

Características clínicas de pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración y alteraciones en genes de reparación por recombinación homóloga

Lucas Datri, Ernesto Korbenfeld, Martín Naveira, Cintia Novas, Luciana Bella Quero, Karina Vera, Maximiliano Romero, Santiago Corsico, Laura Mendez, Victoria Faura, y Carlos Silva

Servicio de Oncología Clínica, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Resumen

El cáncer de próstata es el tumor más prevalente diagnosticado en el hombre y es el tercero en mortalidad luego del cáncer de pulmón y colorrectal en Argentina. Las diferentes terapias hormonales continúan siendo la principal modalidad de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer de próstata avanzado. Aproximadamente el 10% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico tienen mutaciones en línea germinal de genes que reparan el ADN y entre el 25-30% de la mortalidad por cáncer de próstata ocurre en la población con déficit de genes de reparación por recombinación homóloga (HRR). Este subgrupo presenta un curso clínico más agresivo con pobre pronóstico, pero en los últimos años se ha demostrado una mayor sensibilidad a sales de platino (cisplatino/carboplatino) e inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP).

El objetivo de nuestro trabajo fue analizar las características clínico-patológicas de los pacientes con cáncer metastásico de próstata resistente a la castración (mCRPC) y que presentaron alteraciones en genes de HRR.

En aquellos con mutaciones en genes de HRR se observa una tendencia de diagnóstico a edades más tempranas, mayor frecuencia de antecedentes oncológicos familiares, mayor compromiso visceral y menor intervalo libre de progresión a terapia de deprivación androgénica que en los no portadores de genes de HRR.

Palabras clave: cáncer de próstata, mutación HRR

Abstract

Prostate cancer is the most prevalent tumor diagnosed in men and is the third in mortality after lung and colorectal cancer in Argentina. The different hormonal therapies continue to be the main modality of systemic treatment in patients with advanced prostate cancer. Approximately 10% of patients with metastatic prostate cancer have germline mutations of genes that repair DNA and between 25-30% of mortality from prostate cancer occurs in the population with repair gene deficiency by homologous recombination (HRR). This subgroup has a more aggressive clinical course with poor prognosis, but in recent years it has been shown to be more sensitive to platinum salts (cisplatin/ carboplatin) and poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors.

The objective of our study was to analyze the clinical-pathological characteristics of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who had alterations in HRR genes. In those with mutations in HRR genes, a diagnostic trend is observed at younger ages, greater frequency of family oncological history, greater visceral involvement and a shorter progression interval to androgen deprivation therapy than in non-carrier patients in genes of HRR.

Key words: prostate cancer, mutation HRR

El cáncer de próstata es el tumor más frecuentemente diagnosticado en el hombre (excepto carcinoma de piel no

Características clínicas de pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración y alteraciones en genes de reparación por recombinación homóloga

Lucas Datri, Ernesto Korbenfeld, Martín Naveira, Cintia Novas, Luciana Bella Quero, Karina Vera, Maximiliano Romero, Santiago Corsico, Laura Mendez, Victoria Faura, y Carlos Silva

melanoma) y es el tercero en mortalidad luego del cáncer de pulmón y colorrectal en Argentina, con 3.974 muertes en 2018 según datos del Instituto Nacional del Cáncer¹. En EE. UU. y otros países desarrollados el cáncer de próstata constituye la segunda causa de mortalidad por cáncer en el hombre.

A pesar de que la mayoría de los casos de adenocarcinoma de próstata se diagnostican en etapas tempranas potencialmente curables (estadios I, II y III), algunos pacientes (menor al 10% en los países desarrollados) se presentan con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (estadio IV). Un porcentaje variable de diagnosticados con enfermedad temprana recaen a pesar del tratamiento radical (cirugía y/o radioterapia) con el desarrollo de metástasis predominantemente óseas y/o ganglionares. La probabilidad de recurrencia depende de los factores pronósticos iniciales en el momento del diagnóstico (estadio T, compromiso ganglionar regional, score de Gleason, valor de PSA) y el tratamiento instaurado.

Dentro de las estrategias terapéuticas actuales, la hormonoterapia basada principalmente en la deprivación androgénica (química o quirúrgica) sigue siendo desde hace más de seis décadas la modalidad de tratamiento sistémico primordial en el cáncer de próstata avanzado sensible a la castración. A pesar de que la terapia de deprivación androgénica logra períodos prolongados de control de la enfermedad (entre 18-24 meses en promedio), la amplia mayoría de los pacientes evoluciona a un estadio denominado cáncer de próstata metastásico resistente a castración (mCRPC). En los últimos años diversos fármacos han logrado prolongar la supervivencia en pacientes con mCRPC incluyendo agentes hormonales (abiraterona y enzalutamida), quimioterapia (docetaxel y cabazitaxel) y radiofármacos (radium 223). Sin embargo, la mayoría con mCRPC fallecen por cáncer de próstata y se requieren nuevos tratamientos para extender la supervivencia y mejorar la calidad de vida.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico tienen mutaciones en línea germinal de genes que reparan el ADN (principalmente en BRCA 2)² y entre el 25-30% de la mortalidad por cáncer de próstata ocurre en la población con déficit de genes de reparación por recombinación homóloga (HRR)³. Este subgrupo presenta un curso clínico más agresivo y con peor pronóstico⁴. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado una mayor sensibilidad a sales de platino (cisplatino/carboplatino)⁵ e inhibidores de la PARP en esta población³. Reconocer las características clínico-patológicas de estos pacientes cobra suma importancia en la correcta utilización de las nuevas estrategias terapéuticas.

Materiales y métodos

Nuestro estudio es de diseño retrospectivo observacional que analiza las características clínico-patológicas de los pacientes con mCRPC, que presentan alteraciones en los genes HRR. Los datos analizados provienen de la participación del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Británico de Buenos Aires en el estudio PROFUND6 cuyo período de reclutamiento fue entre marzo de 2017 y septiembre de 2018.

Utilizando un dispositivo de diagnóstico in vitro basado en la secuenciación de próxima generación para la detección de mutaciones en el ADN (FoundationONE®) se analizaron los genes que participan en la vía de recombinación homóloga de 16 pacientes con diagnóstico mCRPC que progresaron a la terapia con un agente hormonal de última generación (enzalutamida o abiraterona). Dicha secuenciación genética se basó en el análisis para la detección de mutaciones de un panel de 15 genes de HRR (BCRA1, BCRA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL,

Características clínicas de pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración y alteraciones en genes de reparación por recombinación homóloga

Lucas Datri, Ernesto Korbenfeld, Martín Naveira, Cintia Novas, Luciana Bella Quero, Karina Vera, Maximiliano Romero, Santiago Corsico, Laura Mendez, Victoria Faura, y Carlos Silva

PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D y RAD54L) en muestras de tejido tumoral.

Se compararon los datos de la población portadora y no portadora de mutaciones de genes HRR. La edad, valor de PSA al diagnóstico, antecedentes oncológicos familiares, estadio por TNM, score de Gleason, tipo de mutación, patrón metastásico y el intervalo libre de progresión a la terapia de deprivación androgénica fueron los parámetros clínico-patológicos elegidos para el análisis.

Resultados

De los 16 pacientes que fueron incluidos en el estudio, en 4 de ellos no se logró obtener material genético suficiente para la secuenciación, por lo tanto fueron descartados. En los 12 sujetos restantes, se lograron analizar la totalidad de los genes de HRR y se hallaron 6 con mutaciones de HRR y 6 no portadores de mutaciones en genes HRR (Tabla 1).

De los 6 con mutaciones, 4 mostraron alteración en el gen BRCA2, 1 en el gen CDK12 y el restante presentó dos mutaciones simultáneas correspondientes a los genes BRCA2 y BARD1. Encontramos que la mutación más frecuente fue BRCA2 (en 5 de 6). La mediana de edad al diagnóstico fue menor en los mutados que en los no mutados (56 años vs. 69 años respectivamente).

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración según presencia o ausencia de mutaciones en genes de HRR

Características clínicas de pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración y alteraciones en genes de reparación por recombinación homóloga

Lucas Datri, Ernesto Korbenfeld, Martín Naveira, Cintia Novas, Luciana Bella Quero, Karina Vera, Maximiliano Romero, Santiago Corsico, Laura Mendez, Victoria Faura, y Carlos Silva

Paciente	Tipo de mutación	Edad al diagnóstico (años)	Antecedentes familiares	Valor PSA al diagnóstico (ng/dl)	Estadio TNM	Score Gleason	Patrón metastásico	Mediana de intervalo libre de progresión con ADT
E0001	BRCA2	46	Cáncer de próstata (Padre)	14	IV	4+5=9	Óseo Ganglionar Peritoneal Hígado	8 meses
E0002	BRCA2	64	Cáncer de próstata (Hermano)	1.6	IIA	4+4=8	Peritoneal	13 meses
E0007	BRCA2	68	Cáncer de mama (Madre)	500	IV	4+5=9	Óseo Ganglionar	22 meses
E0009	BRCA2	73	No	2.69	IIIB	4+5=9	Pulmón Óseo	3 meses
E0014	CDK12	54	Cáncer de próstata (Abuelo)	18.9	IIIB	4+5=9	Óseo Ganglionar	10 meses
E0016	BRCA2 BARD1	59	Cáncer de esófago (Madre)	5.07	IIB	4+4=8	Ganglionar	7 meses
E0013	No mutado	68	No	804	IV	No evaluado	Óseo Ganglionar	10 meses
E0015	No mutado	50	No	400	IV	5+4=9	Óseo	7 meses
E0010	No mutado	68	No	188	IV	5+4=9	Óseo Ganglionar	18 meses
E0011	No mutado	85	No	?	IV	4+5=9	Óseo	15 meses
E0003	No mutado	72	No	20.7	II	4+3=7	Óseo	13 meses
E0004	No mutado	70	No	640	IV	4+5=9	Óseo Ganglionar	19 meses

ADT: Androgen deprivation therapy. TNM: Tumor, Node, Metastasis. PSA: Prostatic specific antigen (por sus siglas en inglés)

En 5 de los 6 portadores de mutaciones se recabó historia de antecedentes oncológicos familiares directos de primer grado (antecedentes de cáncer de próstata en 3 pacientes, 1 de cáncer de mama y el restante de cáncer de esófago) a diferencia de los subgrupos de no portadores que ninguno refirió historia familiar oncológica. No encontramos diferencias en el valor de PSA al diagnóstico, estadio por TNM y score de Gleason entre los dos grupos. Todos los portadores de mutaciones de genes de HRR presentaron score de Gleason alto (8 o 9).

Se observó que los portadores de mutaciones de genes de HRR desarrollaron con frecuencia un patrón metastásico visceral (en 3 de 6) a diferencia de los no portadores que desarrollaron todos el clásico patrón metastásico óseo y/o ganglionar.

Por último, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) a la terapia de deprivación androgénica fue menor en los portadores que en los no portadores de mutaciones (9 meses vs. 14 meses respectivamente).

Características clínicas de pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración y alteraciones en genes de reparación por recombinación homóloga

Lucas Datri, Ernesto Korbenfeld, Martín Naveira, Cintia Novas, Luciana Bella Quero, Karina Vera, Maximiliano Romero, Santiago Corsico, Laura Mendez, Victoria Faura, y Carlos Silva

Discusión

El adenocarcinoma de próstata tiene un amplio espectro de evolución clínica, que abarca desde un curso indolente hasta uno rápidamente evolutivo. Los pacientes en el estadio mCRPC tienen un pobre pronóstico mayormente fatal a pesar de los avances terapéuticos recientes con agentes hormonales de última generación, quimioterapia y radium 223. Entre un 25-30% de esta población presentan mutaciones patogénicas en genes de HRR. El gen mayoritariamente alterado es el BRCA2 según el estudio de Pritchard y col. en un 44%². Nuestro estudio también confirma que el gen BRCA2 es el mayoritariamente mutado (en 5 de 6 pacientes). El BRCA2 es responsable también de cáncer de mama hereditario tanto en la mujer como en el hombre. Otros genes mutados que intervienen en la reparación por recombinación homóloga en orden de frecuencia son los genes ATM (13%), CHECK2 (12%), BRCA1 (7%) y PALB2 (4%)².

Diversos estudios han demostrado la conducta clínica agresiva en pacientes con cáncer de próstata localizado y mutaciones en genes de HRR así como mayor mortalidad cáncer específica⁷⁻¹³. Castro y col.¹³ publicaron que los sujetos con cáncer de próstata localizado tratados con prostatectomía radical o radioterapia y mutaciones de BRCA1/2 tienen peor supervivencia libre de enfermedad metastásica a 5 y 10 años que la cohorte no mutada (portadores 72% y 50% vs. no portadores 94% y 84%; $p < 0.01$) y peor mortalidad por cáncer de próstata a 5 y 10 años que la cohorte no mutada (portadores 76% y 61% vs. no portadores 97% y 85%; $p < 0.01$)^{14,15}.

Edwards y col. informaron una supervivencia global media de sólo 4.8 años en la población BRCA2 mutada vs. 8.9 años en la población control ($p = 0.002$). Este estudio concluyó que la mutación germinal de BRCA2 constituye un factor pronóstico adverso independientemente de la supervivencia¹⁰. En otro estudio, Tryggvadóttir y col. compararon en la población islandesa con cáncer de próstata pacientes con la mutación BRCA2 999del5 vs. sin la mutación. Concluyeron que el subgrupo portador de la mutación BRCA2 se diagnosticó a una edad más temprana (69 años vs. 74 años; $p = 0.02$); en estadios más avanzados (estadios III/IV 79.3% vs. 38.6%; $p < 0.001$) y con menor supervivencia global media (2.1 años IC 95% 1.4 -3.6 años vs. 12.4 años IC 95% 9.9 -19.7 años)¹⁶.

Mitra y col. demostraron que en 20 pacientes con cáncer de próstata y mutaciones de BRCA1/2 comparada con un grupo control, presentan una mayor incidencia de score de Gleason 8 a 10 ($p = 0.012$)¹¹.

En nuestro estudio, a pesar de lo limitado en el número de pacientes, la subpoblación mutada presenta en el 100% de los casos un score de Gleason alto ≥ 8 , frecuente patrón visceral (50%), poco común en la población general con cáncer de próstata y una mediana de SLP a la terapia de deprivación androgénica de sólo 9 meses. Todos estos parámetros clínico-patológicos revelan agresividad biológica. El reconocimiento de esta subpoblación con mutaciones en genes de HRR permite brindar consejo genético a la familia y eventualmente adoptar un tratamiento más agresivo en la enfermedad localizada. En estadios avanzados, la identificación de esta subpoblación permitirá seguramente en el futuro cercano personalizar el tratamiento.

En el Estudio Fase II TOPARP-A, de los 49 pacientes con mCRCP que ingresaron al estudio, 16 (33%) presentaron mutaciones patogénicas de los genes de HRR. Se los trató con olaparib 400 mg2 veces por día (inhibidor de PARP). El grupo con mutaciones en genes de HRR logró un 88% de respuestas objetivas (14 de 16) y con una duración media de respuesta mayor de 6 meses. Las respuestas se observaron tanto en los pacientes BRCA2 como en aquellos con mutaciones en otros genes de HRR. Sólo 2 de 33 (6%) respondieron en la población sin mutaciones de genes de HRR. La SLP fue de 9.8 meses vs. 2.7 meses en el grupo no mutado ($p < 0.001$) y la supervivencia global de

Características clínicas de pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración y alteraciones en genes de reparación por recombinación homóloga

Lucas Datri, Ernesto Korbenfeld, Martín Naveira, Cintia Novas, Luciana Bella Quero, Karina Vera, Maximiliano Romero, Santiago Corsico, Laura Mendez, Victoria Faura, y Carlos Silva

13.8 meses vs. 7.5 meses en los no mutados ($p=0.05$)¹⁷.

Diversos estudios de Fase III se encuentran en marcha incorporando un inhibidor de PARP como monoterapia o asociado a hormonoterapia (enzalutamida o abiraterona) o docetaxel.

La sensibilidad al cisplatino/carboplatino como quimioterapia que daña el ADN, ha sido largamente reconocida en sujetos con mutaciones de BRCA1/2 en otras localizaciones tumorales como cáncer de ovario y mama⁵. En cáncer de próstata, Cheng HH y col. comunicaron 3 casos mCRCP con mutaciones de BRCA2 y excepcionales respuestas a esquemas de quimioterapia basadas en platino. Futuras evaluaciones combinando platino con inhibidores de la PARP merecen ser evaluados en este grupo¹⁸.

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti PD-1/ PD-L1 en monoterapia o en combinación con inhibidores de la PARP, hormonoterapia o quimioterapia es otra promisoriosa terapia sistémica en esta población y se encuentra en etapa de activa investigación clínica.

En conclusión, los pacientes con cáncer de próstata presentan un curso clínico heterogéneo. La identificación a través de biomarcadores de subgrupos particulares con una evolución clínica homogénea y respuestas a determinadas terapias (medicina de precisión) constituyen hoy un desafío clínico en el tratamiento del cáncer de próstata.

Los pacientes con deficiencia de HRR constituyen entre el 25-30% de aquellos con mCRPC, se asocian a historia familiar de cáncer, principalmente cáncer de próstata, se diagnostican a edades más tempranas, tienen mayor compromiso visceral y menor intervalo libre de progresión a la terapia de deprivación androgénica que los no portadores de mutaciones. La mayor agresividad clínico-patológica se traduce en una menor supervivencia. Sin embargo, las excelentes respuestas observadas con los inhibidores de la PARP y esquemas basados en platino abren esperanzas para prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en la población con mCRPC y mutaciones en genes de HRR.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Estadísticas-Mortalidad. Instituto Nacional del Cáncer. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad> consultado 22/2/2019.
2. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA- repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:443-53.
3. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1697-708.
4. 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.
5. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res* 2015; 75 (9 Suppl):S3-01.

Características clínicas de pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración y alteraciones en genes de reparación por recombinación homóloga

Lucas Datri, Ernesto Korbenfeld, Martín Naveira, Cintia Novas, Luciana Bella Quero, Karina Vera, Maximiliano Romero, Santiago Corsico, Laura Mendez, Victoria Faura, y Carlos Silva

6. Study of olaparib (Lynparza™) versus enzalutamide or abiraterone acetate in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (ARCA). En: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02986543>, consultado 23/2/2019.
7. 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.
8. 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.
9. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15:1112-20.
10. Edwards SM, Evans DG, Hope Q, et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br J Cancer* 2010; 103:918-24.
11. Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y, et al. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the IMPACT study. *BJU Int* 2011; 107:28-39.
12. Thorne H, Willems AJ, Nyedermayr E, et al. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4:1002-10.
13. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 68:186-93.
14. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 105:1230-4.
15. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012; 106:1697-701.
16. Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:929-35.
17. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1697-708.
18. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, Nelson PS, Montgomery B. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 69:992-5.