



Carcinoma de Próstata Hereditário – Identificação e Caracterização de Famílias sem mutação *BRCA1/2* identificada

Clínica de Risco Familiar de Cancro de Mama e Ovário
Instituto Português Oncologia Lisboa Francisco Gentil

Madalena Pereira dos Santos, Patrícia Winckler, Ana Clara, Ana Opinião, Ana Luis, Sandra Bento, Jorge Silva, Paula Rodrigues, Joana Parreira, Carla Simões, Patricia Machado, Sidónia Santos, Sofia Fragoso, Fátima Vaz

Carcinoma de Próstata

- O carcinoma da Próstata (CP) é a neoplasia mais frequente no sexo masculino;
- Incidência (UE): 65/100.000 homens em 2008
 - a sua incidência aumenta com a idade;
- Mortalidade (UE): 30.6/100.000 homens/ano ; quase 90.000 mortes em 2008
 - é a 3ª causa de morte por cancro no sexo masculino;
- Os factores de risco melhor estabelecidos são: idade, origem africana e história familiar.

Carcinoma da Próstata e Hereditariedade

Estudos epidemiológicos sugerem uma forte relação entre a predisposição genética e o desenvolvimento de CP.

Identificação de genes com elevada predisposição para CP --» profilaxia e screening

genes *BRCA1/2*

- 1-2% de CP
- *BRCA2* ++
- Risco CP aumenta 4,65x
- CP precoce e agressivo
- Vigilância anual (IMPACT)
 - PSA, toque rectal (Biópsia, se PSA >3 ng/mL)

gene *HOXB13*

- Variante G84E no Norte Europa – 1.3% portadores
- Risco CP aumenta 3,5x
- CP precoce
- Vigilância?

gene *CHEK2*

- Europa do Norte e de Leste
- Risco CP aumenta 2 a 5x
- Vigilância?

> 70 SNP
(Polimorfismos de Nucleótido Único)

genes MMR

Carcinoma da Próstata Hereditário

- 5-10% de todos os Cancros de Próstata
- Diagnóstico é feito 6 a 7 anos antes do CP esporádico

Inclui as famílias nas quais se cumprem pelo menos um dos critérios:

- 1) 3 ou mais casos de CP em familiares do 1º grau,
- 2) existência de doentes com CP em cada uma de 3 gerações sucessivas
- 3) existência de dois familiares em 1º grau com CP antes dos 55 anos.

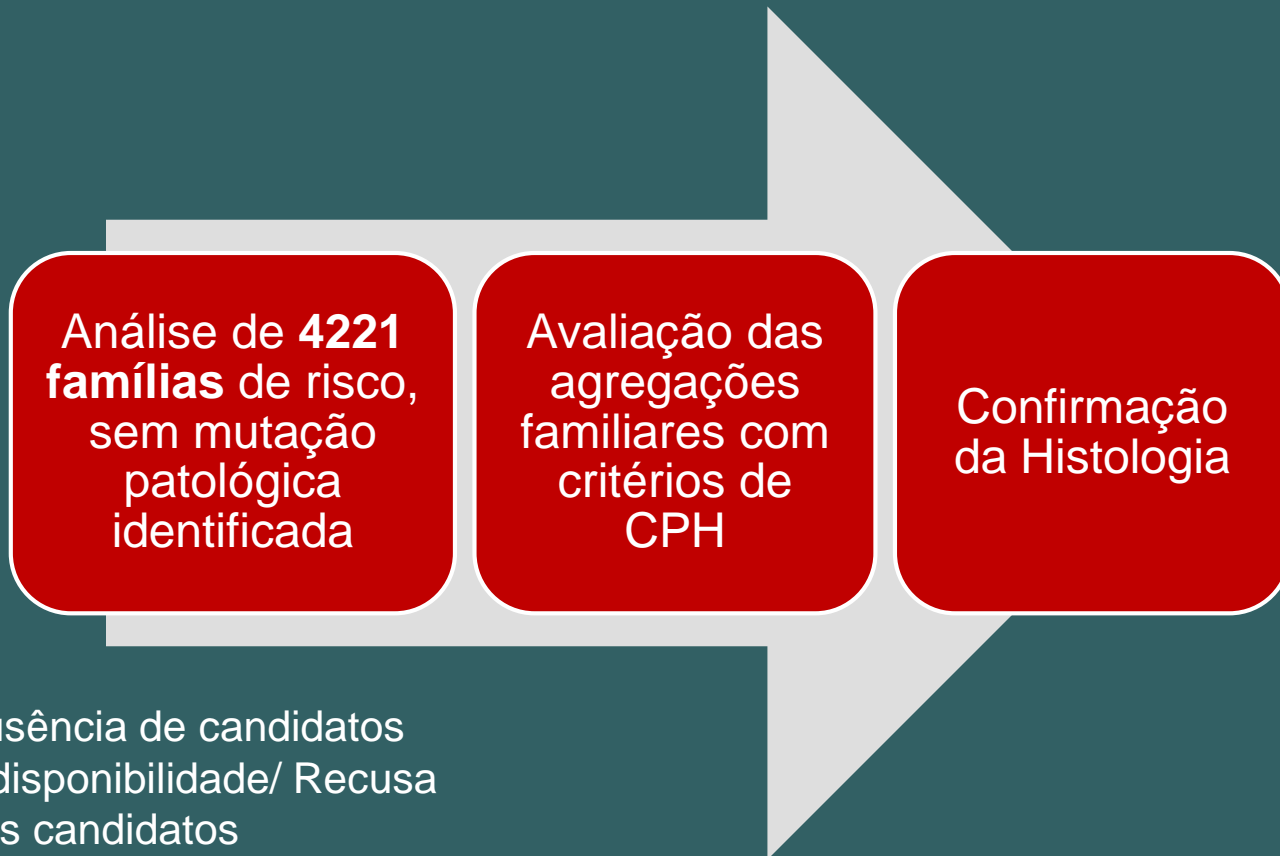
Carcinoma da Próstata Hereditário

Grupo de Risco	Risco Relativo de Cancro de Próstata
Irmão com CP, diagnosticado em qualquer idade	3.14 (2.37-4.15)
Pai com CP diagnosticado em qualquer idade	2.35 (2.02-2.72)
Um parente 1ºG afectado em qualquer idade	2.48 (2.25-2.74)
Parente(s) 1ºG afectado <65A	2.87 (2.21-3.74)
Parente(s) 1ºG afectado >65A	1.92 (1.49-2.47)
Parentes de 2ºG em qualquer idade	2.52 (0.99-6.46)
Dois ou mais parentes 1ºG em qualquer idade	4.39 (2.61-7.39)

Objectivo

Identificação de Indivíduos com Cancro de Próstata Hereditário, em Famílias de Risco Cancro Mama/ Ovário/ Próstata, **SEM** mutação *BRCA1/2* identificada.

Material e Métodos



- Ausência de candidatos
- Indisponibilidade/ Recusa dos candidatos
- Sem mutação patogénica identificada, apesar de rastreio prévio.

Dados

4221 Famílias de Risco

23 Famílias com critérios
de CPH

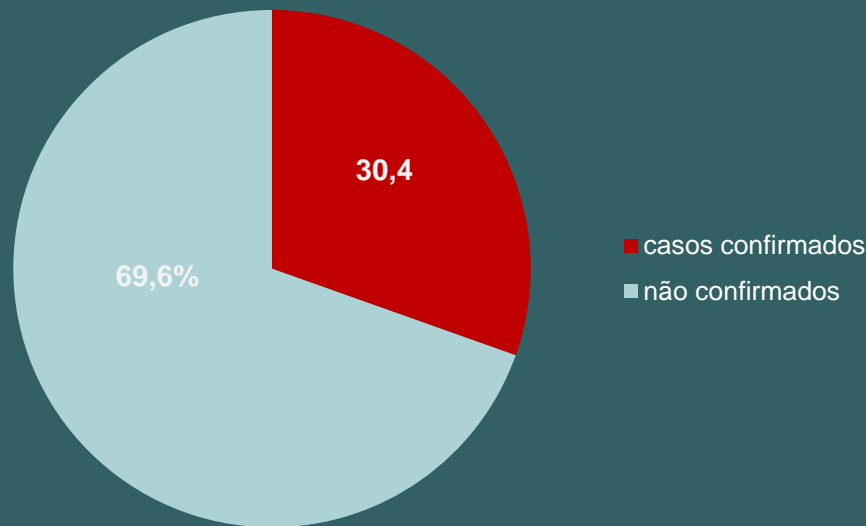
80 doentes

7 Famílias com
confirmação histológica de
CP

Rastreio e confirmação histológica

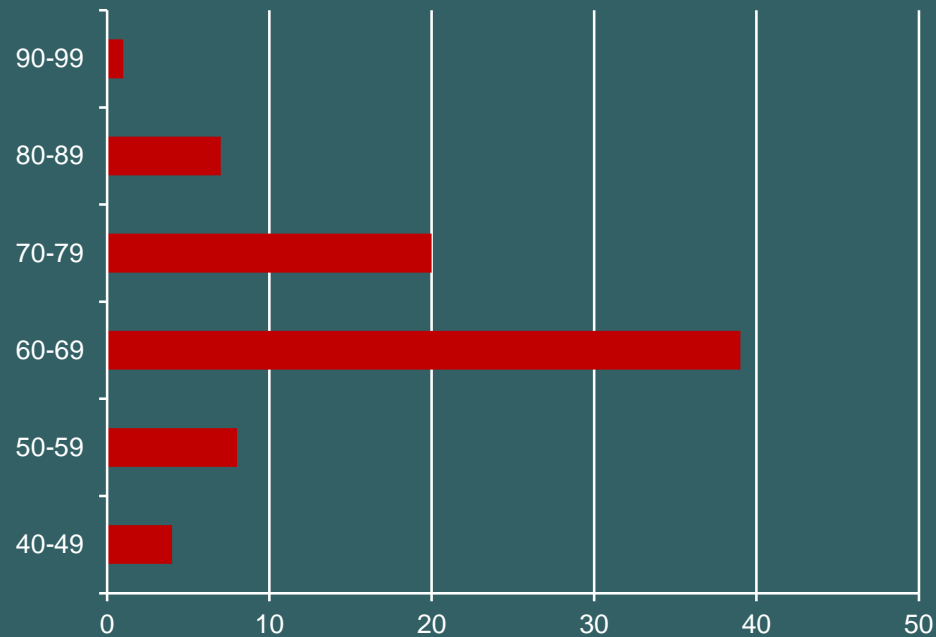
Em 12 destas famílias tinha sido realizado rastreio BRCA1/2, não se tendo identificado mutação patogénica.

Na maioria dos casos (em 15 famílias) não havia confirmação histológica disponível.



Nos CPH confirmados, a classificação de Gleason variou entre 6 e 8.

Idade Diagnóstico

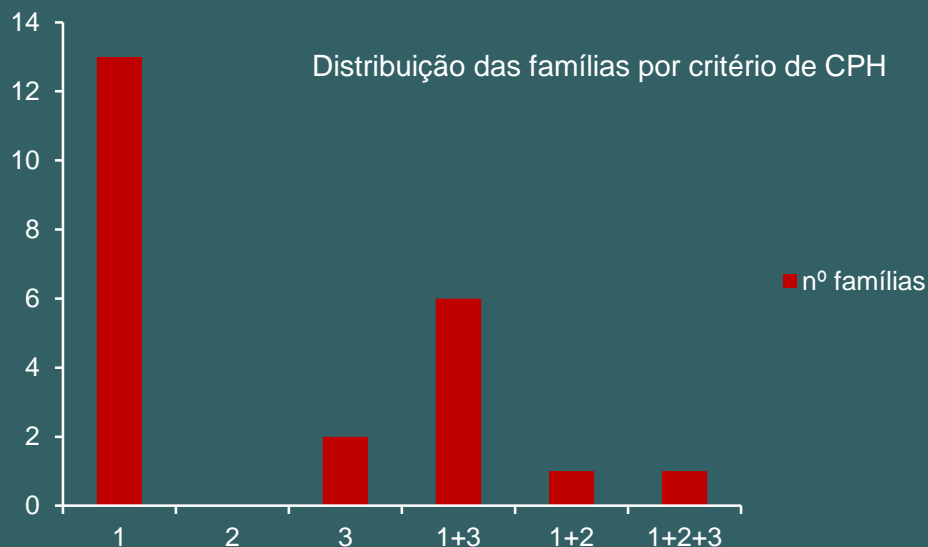


A idade média de diagnóstico foi 65,4 anos, variando entre 40 e 94 anos.

Das famílias com CPH, as agregações familiares que levaram ao diagnóstico tiveram a seguinte distribuição:

O critério 1) foi o mais frequente, em 59% dos casos, seguindo-se o critério 3) em 2 famílias.

Uma das agregações cumpria simultaneamente os 3 critérios, outra agregação os critérios 1) e 2) e em 5 famílias verificaram-se os critérios 1) e 3).



Crítérios de CPH

- 1) 3 ou mais casos de CP em familiares do 1º grau.
- 2) Existência de doentes com CP em cada uma de 3 gerações sucessivas.
- 3) Existência de dois familiares em 1º grau com CP antes dos 55 anos.

Discussão e Conclusões

- Idade média de diagnóstico é inferior à da população em geral
--» favorece predisposição genética.
- Limitação: ↓ histologia confirmada
 - idade tardia do diagnóstico nesta patologia
 - óbitos à data da colheita de dados
 - doentes referenciados de outras instituições
- Vigilância?
- Rastreio genético?
 - *BRCA 1/2* nas famílias onde este não foi realizado
 - outros genes cujas mutações estão menos frequentemente associadas a CPH.

CP Hereditário - Que atitudes propôr aos indivíduos de risco?

Avaliar o risco CPH, considerando:

- Etnia,
- História familiar,
- Outras patologias (HBP),
- Dieta,
- Fármacos e suplementos

Avaliar distress

Ponderar rastreio genético:
BRCA 1/2, estudos?

Finasteride/ Dutasteride?

Estilo de vida saudável

Vigilância



Bibliografia

- Horwich A., Parker C., de Reijke T., Kataja V., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group (2013) **Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**. *Annals of Oncology* **24 (Supplement 6)**, vi106–vi114;
- Cussenot O., Cancel-Tassin G. (2015) **Le point sur la prédisposition génétique pour le cancer de la prostate**. *Bull Cancer* **102**, 53–56;
- Harris J.N., Bowen D.J. et al (2009) **Interest in Genetic Testing Among Affected Men from Hereditary Prostate Cancer (HPC) Families and their Unaffected Male Relatives**. *Genet Med* **11(5)**, 344–355;
- Regional Cancer Centres in Co-operation. Prostate Cancer: National Clinical Guidelines [in Swedish]. <http://www.cancercentrum.se/sv/Vardprogram/>;
- PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US) [Internet, 2014];
- Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger HH, et al.(2013) **GeneReviews®** [Internet];
- Bancroft E.K. et al. (2014) **Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA 2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study**. *Eur Urol*, **66(3)**, 489-99;
- Bratt, O. (2014) **The Clinical Impact of Genetic Susceptibility to Prostate Cancer**. *European Urology* **66**, 500-501;