio de forma independiente.

Los datos más interesantes que hemos encontrado en los Pacientes son:

1. CPHSm: mayor asociación a Resultado Patológico estadísticamente significativa ( $p=0,011$ ).
2. Ca Intraductal y CaP más un familiar con CaPH: mayor asociación a Resultado Patológico con una  $p$  muy próxima a significación estadística (0,067 y 0,085 respectivamente).
3. Candidatos a VA: mayor asociación a resultado No Informativo con una  $p$  muy próxima a significación estadística ( $p=0,076$ ).

	Pruebas de Chi cuadrado para resultado de informe			
		Resultado Informe		Valor p
		Patogénico	No informativo	
CPHSm	Si	5 (18,5%)	22 (81,5%)	0,011
	No	8 (5%)	150 (95%)	
CPRCm	Si	5 (12,2%)	36 (87,8%)	0,142
	No	8 (5,55%)	136 (94,45%)	
GG $\geq$ 4	Si	6 (9,8%)	55 (90,2%)	0,294
	No	7 (5,65%)	117 (94,35%)	
CaP Intraductal	Si	2 (22,22%)	7 (77,78%)	0,067
	No	11 (6,25%)	165 (93,75%)	
Candidatos a VA	Si	0 (0%)	34 (100%)	0,076
	No	13 (8,6%)	138 (91,4%)	
CaP dto <55años	Si	1 (2,7%)	36 (97,3%)	0,250
	No	12 (8,82%)	136 (91,18%)	
CaP más familiar con CaPH	Si	6 (12,5%)	42 (87,5%)	0,085
	No	7 (5,10%)	130 (94,90%)	
CaP + 2fam CaMama, CaPancreas o CaP dto a cualquier edad	Si	3 (4,84%)	59 (95,16%)	0,408
	No	10 (8,13%)	113 (91,87%)	
CaP+familiar CMOH	Si	2 (12,5%)	14 (87,5%)	0,370
	No	11 (6,51%)	158 (93,49%)	

Asesoramiento genético en línea germinal en cáncer de próstata.

En el grupo de Familiares los resultados del análisis univariante son:

Pruebas de Chi cuadrado para resultado de informe				
		Resultado Informe		Valor p
		Patogénico	No informativo	
Familiar 1 <sup>er</sup> grado CMOH o SL	Si	7 (50%)	7 (50%)	0,251
	No	2 (25%)	6 (75%)	
Familiar de 2 <sup>o</sup> grado de 2 o más varones CaP, uno <55a	Si	2 (25%)	6 (75%)	0,251
	No	7 (50%)	7 (50%)	
Familiar 1 <sup>er</sup> grado dto <55 años	Si	1 (50%)	1 (50%)	0,784
	No	8 (40%)	12 (60%)	
Familiar de 1 <sup>er</sup> grado éxitus <60 años	Si	0 (0%)	1 (100%)	0,394
	No	9 (42,85)	12 (57,15%)	

Es importante comentar que algunos pacientes han sido incluidos en el estudio por tener un sólo criterio de inclusión, pero muchos otros tenían más de un criterio de inclusión. Para valorar el grado de importancia de cada uno de los criterios de inclusión en la contribución a un resultado Patológico en el panel genético hemos realizado Regresión Logística Binaria con la variable Informe, siendo la categoría a predecir "Patológico"

Las variables más poderosas son CPRCm y CaP+FamCaPH.

Análisis multivariante. Regresión Logística binaria. Pacientes				
Criterio de inclusión	OR	IC 95%		Sig.
		Inferior	Superior	
CaP con <55 años	-,556	,057	5,793	,637
Grado Gleason ≥4	,123	,303	4,219	,854
CaPIntraductal	1,412	,546	30,847	,170
Candidato VA	-17,690	,000	.	,998
CPHSm	1,248	,687	17,653	,132
CPRCm	1,483	,879	22,059	,071
CaP+FamCaPH	1,516	1,142	18,172	,032
CaP+2 familiares con CaMama, CaPancreas o CaP dto a cualquier edad	-,136	,195	3,900	,859
CaP+Familiar CMOH	-,303	,085	6,448	,784
CaP+1 familiar con CaOvario a cualquier edad o CaMama antes de los 50 años	1,595	,773	31,437	,091
CaP+FamiliarSL	-19,079	,000	.	,999

## Asesoramiento genético en cáncer de próstata.

En el grupo Familiares Los resultados del análisis multivariante han sido:

Análisis multivariante. Regresión Logística binaria. Familiares				
Criterio de inclusión	OR	IC 95%		Sig.
		Inferior	Superior	
Familiar 1 <sup>er</sup> grado CMOH o SL	3,062	7,255	62,987	0,000
Familiar de 2 <sup>o</sup> grado de 2 o más varones CaP, uno <55a	0,783	0,266	17,964	0,466
Familiar 1 <sup>er</sup> grado dto <55 años	0,615	0,081	42,331	0,700
Familiar de 1 <sup>er</sup> grado éxitus <60 años	-20,032	0,000	.	1,000

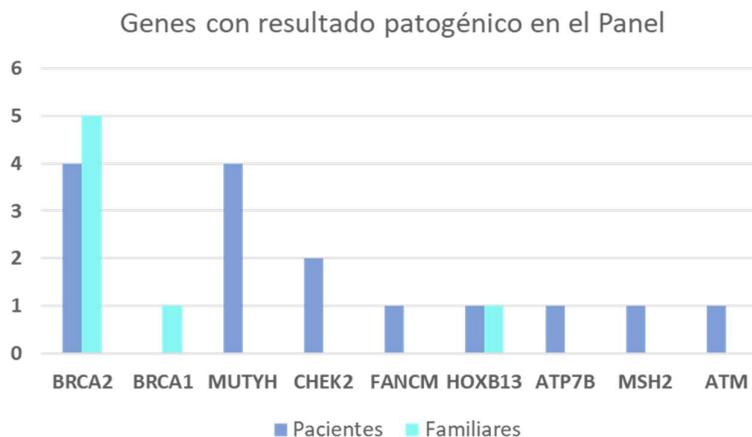
### ¿Qué genes han resultado patogénicos?

En el grupo de pacientes (n=185) se han obtenido 13 paneles genéticos con resultado patogénico

- 3 pacientes con variante patogénica en gen BRCA2
- 3 pacientes con variante patogénica en gen MUTYH
- 2 pacientes con variante patogénica en el gen CHEK2
- 1 paciente con variante patogénica en el gen FANCM
- 1 paciente variante patogénica en el gen HOXB13
- 1 paciente variante patogénica en el gen ATP7B
- 1 paciente con variante patogénica en el gen MSH2
- 1 paciente con variante patogénica en el gen ATM

En el grupo familiares (n=22) se han obtenido 9 paneles genéticos con resultado patogénico

- 6 familiares con variante patogénica en el gen BRCA2
- 1 familiar con variante patogénica en el gen MUTYH
- 1 familiar con variante patogénica en el gen BRCA1
- 1 familiar con variante patogénica en el gen HOXB13

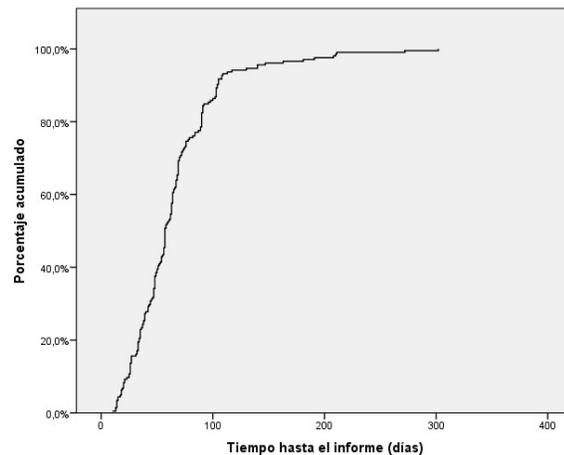
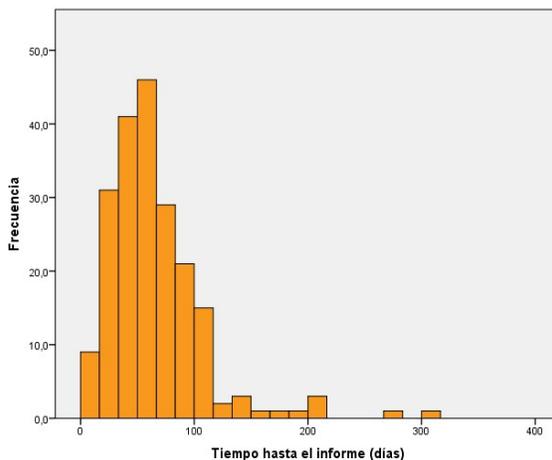
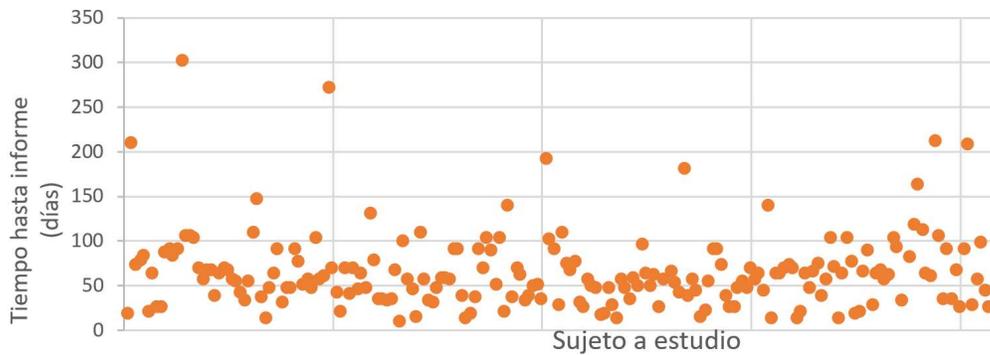


## Asesoramiento genético en línea germinal en cáncer de próstata.

### Tiempo hasta el informe

De los 207 pacientes a estudio se ha recogido las fechas de realización del análisis genético y del resultado del mismo en 205 (2 pérdidas) y se ha calculado el tiempo desde la extracción de la muestra hasta la obtención del resultado del panel genético. La media de días es de 65,02 días y la mediana de 57 días. El mínimo de días ha sido de 10 y el máximo de 302. El percentil 25 es de 38 días y el percentil 75 de 78,5 días. La curva no sigue una distribución normal.

Tiempo hasta informe (días)	Válidos	205
	Perdidos	2
	Media	65,02
	<b>Mediana</b>	<b>57,00</b>
	Desviación estándar	42,196
	Mínimo	10
	Máximo	302
	P25	38
	P75	78



## DISCUSIÓN

El estudio genético en línea germinal del CaP es un tema de reciente interés científico. Existen hasta la fecha pocos estudios descriptivos que analicen la prevalencia de mutaciones en línea germinal en pacientes con CaP<sup>[2],[19],[20],[21]</sup>. Es importante añadir que en la búsqueda de bibliografía no se ha encontrado estudios en familiares sanos con antecedentes familiares de riesgo. Aunque la evidencia científica más importante hasta la fecha (Consensos Filadelfia de 2017 y 2019)<sup>[3][4]</sup> acepta dos grupos poblacionales a estudio (pacientes afectos de CaP de riesgo y familiares sanos con antecedentes familiares de riesgo) el nuestro es el primero que incluye ambos grupos poblacionales, centrándose el resto de estudios realizados hasta la fecha en pacientes afectos de CaP.

El porcentaje total de pacientes con CaP que presentan variantes patogénicas en nuestro estudio ha sido de 7%. El grupo de pacientes con un mayor porcentaje de resultado patogénico en el panel genético ha sido el de pacientes metastásicos (15,38%). Este dato se aproxima mucho con el estudio de Pritchard et al.<sup>[2]</sup> donde de una muestra de 692 pacientes con CaP metastásico presentaban mutaciones patogénicas 82 (11,8%) y al de Castro et al.<sup>[21]</sup> donde de una muestra de 419 pacientes con CaP metastásico presentaban mutaciones patogénicas 68 (16,2%).

Los pacientes con CaP y entorno familiar con CaP u otros tumores tienen también un mayor riesgo de presentar mutaciones patogénicas. El porcentaje de variantes patogénicas en este grupo de pacientes puede alcanzar el 18,2% según series previas<sup>[19]</sup>. La historia familiar de CaMama es la que más se relaciona con mutaciones en línea germinal, seguida de historia familiar de CaP<sup>[19]</sup>.

Por otra parte, el grado Gleason es un factor predictor de mutaciones patogénicas sin clara evidencia. Mientras Giri et al. encuentran una asociación entre presentar GG  $\geq 4$  y un mayor riesgo de mutaciones patogénicas<sup>[19]</sup>, para Nicolosi no existe asociación entre un mayor grado Gleason y un mayor porcentaje de mutaciones, aunque es importante recalcar que Nicolosi compara series de GG  $\geq 2$  vs GG  $< 2$ <sup>[20]</sup>. En nuestra serie el porcentaje de variantes patogénicas en pacientes con GG  $\geq 4$  con respecto al total de pacientes es muy similar (9,84% vs 7% respectivamente).

De hecho, a día de hoy, las guías europeas de práctica clínica de 2021 establecen con un grado de recomendación débil considerar el estudio en línea germinal en paciente con CaP metastásico o con una importante historia de agregación familiar<sup>[7]</sup>.

En pacientes en Vigilancia Activa no hemos encontrado ningún caso de mutación patogénica en el panel genético. Sin embargo, justificamos su estudio pues un portador BRCA2 en VA aun siendo infrecuente tiene un elevado riesgo de progresar a un grado más agresivo: el riesgo en los pacientes de VA de progresar de GG según sean o no portadores de mutaciones es de 70% vs 40%<sup>[21]</sup>. En pacientes en VA en los que hubiésemos encontrado mutaciones patogénicas en línea germinal el manejo habría sido proponerle salir de vigilancia y proponer tratamiento activo de su cáncer (cirugía, prostatectomía radical).

## Asesoramiento genético en línea germinal en cáncer de próstata.

De todo el panel de genes estudiados los genes alterados con mayor frecuencia son BRCA2, presente en 3 de 186 pacientes (1,61%) y MUTYH, presente también en 3 de 186 pacientes (1,61%); seguidos de CHEK2 (1,08%). Estos datos coinciden con la bibliografía consultada, donde el gen afectado con mayor frecuencia es el BRCA2<sup>[2],[19],[20],[22]</sup> seguido de CHEK2<sup>[2],[19],[20]</sup> o de MUTYH<sup>[22]</sup>.

Las variantes no patogénicas (VUS) en tanto que variantes de la normalidad poblacional, pero sin una clara asociación a cáncer, deben ser interpretadas con claridad y tranquilizados sus portadores. Tampoco deben ser investigadas en familiares promoviendo estudios en cascada de las mismas. En nuestra serie de datos hemos encontrado la presencia de VUS en 66 de 186 pacientes (35,48%). Si nos fijamos sólo en los pacientes procedentes de un entorno familiar oncológico la prevalencia de VUS se ha encontrado en 44 de 110 pacientes (40%). Este dato también es muy similar al encontrado en la serie de serie de Giri donde en paciente con entorno familiar oncológico se detectaron VUS en 494 de 1328 pacientes (37,2%)<sup>[19]</sup>. En nuestro protocolo realizamos anualmente una revisión de todas las VUS consultando en la biblioteca ClinVar<sup>[14]</sup>. Conforme nueva evidencia científica va apareciendo en la comunidad científica la aplicación ClinVar actualiza la interpretación de las variantes genéticas hacia benigna o patogénica. A día de hoy (noviembre de 2021) del total de 70 VUS -68 en grupo pacientes y 2 en grupo familiares- recogidas en nuestra base de datos la biblioteca ClinVar sólo 6 han sido reclasificadas como benignas y ninguna como patogénica.

### **¿Qué utilidad tiene este estudio?**

#### **a. En pacientes afectos de CaP**

Las implicaciones clínicas de la mayoría de estas alteraciones patogénicas no están claras más allá del valor predictivo de algunas de ellas en el tratamiento con inhibidores de PARP (Olaparib). Olaparib es un inhibidor de PARP empleado en el tratamiento de Ca ovario metastásico con mutaciones en BRCA.

El estudio PROfound<sup>[23]</sup> (ensayo clínico aleatorizado con una muestra de 387 pacientes afectos de CPRCm y con mutación patogénica en algún gen implicado en recombinación homóloga) demuestra una mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con mutaciones en BRCA1, BRCA2 o ATM en el grupo tratamiento con Olaparib frente al grupo control tratados con el patrón oro a día de hoy (Abiraterona o Enzalutamida).

Olaparib ha obtenido ya su aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) en CPRCm con fracaso a primera línea de tratamiento con abiraterona/enzalutamida y mutaciones en genes implicados en la recombinación homóloga (HR): BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, y PALB2. También se ha aprobado por la Agencia Europea del Medicamento y la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario para pacientes portadores de mutación germinal o somática BRCA1 o BRCA2.

**b. En familiares sanos de pacientes afectados de CaP u otros tumores**

En los sujetos a estudio con resultado no informativo se les informará de la ausencia de hallazgos en los genes analizados y el manejo/seguimiento no será modificado con respecto al seguimiento clínico que tenían antes de la realización del panel genético.

En los sujetos con resultado patogénico o probablemente patogénico el seguimiento de estos pacientes será más estricto. Dado el mayor riesgo que tienen estos sujetos de padecer CaP a edades más tempranas y de mayor agresividad se les propondrá un programa de detección precoz de CaP con criterios más estrictos que en la población general. En nuestro medio (Sector Sanitario Zaragoza II) aplicamos un protocolo de seguimiento y toma de decisiones que hemos adaptado del paper de 2017 de Cheng et al [3]. A estos pacientes se les propondrá tacto rectal y PSA a los 40 años o 5 años antes de la aparición en su familiar identificado. Si el tacto rectal es patológico se propondrá biopsia de próstata; si es normal, nos fijaremos en el valor del PSA para tomar la decisión de biopsia o continuar seguimiento. El seguimiento será anual con nuevo tacto rectal y PSA. Los valores umbrales de PSA para la toma de decisión de biopsia de próstata son más estrictos que en población general y se pueden ver resumidos en la tabla de abajo:

<b>Umbral de PSA sugeridos para la toma de decisiones en portadores de mutaciones, sobre todo ante BRCA1 y BRCA2</b>			
<i>Los umbrales de PSA sugeridos corresponden al límite alto de normalidad ajustado a edad referido en diferentes series.</i>	<b>Edad</b>		
	<b>≤ 49 años</b>	<b>50-59 años</b>	<b>60 – 69 años</b>
<b>Seguimiento anual (PSA y T.R.)</b>	<b>&lt; 0,75</b>	<b>&lt; 1,0</b>	<b>&lt; 1,5</b>
<b>Remitir a Urología</b> , para valorar: Bx, biomarcadores con/sin RM; o bien Repetir PSA y T.R. anual	<b>0,75 – 1,5</b>	<b>1,0 – 2,0</b>	<b>1,5 – 2,5</b>
<b>Remitir a Urología para Bx</b>	<b>&gt; 1,5</b>	<b>&gt; 2,0</b>	<b>&gt; 2,5</b>

En relación al tiempo hasta la obtención del informe, no hemos encontrado estudios previos que analicen este dato. En nuestra serie el tiempo desde la extracción de muestra hasta la obtención de un informe definitivo por parte del Servicio de Bioquímica, Sección de Genética, no sigue una distribución normal. La mediana de tiempo en días hasta la obtención del informe ha sido de menos de dos meses (57 días) y el percentil 75 ha sido de 78 días. En nuestro protocolo tenemos establecidos 3 niveles de prioridad: prioridad Alta (pacientes metastásicos y candidatos a VA), informar antes de 30 días; prioridad Intermedia (resto de pacientes), antes de 90 días; y prioridad baja (familiares), hasta los 6 meses. Teniendo en cuenta que estamos hablando de un proceso interdisciplinar y pionero en nuestro país con el esfuerzo extra que implica por parte de urólogos y genetistas estos resultados nos parecen muy satisfactorios.

La creación de un grupo de trabajo interdisciplinar y un protocolo asistencial ha sido la puerta de entrada para activar el asesoramiento genético en cáncer de próstata en nuestro medio, haciéndolo factible y reproducible. Los resultados han sido satisfactorios tanto en la incidencia de hallazgos esperada (muy similar a los estudios internacionales de reciente publicación) como en los tiempos de realización de estudio, lo cual nos anima a continuar con este proceso todavía en expansión. Nuestro protocolo ha demostrado ser factible, implementable, reproducible y funcional.

## **CONCLUSIONES**

El asesoramiento genético en línea germinal en Cáncer de Próstata (CaP) es un tema de reciente investigación. Existen hasta la fecha pocos estudios descriptivos que analicen la prevalencia de mutaciones en línea germinal en pacientes con CaP, ninguno en nuestro entorno.

Nuestro Protocolo de Asesoramiento genético en línea germinal en cáncer de próstata analiza dos grupos poblacionales: Pacientes afectados de CaP con alto riesgo de portar mutaciones identificables y Familiares sanos de varones afectados de CaP u otros tumores en los que quepa esperar un mayor riesgo de CaP. Nuestro Panel de 29 genes analizados incluye, entre otros, genes implicados en la recombinación homóloga de DNA y reparación por apareamiento erróneo. Los paneles genéticos realizados pueden arrojar como dos posibles resultados: No informativo (Benigno o Variantes de significado incierto) o Patológico.

Tras dos años y medio desde la implantación de nuestro Protocolo, hemos estudiado a 207 sujetos: 185 pacientes y 22 Familiares. El porcentaje de paneles con resultado patológico ha sido del 7% en el grupo Pacientes y de 40,9% en el grupo Familiares. El porcentaje de pacientes con resultado patológico es mayor en el subgrupo de pacientes metastásicos (15,15%). Estos datos son muy similares a los obtenidos en los escasos estudios publicados recientemente.

La mediana de tiempo desde la extracción de la muestra hasta la obtención del informe definitivo ha sido de 57 días, un resultado que nos parece muy satisfactorio dada la novedad del proceso y la ausencia de experiencia previa.

Los pacientes afectados de mutaciones patológicas en línea germinal pueden beneficiarse de nuevas líneas de tratamiento oncológico con inhibidores PARP mientras que los familiares sanos afectados de mutaciones patológicas pueden beneficiarse de programas de diagnóstico precoz con criterios de biopsia de próstata más estrictos que en la población general.

Los resultados iniciales han sido satisfactorios en la incidencia de hallazgos esperada y en los tiempos de realización de estudio, lo cual nos anima a incentivar este proceso todavía en expansión.

## BIBLIOGRAFIA

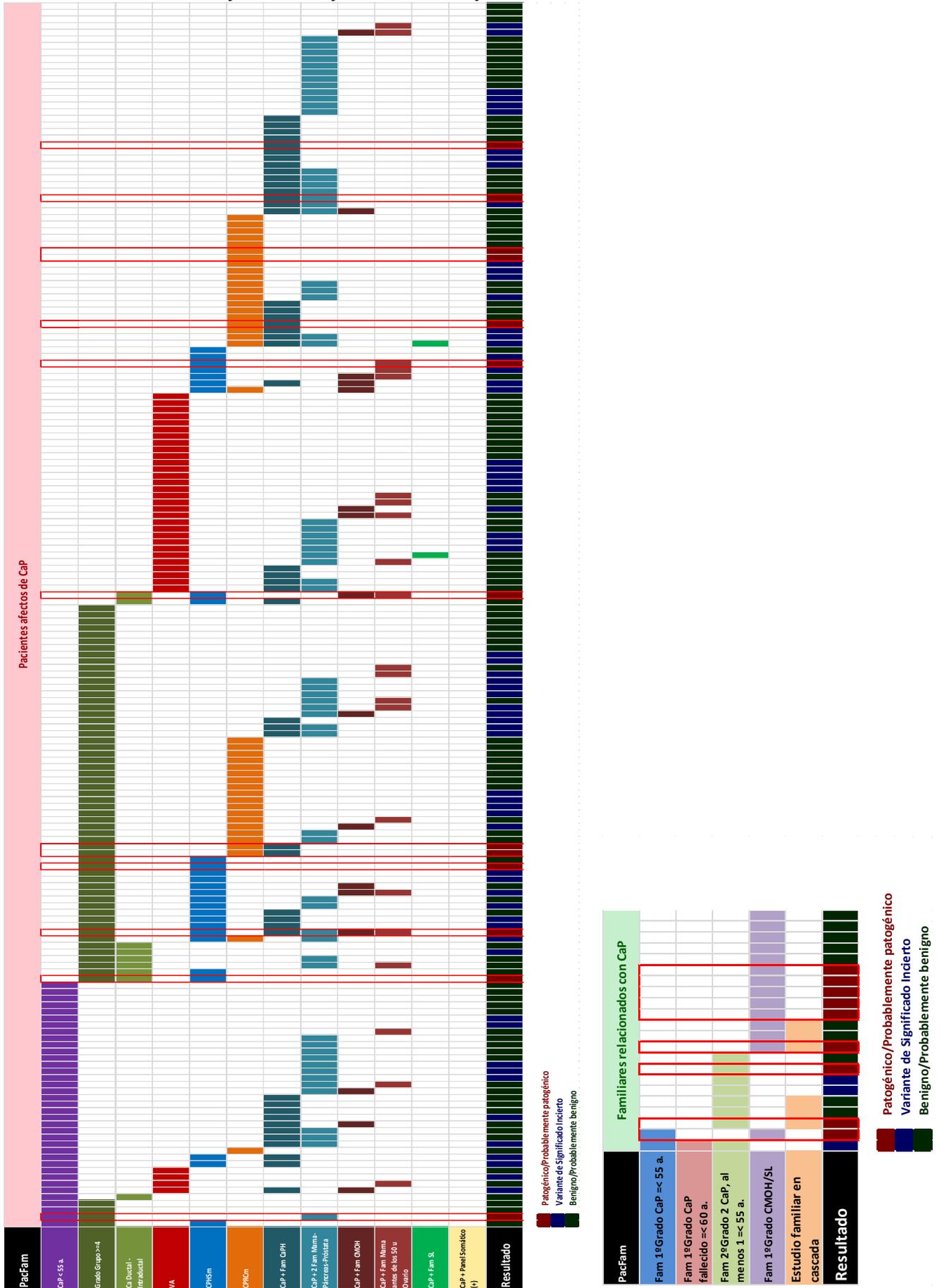
- [1] Observatorio AEC el C. Cáncer de próstata en cifras. Resultados sobre toda España, para el año 2020. n.d. <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-prostata/pronostico> (acceso 30 octubre 2021)
- [2] Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al: Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016. 375:443-453
- [3] Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Abida W, Andriole GL, Bangma CH, et al. Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia prostate cancer consensus conference 2017. *J Clin Oncol.* 2018. 36(4):414-424
- [4] Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Cheng HH, Cooney KA. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol.* 2020. 38(24):2798-2811.
- [5] Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 2.2020 Prostate Cancer. 2020.
- [6] Daly MB, Pilarski R, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. NCCN Guidelines Version 1.2020 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. 2019.
- [7] Mottet N, Cornford P, Van den Bergh RNC, Briers E, De Santis M, Guillissen S. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2021
- [8] Cooper G. Genetic / Familial High-Risk Assessment : Colorectal. NCCN Clin Pract Guidel Oncol (NCCN Guidel ) Genet 2019.
- [9] Daly MB, Pilarski R, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. NCCN Guidelines Version 1.2020 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. 2019
- [10] Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 2.2020 Prostate Cancer. 2020.
- [11] Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020
- [12] Mottet N, Cornford P, van den Bergh R, Briers E, Santis M De, Fanti S, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer
- [13] Lowrance W, Breau R, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. ADVANCED PROSTATE CANCER: AUA/ASTRO/SUO GUIDELINE 2020. 2020.

## Asesoramiento genético en línea germinal en cáncer de próstata.

- [14] ClinVar n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> (acceso 31 octubre, 2021)
- [15] Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, Leary EO, Garcia J, Knudsen KE, et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing , precision therapy , and cascade testing. *Prostate* 2019;333–9.
- [16] Giri VN, Obeid E, Gross L, Bealin L, Hyatt C, Hegarty SE, et al. Inherited Mutations in Men Undergoing Multigene Panel Testing for Prostate Cancer: Emerging Implications for Personalized Prostate Cancer Genetic Evaluation. *JCO Precis Oncol* 2017:1–17.
- [17] Nombela P, Lozano R, Aytes A, Mateo J, Olmos D, Castro E. BRCA2 and Other DDR Genes in Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Mar 12;11(3):352.
- [18] Borque-Fernando A, Espílez R, Miramar D, Corbatón D, Rodríguez A, Castro E, et al. Asesoramiento genético en cáncer de próstata: ¿Cómo implementarlo en la práctica clínica diaria?. *Actas Urol Esp*. Jan-Feb 2021;45(1):8-20
- [19] Giri V, Hegarty S, Hyatt C, O’Leary E, Garcia J, Knudsen K, et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*. 2019 Mar;79(4):333-339
- [20] Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O’Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):523-528
- [21] Carter HB, Helfand B, Mamawala M, Wu Y, Landi P, Yu H. 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 May;75(5):743-749.
- [22] Castro E, Romero-Laorden N, del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, 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 Feb 20;37(6):490-503.
- [23] De Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 May 28;382(22):2091-2102
- [24] Cheng H, Pritchard C, Montgomery B, Lin DW, Nelson PS. Prostate Cancer Screening in a New Era of Genetics. *Clin Genitourin Cancer*. 2017; 15(6):625-628

# Asesoramiento genético en cáncer de próstata.

## ANEXO 1. Conjunto de sujetos a estudio y sus características



Asesoramiento genético en línea germinal en cáncer de próstata.