

Grupo Português  
Génito - Urinário



# XXVIII Workshop

## Urologia Oncológica

• EPIC SANA Marquês Hotel  
LISBOA



24.Fevereiro.2023

# PRECISION MEDICINE BRCA MUTATION HOW AND WHOM TO TEST

Mariana Malheiro

Oncologia Médica

CUF Tejo / Hospital São Francisco Xavier



- **Conflito de Interesses:**
- Advisory Boards: MSD, AZ, Janssen, Pierre-fabre, BMS, IPSEN, AMGEN
- Speaker: MSD, AZ, Merck, Janssen, Pierre-fabre, BMS, AMGEN





- **Etiologia:**
  - Idade (>50 anos de idade)
  - Dieta, meio ambiente e outros
  - História familiar e risco genético
    - **9% dos doentes têm doença hereditária.**
    - Associação a cancro da mama/ovário (por mutações germinativas nos genes de reparação DNA) e síndrome de Lynch (por mutações germinativas nos genes de mismatch repair).
    - Um familiar em 1º grau com diagnóstico de CaP aumenta em duas a sete vezes o risco, em relação à população em geral.
    - Maior relação com **histologia ductal ou intraductal** (vs. adenocarcinoma).



# Introdução

- **História familiar e risco genético**
- **Genes de reparação homóloga de DNA**
- **19%** dos tumores da próstata com **mutações somáticas** nos genes de reparação homóloga de DNA (+ no BRCA2 e ATM).
- Quase **12% com mut. germinativas** em 1 de 16 genes: *BRCA2* (5.3%), *ATM* (1.6%), *CHEK2* (1.9%), *BRCA1* (0.9%), *RAD51D* (0.4%), *PALB2* (0.4%), entre outros. Mutações germinativas muito mais comuns na **doença metastática** (7.3-16.2% vs. 1.6-3.8% na doença localizada de baixo risco).
- **Mutações BRCA2** associadas a 2-6x maior risco de cancro da próstata (dados das mutações BRCA1 menos consistentes).
- Tumores da próstata associados a mutações germinativas BRCA 1/2 ocorrem tendencialmente **mais cedo**, são **mais agressivos** (ISUP>4, estadio T3-4, N+ e M1) e estão mais associados a **maior mortalidade e pior prognóstico**.



- **História familiar e risco genético**
- **Genes de *mismatch repair* de DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2)**
- Mutações nos genes de *mismatch repair* podem resultar em instabilidade de microssatélites e deficiência MMR e estão, por vezes, associadas a mutações germinativas e síndrome de Lynch.
- Doentes com síndrome de Lynch podem ter maior risco de cancro da próstata.

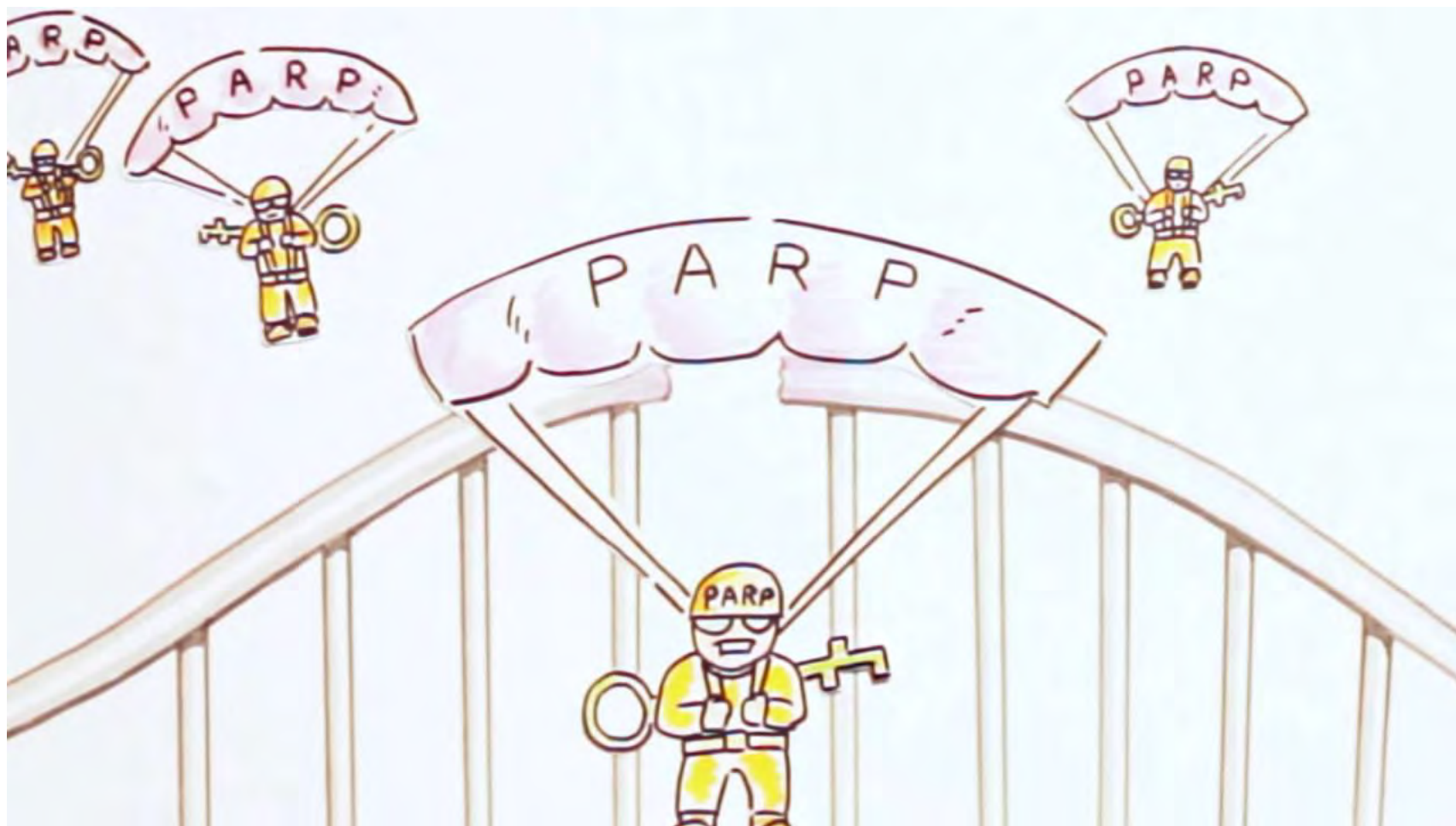


**E porquê é que este tema se tornou  
tão importante no cancro da  
próstata?**



# XXVIII Workshop

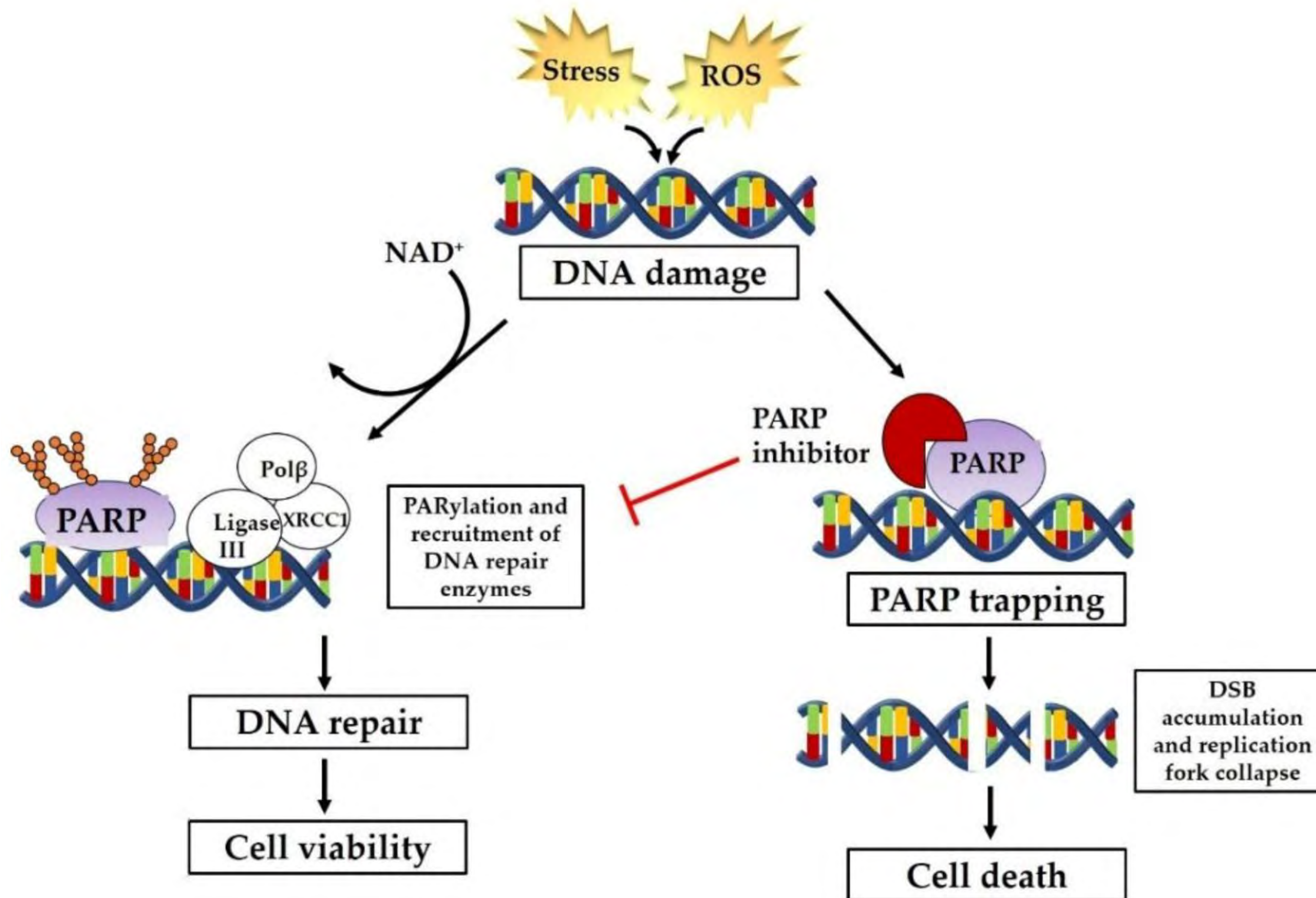
## Urologia Oncológica





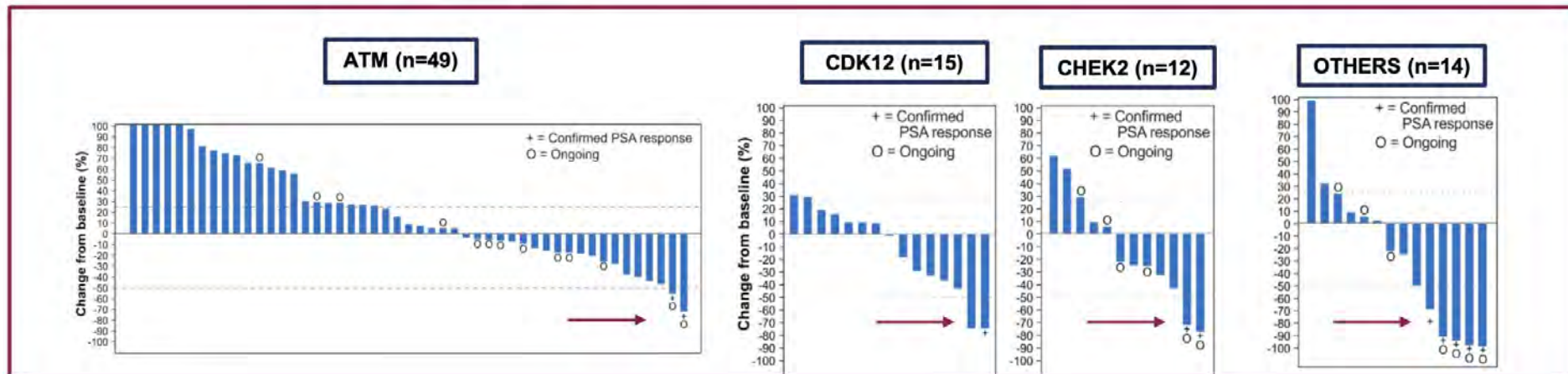
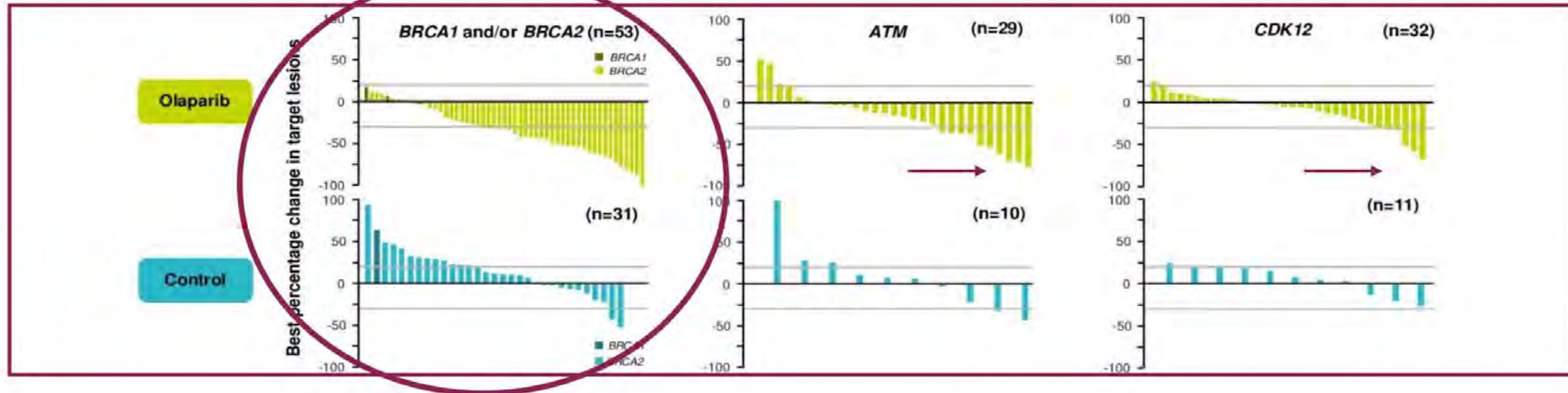


# Mecanismo de ação:





### Sensibilidade aos iPARPs depende do gene alterado





## Aprovações actuais de iPARPs no Cancro da Prostata

### EMA

OLAPARIB está indicado em monoterapia para o tratamento de adultos com mCRPC e mutação **BRCA1/BRCA2 (germinativa e/ou somática)** que progrediram após terapêutica previa que tenha incluído uma linha de hormonoterapia.



# Quem e quando testar?



- **Recomendação de teste genético**
- **(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, BRCA1/2, ATM, PALB2, CHEK2 e, eventualmente, HOXB13)**
  - **História familiar** presente (sobretudo se familiar com CaP <60 anos ou familiar falecido por CaP)
  - Doença localizada de **alto-muito alto risco** (EAU: + familiar com CaP <60 anos)
  - Doença **metastática**
  - **História pessoal de cancro da mama** (pâncreas, colorectal, gástrico, melanoma, urotelial, glioblastoma, biliar ou ID)
  - Histologia **intraductal/cribiforme**



## Mutações Germinativas:

### ESMO

Historia familiar de cancro  
Cancro da Próstata Metastático

### NCCN

CaP Metastático  
CaP com envolvimento ganglionar  
CaP Loalizado de alto ou muito alto risco  
Historia familiar de CaP  
História familiar de múltiplos outros cancros especialmente se diagnostico < 50 anos  
História pessoal de cancro da mama  
CaP de risco intermédio com padrão intraductal ou cribiforme

### EAU

CaP Metastático  
CapP de alto risco com familiar diagnosticado com CaP <60 anos  
Múltiplos familiares com CaP < 60 anos  
Familiar que tenha morrido com CaP  
Historia familiar de mutações de alto risco  
História de múltiplas neoplasias no mesmo lado da família



- A. Doentes com critérios para estudo genético (germinativo e somático):
1. Todos os doentes com carcinoma da próstata metastizado resistente à castração e que sejam elegíveis para tratamento com inibidores da PARP.
- B. Doentes com critérios para estudo genético (de acordo com a política institucional ou interinstitucional) ou com critérios para referenciação à consulta de Oncogenética para avaliação de risco
1. Cancro da próstata com histologia intraductal, ductal ou cribriforme.
  2. Cancro da próstata metastizado (hormonossensível ou resistente à castração).
  3. Cancro da próstata de alto risco ( $\geq T3$ ; Gleason score  $\geq 8$ ; PSA  $\geq 20$ ) e familiar diagnosticado com cancro da próstata.
  4. Cancro da próstata e história familiar de múltiplos cancros no mesmo ramo da família.
  5. Cancro da próstata e irmão ou pai ou múltiplos familiares do mesmo ramo da família diagnosticados com cancro da próstata (não localizado).
  6. Cancro da próstata em descendentes de Judeus Ashkenazi.
  7. Cancro da próstata e presença de 3 ou mais cancros, nomeadamente da próstata (exceto caso seja localizado, ISUP I), mama, ovário, melanoma, pâncreas, ductos biliares, endométrio, colorrectal, intestino delgado, gástrico, urotelial ou rim no mesmo lado da família, especialmente se diagnosticado



C. Timing do estudo molecular Aquando do diagnóstico ou logo que possível.

D. Estudo molecular

1. Nos doentes com o critério A:

Estudo completo dos genes BRCA1 e BRCA2. Idealmente, com sequenciação por NGS a partir de amostra de tumor, complementada com pesquisa de rearranjos exónicos dos genes BRCA1 e BRCA2 e da mutação fundadora portuguesa c.156\_157insAlu do gene BRCA2 em sangue periférico, permitindo a deteção de mutações germinativas e somáticas num único tempo.

Caso o estudo seja realizado por painel NGS e a partir de amostra de tumor, este deve incluir, além dos genes BRCA1 e BRCA2, os genes ATM, CHEK2, PALB2, HOXB13\*, MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, com pesquisa de rearranjos dos genes BRCA1 e BRCA2 e da mutação fundadora portuguesa c.156\_157insAlu do gene BRCA2 a partir de amostra de sangue periférico. Caso não esteja disponível amostra tumoral ou a sequenciação a partir de amostra de tumor, deverá realizar-se o estudo completo em amostra de sangue periférico (idealmente o painel de genes acima indicado, no mínimo os genes BRCA1 e BRCA2).





# Como testar?

## Qual a melhor amostra e melhor teste?



	Vantagens	Desvantagens
Amostra Tumoral	<p><b>Gold standard</b> (Sensibilidade Clínica elevada)</p> <p>Podem ser usadas amostras tumorais frescas ou de arquivo (amostras mais antigas podem ter menos sucesso)</p> <p>Deteta mutações germinativas e somáticas</p>	<p><b>Alta taxa de falha, especialmente se amostras velhas</b></p> <p>As amostras podem estar em locais de difícil acesso ou pouco seguros para biopsia</p> <p>Biopsias de um único local não captam a heterogeneidade intra-individual (entre metastases de um mesmo indivíduo ou alterações ao longo do tempo ou com a progressão)</p>
ctDNA plasmático		
Germinativo (sangue ou saliva)		



## Status mutacional BRCA1/2 e outros genes de DRH é concordante entre o primário e metástases

BRCA1/2 concordância de 99%

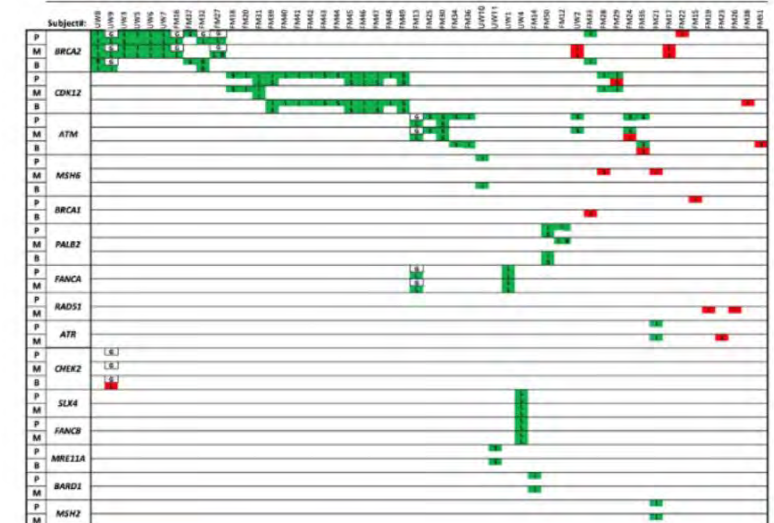
	HHR gene alteration prevalence %
All patients	27.9
All primary tumors	27
Archived primary	27
Newly collected primary	26.5
All metastatic tumors	32.3
Archived metastatic	33.9
Newly collected metastatic	29.7

**Table 1. Patients with BRCA mutation in primary tumor**

Pt #	BRCAm primary	Interval	BRCAm cfDNA 1
1	Detected	3.13 months	Not Detected
2	Detected	0.93 months	Detected
3	Detected	0.2 months	Detected
4	Detected	97.93 months	Not Detected
5	Detected	40.77 months	Detected

**Table 2. Patients with no BRCA mutation in primary tumor**

Matched CGP	Median (range)	New BRCA1	New BRCA2
Primary test to 1 <sup>st</sup> cfDNA (n=191)	23.6 months (0.1 - 232)	None	None
Primary test to 2 <sup>nd</sup> cfDNA (n=27)	58.9 months (7.23 - 211)	None	None
Primary test to 3 <sup>rd</sup> cfDNA (n=2)	65.5 months (21.9 - 109)	None	None



Concordance: ■ ■ ■

- I Indel
- S SNV
- L Copy loss/LOH/Structural Mutation
- G Germline Event
- R Reversion Event
- C Concordant
- PC Partial Concordance
- D Discordant

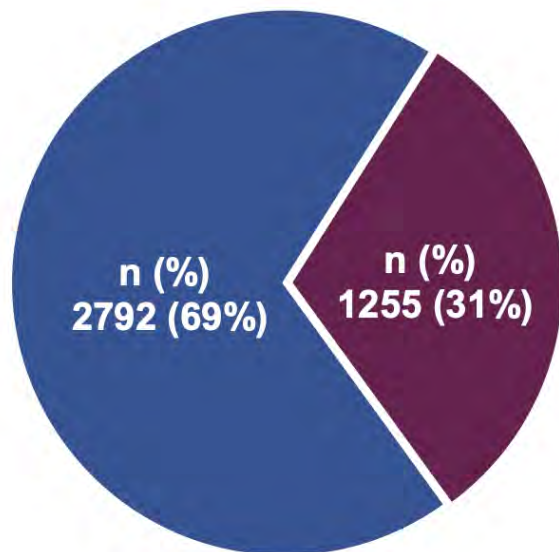
BRCA e outros genes DRH  
84% concordância



## O PROBLEMA É O TECIDO

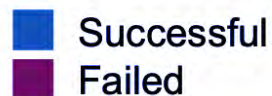
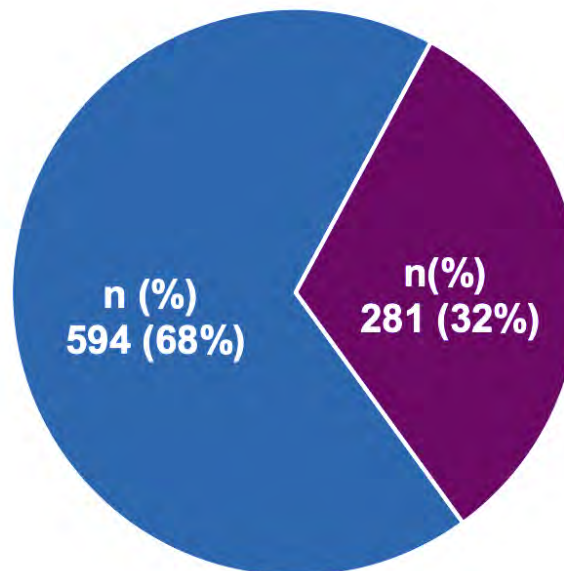
### PROfound<sup>1</sup>

N= 4047 amostras



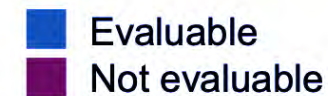
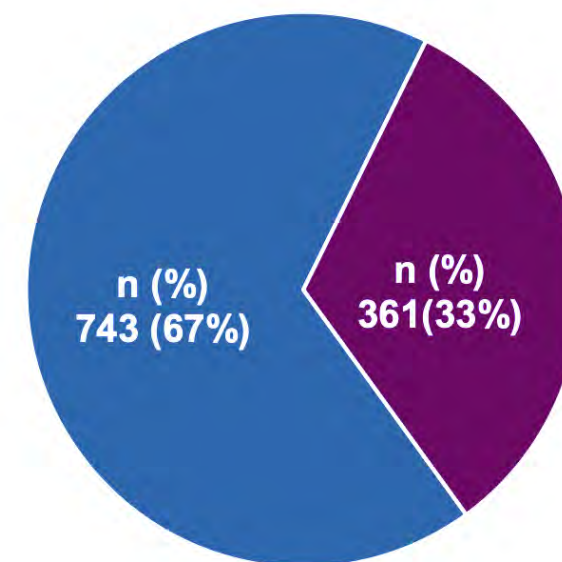
### TRITON2<sup>2\*</sup>

N = 875 amostras



### IPATential1503

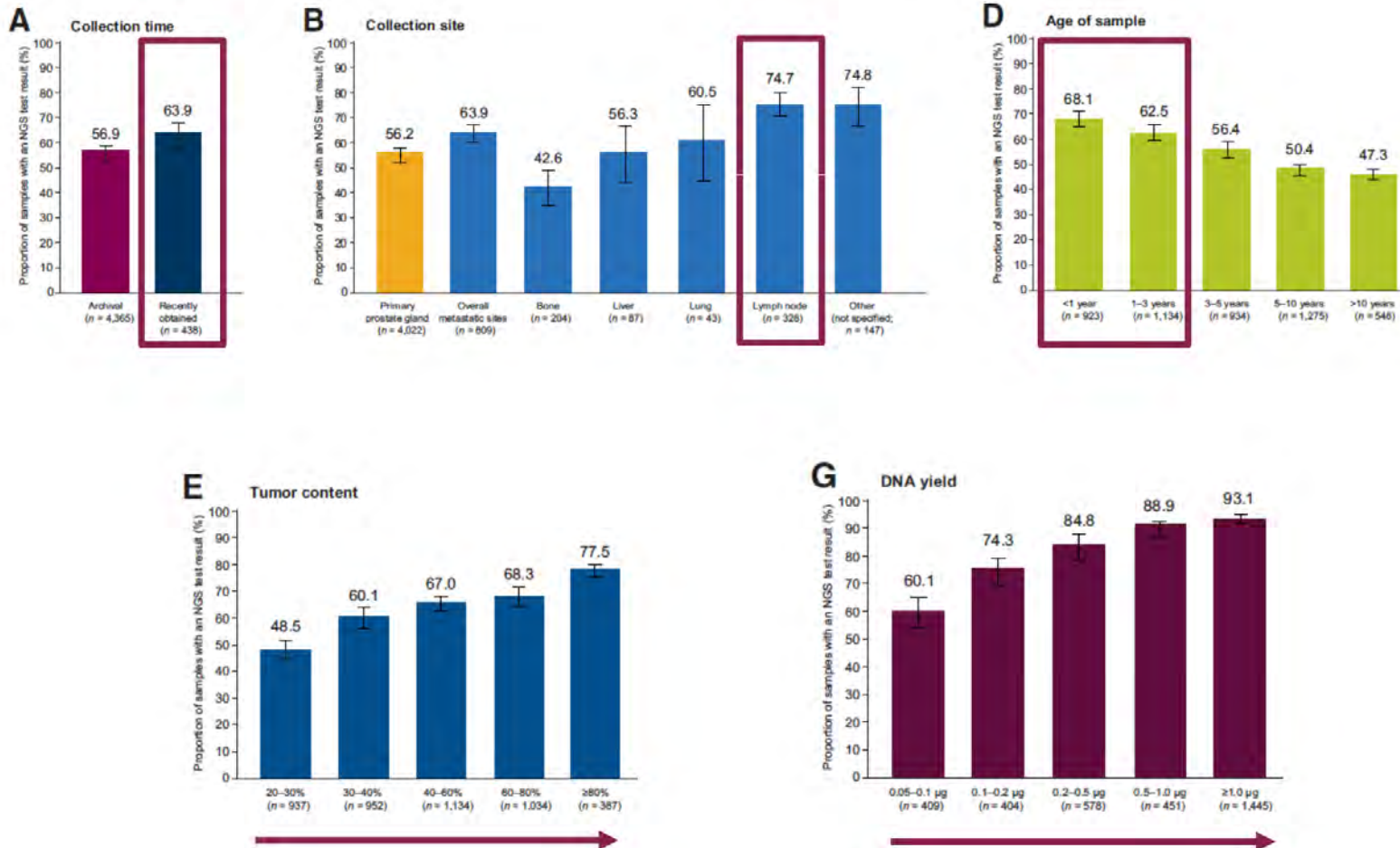
N = 1104 amostras



**Cerca 30-50% das amostras de CaP falham o NGS → seleção e preparação é crítica<sup>1-3</sup>**



## TESTE DE AMOSTRAS TECIDUAIS NO ESTUDO PROfound



- **Amostras de metástases recentes**
- Se múltiplas amostras disponíveis → as mais recentes desde que quantidade de tumor semelhante.
- Amostras **>5 anos**: escolher a com mais conteúdo tumoral com mais DNA (ex: gg linfático)
- Se amostras recentes: atenção à fixação e preservação

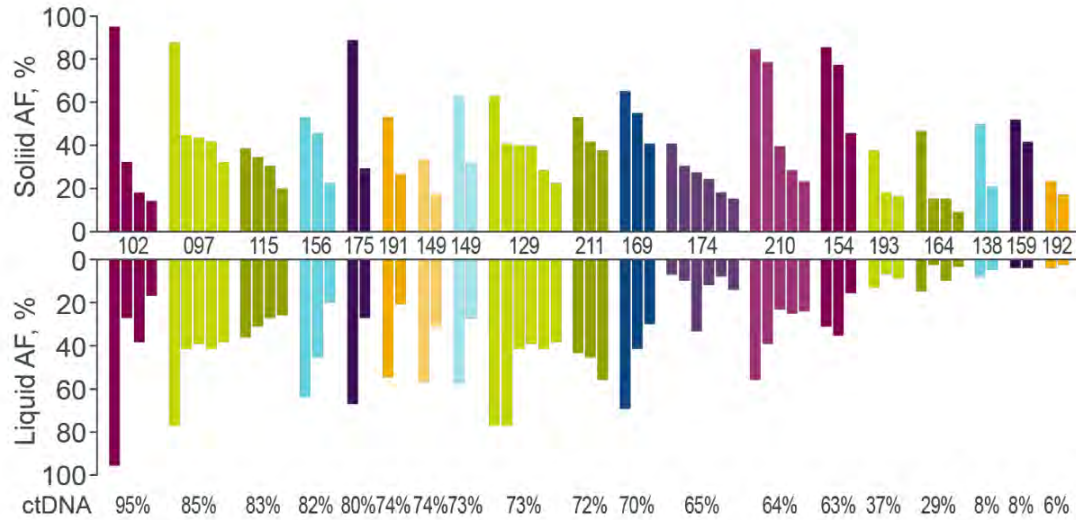


	Vantagens	Desvantagens
Amostra Tumoral		
ctDNA plasmático	<p><b>Não invasivo</b>, seguro, análises seriadas</p> <p>Útil quando não há tecido disponível ou a re-biopsia é indesejada</p> <p>Deteta mutações germinativas e somáticas.</p> <p>Captura a contribuição das metástases em diferentes locais.</p>	<p>Baixos níveis de fração tumoral podem resultar em <b>falsos negativos</b></p> <p>Colheita de sangue deve ser ao longo do tempo para avaliar a progressão de doença</p>
Germinativo (sangue ou saliva)		

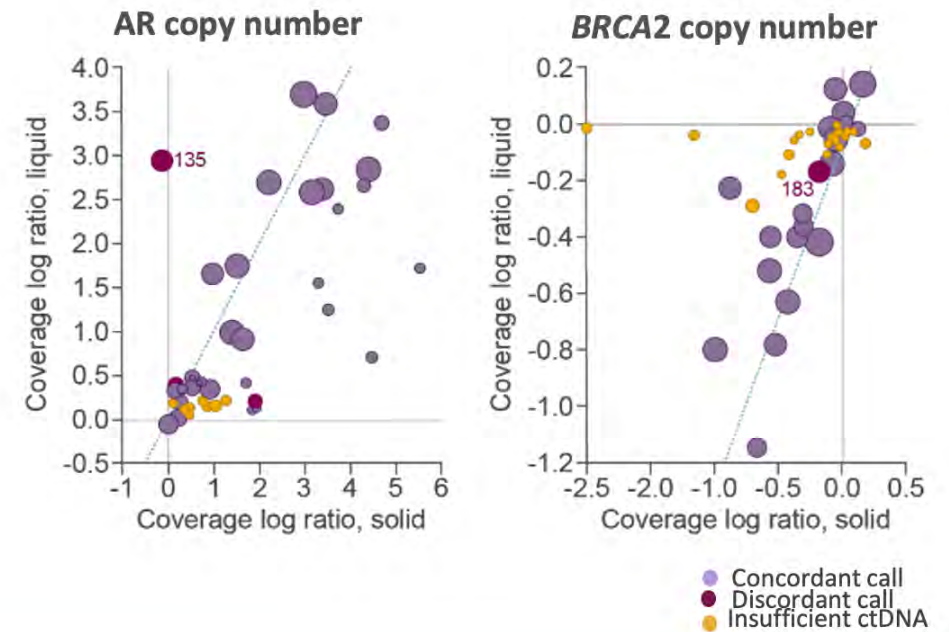


## Concordance between biopsies and ctDNA is high

### Similar mutation profiles



### Similar gene copy numbers





	Vantagens	Desvantagens
Amostra Tumoral		
ctDNA plasmático		
Germinativo (sangue ou saliva)	<p>Ver o <b>risco familiar</b></p> <p><b>Amostras fáceis</b> de obter se sangue, saliva ou escovado bucal</p>	<p><b>Falha as alterações somáticas</b> (<math>\approx</math> 50% das alterações de HR)</p>





A pesquisa de mutações germinativas perde 50% dos doentes elegíveis para terapêutica alvo

	<b>Somatic Only</b>	<b>Germline</b>	<b>Total</b>
BRCA2	5%	5%	10%
BRCA1	1%	1%	2%
PALB2	0.5%	0.5%	1%
ATM	2-3%	2%	4-5%
MSH2/6	4-5%	1%	5-6%



## Algoritmo de testagem ESMO:

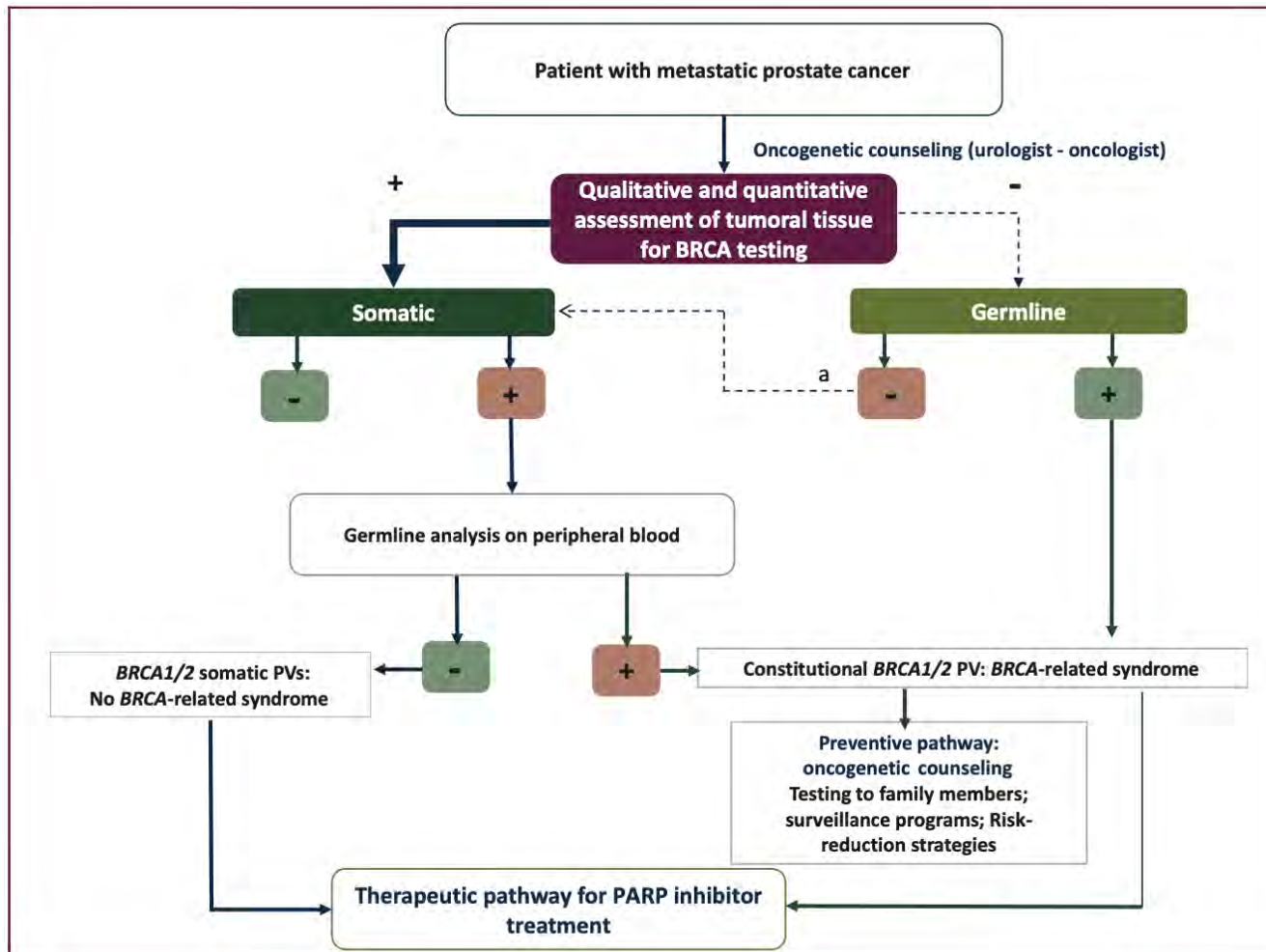


Figure 2. The workflow for the *BRCA1/2* analysis in patients with metastatic prostate cancer.

PV, pathogenic variant.

<sup>a</sup>To consider repeating biopsy if germline testing is not informative.



# XXVIII Workshop

## Urologia Oncológica

