

AVANT D'ÊTRE PUBLIÉ, CE GUIDE DE PRATIQUE A ÉTÉ PASSÉ EN REVUE PAR LE COMITÉ DES GUIDES DE PRATIQUE DE L'AUC PAR DES EXPERTS EXTERNES ET PAR LE COMITÉ DE DIRECTION DE AUC.

## Guide de pratique de l'Association des urologues du Canada 2023 : Dépistage génétique du cancer de la prostate

Ricardo A. Rendon<sup>1</sup>, Shamini Selvarajah<sup>2</sup>, Alexander W. Wyatt<sup>3</sup>, Michael Kolinsky<sup>4</sup>, Kasmintan A. Schrader<sup>5</sup>, Neil E. Fleshner<sup>6</sup>, Adam Kinnaird<sup>7</sup>, Jennifer Merrimen<sup>8</sup>, Tamim Niazi<sup>9</sup>, Fred Saad<sup>10</sup>, Bobby Shayegan<sup>11</sup>, Lori Wood<sup>12</sup>, Kim N. Chi<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax, N.-É., Canada; <sup>2</sup>Département de génétique clinique de laboratoire, Programme de médecine de laboratoire de l'UHN, Université de Toronto, Toronto, Ont., Canada; <sup>3</sup>Vancouver Prostate Centre, Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B., Canada; <sup>4</sup>Division d'oncologie médicale, Cross Cancer Institute, Université de l'Alberta, Edmonton, Alb., Canada; <sup>5</sup>BC Cancer, Vancouver, C.-B., Canada; <sup>6</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de Toronto, Toronto, Ont., Canada; <sup>7</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de l'Alberta, Edmonton, Alb., Canada; <sup>8</sup>Département de pathologie, Université Dalhousie, Halifax, N.-É., Canada; <sup>9</sup>Division de radio-oncologie, Département d'oncologie, Université McGill, Montréal, Qc, Canada; <sup>10</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada; <sup>11</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université McMaster, Hamilton, Ont., Canada; <sup>12</sup>Division d'oncologie médicale, Centre des sciences de la santé Queen Elizabeth II, Halifax, N.-É., Canada

### RÉVISEURS :

Peter Black, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B., Canada  
Srikala Sridhar, University Health Network, Toronto, Ont., Canada  
Steven Yip, Centre de cancérologie Tom Baker, Université de Calgary, Calgary, Alb., Canada

Citer comme suit à l'origine: Rendon RA, Selvarajah S, Wyatt AW et al. 2023 Canadian Urological Association guideline: Genetic testing in prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2023;17(10):314-25. <http://dx.doi.org/10.5489/auaj.8588>

Annexe disponible sur [cuaj.ca](http://cuaj.ca) (en anglais seulement)

### INTRODUCTION

Le dépistage génétique du cancer de la prostate (CP) est en passe de devenir la norme en matière de soins, car il peut fournir de l'information essentielle pour la prise en charge clinique, ainsi que des données cruciales sur le risque familial de cancer. Savoir quelles altérations génétiques sont présentes dans les tumeurs de la prostate permet d'établir un pronostic et peut faciliter le processus décisionnel du ou de la médecin<sup>1</sup>. De plus, le cancer de la prostate peut être héréditaire et les patients qui en sont atteints peuvent être porteurs d'altérations génétiques germinales (héritées) qui affectent leur risque de présenter d'autres cancers<sup>2</sup>. Déceler des altérations génétiques germinales chez les patients atteints de cancer de la prostate amènera à effectuer

des tests en cascade chez les membres de la famille, ce qui ouvre la voie à la prévention du cancer et au diagnostic précoce chez les membres de la famille susceptibles d'être porteurs de ces mêmes altérations génétiques germinales<sup>3</sup>.

On décèle souvent dans les cas de cancer de la prostate des altérations dans les gènes de la voie de réparation par recombinaison homologue/réponse aux dommages à l'ADN (RRH/DDR), et ces altérations jouent un rôle dans l'apparition et la progression du cancer. Les altérations délétères des gènes de RRH, tels que *ATM*, *BRCA1* et *BRCA2*, prédisent la réponse aux inhibiteurs de la poly(adénosine diphosphate-ribose) polymérase (PARP)<sup>4</sup>. Ces altérations peuvent être d'origine somatique, c'est-à-dire qu'elles sont acquises par les cellules tumorales au cours de la tumorigenèse et de la progression du cancer, ou peuvent être germinales. Les altérations germinales ou somatiques des gènes de la voie de réparation des mésappariements (MMR), tels que *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*, jouent également un rôle dans l'apparition du cancer de la prostate, et les altérations pathogènes de ces gènes peuvent prédire la réponse au traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire<sup>5-7</sup>. Les altérations germinales des gènes de RRH ou de MMR affectent le risque individuel de présenter un cancer, d'où l'importance de repérer les altérations germinales qui peuvent également être portées par d'autres membres de la famille<sup>8,9</sup>. Les altérations germinales et somatiques sont potentiellement exploitables en matière de traitement par inhibiteurs de la PARP ou par immunothérapie.

Différents échantillons sont utilisés pour évaluer les altérations germinales et somatiques présentes dans le CP. Les échantillons utilisés lors des analyses de la lignée germinale sont généralement obtenus à partir du sang périphérique, mais la salive est un autre type d'échantillon possible. Les analyses somatiques, également appelées analyses tumorales (profilage génomique de la tumeur), sont habituellement réalisées à partir de

## RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS

1. L'analyse de la lignée germinale doit être effectuée chez les patients atteints de CP métastatique (*forte, NP 2*).
2. En présence CP localisé, une analyse de la lignée germinale doit être effectuée dans les cas suivants :
  - a. antécédents familiaux positifs de cancer de la prostate ou de cancers apparentés (le plus souvent, cancer colorectal, du sein, de l'ovaire, de la prostate et de l'endomètre; parfois, cancer du pancréas, cancer urothélial des voies urinaires supérieures, cancer de l'estomac, de l'intestin grêle et du cerveau; rarement, mélanomes) (*forte, NP 2*);
  - b. antécédents personnels de cancers apparentés (le plus souvent, cancer colorectal; parfois, cancer du pancréas, cancer urothélial des voies urinaires supérieures, cancer de l'estomac, de l'intestin grêle, du cerveau et du sein chez l'homme; rarement, mélanome) (*forte, NP 2*);
  - c. origine juive ashkénaze (*forte, NP 2*);
  - d. risque élevé ou très élevé (score de Gleason de 8 ou plus, stade clinique T3a ou T3b ou plus, ou taux d'antigène prostatique spécifique [APS] supérieur à 20 ng/mL) (*modérée, NP 2*);
  - e. caractéristiques histologiques de tumeur canalaire, intracanalair ou cribriforme (*modérée, NP 2*).
3. Une analyse de la lignée germinale doit être effectuée chez les patients présentant des variants exploitables ou potentiellement exploitables cernés lors d'une analyse tumorale afin de déterminer si le variant est d'origine germinale, d'évaluer le risque futur de cancer et d'entreprendre des tests en cascade chez les membres de la famille (*forte, NP 1*).
4. L'analyse de la lignée germinale peut être effectuée à tout moment après qu'on a posé le diagnostic de CP, mais devrait idéalement être effectuée dès qu'on a déterminé que le test convient au patient (*bonnes pratiques*).
5. Le profilage génomique de la tumeur doit être réalisé chez les patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm) afin d'éclairer le choix du traitement (*forte, NP 1*).
6. Le profilage génomique de la tumeur doit être réalisé chez les patients atteints de cancer de la prostate sensible à la castration et métastatique (CPSCm) et les patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration et non métastatique (CPRCnm) avant qu'ils ne progressent vers le stade CPRCm (*bonnes pratiques*).
7. L'ensemble minimal de gènes à tester dans la lignée germinale chez les patients atteints de CP qui répondent aux critères pour une telle analyse devrait inclure *ATM, BRCA 1, BRCA 2, CHEK2, EPCAM* (grandes délétions), *HOXB 1 3, MLH 1, MSH 2, MSH 6, PALB 2, PMS 2, TP 5 3* et *RAD 5 1 D*. D'autres gènes peuvent être importants en fonction du contexte clinique et des antécédents personnels et familiaux du patient (*forte, NP 1*).
8. Au minimum, le panel de gènes pour le profilage génomique de la tumeur chez les patients atteints de CP qui répondent aux critères d'une analyse tumorale devrait inclure *BRCA 1, BRCA 2* et *ATM*; cependant, les panels du profilage génétique de la tumeur devraient être alignés sur ceux des analyses de la lignée germinale autant que possible, et idéalement inclure aussi *CHEK 2, EPCAM* (grandes délétions), *HOXB 1 3, MLH 1, MSH 2, MSH 6, PALB 2, PMS 2, TP 5 3* et *RAD 5 1 D*. Le gène *CDK 1 2* peut également être inclus à des fins de pronostic. D'autres gènes peuvent être inclus à des fins de recherche ou de pronostic ou en vue de l'inclusion de patients dans des essais cliniques (*forte, NP 1*).
9. Tous les patients atteints d'un CP métastatique de novo devraient subir une biopsie afin que du tissu soit disponible pour le NGS de manière à pouvoir déterminer si des inhibiteurs de la PARP pourront être prescrits à ces patients à l'avenir. La biopsie doit être réalisée le plus tôt possible avant le début du traitement, sans compromettre les soins du patient (*forte, NP 1*).
10. Une approche par étapes est recommandée pour le choix de l'échantillon destiné à l'établissement du profil génomique de la tumeur :
  - a. Le premier choix d'échantillon est une biopsie de tumeur primaire ou métastatique archivée (*bonnes pratiques*).
  - b. Si le tissu archivé n'est pas disponible ou si l'analyse échoue en raison d'un échantillon sous-optimal, les autres options sont une biopsie des métastases récente ou une « biopsie liquide » pour l'analyse de l'ADNtc dérivé du plasma, si une biopsie des métastases n'est pas réalisable. Ces deux options présentent des avantages et des inconvénients (*bonnes pratiques*).

tissus tumoraux fixés au formol et inclus en paraffine (FFIP), obtenus par biopsie de tumeurs primaires de la prostate ou de métastases, ou à partir des tissus excisés lors de la prostatectomie radicale. On peut également utiliser des échantillons frais congelés. Il est important de noter que les analyses tumorales détectent à la fois les altérations somatiques et germinales et ne peuvent pas faire la distinction entre les deux. Les analyses tumorales peuvent également faire suite à une biopsie liquide, où l'ADN tumoral est obtenu à partir d'un échantillon de sang périphérique. On procédera dans ces cas en isolant l'ADN acellulaire (ADNa) excrété par des cellules en cours d'apoptose. Une partie de l'ADNa est dérivée de la tumeur et est appelée ADN tumoral circulant (ADNtc). Le profilage génomique de la tumeur peut être réalisé à partir de l'ADNtc<sup>10,11</sup>. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) est la méthode standard d'analyse tumorale et de la lignée germinale en présence de cancer de la prostate. Cette approche permet l'évaluation simultanée de plusieurs gènes et l'évaluation de différents types de variants, y compris les variants à simple nucléotide (SNV, pour *single-nucleotide variant*), les petites insertions et délétions et les variations du nombre de copies.

Des lignes directrices sur le dépistage génétique du cancer de la prostate au Canada sont nécessaires pour garantir que les patients atteints de CP bénéficient systématiquement de tests génétiques appropriés et en temps opportun, que les ressources de soins de santé sont utilisées efficacement et que les résultats pour les patients sont optimisés. L'objectif de ce guide de pratique est de fournir aux cliniciens qui traitent des patients atteints de CP au Canada des recommandations fondées sur des données probantes concernant les analyses génétiques somatiques et de la lignée germinale, afin d'aider à une prise en charge et à une décision optimales.

## MÉTHODOLOGIE

Les auteurs ont cerné quatre questions :

1. À quel stade du CP et dans quelles populations de patients une analyse de la lignée germinale doit-elle être effectuée?
2. À quel stade du CP et dans quelles populations de patients le profilage génomique de la tumeur (analyse tumorale) doit-il être réalisé?
3. Quels sont les gènes à évaluer dans les analyses de la lignée germinale et les analyses tumorales chez les patients atteints de CP?
4. Quel est l'échantillon optimal pour le profilage génomique de la tumeur?

Une recherche dans la base de données Medline a été effectuée afin de repérer les articles publiés en 2019

ou après traitement des questions cernées pour ce guide de pratique et qui n'auraient pas été inclus dans des lignes directrices antérieures. La stratégie suivante de recherche par mots clés (anglais) a été utilisée : « prostate cancer » et « hormone sensitive » ou « castration-naïve » ou « castration-sensitive » ou « metastatic » ou « high-risk » ou « locally advanced » ou « poorly differentiated » ou « neuroendocrine » et « germline mutation » ou « germline test » ou « somatic mutation » ou « somatic test » ou « tumor test » ou « DNA repair » ou « homologous recombination repair » ou « BRCA » ou « whole exome sequencing » ou « next-generation sequencing » ou « gene panel ». Ont été importés de la base de données 605 articles à examiner. Des critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis ont été utilisés pour trier les études. Les données incluses provenaient d'essais contrôlés avec répartition aléatoire, de revues systématiques, d'études de cohortes, d'études cas-témoins, d'études transversales et d'études longitudinales, tandis que les études pilotes, les études de cas, les séries de cas, les lignes directrices, les revues, les éditoriaux, les lettres et d'autres sources non liées à la recherche ont été exclus. Après avoir examiné les titres et les résumés, puis les textes intégraux, 142 articles répondant aux critères d'inclusion ont été sélectionnés pour l'extraction de données. Les listes de référence des lignes directrices fondées sur des données probantes et contenant de l'information sur le dépistage génétique du cancer de la prostate ont été examinées afin de repérer d'autres documents pertinents antérieurs à 2019, ce qui a permis d'obtenir 43 sources supplémentaires pour l'extraction de données.

Des données ont été extraites de 185 articles évalués par des pairs, et les recommandations ont été rédigées sur la base des données probantes. Un groupe multidisciplinaire d'experts composé d'uro-oncologues, d'oncologues médicaux, d'un radio-oncologue, d'un pathologiste, d'un généticien médical, d'un généticien moléculaire clinique et d'un expert en génomique du cancer de la prostate a été chargé d'élaborer les recommandations. Trois réunions virtuelles ont été organisées avec le groupe d'experts afin d'examiner les données probantes, de discuter et d'affiner les recommandations initiales. Les membres du groupe d'experts ont ensuite voté par le biais de SurveyMonkey pour indiquer s'ils ou elles étaient d'accord ou non avec chaque recommandation. Une recommandation était acceptée si 75 % du groupe d'experts avait voté en sa faveur.

Les recommandations ont été classées par niveau de preuve (NP) en fonction de l'ensemble de la littérature, selon les critères de l'Oxford Center for Evidence-Based Medicine<sup>12</sup>, et ont ensuite été classées

comme fortes, modérées ou faibles, en fonction du niveau de preuve à l'appui de la recommandation. La cote « forte » a été attribuée si la recommandation était étayée par des preuves cohérentes et de haute qualité, de sorte qu'il est peu probable que des études supplémentaires modifient la confiance dans la force de la recommandation. La note « modérée » a été attribuée si la recommandation était étayée par certaines preuves, mais que des études supplémentaires sont susceptibles de modifier la confiance dans la force de la recommandation. La cote « faible » a été attribuée lorsque la recommandation était étayée par des données de faible qualité et qu'il existait une incertitude quant à la recommandation. Les « bonnes pratiques » sont des recommandations que le groupe d'experts a jugées utiles pour le ou la clinicien ne et qui sont biologiquement plausibles, mais pour lesquelles il n'existe pas de preuves directes.

## RECOMMANDATIONS

### Recommandations liées à la question 1 : À quel stade du CP et dans quelles populations de patients une analyse de la lignée germinale doit-elle être effectuée?

#### ■ RECOMMANDATION 1

L'analyse de la lignée germinale doit être effectuée chez les patients atteints de CP métastatique (*forte, NP 2*).

#### ■ RECOMMANDATION 2

En présence CP localisé, une analyse de la lignée germinale doit être effectuée dans les cas suivants :

- antécédents familiaux positifs de cancer de la prostate ou de cancers apparentés (le plus souvent, cancer colorectal, du sein, de l'ovaire, de la prostate et de l'endomètre; parfois, cancer du pancréas, cancer urothélial des voies urinaires supérieures, cancer de l'estomac, de l'intestin grêle et du cerveau; rarement, mélanomes) (*forte, NP 2*);
- antécédents personnels de cancers apparentés (le plus souvent, cancer colorectal; parfois, cancer du pancréas, cancer urothélial des voies urinaires supérieures, cancer de l'estomac, de l'intestin grêle, du cerveau et du sein chez l'homme; rarement, mélanome) (*forte, NP 2*);
- origine juive ashkénaze (*forte, NP 2*);
- risque élevé ou très élevé (score de Gleason de 8 ou plus, stade clinique T3a ou T3b ou

plus, ou taux d'antigène prostatique spécifique [APs] supérieur à 20 ng/mL) (*modérée, NP 2*);

- caractéristiques histologiques de tumeur canalaire, intracanalair ou cribriforme (*modérée, NP 2*).

#### ■ RECOMMANDATION 3

Une analyse de la lignée germinale doit être effectuée chez les patients présentant des variants exploitables ou potentiellement exploitables cernés lors d'une analyse tumorale afin de déterminer si le variant est d'origine germinale, d'évaluer le risque futur de cancer et d'entreprendre des tests en cascade chez les membres de la famille (*forte, NP 1*).

#### ■ RECOMMANDATION 4

L'analyse de la lignée germinale peut être effectuée à tout moment après qu'on a posé le diagnostic de CP, mais devrait idéalement être effectuée dès qu'on a déterminé que le test convient au patient (*bonnes pratiques*).

#### OBJECTIFS DES ANALYSES DE LIGNÉE GERMINALE

L'analyse de la lignée germinale est désormais la norme de soins pour les patients atteints de CP métastatique et/ou à risque élevé, car elle peut fournir des renseignements qui ont des répercussions pour les patients eux-mêmes, ainsi que pour les membres de leur famille. Les altérations génétiques de la lignée germinale qui sont à l'origine de cancers sont également connues sous le nom de variants pathogènes ou probablement pathogènes (P/PP). Les altérations génétiques de la lignée germinale observées chez les patients atteints de CP peuvent être associées au syndrome de Lynch ou au syndrome héréditaire des cancers du sein et de l'ovaire, selon la mutation précise<sup>8,9</sup>. Les cancers héréditaires associés aux gènes susceptibles d'être altérés dans le CP comprennent le plus souvent les cancers du sein, de l'ovaire, du côlon et du rectum, de la prostate, du pancréas et de l'endomètre. D'autres cancers sont parfois associés à ces altérations, notamment les cancers urothéliaux, de l'estomac, de l'intestin grêle et du cerveau<sup>13</sup>. Les membres de la famille des patients atteints de CP qui présentent des variants P/PP de la ligne germinale devraient subir des tests génétiques (tests en cascade) pour déterminer s'ils ou elles sont également porteurs euse s du même variant. Le dépistage, le diagnostic précoce et les stratégies prophylactiques permettent de réduire le fardeau des cancers héréditaires chez les membres de la famille<sup>3</sup>.

#### REQUÊTE D'ANALYSES DE LIGNÉE GERMINALE

Il est d'usage que les analyses de la lignée germinale soient effectuées par les services de génétique du can-

cer, mais comme les analyses génétiques font désormais partie des soins cliniques de routine pour des maladies telles que le cancer du sein et de l'ovaire, d'autres modèles de soins ont été mis au point. Le modèle d'intégration fait référence à l'incorporation des analyses génétiques dans les pratiques standard de soins cliniques. Dans ce modèle de soins, l'analyse de la lignée germinale est demandée par un(e) clinicien(ne) non généticien(ne), tel qu'un(e) urologue ou un(e) oncologue, qui effectue le counseling prétest et rédige la requête<sup>14</sup>. L'intégration de ce modèle dans les soins prodigués aux patients atteints de cancer de la prostate pourrait permettre d'accélérer le délai d'exécution des analyses et de réduire la charge de travail des services de génétique, comme cela a été montré pour d'autres types de maladies<sup>15,16</sup>. Les modèles dans lesquels le ou la clinicien(ne) demande une analyse de la lignée germinale et est responsable de la communication des résultats aux patients sont ceux qui ont le plus d'impact sur la réduction de la charge de travail des services de génétique. Dans ce modèle, seuls les patients présentant des variants P/PP ou des variants pertinents de signification incertaine (décrits plus en détail ci-dessous), ou les patients ayant des antécédents familiaux ou personnels importants de cancer sont orientés en priorité vers le service de génétique du cancer<sup>17</sup>.

#### RÉSULTATS DES ANALYSES DE LA LIGNÉE GERMINALE

Les résultats des analyses de la lignée germinale fournissent des données pronostiques et peuvent influencer sur la prise en charge clinique des patients présentant des variants P/PP. Les normes et les lignes directrices de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) et l'Association for Molecular Pathology (AMP) pour l'interprétation et la déclaration des variants lors des analyses de la lignée germinale classent ces variants en cinq catégories [« pathogène », « probablement pathogène », « signification incertaine », « probablement bénin » et « bénin »] sur la base de critères utilisant divers types de données probantes, ce qui est décrit plus en détail dans le supplément (tableau 1 du supplément; disponible sur [cuaj.ca](http://cuaj.ca))<sup>18</sup>. Certains variants P/PP des gènes de RRH, en particulier les mutations du gène *BRCA2*, sont associés à un cancer plus agressif, à un délai plus court avant la résistance à la castration et à de moins bons résultats après un traitement standard<sup>19-31</sup>. Les variants P/PP de la lignée germinale peuvent également être utiles pour déterminer l'admissibilité des patients à un traitement par inhibiteur de PARP ou par inhibiteur de point de contrôle immunitaire<sup>32</sup>.

#### ANALYSES DE LA LIGNÉE GERMINALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER MÉTASTATIQUE DE LA PROSTATE

Il n'est actuellement ni commode ni nécessaire d'effectuer une analyse de la lignée germinale chez tous les patients atteints de CP, car la prévalence des mutations germinales varie en fonction du stade de la maladie, des caractéristiques histologiques, de l'origine ethnique du patient et des antécédents personnels et familiaux de cancer; par conséquent, cette analyse sera moins utile dans certains sous-groupes de patients en raison d'un taux beaucoup plus faible d'altérations exploitables. Le groupe d'experts recommande le dépistage de mutations germinales chez les patients atteints d'un cancer métastatique, car de nombreuses études ont révélé une prévalence significativement plus élevée de variants P/PP chez les patients atteints d'un cancer métastatique que chez les patients atteints d'un cancer localisé<sup>2,33-37</sup>. La prévalence des variants germinaux P/PP des gènes de RRH est similaire dans le CP métastatique sensible à la castration (CPSCm) et résistant à la castration (CPRCm)<sup>38</sup>. La prévalence globale des mutations germinales varie en fonction de la taille du panel de gènes utilisé; en utilisant un panel ciblé qui comprenait 22 gènes de réparation des dommages à l'ADN, la prévalence était de 6,5 % dans les biopsies liquides de patients non sélectionnés atteints de CP métastatique dans une étude menée auprès de patients vivant au Canada (tableau 1)<sup>39</sup>. Le *BRCA2* est le gène de RRH le plus fréquemment altéré dans la lignée germinale des patients atteints de CP (tableau 1)<sup>33,39-41</sup>. Dans certaines populations atteintes de CP métastatique, la fréquence des variants germinaux P/PP peut atteindre 18 %, mais on ne s'attend pas à un taux aussi élevé chez la plupart des populations de patients canadiens non sélectionnés<sup>2</sup>.

#### ANALYSE DE LA LIGNÉE GERMINALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ

Pour s'aligner sur d'autres critères utilisés au Canada pour déterminer l'admissibilité aux tests de dépistage du cancer héréditaire<sup>42</sup>, le groupe d'experts a utilisé un seuil de  $\geq 5$  % de probabilité d'être porteur d'un variant P/PP pour cerner les sous-groupes de patients à qui une analyse de la lignée germinale devrait être recommandée. En général, la prévalence des variants germinaux P/PP chez les patients atteints d'un CP localisé est telle que la probabilité de détecter un variant P/PP est inférieure au seuil de 5 %, mais la prévalence est plus élevée dans certains sous-groupes de patients. Les patients atteints d'un cancer localisé et ayant des antécédents personnels ou familiaux de certains cancers ont une probabilité plus élevée d'être porteurs d'un

variant P/PP et devraient subir une analyse de la lignée germinale<sup>32,35,36,43-45</sup> (figure 1).

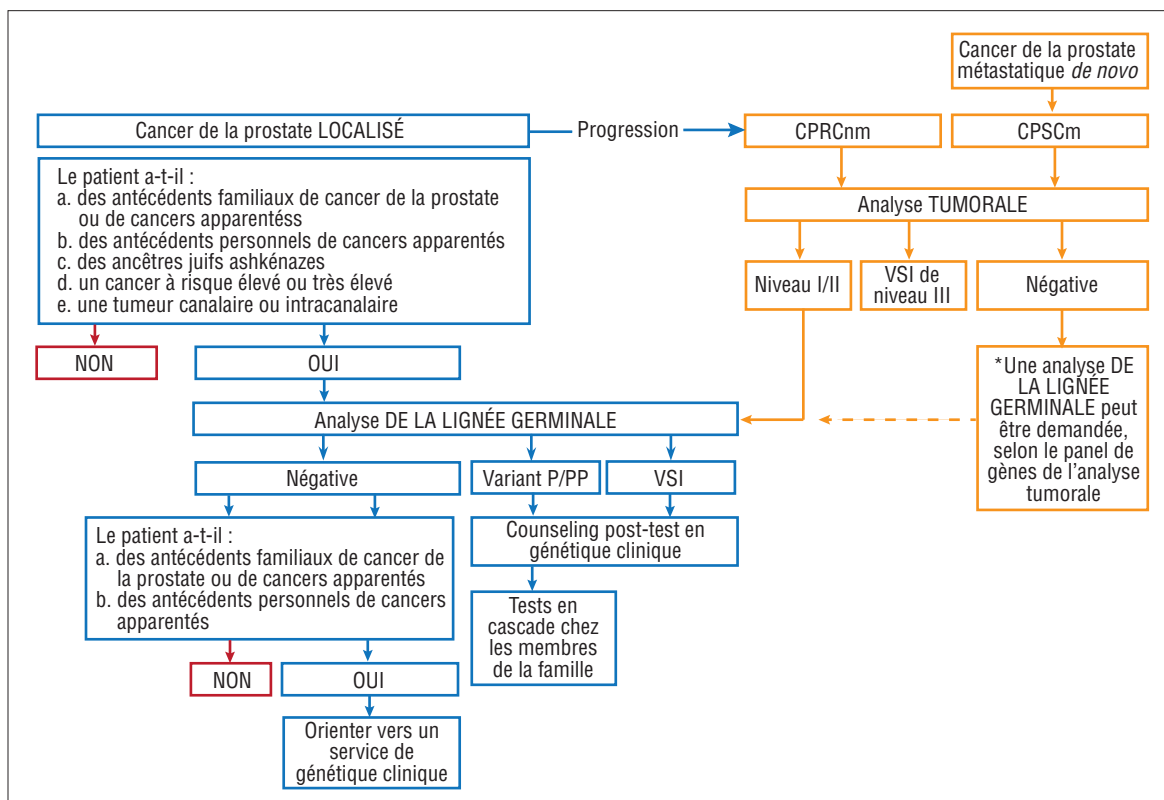
Les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>46</sup> décrivent en détail ce que sont des antécédents familiaux pertinents, tenant compte du nombre de parents au premier, deuxième ou troisième degré atteints de cancers héréditaires du sein et de l'ovaire ou du syndrome de Lynch, du nombre de parents atteints de CP (en tenant compte du stade et du niveau de risque) et de l'âge d'apparition des cancers. Des mutations germinales sont décelées chez jusqu'à 10 % des patients atteints de CP qui répondent aux critères stricts d'une analyse de lignée germinale en fonction des antécédents familiaux<sup>35</sup>. Même après obtention d'un résultat négatif à une analyse de la lignée germinale, les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer chez qui on continue de soupçonner un cancer héréditaire doivent être orientés vers leur service local de génétique du cancer. Les services de génétique du cancer peuvent donner accès, à ce moment-là ou plus tard, à des tests cliniques supplémentaires et fourniront des renseignements personnalisés sur le risque résiduel et des recommandations de dépistage pour la famille. Les services de génétique clinique peuvent également offrir des pos-

**Tableau 1. Prévalence des variants germinaux pathogènes dans le cancer de la prostate**

	Cohorte canadienne (cancer métastatique) n = 879 <sup>39</sup>	Cohorte d'un laboratoire commercial américain (patients orientés pour une analyse de la lignée germinale), n=3607 <sup>41</sup>	Cohorte de multiples centres américains et du R.-U. (cancer métastatique), n=692 <sup>2</sup>
Taille du panel	73 gènes	Jusqu'à 80 gènes*	53 gènes
Tous les gènes évalués	6,5 %	17 %	12 %
BRCA2	3,9 %	4,7 %	5,4 %
ATM	0,7 %	2,0 %	1,6 %
BRCA1	0,3 %	1,25 %	0,9 %

À noter que chaque étude a utilisé des panels de gènes de tailles différentes, mais tous ont testé les gènes principaux BRCA1, BRCA2 et ATM. \*Le panel de gènes analysé a été choisi à la discrétion du/ de la clinicien-ne qui a prescrit l'analyse et s'étendait de 2 à 80 gènes.

sibilités de participer à des projets de recherche pour cerner la prédisposition génétique potentielle. D'autres sous-groupes de patients atteints de CP localisé pour lesquels une analyse de lignée germinale est recommandée sont ceux qui sont d'origine juive ashkénaze, ceux qui ont un cancer à risque élevé ou très élevé (défini par le groupe de grade, le stade T et les taux séri-



**Figure 1.** Vue d'ensemble du dépistage génétique du cancer de la prostate. CPRcNm : cancer de la prostate résistant à la castration et non métastatique; CPSCm : cancer de la prostate sensible à la castration et métastatique; PP : probablement pathogène; P : pathogène; VSI : variante de signification incertaine.



ques d'APS au moment du diagnostic) et ceux qui ont des caractéristiques histologiques de tumeur canalaire, intracanalair ou cribriforme (figure 1). L'origine juive ashkénaze augmente considérablement le risque d'être porteur d'un variant germinale P/PP : dans une cohorte de patients ayant des antécédents personnels de CP et qui ont été orientés vers un laboratoire commercial américain disposant d'un large panel de gènes pour une analyse de la lignée germinale, 23 % des patients d'origine juive ashkénaze présentaient des variants germinaux P/PP<sup>41</sup>.

Les patients atteints d'un CP localisé à risque élevé ou très élevé selon les critères du NCCN ont un risque accru d'être porteurs de variants P/PP, ce qui inclut les patients ayant un score de Gleason de 8 ou plus, un stade clinique T3a ou T3b ou plus, ou un taux d'APS supérieur à 20 ng/mL<sup>35,44,46</sup>.

En outre, bien que les données probantes soient quelque peu limitées, les tumeurs de CP canalaire ou intracanalaires selon leurs caractéristiques histologiques sont plus fortement corrélées à des variants P/PP des gènes de RRH. Dans une étude, 20 % des patients atteints de CP canalaire présentaient des variants germinaux P/PP<sup>47</sup>, et dans une autre étude, la présence de caractéristiques histologiques de tumeur canalaire ou intracanalair était associée à des variants germinaux pathogènes<sup>48</sup>. Les données sur la corrélation entre une tumeur cribriforme et le statut RRH sont encore plus limitées : une étude n'a fait état d'aucune corrélation, tandis que d'autres ont constaté qu'une tumeur cribriforme était associée à une instabilité génomique accrue et à une perte biallélique somatique du gène *BRCA2*<sup>49,50</sup>.

#### STADE DE LA MALADIE AUQUEL IL CONVIENT D'EFFECTUER UNE ANALYSE DE LIGNÉE GERMINALE

Les résultats des analyses de la lignée germinale ont des répercussions immédiates importantes pour les patients et les membres de leur famille; par conséquent, le groupe d'experts recommande d'effectuer ces analyses dès que possible après le diagnostic de CP, une fois qu'on a établi que le patient peut en bénéficier, comme indiqué ci-dessus. Étant donné que les résultats des analyses peuvent influencer sur la prise en charge clinique et fournir des données pronostiques, il est utile d'effectuer les analyses peu après le diagnostic. Du point de vue du dépistage du cancer héréditaire, même si les patients n'ont pas de parents, de frères et sœurs ou d'enfants vivants, il est utile de disposer de données sur les membres de la famille élargie tels que les tantes, les oncles et les cousins, données que les services de génétique du cancer peuvent aider le patient ou son plus proche parent à transmettre.

## Recommandations liées à la question 2 : À quel stade du CP et dans quelles populations de patients le profilage génomique de la tumeur (analyse tumorale) doit-il être réalisé?

### ■ RECOMMANDATION 5

Le profilage génomique de la tumeur doit être réalisé chez les patients atteints de CPRCm afin d'éclairer le choix du traitement (*forte, NP 1*).

### ■ RECOMMANDATION 6

Le profilage génomique de la tumeur doit être réalisé chez les patients atteints de CPSCm et les patients atteints de CPRC non métastatique (nm) avant qu'ils ne progressent vers le stade CPRCm (*bonnes pratiques*).

#### OBJECTIFS DE L'ANALYSE TUMORALE

De plus en plus de traitements ciblés sont à la disposition des patients atteints de CP de stade avancé. Les inhibiteurs de PARP, qui ont été utilisés chez des patients atteints de cancers du sein, de l'ovaire et du pancréas, font l'objet d'essais cliniques chez les patients atteints de CP<sup>4,51-62</sup> et ont été approuvés par Santé Canada en monothérapie ou en association avec un traitement antiandrogénique chez les patients atteints de CPRCm qui présentent certaines altérations germinales et/ou tumorales des gènes de RRH<sup>63</sup>. En outre, les patients atteints de CPRCm avec déficit de réparation des mésappariements (MMR) peuvent bénéficier de l'inhibition de point de contrôle immunitaire (traitement anti-PD1/PL-L1)<sup>5-7</sup>. Il est donc important d'effectuer des analyses tumorales pour repérer les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement ciblé ou d'une immunothérapie.

#### STADE DE LA MALADIE AUQUEL IL CONVIENT D'EFFECTUER LES ANALYSES TUMORALES

Le groupe d'experts recommande que les analyses tumorales soient effectuées avant la progression vers un CPRCm (c.-à-d. chez les patients atteints de CPSCm et de CPRCnm) afin que le ou la clinicien ne dispose des résultats pour guider le choix du traitement lorsque le cancer progresse (figure 1). L'analyse tumorale doit également être réalisée chez les patients qui ont déjà subi une analyse de la lignée germinale à un stade antérieur du cancer, car environ 50 % des altérations génétiques pertinentes pour le traitement par inhibiteur de PARP contre le CP sont acquises dans la ou les tumeurs au cours de l'apparition du cancer et ne seraient pas détectées par une analyse de la lignée germinale seule<sup>37</sup>.

### RÉSULTATS DES ANALYSES TUMORALES

Différentes lignes directrices et différents systèmes de classification des variants sont généralement utilisés pour communiquer les résultats des analyses de la lignée germinale et des analyses tumorales. Le schéma AMP/American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) est l'un des plus fréquemment utilisés pour la déclaration et la classification des variants issus des analyses tumorales; il est décrit plus en détail dans le matériel supplémentaire (tableau 2 du supplément; disponible sur [cuaj.ca](http://cuaj.ca))<sup>64</sup>. Ce système de classification comporte quatre niveaux et accorde une grande importance aux données publiées pour prendre des décisions quant à la stratification. Les variants de niveau I et II ont une signification clinique forte ou une signification clinique potentielle, respectivement; ces variants sont généralement considérés comme pouvant faire l'objet d'une prise en charge par le traitement ciblé associé, s'il existe un traitement approuvé. Les variants de niveau III ont une signification clinique inconnue et sont considérés comme étant non exploitables en ce qui concerne la prise en charge clinique.

### ANALYSE DE LA LIGNÉE GERMINALE CHEZ LES PATIENTS DONT LES VARIANTS À SIGNALER ONT ÉTÉ DÉCELÉS PAR ANALYSE TUMORALE

Les patients présentant des variants de niveau I/II décelés par des analyses tumorales doivent également subir des analyses de la lignée germinale si le variant se trouve dans un gène associé à un risque de cancer héréditaire (p. ex. *BRCA2*, *ATM*, *TP53*). Le profilage génomique du tissu tumoral ne permet pas de distinguer si un variant observé est d'origine germinale ou somatique. La biopsie liquide ne peut distinguer les altérations génétiques germinales et somatiques que si l'ADN provenant de globules blancs est évalué en même temps que l'ADNtc, ce qui n'est généralement pas le cas chez les fournisseurs des tests commerciaux actuels. Par conséquent, les analyses tumorales doivent généralement être suivies d'analyses de la lignée germinale pour déterminer si les variants P/PP décelés lors des analyses tumorales sont présents dans la lignée germinale (figure 1). Certains patients présentant des variants de niveau III/variants de signification incertaine (VSI) lors d'une analyse tumorale peuvent être orientés vers une analyse de la lignée germinale si une évaluation plus poussée est jugée utile. En outre, les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer qui amènent à soupçonner l'existence de syndromes cancéreux héréditaires doivent être orientés vers une analyse de la lignée germinale, quels que soient les résultats de l'analyse tumorale. Un counseling génétique post-test

doit être proposé aux patients présentant des variantes P/PP. On peut aussi proposer un counseling génétique aux personnes dont l'analyse de la lignée germinale a décelé des VSI, en particulier si les antécédents personnels ou familiaux sont source de préoccupations. En outre, des tests en cascade devraient être proposés aux membres de la famille des patients porteurs de variants germinaux P/PP.

### Recommandations liées à la question 3 : Quels sont les gènes à évaluer dans les analyses de la lignée germinale et les analyses tumorales chez les patients atteints de CP?

#### ■ RECOMMANDATION 7 : PANELS DE GÈNES POUR LES ANALYSES DE LA LIGNÉE GERMINALE

L'ensemble minimal de gènes à tester dans la lignée germinale chez les patients atteints de CP qui répondent aux critères pour une telle analyse devrait inclure *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *EPCAM* (grandes délétions), *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *TP53* et *RAD51D*. D'autres gènes peuvent être importants en fonction du contexte clinique et des antécédents personnels et familiaux du patient (*forte, NP 1*).

Le groupe d'experts recommande que l'ensemble minimal de gènes à tester dans la lignée germinale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate et répondant aux critères ci-dessus comprenne *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *EPCAM* (grandes délétions), *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *TP53* et *RAD51D*. Cela correspond aux recommandations actuelles des lignes directrices internationales, telles que celles du NCCN, de la Société européenne d'oncologie moléculaire (ESMO) et de la Conférence de consensus de Philadelphie sur le cancer de la prostate<sup>46,65,66</sup>, ainsi que les critères d'admissibilité des agences provinciales canadiennes, comme Action Cancer Ontario, qui sont chargées de faciliter le dépistage des cancers héréditaires<sup>42</sup>. Ce panel comprend des gènes de la voie de RRH qui sont associés au cancer héréditaire de la prostate (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51D*)<sup>33,37,39</sup>, ainsi que des gènes de MMR associés au syndrome de Lynch (*EPCAM* [grandes délétions], *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*)<sup>67-69</sup>. En outre, des variants pathogènes hérités de *TP53* sont associés au syndrome de Li-Fraumeni, qui prédispose les individus à de multiples types de cancer à un jeune âge et qui est associé à un CP plus agressif<sup>70</sup>. Les gènes de ce panel recommandés sont généralement associés à une variété de cancers héréditaires, à l'exception de *HOXB13*, qui n'a



été corrélé qu'au CP<sup>71</sup>. Les généticiens cliniques peuvent également soutenir les analyses de la lignée germinale effectuées avec un panel de gènes de cancer héréditaire élargi si cela est approprié, compte tenu des antécédents personnels et familiaux du patient.

#### ■ RECOMMANDATION 8 : PANELS DE GÈNES POUR L'ANALYSE TUMORALE

Au minimum, le panel de gènes pour le profilage génomique de la tumeur chez les patients atteints de CP qui répondent aux critères d'une analyse tumorale devrait inclure *BRCA1*, *BRCA2* et *ATM*; cependant, les panels du profilage génétique de la tumeur devraient être alignés sur ceux des analyses de la lignée germinale autant que possible, et idéalement inclure aussi *CHEK2*, *EPCAM* (grandes délétions), *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *TP53* et *RAD51D*. Le gène *CDK12* peut également être inclus à des fins de pronostic. D'autres gènes peuvent être inclus à des fins de recherche ou de pronostic ou en vue de l'inclusion de patients dans des essais cliniques (*forte*, NP 1).

Le groupe d'experts recommande qu'au minimum, le panel de gènes pour l'analyse tumorale chez les patients atteints de CP comprenne *BRCA1*, *BRCA2* et *ATM*, car ces gènes sont suffisants pour cerner les patients admissibles à un traitement par inhibiteur de la PARP et qui peuvent bénéficier d'un tel traitement; cependant, dans l'idéal, le panel de gènes devrait inclure des gènes supplémentaires, tels que *CHEK2*, *EPCAM* (grandes délétions), *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *TP53* et *RAD51D*, afin de fournir des données qui peuvent être pertinentes au moment de l'analyse ou dans un avenir rapproché pour envisager une immunothérapie ou un traitement ciblé au fur et à mesure que de nouveaux traitements et/ou de nouvelles indications des traitements actuels deviennent

disponibles. En outre, le gène *CDK12* peut être inclus, car il est associé à un cancer agressif et à une réponse médiocre aux traitements standard<sup>72-74</sup>. D'autres gènes peuvent aussi être inclus à des fins de pronostic ou de recherche, ou en vue de l'inclusion de patients dans des essais cliniques. Dans une cohorte canadienne de patients atteints d'un cancer métastatique et soumis à une biopsie liquide avec un panel ciblé comprenant 22 gènes de la voie de réparation des dommages à l'ADN, environ 22 % présentaient une altération pathogène (comprenant à la fois des altérations somatiques et germinales), les altérations de *CDK12*, *BRCA2* et *ATM* étant les plus fréquentes (tableau 2)<sup>39</sup>. La prévalence des mutations varie en fonction de la population testée et de la taille du panel de gènes utilisé (tableau 2)<sup>33,39</sup>.

Un panel plus large de séquençage de nouvelle génération (NGS) pour les analyses tumorales chevauchant les gènes recommandés pour les analyses de la lignée germinale peut fournir le rendement le plus élevé quant aux résultats. Il peut permettre de cerner des variants P/PP chez des patients qui ne répondraient pas aux critères d'une analyse de la lignée germinale seule. Les patients présentant des variants P/PP décelés par analyse tumorale doivent toujours subir une analyse de la lignée germinale pour déterminer si le variant est hérité ou acquis (figure 1); cela dit, aligner le contenu du panel tumoral sur les panels germinaux pourrait réduire la probabilité que les patients présentent un variant germinal après un résultat négatif à l'analyse tumorale, à condition que l'analyse réponde à des critères de rendement adéquats. Il est important de noter que, dans certains cas, les analyses tumorales peuvent ne pas déceler un variant germinal pour diverses raisons, notamment des méthodes de classification différentes pour les variants somatiques et germinaux, des pipelines bio-informatiques différents pour les analyses tumorales et de la lignée germinale, et des difficultés techniques associées à la détection de certains types de variants, en particulier lors de l'analyse de types d'échantillons souvent utilisés en oncologie (p. ex. échantillons de biopsie FFIP). Par conséquent, en cas d'antécédents personnels ou familiaux importants de cancer, l'analyse de la lignée germinale pourrait être envisagée même après un résultat négatif à une analyse tumorale<sup>75,76</sup>.

Un panel de gènes idéal pour les analyses tumorales distinguerait les variants pathogènes monoalléliques et bialléliques des gènes *BRCA*, soit les altérations génétiques pathogènes dans une copie ou dans les deux copies du gène *BRCA1* ou *BRCA2*. En raison du mode d'action de l'inhibition de la PARP, l'altération pathogène biallélique des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* entraîne une inactivation plus complète de la voie de RRH et devrait conduire à une plus grande efficacité de l'inhibi-

**Tableau 2. Prévalence des altérations pathogènes décelées dans les analyses tumorales en présence de cancer de la prostate**

	Cohorte canadienne (cancer métastatique), n=635 <sup>39</sup>	Cohorte prospective américaine (tous les stades de cancer), n=451 <sup>33</sup>
Taille du panel	73 gènes	53 gènes
Tous les gènes	21,7 %	22 %
<i>CDK12</i>	4,4 %	5,3 %
<i>ATM</i>	3 %	7 %
<i>BRCA2</i>	8,5 %	11 %

Les analyses tumorales permettent de déceler les altérations somatiques et germinales. À noter que l'étude canadienne a utilisé l'ADNc plasmatique, tandis que la cohorte américaine a eu recours à la biopsie de tissu métastatique.

teur de la PARP. Des données probantes très récentes portent à croire que c'est le cas<sup>75,76</sup>.

#### Recommandations pour la question 4 : Quel est l'échantillon optimal pour le profilage génomique de la tumeur?

##### ■ RECOMMANDATION 9

Tous les patients atteints d'un CP métastatique de novo devraient subir une biopsie afin que du tissu soit disponible pour le NGS de manière à pouvoir déterminer si des inhibiteurs de la PARP pourront être prescrits à ces patients à l'avenir. La biopsie doit être réalisée le plus tôt possible avant le début du traitement, sans compromettre les soins du patient (*forte, NP 1*).

##### ■ RECOMMANDATION 10

Une approche par étapes est recommandée pour le choix de l'échantillon destiné à l'établissement du profil génomique de la tumeur :

- Le premier choix d'échantillon est une biopsie de tumeur primaire ou métastatique archivée (*bonnes pratiques*).
- Si le tissu archivé n'est pas disponible ou si l'analyse échoue en raison d'un échantillon sous-optimal, les autres options sont une biopsie des métastases récente ou une « biopsie liquide » pour l'analyse de l'ADNtc dérivé du plasma, si une biopsie des métastases n'est pas réalisable. Ces deux options présentent des avantages et des inconvénients (*bonnes pratiques*).

#### BIOPSIE TUMORALE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE DE NOVO

Les analyses tumorales sont nécessaires pour aider les cliniciens à sélectionner le traitement optimal pour les patients atteints de CPRCm, comme décrit ci-dessus. C'est pourquoi le groupe d'experts recommande que tous les patients atteints de CP métastatique de novo subissent une biopsie afin que le tissu tumoral soit disponible pour les analyses moléculaires. Étant donné que les traitements utilisés chez les patients atteints de CPSCm peuvent réduire la taille des tumeurs et rendre une biopsie plus difficile<sup>77</sup>, le groupe d'experts recommande que la biopsie soit réalisée le plus tôt possible après le diagnostic de cancer métastatique de novo sans compromettre les soins du patient.

#### CONSIDÉRATIONS SUR LES TYPES D'ÉCHANTILLONS

Différents types d'échantillons peuvent être utilisés pour les analyses tumorales, notamment les tissus tumoraux primaires ou métastatiques archivés, les tis-

sus tumoraux métastatiques récemment prélevés et les biopsies liquides. Les résultats de la biopsie liquide se sont révélés très concordants avec les analyses tumorales effectuées à partir de tissus et peuvent être utilisés pour sélectionner les patients qui peuvent bénéficier de l'inhibition de la PARP<sup>39,78-87</sup>. En outre, il y a une grande concordance dans les altérations des gènes de RRH entre les tumeurs primaires et métastatiques<sup>33,39,78,87,88</sup>.

Chaque type d'échantillon présente des avantages et des inconvénients pour les analyses génétiques à effectuer en présence de CP. Le groupe d'experts recommande le tissu tumoral archivé comme premier choix d'échantillon en raison de sa disponibilité pour la plupart des patients; cependant, pour les patients atteints de CP, le tissu archivé peut parfois dater de 10 ans ou plus, et la capacité à générer un résultat au NGS diminue avec l'âge de l'échantillon en raison de la fragmentation de l'ADN. Une étude portant sur plus de 4000 échantillons de tumeurs provenant de patients atteints de CPRCm a révélé qu'environ 70 % des échantillons archivés datant de moins d'un an produisaient des résultats au NGS, contre environ 50 % des échantillons datant de plus de 10 ans<sup>89</sup>. Les biopsies métastatiques récemment obtenues peuvent également être utilisées comme source de tissu tumoral pour les analyses génétiques, avec un taux de réussite comparable ou supérieur à celui des tissus archivés quant à l'obtention d'un résultat au NGS, mais certains sièges de métastases ont un taux de réussite beaucoup plus faible, en particulier les échantillons osseux<sup>33</sup>. Le groupe d'experts recommande les biopsies de tumeurs métastatiques récemment obtenues comme solution de rechange pour les analyses tumorales si les tissus archivés ne sont pas disponibles pour les analyses ou si les analyses échouent en raison d'un échantillon sous-optimal. Puisque les biopsies osseuses posent des difficultés supplémentaires, le groupe d'experts recommande que seul le généticien ayant de l'expérience avec ces types de biopsies y ait recours, et ce, afin de maximiser les chances de réussite de l'analyse. Il convient d'acquérir une expertise locale en matière de biopsies osseuses et de traitement des tissus de biopsies osseuses.

La biopsie liquide est une solution de rechange possible aux analyses tissulaires; cependant, la disponibilité des tests cliniques reposant sur une biopsie liquide est limitée au Canada pour les patients atteints de CP. Les résultats de la biopsie liquide dépendent de l'excrétion de l'ADNtc par la tumeur; par conséquent, le moment optimal pour une biopsie liquide est lorsque le cancer n'est pas maîtrisé par le traitement, c'est-à-dire au moment de la progression clinique ou avant l'amorce d'un traitement par voie générale pour un patient

n'ayant jamais reçu de traitement<sup>85</sup>. Les paramètres du fardeau de la maladie qui sont en corrélation avec des niveaux plus élevés d'ADNtc et une plus grande probabilité de réussite de l'analyse tumorale après biopsie liquide comprennent un taux élevé de lactate déshydrogénase, un taux élevé d'APS, une atteinte viscérale et un grand nombre de métastases osseuses<sup>90</sup>.

## RÉSUMÉ

Les analyses génétiques sont devenues la norme de soins dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate. Des lignes directrices claires sont nécessaires pour garantir des tests cohérents en temps opportun, une allocation efficace des ressources de santé et des résultats optimaux pour les patients. Dans le présent guide de pratique, un groupe d'experts recommande que l'analyse de la lignée germinale soit effectuée chez les patients atteints d'un cancer métastatique et chez certains patients atteints d'un cancer localisé dès que leur admissibilité à l'analyse de la lignée germinale a été déterminée sur la base des critères décrits plus haut. Des analyses tumorales doivent être effectuées pour guider le choix du traitement chez les patients atteints de CPRCm et doivent être effectuées chez les patients atteints de CPSCm et de CPRCnm avant la progression vers un CPRCm afin que les résultats soient disponibles lorsque des décisions thérapeutiques doivent être prises.

Le groupe d'experts recommande un panel de gènes de la lignée germinale contenant au minimum *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *EPCAM* (grandes délétions), *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *TP53* et *RAD51D*, car ces gènes sont associés à divers cancers héréditaires chez les patients atteints de CP. Le panel de gènes pour les analyses tumorales devrait idéalement être aligné sur le panel de gènes pour l'analyse de la lignée germinale et peut contenir des gènes supplémentaires à des fins de pronostic ou d'essai clinique, mais doit au minimum contenir *ATM*, *BRCA1* et *BRCA2*.

La plupart des patients atteints de CP disposent de tissus tumoraux archivés qui peuvent servir aux analyses tumorales; cet échantillon est donc le premier choix pour les analyses tumorales, bien que le taux d'échec avec les échantillons plus anciens soit plus élevé qu'avec les échantillons plus récents. Les biopsies de tumeurs métastatiques récemment obtenues peuvent également être utilisées, de même que les biopsies liquides pour l'analyse de l'ADNtc, bien que la disponibilité de ces dernières pour les tests cliniques soit limitée à l'heure actuelle.

Une formation multidisciplinaire sera nécessaire pour soutenir la mise en œuvre de ce guide de pratique.

**CONFLITS D'INTÉRÊTS :** Le Dr Rendon a été membre de conseils consultatifs et du bureau des conférenciers d'AbbVie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Ferring, Janssen, Pfizer, Roche, Sanofi et Tolmar et a reçu des honoraires de la part de ces mêmes sociétés; il a reçu des honoraires/subventions d'AbbVie, Astellas, Bayer, Ferring, Janssen, Sanofi, TerSera et Tolmar; il détient des investissements dans Myovant et a participé à des essais cliniques appuyés par AbbVie, Astellas, Bavarian Nordic, Bayer, Ferring, Janssen, Myovant et Sanofi. La Dr<sup>e</sup> Selvarajah a reçu des subventions/honoraires d'AstraZeneca, Incyte Biosciences, Janssen et Pfizer. Le Dr<sup>e</sup> Wyatt a reçu des subventions/honoraires d'Astellas, AstraZeneca, Bayer, EMD Serono, ESSA Pharma, Janssen, Merck et Pfizer. Le Dr<sup>e</sup> Kolinsky a reçu des subventions/honoraires d'Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, EMD Serono, Ipsen, Janssen et Merck, et a participé à des essais cliniques soutenus par Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, EMD Serono, Ipsen, Janssen, Merck et Seattle Genetics. La Dr<sup>e</sup> Schrader a reçu des subventions/honoraires d'AstraZeneca et de Pfizer. Le Dr<sup>e</sup> Fleshner a reçu des honoraires et une rémunération en lien avec des conseils consultatifs et le bureau des conférenciers d'AbbVie, Astellas, Janssen, Merck et Sanofi; il a reçu des fonds de recherche (reçus par l'établissement) de la part d'Astellas, Bayer et Janssen; il détient des actions de Verity; il a participé à des essais cliniques soutenus par Astellas, Bayer et Janssen et il est médecin-conseil pour Point Biopharma. Le Dr<sup>e</sup> Kinnaird a reçu des honoraires d'Advanced Accelerator Applications et de Boston Scientific et a participé à un essai clinique appuyé par Exact Imaging. Le Dr<sup>e</sup> Niazi a été membre de conseils consultatifs du GURC et de Janssen; il a reçu des subventions et/ou des honoraires d'AbbVie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Knight, Sanofi et TerSera; il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Sanofi et TerSera. Le Dr<sup>e</sup> Saad a été membre de conseils consultatifs et a reçu des honoraires d'Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Knight, Myovant, Novartis, Pfizer, Sanofi et Tolmar; il a également participé à des essais cliniques appuyés par Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Novartis, Pfizer et Sanofi. Le Dr<sup>e</sup> Shayegan a été membre de conseils consultatifs d'AbbVie, Astellas, Bayer, Ferring, Janssen, Knight, Merck, Pfizer et TerSera, et a participé à des essais cliniques appuyés par Ipsen, Janssen, Merck, Myovant et Pfizer. La Dr<sup>e</sup> Wood a été membre de conseils consultatifs pour AstraZeneca, BMS, Ipsen, Merck et Pfizer (sans compensation financière) et a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca, BMS et Merck (rémunération remise à l'établissement). Le Dr<sup>e</sup> Chi a reçu des honoraires d'Astellas, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Point Biopharma, Roche et Sanofi, et a participé à des essais cliniques soutenus par Astellas, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Point Biopharma, Roche et Sanofi. Le Dr<sup>e</sup> Black a été membre de conseils consultatifs d'AbbVie, Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, EMD Serono, Ferring, Janssen, MdxHealth, Merck, Minogue, Nonagen, Nanology, Pfizer, Protara, QED, Roche, Sanofi, Sesen, STIMIT, Therelase, UroGen et Verity; il a été membre du bureau des conférenciers de Bayer, BioSyent, Pfizer, Sanofi et TerSera, et a participé à des essais cliniques appuyés par Roche. La Dr<sup>e</sup> Sridhar a été membre de conseils consultatifs pour Astellas, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eisai, EMD Serono, Hoffmann-La Roche, Immunomedics, Ipsen, Janssen, Merck, Pfizer et Seagen, a reçu des honoraires et a participé à des essais cliniques appuyés par ces mêmes sociétés. Le Dr<sup>e</sup> Yip a été membre de conseils consultatifs d'Amgen, Astellas, AstraZeneca, Merck, Bayer, Bristol Myers Squibb, Novartis, Pfizer, Hoffmann-La Roche, Ipsen, Janssen et Oncohelix; il a participé à des essais cliniques appuyés par Amgen, Astellas, AstraZeneca, Merck, Bayer, Bristol Myers Squibb, Novartis, Pfizer, Hoffmann-La Roche, Ipsen et Janssen, et il occupe actuellement un poste au sein de la direction des groupes APCaRI et POET. Les autres auteurs ne font état d'aucun conflit d'intérêts personnels ou financiers en lien avec ce guide de pratique.

**REMERCIEMENTS :** Les auteurs tiennent à remercier M<sup>me</sup> Philippa Bridge-Cook, Ph. D., de Precision Rx-Dx, pour sa recherche documentaire et son aide à la rédaction médicale.

## RÉFÉRENCES

- Sandhu S, Moore CM, Chiong E et al. Prostate cancer. *Lancet* 2021;398:1075-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00950-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00950-8)
- Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:443-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144>
- Imyanitov EN, Kuligina ES, Sokolenko AP et al. Hereditary cancer syndromes. *World J Clin Oncol* 2023;14:40-68. <https://doi.org/10.5306/wjco.v14.i2.40>
- Antonarakis ES, Gomella LG, Petrylak DP. When and how to use PARP inhibitors in prostate cancer: A systematic review of the literature with an update on ongoing trials. *Eur Urol Oncol* 2020;3:594-611. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.07.005>
- Abida W, Cheng ML, Armenia J et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol* 2019;5:471-8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5801>

6. Barata P, Agarwal N, Nussenzeig R *et al.* Clinical activity of pembrolizumab in metastatic prostate cancer with microsatellite instability high (MSI-H) detected by circulating tumor DNA. *J Immunother Cancer* 2020;8. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001065>
7. Hansen AR, Massard C, Ott PA *et al.* Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: Findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2018;29:1807-13. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy232>
8. Beebe-Dimmer JL, Kapron AL, Fraser AM *et al.* Risk of prostate cancer associated with familial and hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2020;38:1807-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02808>
9. Haraldsdottir S, Hampel H, Wei L *et al.* Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med* 2014;16:553-7. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.193>
10. Ng SWS, Wyatt AW. Building confidence in circulating tumour DNA assays for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2021;18:255-6. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00455-3>
11. Siravegna G, Mussolin B, Venesio T *et al.* How liquid biopsies can change clinical practice in oncology. *Ann Oncol* 2019;30:1580-90. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz227>
12. Oxford Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. 2011. À l'adresse <https://www.cbm.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>. Consulté le 15 mai 2023.
13. CUA tool card: Genitourinary conditions and associated cancers. 2023. À l'adresse <https://www.cua.org/UROpedia>. Consulté le 15 mai 2023.
14. Rahman N. Mainstreaming genetic testing of cancer predisposition genes. *Clin Med (Lond)* 2014;14:436-9. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.14-4-436>
15. Rumford M, Lythgoe M, McNeish J *et al.* Oncologist-led BRCA 'mainstreaming' in the ovarian cancer clinic: A study of 255 patients and its impact on their management. *Sci Rep* 2020;10:3390. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60149-5>
16. George A, Riddell D, Seal S *et al.* Implementing rapid, robust, cost-effective, patient-centred, routine genetic testing in ovarian cancer patients. *Sci Rep* 2016;6:29506. <https://doi.org/10.1038/srep29506>
17. Selvarajah S, Schrader KA, Kalinsky MP *et al.* Recommendations for the implementation of genetic testing for metastatic prostate cancer patients in Canada. *Can Urol Assoc J* 2022;16:321-32. <https://doi.org/10.5489/cuaj.7954>
18. Richards S, Aziz N, Bale S *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
19. Carter HB, Helfand B, Mamawola M *et al.* Germline mutations in ATM and BRCA1/2 are associated with grade reclassification in men on active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2019;75:743-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.021>
20. Castro E, Goh C, Leongamornlert D *et al.* Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:186-93. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.022>
21. Castro E, Goh C, Olmos D *et al.* Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1748-57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>
22. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A *et al.* PROREPAIR-B: A prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:490-503. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00358>
23. Darst BF, Dadaev T, Saunders E *et al.* Germline sequencing DNA repair genes in 5545 men with aggressive and non-aggressive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:616-25. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa132>
24. Kimura H, Mizuno K, Shiota M *et al.* Prognostic significance of pathogenic variants in BRCA1, BRCA2, ATM and PALB2 genes in men undergoing hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Br J Cancer* 2022. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01915-2>
25. Lee AM, Saidian A, Shaya J *et al.* The prognostic significance of homologous recombination repair pathway alterations in metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2022.06.016>
26. Mitra A, Fisher C, Foster CS *et al.* Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer* 2008;98:502-7. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604132>
27. Na R, Wei J, Sample CJ *et al.* The HOXB13 variant X285K is associated with clinical significance and early age at diagnosis in African American prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2022;126:791-6. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01622-4>
28. Na R, Zheng SL, Han M *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. *Eur Urol* 2017;71:740-7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.11.033>
29. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G *et al.* Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 2008;99:371-4. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604453>
30. Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E *et al.* Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev Res* 2011;4:1002-10. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0397>
31. Wei Y, Wu J, Gu W *et al.* Prognostic value of germline DNA Repair gene mutations in de novo metastatic and castration-sensitive prostate cancer. *Oncologist* 2020;25:e1042-e50. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0495>
32. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C *et al.* Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate* 2019;79:333-9. <https://doi.org/10.1002/pros.23739>
33. Abida W, Armenia J, Gopalan A *et al.* Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. *JCO Precis Oncol* 2017;2017. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00029>
34. Armenia J, Wankowicz SAM, Liu D *et al.* The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer. *Nat Genet* 2018;50:645-51. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0078-z>
35. Giri VN, Obeid E, Gross L *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. <https://doi.org/10.1200/PO.16.00039>
36. Leon P, Cancel-Tassin G, Bourdon V *et al.* Bayesian predictive model to assess BRCA2 mutational status according to clinical history: Early onset, metastatic phenotype, or family history of breast/ovary cancer. *Prostate* 2021;81:318-25. <https://doi.org/10.1002/pros.24109>
37. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM *et al.* Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161:1215-28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.001>
38. Hamid A, Chinsky TM, Vergara M *et al.* Landscape and impact of germline pathogenic variants (PVs) in metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC): Ancillary study of E3805 CHAARTED. *J Clin Oncol* 2023;41:5082. [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.5082](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5082)
39. Warner E, Herberts C, Fu S *et al.* BRCA2, ATM, and CDK12 defects differentially shape prostate tumor driver genomics and clinical aggression. *Clin Cancer Res* 2021;27:1650-62. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3708>
40. Dall'Era MA, McPherson JD, Gao AC *et al.* Germline and somatic DNA repair gene alterations in prostate cancer. *Cancer* 2020;126:2980-5. <https://doi.org/10.1002/cncr.32908>
41. Nicolosi P, Ledet E, Yang S *et al.* Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol* 2019;5:523-8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6760>
42. Hereditary Cancer Testing Eligibility Criteria: Version 3. 2022. Available at: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/70161>. Consulté le 15 mai 2023.
43. Paulo P, Maia S, Pinto C *et al.* Targeted next generation sequencing identifies functionally deleterious germline mutations in novel genes in early-onset/familial prostate cancer. *PLoS Genet* 2018;14:e1007355. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007355>
44. Pritzlaff M, Tian Y, Reineke P *et al.* Diagnosing hereditary cancer predisposition in men with prostate cancer. *Genet Med* 2020;22:1517-23. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0830-5>
45. Ramamurthy C, Stutz EW, Goros M *et al.* Hereditary cancer gene variants in hispanic men with a personal or family history of prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2022;20:237-43. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2022.01.008>
46. Mohler JL, Antonarakis ES. NCCN guidelines updates: Management of prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:583-6.
47. Schweizer MT, Antonarakis ES, Bismar TA *et al.* Genomic characterization of prostatic ductal adenocarcinoma identifies a high prevalence of DNA repair gene mutations. *JCO Precis Oncol* 2019;3. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00327>
48. Isaacsson Velho P, Silberstein JL, Markowski MC *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>
49. Elfandy H, Armenia J, Pederzoli F *et al.* Genetic and epigenetic determinants of aggressiveness in cribriform carcinoma of the prostate. *Mol Cancer Res* 2019;17:446-56. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0440>
50. Lozano R, Salles DC, Sandhu S *et al.* Association between BRCA2 alterations and intraductal and cribriform histologies in prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2021;147:74-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.027>
51. Abida W, Campbell D, Patnaik A *et al.* Non-BRCA DNA damage repair gene alterations and response to the PARP inhibitor rucaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer: Analysis from the phase 2 TRITON2 study. *Clin Cancer Res* 2020;26:2487-96. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0394>
52. Abida W, Patnaik A, Campbell D *et al.* Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. *J Clin Oncol* 2020;38:3763-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01035>
53. de Bono J, Mateo J, Fizazi K *et al.* Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2091-102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440>



54. de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): An open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1250-64. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00376-4)
55. Dong B, Yang B, Chen W et al. Olaparib for Chinese metastatic castration-resistant prostate cancer: A real-world study of efficacy and gene predictive analysis. *Med Oncol* 2022;39:96. <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01648-5>
56. Fizazi K, Retz M, Petrylak DP et al. Nivolumab plus rucaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer: Results from the phase 2 CheckMate 9KD trial. *J Immunother Cancer* 2022;10. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004761>
57. Hussain M, Mateo J, Fizazi K et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2345-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022485>
58. Marshall CH, Sokolova AO, McNatty AL et al. differential response to olaparib treatment among men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring BRCA1 or BRCA2 vs. ATM mutations. *Eur Urol* 2019;76:452-8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.002>
59. Mateo J, Porta N, Bianchini D et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): A multicenter, 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)
60. Smith MR, Scher HI, Sandhu S et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): A multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:362-73. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00757-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00757-9)
61. Stopsack KH. Efficacy of PARP inhibition in metastatic castration-resistant prostate cancer is very different with non-BRCA DNA repair alterations: reconstructing prespecified endpoints for cohort B from the phase 3 PROfound trial of olaparib. *Eur Urol* 2021;79:442-5. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.024>
62. Wu K, Liang J, Shao Y, Xiong S, Feng S, Li X. Evaluation of the efficacy of PARP inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:777663. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.777663>
63. Monographie de Lynparza. 2022. À l'adresse <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/lynparza-tablets-product-monograph-fr.pdf>. Consulté le 15 mai 2023.
64. Li MM, Datto M, Duncavage EJ et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: A joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19:4-23. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>
65. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK et al. Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol* 2020;38:2798-811. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00046>
66. Parker C, Castro E, Fizazi K et al. Prostate cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and followup. *Ann Oncol* 2020;31:1119-34. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
67. Grindedal EM, Moller P, Eeles R et al. Germ-line mutations in mismatch repair genes associated with prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2460-7. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0058>
- 68.
69. Kovacs ME, Papp J, Szentirmay Z, Otto S, Olah E. Deletions removing the last exon of TACSTD1 constitute a distinct class of mutations predisposing to Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2009;30:197-203. <https://doi.org/10.1002/humu.20942>
70. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41:112-7. <https://doi.org/10.1038/ng.283>
71. Maxwell KN, Cheng HH, Powers J et al. Inherited TP53 variants and risk of prostate cancer. *Eur Urol* 2022;81:243-50. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.10.036>
72. Ewing CM, Ray AM, Lange EM et al. Germline mutations in H0XB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012;366:141-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110000>
73. Antonarakis ES, Isaacs Vello P, Fu W et al. CDK12-altered prostate cancer: clinical features and therapeutic outcomes to standard systemic therapies, poly (ADP-Ribose) polymerase inhibitors, and PD-1 inhibitors. *JCO Precis Oncol* 2020;4:370-81. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00399>
74. Nguyen L, J WMM, Van Hoeck A, Cuppen E. Pan-cancer landscape of homologous recombination deficiency. *Nat Commun* 2020;11:5584. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19406-4>
75. Reimers MA, Yip SM, Zhang L et al. Clinical outcomes in cyclin-dependent kinase 12 mutant advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2020;77:333-41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.036>
76. Berchuck JE, Boiarsky D, Silver R et al. Addition of germline testing to tumor-only sequencing improves detection of pathogenic germline variants in men with advanced prostate cancer. *JCO Precis Oncol* 2022;6:e2200329. <https://doi.org/10.1200/PO.22.00329>
77. Lincoln SE, Nussbaum RL, Kurian AW et al. Yield and utility of germline testing following tumor sequencing in patients with cancer. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2019452. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19452>
78. Evans AJ. Treatment effects in prostate cancer. *Mod Pathol* 2018;31:S110-21. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.158>
79. Barziloi O, Martin A, Reiner AS et al. Clinical reliability of genomic data obtained from spinal metastatic tumor samples. *Neuro Oncol* 2022;24:1090-100. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac009>
80. Carr TH, Adelman C, Barnicle A et al. Homologous recombination repair gene mutation characterization by liquid biopsy: A phase 2 trial of olaparib and abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13. <https://doi.org/10.3390/cancers13225830>
81. Chi KN, Barnicle A, Sibilla C et al. Detection of BRCA1, BRCA2, and ATM alterations in matched tumor tissue and circulating tumor DNA in patients with prostate cancer screened in PROfound. *Clin Cancer Res*. 2022:0f1-11. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr.22.0329>
82. Dong B, Fan L, Yang B et al. Use of circulating tumor DNA for the clinical management of metastatic castration-resistant prostate cancer: A multicenter, real-world study. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:905-14. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7663>
83. Fan L, Fei X, Zhu Y et al. Comparative analysis of genomic alterations across castration sensitive and castration resistant prostate cancer via circulating tumor DNA sequencing. *J Urol* 2021;205:461-9. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001363>
84. Loehr A, Patnaik A, Campbell D et al. Response to rucaparib in BRCA-mutant metastatic castration-resistant prostate cancer identified by genomic testing in the TRITON2 study. *Clin Cancer Res* 2021;27:6677-86. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-2199>
85. Matsubara N, Nishimura K, Kawakami S et al. Olaparib in patients with mCRPC with homologous recombination repair gene alterations: PROfound Asian subset analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52:441-8. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyaa015>
86. Vandekerckhove G, Struss WJ, Annala M et al. Circulating tumor DNA abundance and potential utility in de novo metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2019;75:667-75. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.12.042>
87. Wyatt AW, Annala M, Aggarwal R et al. Concordance of circulating tumor DNA and matched metastatic tissue biopsy in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx118>
88. Zhu J, Tucker M, Marin D et al. Clinical utility of FoundationOne tissue molecular profiling in men with metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 2019;37:813.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.06.015>
89. Schweizer MT, Sivakumar S, Tukachinsky H et al. Concordance of DNA repair gene mutations in paired primary prostate cancer samples and metastatic tissue or cell-free DNA. *JAMA Oncol* 2021;7:1-5. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2350>
90. Hussain M, Corcoran C, Sibilla C et al. Tumor genomic testing for >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer in the phase 3 trial PROfound (Olaparib). *Clin Cancer Res* 2022;28:1518-30. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3940>
91. Kohli M, Tan W, Zheng T et al. Clinical and genomic insights into circulating tumor DNA-based alterations across the spectrum of metastatic hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer. *EBioMedicine* 2020;54:102728. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102728>

CORRESPONDANCE : Ricardo A. Rendon, Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax, N.-É., Canada; rrendon@dal.ca