

Asesoramiento genético en cáncer de próstata: ¿Cómo implementarlo en la práctica clínica diaria?

Borque-Fernando A¹., Espílez R.¹, Miramar D.², Corbatón D.¹, Rodríguez A.², Castro E.³, Mateo J.⁴, Rello L.², Méndez A.⁵, Gil Sanz M.J.¹

¹Servicio de Urología. Hospital Universitario Miguel Servet. IIS-Aragon. Zaragoza, España.

²Servicio de Bioquímica, Unidad de Genética. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

³Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Málaga, España.

⁴Instituto de Oncología Vall d'Hebron y Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, España.

⁵Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

Resumen

El cáncer de próstata tiene un protagonismo socio-sanitario innegable en nuestros días y sistemas de salud. Su impacto epidemiológico cuantitativamente está muy próximo a otros tumores como el cáncer de colon y el cáncer de mama, en los que el asesoramiento genético forma parte de su práctica clínica habitual tanto en la evaluación inicial como en la selección de estrategias terapéuticas. Los síndromes de cáncer hereditario, mama/ovario y síndrome de Lynch, forman parte del asesoramiento genético en estos tumores y hoy día también sabemos que pueden tener relación con el cáncer de próstata.

Ha llegado el momento de implementar el asesoramiento genético en cáncer de próstata desde las etapas más iniciales de su a, desde la sospecha inicial, hasta los tumores más avanzados.

Presentamos una revisión actualizada de nuestro grupo de trabajo interdisciplinar sobre la literatura científica, guías de práctica clínica y documentos de consenso hasta la creación y redacción de un 'Protocolo de asesoramiento genético en cáncer de próstata' centrado en el estudio de línea germinal, de fácil aplicabilidad en los diferentes entornos asistenciales. Dicho protocolo se encuentra actualmente implementado en nuestra práctica habitual y da respuesta a 3 preguntas concretas: ¿A quién realizar asesoramiento genético en cáncer de próstata?, ¿Qué panel de genes analizar?, y ¿Cómo aconsejar de acuerdo a los resultados obtenidos? Otros aspectos acerca de quién debe realizar el asesoramiento genético, consideraciones éticas y normativa también son recogidos.

Palabras clave

Cáncer de próstata, Asesoramiento genético, Línea germinal

Autor corresponsal

Ángel Borque-Fernando

Servicio de Urología. Hospital Universitario Miguel Servet.

Pº Isabel la Católica, 1 y 3, 50.009 –Zaragoza, España.

+34 976 76 55 99

aborque@comz.org

Asesoramiento genético en cáncer de próstata: ¿Cómo implementarlo en la práctica clínica diaria?

Resumen

El cáncer de próstata tiene un protagonismo socio-sanitario innegable en nuestros días y sistemas de salud. Su impacto epidemiológico cuantitativamente está muy próximo a otros tumores como el cáncer de colon y el cáncer de mama, en los que el asesoramiento genético forma parte de su práctica clínica habitual tanto en la evaluación inicial como en la selección de estrategias terapéuticas. Los síndromes de cáncer hereditario, mama/ovario y síndrome de Lynch, forman parte del asesoramiento genético en estos tumores y hoy día también sabemos que pueden tener relación con el cáncer de próstata.

Ha llegado el momento de implementar el asesoramiento genético en cáncer de próstata desde las etapas más iniciales de su a, desde la sospecha inicial, hasta los tumores más avanzados.

Presentamos una revisión actualizada de nuestro grupo de trabajo interdisciplinar sobre la literatura científica, guías de práctica clínica y documentos de consenso hasta la creación y redacción de un 'Protocolo de asesoramiento genético en cáncer de próstata' centrado en el estudio de línea germinal, de fácil aplicabilidad en los diferentes entornos asistenciales. Dicho protocolo se encuentra actualmente implementado en nuestra práctica habitual y da respuesta a 3 preguntas concretas: ¿A quién realizar asesoramiento genético en cáncer de próstata?, ¿Qué panel de genes analizar?, y ¿Cómo aconsejar de acuerdo a los resultados obtenidos? Otros aspectos acerca de quién debe realizar el asesoramiento genético, consideraciones éticas y normativa también son recogidos.

Palabras clave

Cáncer de próstata, Asesoramiento genético, Línea germinal

Contexto

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 2019 se produjeron 32.461 nuevos diagnósticos y 5.969 fallecimientos por CaP [1].

Sus factores de riesgo reconocidos son edad, raza/grupo étnico, y antecedentes familiares. De hecho, aproximadamente el 57% del riesgo de padecer la enfermedad se atribuye a factores genéticos[2]. Se han identificado más de 100 variantes genéticas frecuentes en la población general, con un efecto modesto, pero multiplicativo, que podrían explicar el 30% de las agregaciones familiares[3]. Por otro lado, 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)[4].

1 Esta inquietud por el riesgo genético del CaP justificó en 2017 la primera edición del
2 Philadelphia Prostate Cancer Consensus (PPCC-2017)[4] y su actualización en 2019 (PPCC-
3 2019)[5]. Diversas guías de práctica clínica recomiendan realizar estudios genéticos en
4 determinados casos de CaP y/o cribado temprano de la enfermedad en sujetos sanos con
5 riesgo genético de padecerlo[6][7][8][9]. Sin embargo, estos documentos presentan todavía
6 alguna heterogeneidad entre sí y dificultades para su necesaria implementación en la práctica
7 clínica[5][10] por lo que comienzan a surgir revisiones para racionalizar su uso[11][12]. Unos y
8 otros son consensos de expertos ante la falta de niveles de evidencia que permitan ofrecer
9 grados de recomendación firmes al respecto[13].

10
11 Con el propósito de evaluar la factibilidad real y ofrecer un proceso asistencial implementable
12 para el estudio genético vinculado a CaP, presentamos nuestra experiencia en la creación de
13 un grupo de trabajo interdisciplinar para el *Asesoramiento Genético en Cáncer de Próstata*
14 (*ASGECAP*). El grupo evaluó entre 2016 y 2018 la literatura científica existente con el fin de
15 diseñar un *Protocolo de asesoramiento genético en cáncer de próstata*, centrado en responder
16 3 preguntas concretas: ¿a quién iniciar estudio genético en línea germinal asociado a CaP?,
17 ¿qué panel de genes investigar?, y ¿qué recomendar ante los resultados obtenidos?
18 Presentamos el resultado obtenido implementado en nuestra práctica clínica desde inicios de
19 2019, junto con la revisión de la literatura al respecto actualizada a julio 2020.

23 **Objetivo**

24 Diseñar un *Protocolo de asesoramiento para estudios genéticos en línea germinal en cáncer de*
25 *próstata* implementable en la práctica clínica para pacientes y/o familiares vinculados al CaP.

26 **Adquisición de evidencia**

27 Se han tomado como referencia las publicaciones más relevantes: consenso PPCC-
28 2017/2019[4][5] y Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCC-2019)[9], guías
29 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de cáncer colorrectal[14], cáncer de
30 mama/ovario[7], cáncer de próstata[6] y asesoramiento genético, guías European Society for
31 Medical Oncology[8], European Association of Urology/European Association of Nuclear
32 Medicine/ European Society of Urogenital Radiology/European Society for Radiotherapy &
33 Oncology/International Society of Geriatric Oncology [15] y American Association of Urology/
34 American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology [16]. Así como una
35 búsqueda específica en Medline®/PubMed® con los criterios "Genetic Predisposition to
36 Disease"[MeSH Terms] AND "prostate cancer" entre enero 2014 y diciembre de 2018, idioma
37 inglés, artículos de revisión, obteniendo 107 artículos, y desde ellos la búsqueda derivada
38 actualizada a julio 2020.

39 **Síntesis de evidencia**

40 Ante la heterogeneidad de los hallazgos, centramos nuestro protocolo en responder las 3
41 preguntas referidas de implementación clínica directa en pacientes con CaP, o en familiares de
42 pacientes con CaP hereditario (CaPH), u otros síndromes de cáncer hereditario.

43 **Pregunta 1: ¿A quién iniciar un estudio de asesoramiento genético en línea germinal en** 44 **CaP?**

45 Es trascendental escoger con acierto al candidato a estudio, 'probando'. En los pacientes con
46 CaP con indicación de estudio será el propio paciente. En el caso del estudio familiar
47 priorizaremos aquel familiar diagnosticado de cáncer a edad más temprana, con enfermedad
48 bilateral si es el caso (ej., cáncer de mama/ovario), con múltiples cánceres primarios, o

1 relacionados con el síndrome genético sospechado, y en su caso el más próximo a quien inició
2 la sospecha. Evaluar familiares no afectados cuando no hay ningún familiar afecto disponible
3 presenta una limitación esperable en sus resultados. En los estudios en cascada a familiares
4 antes un hallazgo positivo, no se estudiará a menores de 18 años pues antes no cabe esperar
5 impacto en portadores ni en diagnóstico ni en manejo[7].

6 *Identificación de los candidatos a estudio genético*

7 El PPCC-2019 recomienda estudio ante todo CaP metastásico; además se recomienda también
8 el test para subgrupos concretos sin enfermedad metastásica tales como judíos Ashkenazi,
9 enfermedad localmente avanzada, histología ductal/intraductal y/o Grupo Grado de Gleason
10 (GG)≥4. Por primera vez se contempla implementar su estudio en vigilancia activa (VA) donde
11 puede tener importantes implicaciones pronósticas. También se recomienda testar a aquellos
12 pacientes que, sin cumplir los criterios clínicos, tienen una historia familiar importante: varón
13 con hermano, padre o dos familiares varones con diagnóstico de CaP antes de los 60 años, o
14 muerte por CaP, o CaP metastásico. Y aconseja considerar estudio ante dos o más casos de
15 CMOH o SL en la misma rama familiar y sobre todo ante diagnóstico antes de los 50 años[5].
16 APCC-2019 recomienda estudio en todo paciente metastásico mediante un panel genético
17 extendido[9].

18 Las guías NCCN de CMOH abordan su vinculación con CaP a través de la mutación germinal
19 *BRCA1/2* recomendando estudio genético ante: diagnóstico de cáncer de mama (CM) entre los
20 46 y los 50 años y al menos un familiar con CaP GG≥2 o intraductal; diagnóstico de CM a
21 cualquier edad y al menos un familiar con CaP metastásico o intraductal; diagnóstico de CaP
22 metastásico o intraductal; diagnóstico de CaP GG≥2 con al menos un familiar con cáncer
23 ovario, páncreas, CaP metastásico, o diagnóstico antes de los 50 años de CM, o al menos 2
24 familiares de primer a tercer grado con CM o CaP, o con antecedentes de judíos Ashkenazi[7].

25 Las guías NCCN sobre CaP recomiendan el análisis en línea germinal ante CaP y: alto/muy alto
26 riesgo y enfermedad regional o metastásica; antepasados de judíos Ashkenazi; historia familiar
27 de *BRCA1/2* o SL; historia familiar con padre o hermano o varios familiares con CaP GG≥2 antes
28 de los 60 años o fallecidos por CaP; o 3 o más cánceres en la misma línea familiar,
29 especialmente antes de los 50 años, y afectando a vía biliar, mama, colorrectal, endometrio,
30 estómago, riñón, melanoma, ovario, páncreas, próstata (excluyendo clínicamente localizado
31 GG1), intestino delgado o urotelio[6]. La evidencia acerca de estudiar línea germinal en CaP
32 cribiforme, ductal o intraductal, es muy limitada en estos momentos[4][17][18][19][20]
33 habiendo iniciado únicamente las guías NCCN la recomendación de su estudio[6][21].

34 *Consenso ASGECAP-HUMS (Hospital Universitario Miguel Servet) (Figura 1)*

35 El consenso diferencia 2 entornos: **Pacientes afectados de CaP** con alto riesgo de portar
36 mutaciones identificables y/o que puedan beneficiarse de un asesoramiento genético que guíe
37 su manejo y **Familiares sanos de varones afectados de CaP u otros tumores** en los que quepa
38 esperar un mayor riesgo de CaP.

39 **Pacientes afectados con CaP:**

- 40 • Varones diagnosticados de CaP a los 55 años o antes.
- 41 • Varones diagnosticados de CaP GG≥4[22][23].
- 42 • Varones diagnosticados de CaP con panel genético positivo en pieza tumoral (test
43 somático).
- 44 • Varones diagnosticados de CaP con histología ductal o intraductal[5].
- 45 • Varones afectados de CPRC o CPHS metastásico.

- Varones diagnosticados de CaP con familiares con cáncer de mama, ovario, próstata cáncer 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[24][25].

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 con un diagnóstico de CMOH o SL.
 - En estos casos se iniciará el estudio por el familiar afecto vivo más idóneo (probando) de existir, y en su defecto por el sujeto a riesgo (consultante).

Pregunta 2: ¿Qué panel genético investigar?

Tras el debate oportuno entre profesional y paciente sobre posibles resultados y actuaciones derivadas y firma del necesario consentimiento informado, se procederá la realización del panel de estudio genético escogido.

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)[17]. 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 G84E*. 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*. [6]

El PPCC-2017 presentó paneles comercializados por tres laboratorios para CaP con estos 6 genes a los que se adicionaban otros asociados menos frecuentemente al CaP[4]. 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*. [26] La última actualización del PPCC-2019 sobre 10 laboratorios objetiva que incluyen diferentes combinaciones de los anteriores con la única adición de *EPCAM*. [5]

Nuestro grupo consensuó incluir dichos genes pero evaluamos otros recogidos en grandes series a estudio o revisiones de las mutaciones en línea germinal y CaP [6][10][11][12][22][23][27][28][26], con ello construimos nuestro panel multigén actualmente implementado: *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*.

Los diferentes genes y series estudiadas presentan una prevalencia cuantitativamente baja en líneas generales, pero cualitativamente relevante en aquellos pacientes y familias en los que se producen hallazgos, mostrando una interesante coherencia entre todos ellas. Nuestra experiencia piloto inicial sobre 44 pacientes con los diferentes criterios de indicación de asesoramiento de nuestro protocolo identificó un 11,4% de pacientes patogénicos (1 *BRCA2*, 2 *CHEK2* y 2 *MUTYH*) y un 40,9% de VUS.

Aunque la prevalencia varía de unas poblaciones a otras dependiendo del background genético, *BRCA2* es el gen alterado con mayor frecuencia en todas las series. El estudio PROREPAIR-B[29] ha analizado la prevalencia de mutaciones germinales en 107 genes implicados en la reparación del DNA en pacientes españoles con cáncer de próstata metastásico. El 3,3% de ellos portaba mutaciones en *BRCA2*. Se identificaron mutaciones patogénicas en *ATM*, *BRCA1* y *CHEK2* en el 1,9%, 1% y 0,5%, respectivamente (Tabla 1). El 3% de los pacientes portaban mutaciones patogénicas heterocigotas en *MUTYH*, una frecuencia superior al 1-2% descrito en la población general europea. No está clara la asociación de estas alteraciones con el cáncer de próstata, que ya se ha observado también en otras series [30]. Es importante destacar que en esta cohorte española solo se identificó una mutación en *HOXB13* en un paciente de origen escandinavo. Este resultado está en línea con estudios previos que sugieren una prevalencia muy baja de alteraciones en *HOXB13* en las poblaciones sur de Europa en contraposición a los países nórdicos [31].

Tabla 1: Prevalencia de mutaciones patogénicas en series de pacientes con cáncer de próstata.

	Giri et al.[22] <i>n = 1,328 pacientes con CaP (%)</i>	Nicolosi et al.[10] <i>n = 3,607 pacientes con CaP (%)</i>	Pritchard et al.[27] <i>n = 499 pacientes con CaP localizado (%)</i>	Pritchard et al.[27] <i>n = 692 pacientes con CaP metastásico (%)</i>	Castro et al.[29] <i>n = 419 pacientes con CPRCm (%)**</i>
Pacientes con alguna mutación	15,6	17,2	4,6	11,8	16,2**
APC	NA	1,28	NA	NA	NA
ATM*	1,8	2,03	1	1,59	1,91
ATR	NA	NA	0	0,29	0
BARB1	NA	NA	0,20	0	0
BRCA1*	1,1	1,25	0,60	0,87	0,95
BRCA2*	4,5	4,74	0,20	5,35	3,34
BRIP1	0,2	0,28	0,20	0,18	0
CDKN2	NA	0,13	NA	NA	NA
CDH1	NA	0,12	NA	NA	NA
CHEK2*	2,2	2,88	0,40	1,87	0,48
EPCAM	0,1	NA	NA	NA	0
FAM175A	NA	NA	0	0,18	NA
FANCA	0	NA	NA	NA	0
FANCM	NA	NA	NA		0,24
GEN1	NA	NA	0	0,46	0
HOXB13*	1,1	1,12	NA	NA	NA
MLH1*	0,2	0,06	0	0	0
MRE11A	NA	NA	0,20	0,14	0,48
MSH2*	0,5	0,69	0,20	0,14	0,24
MSH6*	0,4	0,45	0,20	0,14	0
MUTYH	NA	2,37	NA	NA	3,10
NBN	0,2	0,32	0,20	0,29	0

NF1	NA	0,09	NA	NA	NA
PALB2*	0,5	0,56	0,40	0,43	0
FMS1	NA	NA	NA	NA	0.24
PMS2*	0,6	0,54	0,20	0,29	0
PTEN	NA	NA	NA	NA	NA
RAD50	0,4	0,32	NA	NA	0
RAD51C	0,2	0,21	0,40	0,14	0
RAD51D	0,1	0,15	0,20	0,43	0
STK11	NA	NA	NA	NA	NA
TP53	0,5	0,66	NA	NA	NA

1CaP: Cáncer de próstata; CPRCm: Cáncer de próstata resistente a castración metastásico; NA: No analizado

1*Genes que indefectiblemente deben ser investigados en todo panel genético vinculado a CaP. HOXB13 no tiene implicaciones terapéuticas hasta el momento, pero sí puede ser interesante en la investigación del riesgo familiar de CaP.

1*Análisis de 107 genes DDR sobre población española. Se presentan sólo los genes coincidentes y sus porcentajes.

16

17

18

19

20

21

22

23

Pregunta 3: ¿Qué recomendar según los resultados obtenidos?

24

Los estudios 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; o b) **Patológico, o Probablemente patológico**, pues hemos 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[32], al margen de una revisión anual de las mismas en nuestro protocolo de manejo.

37

Las variantes no patogénicas o las 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[7].

43

El hallazgo de una mutación patogénica obliga a su orientación en el CaP, pero si se vincula a la vez a un mayor riesgo de CMOH o SL, el portador será remitido a una unidad de asesoramiento genético que le oriente en estos otros síndromes hereditarios de cáncer. En nuestro caso este asesoramiento ajeno al CaP se realiza en la Unidad de Genética del Servicio de Bioquímica.

48

Las variantes patogénicas se describen en un 16-17% de los estudios genéticos en línea germinal en CaP en nuestros días[10][22], mientras que los hallazgos VUS pueden llegar a un 35-37%[22][23].

53

Abordemos ahora si la interpretación y recomendaciones son ante un estudio en un paciente con CaP, o ante un estudio en familiar.

57

Pacientes afectados con CaP

58

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

60

61

62

63

64

65

1 identificar la presencia de una mutación germinal lo antes posible, es lo que ha llevado a
2 recomendar el cribado germinal en cáncer de próstata. Sin embargo, las implicaciones clínicas
3 de la mayoría de estas alteraciones no está clara más allá del valor predictivo del algunas de
4 ellas en el tratamiento con inhibidores de PARP [33]. El efecto de las mutaciones germinales en
5 *BRCA2* es el mejor caracterizado, posiblemente por ser las más frecuentes. Varios estudios han
6 mostrado que estas alteraciones se asocian a tumores de alto grado que con frecuencia
7 presentan afectación ganglionar y metastásica al diagnóstico. Estos tumores parecen
8 responder peor a los tratamientos disponibles tanto para la enfermedad localizada como para
9 la enfermedad avanzada siendo la supervivencia de estos pacientes muy inferior a la de los no
10 portadores[34][35][29].
11
12
13
14
15
16

17 Evaluemos de un modo individualizado el impacto del asesoramiento genético según el
18 escenario clínico de la enfermedad:
19

- 20 • Pacientes en VA

21 Carter et al. analizaron 2 cohortes con 1.211 pacientes en VA de los que 289 presentaron
22 progresión en grado. Todos ellos fueron investigados para mutación germinal *BRCA1/2* y/o
23 *ATM*. Once de 26 portadores en al menos una mutación (42,31%) progresaron, mientras que
24 entre los 1.185 no portadores progresaron 278 (23,45%; $p=0,04$); hazard ratio (H.R.) del 1,96
25 (IC95%: 1,004-3,84; $p=0,04$) para portadores de al menos una mutación. Entre los 11
26 portadores *BRCA2*, 6 progresaron frente a 283 en los 1.200 no portadores, H.R. ajustada del
27 2,74 (IC95%=1,26–5,96; $p=0,01$). En la progresión desde GG1 a GG \geq 3 en los portadores de
28 alguna mutación se evidenció una H.R. de 2,40 (IC95%: 1,01–5,71; $p=0,046$), siendo en *BRCA2*
29 de 5,01 (IC95%: 2,22–11,61; $p=0,001$).[24] Así pues en pacientes de bajo riesgo, la mutación en
30 estos 3 genes supone un mayor de riesgo de albergar o progresar en grado, por lo que cabría
31 su investigación independientemente del grado o antecedentes familiares. Esta es la línea en la
32 que se postula el PPCC-2019 respecto a *BRCA2* y posiblemente *ATM*. [5] Otros autores sin
33 embargo, dada la baja incidencia de estas mutaciones en bajo/muy bajo riesgo, 1,4 - 2,1%
34 [24][36], encuentran limitada su implementación y costes[37].
35
36
37
38
39

40 En nuestro caso aceptada la baja prevalencia esperable justificamos su estudio, pues un
41 portador *BRCA2* en VA aun siendo infrecuente tiene un elevado riesgo de progresar a un grado
42 más agresivo. Lo que haría no deseable una estrategia conservadora en pacientes en fase
43 curable de enfermedad.[38] Su hallazgo aconsejaría un seguimiento estrecho o incluso no
44 demorar un tratamiento activo.[39]
45
46

- 47 • CaP localizado/localmente avanzado

48 Las mutaciones germinales *BRCA2* presentan formas más agresivas al diagnóstico localizado
49 pudiendo ser considerados pacientes de alto riesgo per se[38]. Na et al. constataron sobre 486
50 pacientes con CaP localizado, una menor SCE a 7 años entre 7 portadores *ATM*, *BRCA1/2*
51 frente a no portadores, 11,0 vs 18,0 años ($p=0,0013$)[40]. Castro et al. sobre 1302 pacientes
52 con CaP localizado/localmente avanzado sometidos a radioterapia, 767 casos, o
53 prostatectomía, 535, y con una mediana de seguimiento de 64 meses, hallaron 67 (5,14%)
54 portadores *BRCA1/2*, 32 y 35 casos respectivamente. Portadores y no portadores eran
55 comparables en edad y PSA al diagnóstico, pero de peor pronóstico en estadio, grado de
56 Gleason y afectación ganglionar en los portadores. Los localizados portadores *BRCA* mostraron
57
58
59
60
61
62
63
64
65

peor supervivencia libre de metástasis (SLM) (H.R.: 2,36; IC95%:1,38-4,03; p=0,002) y SCE (H.R.: 2,17; IC95%:1,16-4,07; p=0,016). Respecto al tratamiento primario, el comportamiento fue peor en los portadores tras radioterapia que tras cirugía[35](Tabla 2), si bien existía un peor pronóstico pre-tratamiento en los pacientes radiados. La interacción entre el estado de portador y el tipo de tratamiento no fue significativa.[35]

Tabla 2: SLM y SCE en 1302 pacientes con CaP localizado/localmente avanzado según su estado de portadores o no de mutación germinal BRCA1/2[35].

	Supervivencia libre de metástasis				Supervivencia cáncer específica			
	A 3 años	A 5 años	A 10 años		A 3 años	A 5 años	A 10 años	
Serie global								
• No portadores, (1235 p.)	97	94	84	p<0,001	99	97	85	p<0,001
• Portadores, (67 p.)	90	72	50		96	76	61	
Tras prostatectomía								
• No portadores, (500 p.)	99	97	91	p<0,024	100	99	95	p<0,566
• Portadores, (35 p.)	96	87	67		100	95	79	
Tras radioterapia								
• No portadores, (735 p.)	96	91	80	p<0,001	99	95	81	p<0,001
• Portadores, (32 p.)	85	57	39		93	60	47	

Los portadores *BRCA2* se asocian a más carcinoma intraductal de peor pronóstico[18] sólo constatable tras cirugía[38] salvo que haya sido muy evidente en la biopsia previa.

No disponemos de ensayos clínicos acerca de cuál es el mejor tratamiento local primario en CaP localizado y portadores *BRCA*, ni la conveniencia de tratamientos adyuvantes con platino o inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), si bien existen estudios en curso (NCT03570476, NCT02324998 y NCT03432897). Annala et al. sobre 319 pacientes CPRC metastásicos (CPRCm) con mutación germinal en 24 (7,5%), fundamentalmente *BRCA2* (16 pacientes), objetivaron una mediana de respuesta a terapia de privación androgénica (TDA) antes ser CPRCm de apenas 11,8 meses (IC95%: 5,1-18,4) y tiempo de respuesta de PSA con abiraterona/enzalutamida de apenas 3,3 meses (IC95%: 2,7-3,9); respuestas manifiestamente inferiores a lo esperado y que permitieron a los autores postular una posible resistencia hormonal de base en los portadores de mutación.[41] El estudio PROPREPAIR-B de Castro et al. sobre 419 CPRCm también identificó respuestas a TDA más cortas en 26 portadores *ATM* y *BRCA1/2* (6,2%) que en no portadores (22,8 vs 28,4 meses; p=0,007).[29] Sin embargo, Antonarakis et al. sobre 172 CPRCm con mutación germinal en 22 (12%), *BRCA/ATM* en 9, hallaron una mejor respuesta en portadores *BRCA/ATM* a abiraterona/enzalutamida en supervivencia libre de progresión (SLP) de PSA (H.R. 0,48; IC95%: 0,25-0,92; p=0,027), SLP clínica/radiológica (H.R. 0,52; IC95%: 0,28-0,98; p=0,044) y supervivencia global (SG) (H.R. 0,34; IC95%: 0,12-0,99; p=0,048).[42] Es obvio que el debate en este punto está abierto y necesitado de estudios que esclarezcan si existe resistencia hormonal de base en portadores de mutación DDR.

Con todo ello, asumiendo los resultados desfavorables en portadores *BRCA2* y la hasta ahora tan sólo hipótesis de potencial resistencia primaria a la TDA que acompaña a la radioterapia en CaP localizado de intermedio/alto riesgo, hacen que haya quien postule la cirugía como la primera opción en estos casos[38][43].

- **CaP avanzado, CPRC**

En al menos un 11,8% del CaP metastásico se identifican mutaciones germinales[27], y las más investigadas son las implicadas en DDR mediante HR o MMR.

1 El PROREPAIR-B no fue capaz de evidenciar una diferencia estadística en SCE tras el inicio del
2 estado CPRCm entre portadores *ATM* y *BRCA1/2*, frente a no portadores, 23,3 versus 33,2
3 meses ($p=0,264$) a pesar de esos 10 meses de diferencia. Sin embargo, la mutación *BRCA2* en
4 exclusiva con 17,2 meses de mediana de supervivencia frente a 33,2 en no portadores de
5 mutación DDR sí alcanzó significación (H.R.: 2,10 IC95%: 1,07-4,10; $p=0,027$), al igual que
6 cuando la mutación *BRCA2* se comparó con otros portadores de mutación germinal DDR con
7 33,8 meses de mediana de SCE (H.R.: 2,11; IC95%: 1,07-4,18; $p=0,048$)[29]. Este estudio
8 diseñado para el análisis de SCE global, realizó un subanálisis de la secuencia terapéutica que
9 aun sin potencia estadística para obtener conclusiones definitivas mostró que los CPRCm
10 portadores *BRCA2* con taxanos en primera línea tenían una mediana de SCE de 12,8 meses,
11 inferior a los no portadores con 23,2 meses (H.R.: 2,23; IC95%: 1,13-4,38; $p=0,015$). Sin
12 embargo, si la primera línea terapéutica era abiraterona/enzalutamida la SCE en portadores
13 era de 23,3 meses, no diferente de los 26,2 meses en no portadores (H.R.: 1,63; IC95%: 0,76-
14 3,48; $p=0,215$). En el resto de parámetros, disminución del PSA más de un 50%, respuesta
15 radiográfica objetiva, tiempo a la progresión de PSA, o SLP, no hubo diferencias. Tampoco
16 cuando se agruparon por portadores *ATM*, *BRCA1/2* y no portadores estratificados por inicio
17 con taxanos vs abiraterona/enzalutamida, ni por portadores de mutación germinal en alguno
18 de los 107 genes DDR investigados o no. Un subanálisis sobre 158 pacientes con la secuencia
19 taxanos-abiraterona/enzalutamida (7 portadores *BRCA2*) versus 190 con la secuencia
20 abiraterona/enzalutamida-taxanos (otros 7 portadores *BRCA2*) mostró en los modelos
21 ajustados por otras variables que, a pesar de ser significativamente más jóvenes, de peor
22 ECOG, y más elevados PSA, LDH y fosfatasa alcalina en la secuencia taxanos-
23 abiraterona/enzalutamida, el hecho de ser portadores *BRCA2* se asociaba negativamente a SCE
24 (H.R.: 2,95; IC95%: 1,22-7,15)[29]. Estos peores resultados de la secuencia taxanos-
25 abiraterona/enzalutamida en portadores *BRCA2* podrían explicar los contradictorios resultados
26 de Annala et al.[41] vs Antonarakis et al.[42], con peor respuesta a abiraterona/enzalutamida
27 en portadores en el primer caso y mejor en el segundo, pues en el primero un 41% provenían
28 de la secuencia taxanos-abiraterona-enzalutamida mientras que en el segundo sólo un 23%
29 venían de esta secuenciación[29]. Con todo ello, las conclusiones finales que podemos extraer
30 del estudio PROREPAIR-B son que no se observaron diferencias en las tasas de respuesta a los
31 diferentes fármacos, sin embargo, los pacientes con mutaciones germinales en *BRCA2*
32 mostraron una tendencia a progresar más rápidamente a cualquiera de ellos. Esto subraya la
33 necesidad de hacer una vigilancia estrecha del tratamiento en estos pacientes. Por otro lado,
34 un análisis exploratorio sugiere que la secuencia de los tratamientos podría ser importante en
35 estos pacientes ya que aquellos que recibieron primero un taxano seguido por
36 abiraterona/enzalutamida presentaron peor pronóstico que los que recibieron la secuencia
37 opuesta. No obstante, estos resultados preliminares no pueden conllevar un cambio de
38 práctica clínica mientras no se validen en una serie más amplia.

49 En 2016 Cheng et al. publicaron 3 casos CPRCm no neuroendocrinos tras progresión a diversas
50 líneas pero que al ser tratados con regímenes combinados con carboplatino presentaron una
51 excepcional buena respuesta. El análisis de tumor primario y metástasis identificó mutación
52 somática bialélica de *BRCA2* que se confirmó en 1 alelo en línea germinal en 2 de los 3
53 casos.[44] Al año siguiente Pomerantz et al. sobre 141 CPRCm tratados al menos con 2 dosis de
54 carboplatino más docetaxel, identificaron mutación germinal *BRCA2* en 8 casos (5,7%). Seis de
55 esos 8 (75%) disminuyeron significativamente su PSA más de un 50% en las 12 primeras
56 semanas tras tratamiento frente a tan sólo 23 de los 133 no portadores (17%; $p<0,001$).[45]
57 Recientemente Mota et al. han descrito resultados similares sobre 64 CPRCm no de célula
58
59
60
61
62
63
64
65

pequeña o neuroendocrino, con progresión a taxanos y 60 de ellos a abiraterona/enzalutamida. Se identificó mutación somática o germinal en genes HR en 16 (25%), y ello se asoció a mejor respuesta en disminución de más del 50% de PSA frente a los no portadores (Odds ratio: 7,0; IC95%: 1,9-29,2), si bien no se objetivó beneficio en SCE.[46]

Hoy en día conocemos que según qué mutación identifiquemos cabría esperar una mayor sensibilidad a inhibidores PARP o inhibidores del punto de control (“checkpoint”) inmunitario (Tabla 3).

Tabla 3: Mutaciones y sensibilidad esperable a tratamientos específicos en cáncer de próstata avanzado y metastásico[47].

Terapia	Mutación germinal
Inhibidores PARP	<i>ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, ERCC3, FAM175A (ABRAXAS1), familia FANC, GEN1, HDAC2, MRE11, NBN, PALB2, PPP2R2A, RAD50, RAD51C, RAD51D, y RAD54L</i>
Inmuno ‘checkpoint’ inhibidores	<i>EPCAM, MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, y PMS2</i>
PARP: poli ADP-ribosa polimerasa; En negrita se destacan los más frecuentes.[17]	

En lo referente a los genes HR, disponemos de varios fase II evaluando el beneficio de los inhibidores PARP. En el ensayo TOPARP-A, Mateo et al. evaluaron 50 pacientes CPRCm tratados con olaparib. En 16 se identificaron mutaciones somáticas y/o germinales en genes DDR con un 88% de respuesta (usando una definición de respuesta por PSA, contaje de CTC o radiología), frente a sólo un 6% en pacientes sin mutación.[48] En continuidad, en el ensayo TOPARP-B se evaluaron 92 pacientes CPRCm tras progresión al menos a una línea con taxanos y con mutaciones somáticas y/o germinales en genes DDR tratados con olaparib, objetivando respuestas según criterios ‘Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1’ modificados de acuerdo a las recomendaciones del ‘Prostate Cancer Working Group 2’[49] y/o reducción del PSA basal igual o superior a un 50%, que eran variables según la mutación. Un 80,0% de respuesta en portadores *BRCA1/2*, un 57,1% en *PALB2*, o un 10,5% en *ATM*. Con SLP radiológica igualmente variables de 8,3, 5,3 ó 5,8 meses respectivamente [50]. En el TRITON 2 con rucaparib, sobre 190 pacientes CPRCm tras una o dos terapias frente al receptor androgénico y una línea con taxanos y mutación somática y/o germinal en genes HR, en los resultados comunicados hasta el momento se objetiva una respuesta del 43,9% en portadores *BRCA1/2* que es muy inferior en otras mutaciones, apenas un 9,5% en *ATM*. [51] De un modo similar en el TALAPRO-1 con talazoparib sobre 113 pacientes CPRCm tras al menos una línea con taxanos y progresión a abiraterona/enzalutamida, existe un 41,5% de respuestas objetivas en *BRCA1/2*, 40,5% en *BRCA2*, y que disminuye llamativamente con otras mutaciones DDR.[52] El estudio GALAHAD con niraparib en CPRCm y DDR ha constatado un 41% de respuestas objetivas en 81 portadores de mutación bialélica *BRCA1/2*[53][54][55]. Finalmente, en el fase III PROfound sobre 387 pacientes CPRCm y progresión a abiraterona/enzalutamida y un 65,2% también a taxanos se seleccionaron 245 portadores de mutación somática *BRCA1/2* o *ATM* frente a 142 con alguna otra de 12 mutaciones HR, ambas cohortes eran randomizadas a olaparib o abiraterona/enzalutamida. En los 245 portadores *BRCA1/2* o *ATM* la mediana a la progresión por imagen fue de 7,4 meses en el grupo de olaparib frente a 3,6 meses en el de abiraterona/enzalutamida (H.R.: 0,34; IC95%: 0,25-0,47; p<0,001). Y en el análisis intermedio con 93 fallecidos entre los 245, la SG en el grupo de olaparib fue de 18,5 meses frente a 15,1 en el grupo control (H.R.: 0,64; IC95%: 0,43-0,97; p=0,02). Si juntamos las dos cohortes de pacientes con mutaciones HR, *BRCA1/2-ATM* y la de las 12 restantes, los pacientes con

1 olaparib mostraron una SLP por imagen de 5,8 meses frente a 3,5 meses en el grupo control
2 (H.R.: 0,49; IC95%: 0,38-0,63; p<0,001) y el análisis intermedio de SG 17,5 frente a 14,3 meses
3 en favor de olaparib (H.R.: 0,67; IC95%: 0,49-0,93; p=0,0063). A destacar en los análisis de SG
4 que en un 80% de los pacientes del grupo control ante progresión radiológica se produjo el
5 cruzamiento a tratamiento con olaparib[56]. Y todo ello acompañado de un beneficio en la
6 calidad de vida[57]. En la actualidad las guías NCCN ya recomiendan el uso de olaparib en
7 CPRCm con mutaciones HR (*BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL,*
8 *PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D o RAD54L* salvo *PPP2R2A*) tras abiraterona/enzalutamida o
9 taxanos, y a considerar rucaparib en mutación *BRCA1/2* tras abiraterona/enzalutamida y
10 taxanos o en pacientes no aptos para tratamiento con taxanos[6]. Ambos fármacos han
11 obtenido ya su aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) en CPRCm, fracaso a
12 primera línea de tratamiento con abiraterona/enzalutamida y mutaciones HR en el caso de
13 olaparib o más específicamente BRCA y fracaso añadido a taxanos en el caso de rucaparib.
14 Pendientes de decisión en Europa.
15
16
17

18 Respecto a los genes MMR asociados al SL, aunque el CaP no está incluido en este síndrome
19 pembrolizumab está aceptado, aunque sólo por la FDA y no en Europa, para todo paciente con
20 alta inestabilidad de microsatélites (microsatellite instability, MSI) o sus mutaciones asociadas
21 MMR. Si bien muchos de los ensayos disponibles para detectar dicha MSI no han sido
22 suficientemente validados en próstata[17], la detección de mutaciones MMR en CaP
23 perseguiría la posibilidad de tratamiento con inmuno-checkpoint inhibidores, y en concreto
24 pembrolizumab. Tucker et al. presentaron 48 pacientes CPRCm con 3 ó más líneas de
25 tratamiento tratados con pembrolizumab, sólo 18 (37,5%) tenían estudio genético
26 concretamente somático, pero objetivaron una disminución de PSA $\geq 50\%$ en el 17% de los
27 pacientes, que en un 8% era superior al 90%. En este caso la mutación LPR1b parecía
28 vincularse a buena respuesta a pembrolizumab[58]. Recientemente Graff et al. han
29 comunicado su experiencia con 28 pacientes CPRCm que venían de progresar a enzalutamida y
30 con una disminución del PSA $\geq 50\%$ en un 18% de pacientes, respuesta por otro lado
31 mantenida en el tiempo, entre 10 y 33,8 meses. Diecisiete pacientes (60,7%) tenían estudio
32 genético, de nuevo somático. Tres mostraron respuesta a pembrolizumab y sólo uno de ellos
33 tenía MSI y a la vez mutaciones DDR, los otros dos normalidad en ambos aspectos, frente a 4
34 alteraciones DDR y ninguna MSI en los 14 no respondedores.[59] Para finalizar destacar que la
35 mutación somática CDK12 también se ha descrito como un posible marcador de buena
36 respuesta a inmuno-checkpoint inhibidores, y varios ensayos clínicos están en marcha.[60] Las
37 guías NCCN admiten considerar en CPRCm y mutaciones MMR o MSI el tratamiento en
38 segunda línea, con pembrolizumab.[6]
39
40
41
42
43
44
45

46 Con todo ello, ensayos en curso como el KEYNOTE-365 (NCT02861573) que pretende reclutar
47 400 pacientes, exploran la posibilidad de tratamientos combinados en el entorno del CPRCm y
48 así comparan 4 cohortes: pembrolizumab más olaparib vs. pembrolizumab más docetaxel y
49 prednisona vs. pembrolizumab más enzalutamida vs. pembrolizumab más abiraterona y
50 prednisona.
51
52

53 En definitiva y en lo referente al CaP avanzado, la identificación de mutaciones en genes HR
54 aconseja un seguimiento estricto de la evolución terapéutica de estos pacientes. Aconsejar el
55 uso de la secuencia abiraterona/enzalutamida-taxanos mejor que a la inversa queda pendiente
56 de estudios que puedan confirmar su beneficio, o en su caso el uso de quimioterapia basada
57 en platino, siendo deseable y previsible a corto plazo la aprobación del uso de inhibidores
58 PARP en segunda línea de CPRCm. La identificación de MSI o mutación germinal MMR podría
59
60
61
62
63
64
65

1 aconsejar el uso de pembrolizumab en fases avanzadas de la enfermedad, si bien hoy por hoy
2 no es una indicación disponible en nuestro entorno y por ello sólo sería susceptible de uso
3 dentro de ensayos clínicos.
4
5

6 Con todo lo expresado podríamos concluir que las mutaciones DDR tienen un protagonismo
7 creciente en el manejo terapéutico del CaP. Sus prevalencias son crecientes según la fase de
8 enfermedad, en torno a un 2% en los tumores de bajo/muy bajo riesgo en VA, un 5% en los
9 localizados/localmente avanzados y un 12% en los avanzados/CPRC. El impacto más estudiado
10 es el de los genes HR, en concreto *BRCA1/2* y *ATM*, y entre éstos es *BRCA2* el más presente y el
11 que implica mayor riesgo. En VA se convierten en factores pronósticos de progresión. En CaP
12 localizado/localmente avanzado de aparición de metástasis y muerte por CaP, y quizás
13 predictores de mala respuesta a radioterapia en favor de cirugía, pero con posibles sesgos de
14 selección en la asignación de tratamientos en lo hasta ahora estudiado. En CaP avanzado/CPRC
15 son de nuevo factor pronóstico de muerte por CaP, posible predictor de mala respuesta a TDA
16 en fase hormonosensible, así como quizás de buena respuesta a platinos, siendo un predictor
17 de buena respuesta a inhibidores PARP. El comportamiento como posibles predictores de
18 respuesta en el caso de los genes MMR e inmuno-checkpoint inhibidores, en concreto
19 pembrolizumab, está por definir.
20
21
22
23

24 *Familiares sanos de pacientes afectados de CaP u otros tumores*

25 Una mutación *BRCA2* aumenta hasta 8 veces el riesgo de CaP y 3,8 veces en el caso de
26 *BRCA1*. [5] Los CaP con mutación germinal *BRCA2* parecen ser más precoces, agresivos y con
27 disminución de supervivencia, siendo la relación con *BRCA1* menos consistente [5][61][62],
28 resultados confirmados en el análisis intermedio del estudio IMPACT sobre 2932 varones con
29 historia familiar de mutación *BRCA1/2*[63]. En cuanto a las mutaciones germinales MMR y el
30 SL, sabemos que aumenta entre 2 y 5,8 veces el riesgo de CaP aunque su edad de aparición o
31 agresividad no difieren de los casos de CaP esporádico[62]. Los portadores de la mutación
32 *HOXB13 G84E* tienen hasta 8 veces mayor riesgo de CaP y hasta 10 veces mayor riesgo de ser
33 de inicio temprano. [5][62] A partir de estas realidades surge la conveniencia del
34 asesoramiento genético familiar en CaP.
35
36
37
38
39

40 Iniciado un asesoramiento familiar, habremos realizado el panel multigén, encontrándonos
41 dos posibilidades: un resultado no informativo o una mutación VUS, o bien una mutación
42 patogénica o probablemente patogénica.
43

44 Ante un resultado no informativo o una VUS la sospecha de cáncer hereditario que suscitó el
45 asesoramiento no ha desaparecido, lo que ocurre es que nuestro panel multigén no ha
46 evidenciado una mutación responsable con la que actuar sobre el probando ni seguir
47 investigando su existencia en el entorno familiar.
48
49

50 En el segundo caso, la mutación patogénica o probablemente patogénica obliga a ofertar el
51 estudio en cascada al entorno familiar, pero exclusivamente de la mutación identificada, no
52 del panel multigén. Los descendientes que la porten deberán ser informados de su riesgo en lo
53 concerniente al CaP y también en el resto de síndromes de cáncer hereditario vinculados si la
54 mutación así lo aconseja, por ejemplo, un síndrome COMH ante un hallazgo *BRCA2* positivo. En
55 nuestro caso, este asesoramiento genético de otros síndromes oncológicos diferentes al CaP
56 se centraliza a través de la Unidad de Genética de nuestro hospital gracias al enfoque
57 multidisciplinar que exige el asesoramiento genético y que nuestro protocolo recoge. Por el
58
59
60
61
62
63
64
65

contrario, si los descendientes investigados no han heredado la mutación serán tranquilizados a tal efecto.

Con todo ello ¿cuál es el protocolo de manejo ante un hallazgo de resultado patológico o probablemente patológico, versus no informativo/VUS? El manejo será idéntico en ambos, pues en los segundos aun no habiendo identificado mutación responsable la sospecha clínica de cáncer hereditario que aconseja el estudio prevalece sobre el no hallazgo de la mutación causal. Sólo los familiares de un probando con mutación patogénica identificada y que no la hayan heredado saldrán de este protocolo de riesgo y pasarán a ser manejados como población general.

Las propuestas concretas de manejo existentes son escasas y basadas en consensos de expertos. En general se suscita un inicio precoz del cribado anual de CaP, a los 35[11] ó 40 años en portadores *BRCA2* sobre todo[15][64] y posiblemente *BRCA1*[7][65], o bien 5 años antes de que apareciera en el familiar más joven con CaP metastásico[65], si bien el PPCC-2019 ha adelantado la fecha de estudio a 10 años antes de la aparición en el familiar.[5] La indicación de biopsia prostática se establece ante tacto rectal sospechoso, en ocasiones con la ayuda de otros marcadores como SelectMDx®[11], o según umbrales de PSA ajustados a edad [11][65][66][67][68], pues de acuerdo a los resultados iniciales del estudio PROFILE sobre 100 varones con historia familiar de CaP biopsiados independientemente de su PSA, se halló CaP en 25 de ellos con una mediana de PSA de 2,7 (p25-p75: 1,20-5,40; rango: 0,35-17,20)[69] y donde también se constató el beneficio de la resonancia magnética pre-biopsia en entorno de CaP hereditario, si bien con bobina endorrectal en dicho estudio[70].

En nuestro caso ante sospecha de riesgo hereditario de CaP, establecemos: tacto rectal y PSA basal a los 40 años o 5 años antes de la edad de diagnóstico de su familiar con CaP metastásico, con toma de decisiones de acuerdo a la tabla de la (Figura 1) [12][65].

Aspectos relevantes

¿Quién debe hacer el asesoramiento genético?

En lo que al asesoramiento genético se refiere la legislación en nuestro país viene regulada por la Ley de Investigación Biomédica de 2007 con su última modificación de 2011[71] y la Orden SSI/2065/2014[72], de 31 de octubre. En ella se definen el consejo genético, las características de los análisis genéticos, la población diana, y el tipo de información a transmitir por profesionales especializados antes y después del análisis genético e incluso al margen de éste.

Toda estructura que aborde el asesoramiento genético en CaP debe tener cubiertas unas necesidades pre-estudio y post-estudio. Pre-estudio procede una visita clínica para constatar antecedentes personales y familiares hasta tercera generación, establecer la conveniencia y propósitos del estudio, los resultados esperables y sus posibles incertidumbres, aspectos psicosociales relacionados, selección del mejor probando, evaluación de las consecuencias para el paciente y su entorno familiar, firma del consentimiento informado, y finalmente aspectos prácticos como la recogida de la muestra. Post-estudio procede un nuevo contacto para interpretar los resultados y establecer el manejo de paciente y familiares. Debemos garantizar el ofrecimiento de estudios en cascada a familiares si surge la indicación ante hallazgos en el probando, así como una actualización de las posibles reclasificaciones en las variantes identificadas[32][28][73][74][75][76][77].

1 No existe en nuestro entorno una formación específica en este ámbito más allá de másteres o
2 títulos de experto o especialista universitario, generales y no específicos. Operativamente se
3 han propuesto modelos exclusivos a partir de titulados en estas formaciones o modelos mixtos
4 con clínicos adiestrados en asesoramiento genético, e incluso partes autogestionadas por el
5 propio paciente mediante recursos on-line (<https://youtu.be/80X70KUArRg>) o consultas
6 telefónicas en parte del proceso.[13][78][73][79][80]
7

8 Giri et al. analizan si todo este proceso debe recaer de modo preferencial en especialistas en
9 asesoramiento genético, especializados y acostumbrados a ello, pero con menor capacidad de
10 actualización y ajuste a las recomendaciones específicas en cribado o tratamiento del CaP, y
11 suplidos por urólogos u oncólogos sólo en la identificación de candidatos a estudio y
12 eventualmente en la interpretación conjunta de los resultados en los referente al CaP (modelo
13 1); o bien un modelo exclusivamente clínico en manos de urólogos u oncólogos con una visión
14 más directa y actualizada del impacto de los resultados pero más limitada en la interpretación
15 técnica de los resultados, especialmente ante VUS presentes hasta en un 30% de los estudios
16 en CaP,[22] así como menos especializada en el manejo de otros síndromes hereditarios de
17 cáncer (modelo 2); o finalmente un modelo mixto en el que la selección de sujetos a estudio,
18 su asesoramiento inicial respecto a lo esperable del estudio y su impacto en CaP diagnosticado
19 o a riesgo, y la actualización ante las nuevas evidencias quedaría en manos de urólogos u
20 oncólogos, mientras que la interpretación de los resultados en otros síndromes hereditarios y
21 la coordinación de estudios en cascada a familiares quedaría en manos de genetistas,
22 existiendo un entorno de interacción conjunta en la interpretación de los resultados en CaP
23 (modelo 3).[81]
24
25
26
27
28

29 En nuestro caso, el modelo mixto (modelo 3) de colaboración interdisciplinar es el que hemos
30 implementado, y parece ser el avalado por el PPCC-2019.[5] Como en otros escenarios del CaP
31 la creación de grupos colaborativos interdisciplinares en este caso con genetistas expertos en
32 asesoramiento genético, urólogos y oncólogos parece la solución óptima.[28]
33
34

35 Conclusiones

36 El asesoramiento genético en cáncer de próstata es una realidad cada vez más presente en
37 pacientes seleccionados afectados de CaP y sus familiares. Es imperativo desarrollar protocolos
38 asistenciales que permitan su implementación en la práctica clínica y respondan a ¿qué
39 pacientes debemos investigar?, ¿qué genes? y ¿qué asesoramiento ofrecer de acuerdo a los
40 hallazgos? La evidencia débil disponible hasta el momento obliga a su revisión y
41 reactualización con alta periodicidad, pero ello no ha de ser una limitación para su
42 implementación.
43
44
45

46 Bibliografía

- 47 [1] Observatorio AEC el C. Cáncer de próstata en cifras. Resultados sobre toda España, para
48 el año 2019. n.d.
49 <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiaWJhbkMDg5OTYtMWI5ZC00ODczLTIlZmUtZjAxMmU5NDY4NmNmliwidCI6ImJyYTNjYjJlYyNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAYOSlslmMiOjh9> (accessed April 7, 2020).
50
51
52
53
54 [2] Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial risk and
55 heritability of cancer among twins in nordic countries. JAMA - J Am Med Assoc
56 2016;315:68–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>.
57
58
59 [3] Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Olama AA Al, et al. The genetic
60 epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. Nat Rev Urol 2014;11:18–
61
62
63
64
65

31. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.266>.

- 1
2 [4] Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Abida W, Andriole GL, Bangma CH, et al. Role of genetic
3 testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia prostate cancer consensus
4 conference 2017. *J Clin Oncol* 2018;36:414–24.
5 <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.1173>.
6
7 [5] Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Cheng HH, Cooney KA. Implementation of Germline
8 Testing for Prostate Cancer : Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019.
9 *J Clin Oncol* 2020. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00046>.
10
11 [6] Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al.
12 NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 2.2020 Prostate Cancer.
13 2020.
14
15 [7] Daly MB, Pilarski R, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. NCCN Guidelines
16 Version 1.2020 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic.
17 2019.
18
19 [8] Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate Cancer:
20 ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*
21 2020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>.
22
23 [9] Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of
24 Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer
25 Consensus Conference 2019[Formula presented]. *Eur Urol* 2020;77:508–47.
26 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.01.012>.
27
28 [10] Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O’Leary E, et al. Prevalence of
29 Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing
30 Guidelines. *JAMA Oncol* 2019;5:523–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6760>.
31
32 [11] Das S, Salami SS, Spratt DE, Kaffenberger SD, Jacobs MF, Morgan TM. Bringing Prostate
33 Cancer Germline Genetics into Clinical Practice. *J Urol* 2019;202:223–30.
34 <https://doi.org/10.1097/JU.000000000000137>.
35
36 [12] Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, Small EJ, Higano CS. Germline and somatic
37 mutations in prostate cancer for the clinician. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*
38 2019;17:515–21. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7307>.
39
40 [13] Das S, Salami SS, Spratt DE, Kaffenberger SD, Jacobs MF, Morgan TM. Bringing Prostate
41 Cancer Germline Genetics into Clinical Practice. *J Urol* 2019;202:223–30.
42 <https://doi.org/10.1097/ju.000000000000137>.
43
44 [14] Cooper G. Genetic / Familial High-Risk Assessment : Colorectal. NCCN Clin Pract Guidel
45 Oncol (NCCN Guidel) Genet 2019.
46 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.
47
48 [15] Mottet N, Cornford P, van den Bergh R, Briers E, Santis M De, Fanti S, et al. EAU-EANM-
49 ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2020.
50
51 [16] Lowrance W, Breau R, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. ADVANCED
52 PROSTATE CANCER: AUA/ASTRO/SUO GUIDELINE 2020. 2020.
53
54 [17] Pritchard CC. Molecular insights into the germline for prostate cancer initiation,
55 progression, and aggressiveness. *Can J Urol* 2019;26:24–6.
56
57 [18] Taylor RA, Fraser M, Livingstone J, Espiritu SMG, Thorne H, Huang V, et al. Germline
58
59
60
61
62
63
64
65

BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. *Nat Commun* 2017;8:1–10. <https://doi.org/10.1038/ncomms13671>.

- [19] Schweizer MT, Antonarakis ES, Bismar TA, Guedes LB. Genomic Characterization of Prostatic Ductal Adenocarcinoma Identifies a High Prevalence of DNA Repair Gene Mutations. *J Clin Oncol Precis Oncol* 2019:1–9.
- [20] Isaacsson Velho P, Silberstein JL, Markowski MC, Luo J, Lotan TL, Isaacs WB, et al. Intraductal/ductal histology and lymphovascular invasion are associated with germline DNA-repair gene mutations in prostate cancer. *Prostate* 2018;78:401–7. <https://doi.org/10.1002/pros.23484>.
- [21] Mohler JL, Higano CS, Schaeffer EM, Cheng HH. Current recommendations for prostate cancer genetic testing : NCCN prostate guideline. *Can J Urol* 2019;26:34–7.
- [22] 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. <https://doi.org/10.1002/pros.23739>.
- [23] 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. <https://doi.org/10.1200/po.16.00039>.
- [24] Carter HB, Helfand B, Mamawala M, Wu Y, Landis 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* 2018;75:743–9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.021>.
- [25] Helfand BT, Xu J. Germline testing for prostate cancer prognosis : implications for active surveillance. *Can J Urol* 2019;26:48–9.
- [26] Pilarski R. Current prostate cancer genetic testing capabilities and considerations. *Can J Urol* 2019;26:38–9.
- [27] Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, Sarkar N De, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016:443–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144>.
- [28] Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, Leary EO, Garcia J, Knudsen KE, et al. Germline Testing for Men With Prostate Cancer: Navigating an Expanding New World of Genetic Evaluation for Precision Therapy and Precision Management. *J Clin Oncol* 2019:333–9. <https://doi.org/10.1002/pros.23739>.
- [29] 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:JCO.18.00358. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00358>.
- [30] Mandelker D, Zhang L, Kemel Y, Stadler ZK, Joseph V, Zehir A, et al. Mutation Detection in Patients With Advanced Cancer by Universal Sequencing of Cancer-Related Genes in Tumor and Normal DNA vs Guideline-Based Germline Testing. *JAMA - J Am Med Assoc* 2017;318:825–35. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11137>.
- [31] Xu J, Lange EM, Lu L, Zheng SL, Wang Z, Thibodeau SN, et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer : results from the International Consortium for Prostate

Cancer Genetics (ICPCG). Hum Genet 2013;132:5–14. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1229-4>.

- [32] ClinVar n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> (accessed April 14, 2020).
- [33] Nombela P, Lozano R, Aytes A, Mateo J, Olmos D, Castro E. BRCA2 and Other DDR Genes in Prostate Cancer n.d.:1–15. <https://doi.org/10.3390/cancers11030352>.
- [34] Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>.
- [35] Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, 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. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.022>.
- [36] Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death [figure presented]. *Eur Urol* 2017;71:740–7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.11.033>.
- [37] Taneja SS. RE: Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *J Urol* 2019;201:869. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.021>.
- [38] Taylor RA, Fraser M, Rebello RJ, Boutros PC, Murphy DG, Bristow RG, et al. The influence of BRCA2 mutation on localized prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2019;16:281–90. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0164-8>.
- [39] Sokolova AO, Cheng HH. Genetic Testing in Prostate Cancer 2020:3–9.
- [40] Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death [figure presented]. *Eur Urol* 2017;71:740–7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.11.033>.
- [41] Annala M, Struss WJ, Warner EW, Beja K, Vandekerkhove G, Wong A, et al. Treatment Outcomes and Tumor Loss of Heterozygosity in Germline DNA Repair-deficient Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;72:34–42. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.023>.
- [42] Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Liang C, Wang H, Chen Y, et al. Germline DNA-repair Gene Mutations and Outcomes in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Receiving First-line Abiraterone and Enzalutamide. *Eur Urol* 2018;74:218–25. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.01.035>.
- [43] Cookson MS. Urology perspective on the expanding world of germline testing for prostate cancer. *Can J Urol* 2019;26:5–6.
- [44] 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. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.022>.
- [45] Pomerantz MM, Spisák S, Jia L, Cronin AM, Csabai I, Ledet E, 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.
<https://doi.org/10.1002/cncr.30808>.

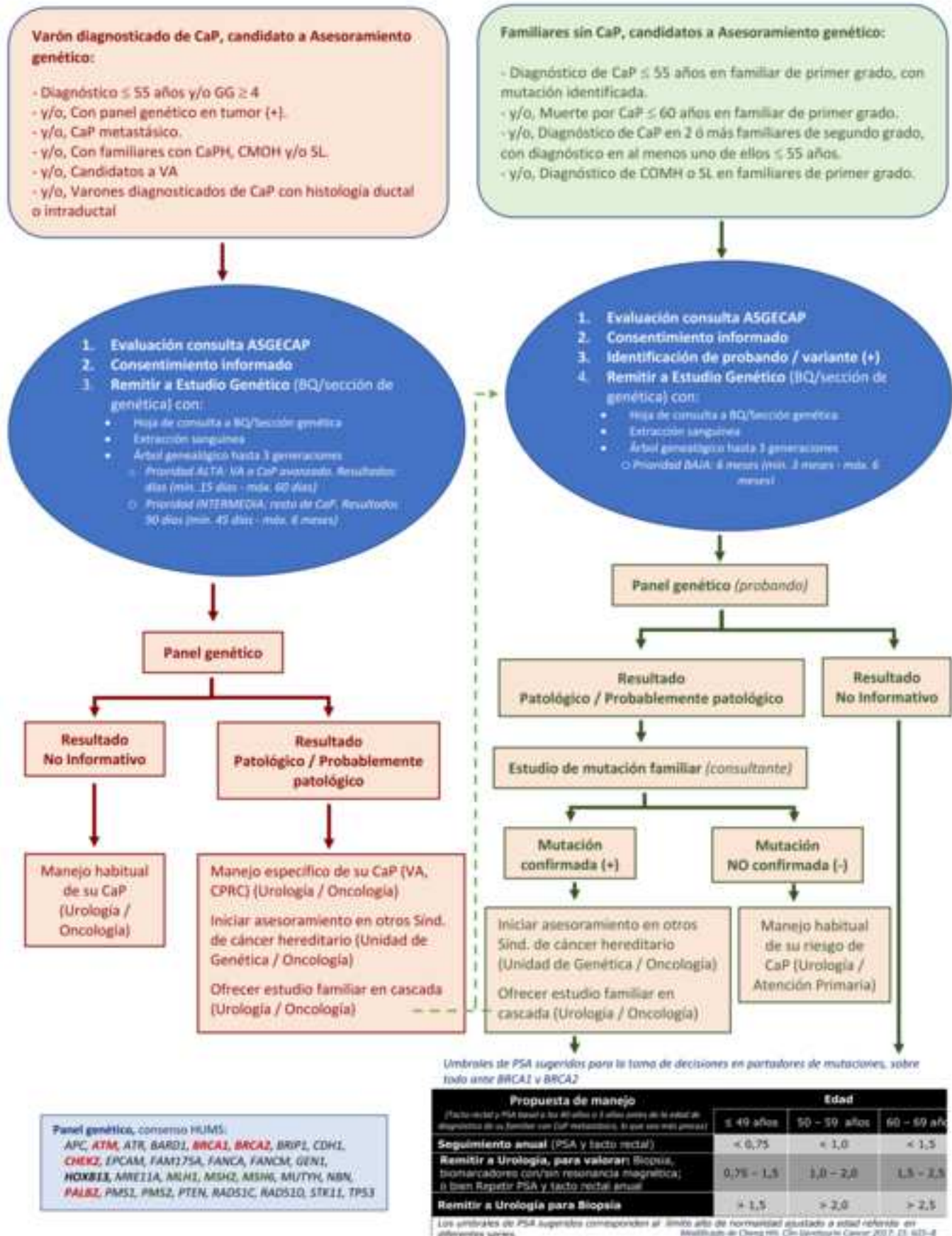
- [46] Mota JM, Barnett E, Nauseef JT, Nguyen B, Stopsack KH. Platinum-Based Chemotherapy in Metastatic Prostate Cancer With DNA Repair Gene Alterations. *J Clin Oncol Precis Oncol* 2020;4:355–66.
- [47] Morgans AK, Szymaniak BM. Genetically-informed treatment for advanced and metastatic prostate cancer. *Can J Urol* 2019;26:54–6.
- [48] Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1697–708.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506859>.
- [49] Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148–59. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4487>.
- [50] Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:162–74. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30684-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30684-9).
- [51] Abida W, Campbell D, Patnaik A, Sautois B, Shapiro J, Vogelzang NJ, et al. Preliminary results from the TRITON2 study of rucaparib in patients (pts) with DNA damage repair (DDR)-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Updated analyses. *Ann Oncol* 2019;30:v327–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz248.003>.
- [52] De Bono JS, Mehra N, Higano CS, Saad F, Buttiglieri C, van Oort IM, et al. TALAPRO-1: Phase II study of talazoparib (TALA) in patients (pts) with DNA damage repair alterations (DDRM) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) – updated interim analysis (IA). *J Clin Oncol* 2020;38:5566–5566.
https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5566.
- [53] Smith MR, Sandhu SK, Kelly WK, Scher HI, Efstathiou E, Lara PN, et al. Pre-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:v884–5.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.043>.
- [54] Smith MR, Sandhu SK, Kelly WK, Scher HI, Efstathiou E, Lara P, et al. Phase II study of niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD): Preliminary results of GALAHAD. *J Clin Oncol* 2019;37:202–202. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.7_suppl.202.
- [55] Smith MR, Fizazi K, Sandhu SK, Kelly WK, Efstathiou E, Lara P, et al. Niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD): Correlative measures of tumor response in phase II GALAHAD study. *J Clin Oncol* 2020;38:118–118.
https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.6_suppl.118.
- [56] Bono J De, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2091–102.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440>.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [57] Thiery-Vuillemin A, De Bono JS, Saad F, Procopio G, Shore ND, Fizazi K, et al. Health-related quality of life (HRQoL) for olaparib versus enzalutamide or abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations: PROfound. *J Clin Oncol* 2020;38:5539–5539. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5539.
- [58] Tucker MD, Zhu J, Marin D, Gupta RT, Gupta S, Berry WR, et al. Pembrolizumab in men with heavily treated metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Med* 2019;8:4644–55. <https://doi.org/10.1002/cam4.2375>.
- [59] Graff JN, Alumkal JJ, Thompson RF, Moran A, Thomas G V., Wood MA, et al. Pembrolizumab (Pembro) plus enzalutamide (Enz) in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): Extended follow up. *J Clin Oncol* 2018;36:5047. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15>.
- [60] Wu YM, Cieřlik M, Lonigro RJ, Vats P, Reimers MA, Cao X, et al. Inactivation of CDK12 Delineates a Distinct Immunogenic Class of Advanced Prostate Cancer. *Cell* 2018;173:1770-1782.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.034>.
- [61] Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate* 2019;79:880–95. <https://doi.org/10.1002/pros.23795>.
- [62] Carroll PR, Witte JS, Parsons JK, Pr C, Js W, Germline PJK. Germline testing in those at risk of prostate cancer. *Can J Urol* 2019;26:31–3.
- [63] Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol* 2019;76:831–42. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.019>.
- [64] Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Carlsson S, Castle EP, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer Early Detection Version 2.2019. 2019.
- [65] Cheng HH, Pritchard CC, Montgomery B, Lin DW, Nelson PS. Prostate Cancer Screening in a New Era of Genetics. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:625–8. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.05.024>.
- [66] Tang P, Sun L, Uhlman MA, Robertson CN, Polascik TJ, Albala DM, et al. Initial Prostate Specific Antigen 1.5 ng/ml or Greater in Men 50 Years Old or Younger Predicts Higher Prostate Cancer Risk. *J Urol* 2010;183:946–51. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.11.021>.
- [67] Loeb S, Carter HB, Catalona WJ, Moul JW, Schroder FH. Baseline prostate-specific antigen testing at a young age. *Eur Urol* 2012;61:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.07.067>.
- [68] Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Björk T, Gerdtsen A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: Case-control study. *BMJ* 2013;346:1–11. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2023>.
- [69] Castro E, Mikropoulos C, Bancroft EK, Dadaev T, Goh C, Taylor N, et al. The PROFILE Feasibility Study: Targeted Screening of Men With a Family History of Prostate Cancer.

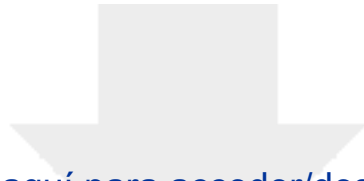
Oncologist 2016;21:716–22. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0336>.

- 1
2 [70] de Souza NM, Morgan VA, Bancroft E, Sohaib SA, Giles SL, Kote-Jarai Z, et al. Diffusion-
3 weighted MRI for detecting prostate tumour in men at increased genetic risk. *Eur J*
4 *Radiol Open* 2014;1:22–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2014.08.002>.
- 5
6 [71] TEXTO CONSOLIDADO Última modificación : 2 de agosto de 2011. Ley 17/2007, de 3 de
7 julio, de Investigación biomédica. 2011.
- 8
9 [72] Disposición 11444 del BOE núm. 269 de 2014. Orden SSI/2065/2014, del 31 de octubre,
10 por la que se modifican los Anexos I, II y III del RD 1030/2006, por el que se establece la
11 cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento p. 2014.
- 12
13 [73] Powers J, Spielman K, Mueller R, Batson M, Pundock S, Arutyunova A, et al. Genetic
14 counseling and oncology: proposed approaches for collaborative care delivery. *Can J*
15 *Urol* 2019;26:57–9.
- 16
17 [74] Hyatt C, Russo J, McDougall C. Genetic counseling perspective of engagement with
18 urology and primary care. *Can J Urol* 2019;26:52–3.
- 19
20 [75] Woodson AH. Genetic counseling considerations for men with prostate cancer. *Can J*
21 *Urol* 2019;26:40–1.
- 22
23 [76] Giri VN. Genetic education and practice considerations of non-genetic providers. *Can J*
24 *Urol* 2019;26:44–5.
- 25
26 [77] Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Abida W, Andriole GL, Bangma CH, et al. Role of Genetic
27 Testing for Inherited Prostate Cancer Risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus
28 Conference 2017. *J Clin Oncol* 2017;36:JCO.2017.74.117.
29 <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.1173>.
- 30
31 [78] Caswell-Jin JL, Zimmer AD, Stedden W, Kingham KE, Zhou AY, Kurian AW. Cascade
32 genetic testing of relatives for hereditary cancer risk: Results of an online initiative. *J*
33 *Natl Cancer Inst* 2019;111:95–8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy147>.
- 34
35 [79] Frey MK, Kahn RM, Chapman-Davis E, Tubito F, Pires M, Christos P, et al. Prospective
36 Feasibility Trial of a Novel Strategy of Facilitated Cascade Genetic Testing Using
37 Telephone Counseling. *J Clin Oncol* 2020;38:JCO.19.02005.
38 <https://doi.org/10.1200/jco.19.02005>.
- 39
40 [80] Buchanan AH, Rahm AK, Williams JL. Alternate service delivery models in cancer genetic
41 counseling: A mini-review. *Front Oncol* 2016;6:1–6.
42 <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00120>.
- 43
44 [81] Giri VN, Hyatt C, Gomella LG. Germline testing for men with prostate cancer: Navigating
45 an expanding new world of genetic evaluation for precision therapy and precision
46 management. *J Clin Oncol* 2019;37:1455–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02181>.
- 47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Protocolo ASGECAP – HUMS (v3; julio 2020)



Abreviaturas: ASGECAP: Asesoramiento genético en cáncer de próstata; BQ: Biopsia; CaP: Cáncer de próstata; CaPH: Cáncer de próstata hereditario; CMOH: Cáncer de mama/ovario hereditario; CPRC: Cáncer de próstata resistente a castración; GG: Grupo Grado de Gleason; HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet; SL: Síndrome de Lynch; VA: Vigilancia activa



Pulse aquí para acceder/descargar
Otros archivos (Vídeo, etc.)
responsabilidades-eticas.pdf

