

Cancer de próstata y mutaciones germinales de *BRCA2*: mayor agresividad y peor pronóstico

E. Castro^{1,3}, D. Olmos^{2,3}, C. Goh^{1,3}, D. Leongamornlert¹, E. Saunders¹,
M. Tymrakiewicz¹, N. Mahmud¹, T. Dadaev¹, K. Govindasami¹, M. Guy¹, L. O'Brien¹,
E. Sawyer¹, A. Hall¹, R. Wilkinson¹, Z. Kote-Jarai¹, UKGPCS collaborators,
R. Eeles^{1,3}

1. Cancer Genetics. The Institute of Cancer Research, Sutton, UK
2. Molecular Cytogenetics. The Institute of Cancer Research, Sutton, UK
3. Academic Urology Unit. The Royal Marsden NHS Foundation Trust

BACKGROUND

- Las mutaciones germinales en **BRCA1** y **BRCA2** se asocian con un incremento del riesgo de cancer de próstata (Pca) (RR 1.85 y 8.6, respectivamente)^{1,2}
- Mutaciones germinales en **BRCA2** se han asociado con tumores pobremente diferenciados^{3,4,5}. Esta asociación no esta claramente establecida en el caso de **BRCA1**, debido a la relativa baja incidencia de Pca en estos pacientes.
- Las mutaciones fundacionales islandesa **BRCA2 999del5** y Ashkenazi **BRCA2 617delT** como factores pronósticos independientes de supervivencia global (SG) y supervivencia especifica (CSS)^{4,5}.
- Se ha sugerido una asociación entre otras mutaciones germinales de **BRCA2** y pronostico en PCa^{6,7}
- Se ha sugerido que los tumores con mutaciones germinales en **BRCA2** tienen peor pronostico que aquellos con mutaciones en **BRCA1**^{5,8}, aunque el impacto de estas ultimas no esta claro, debido al escaso numero de pacientes incluidos en estudios previos

1. Thompson et al, J Natl Cancer Inst. 2002;

3. Tryggvadottir et al, J Natl Cancer Inst. 2007 ;

5. Gallagher et al , Clin Cancer Res. 2010;

7. Thorne et al, Cancer Prev Res , 2011;

2.Kote-Jarai et al, BJC, 2011

4. Mitra et al, Br J Cancer. 2008

6. Edwards et al, Br J Cancer, 2010

8. Narod et al, Br J Cancer, 2008

OBJETIVOS

- Correlación de las mutaciones germinales en **BRCA1** y **BRCA2** con las características clinicopatológicas del cancer de próstata.
- Analizar el valor pronostico de las mutaciones germinales de **BRCA1** y **BRCA2** en pacientes con Pca
 - Supervivencia Global (SG), Supervivencia Causa Especifica (SGE), SGE en enfermedad local (SGE_M₀), Supervivencia libre de progresión metastasica (SLP_M), Supervivencia desde metastasis (SGE_M₁)

METODOS

- Pacientes con Pca y mutaciones en **BRCA 1** y **BRCA2** se identificaron a través de los estudios observacionales UKGPCS (**UK Genetic Prostate Cancer Study**) y EMBRACE (**Epidemiological study of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers**) .
- Se realizo cribado de mutaciones en **BRCA1** y **BRCA2** en 2178 pacientes incluidos en UKGPCS
- Criterios de inclusión: i)Consentimiento informado, ii)Confirmacion histologica , iii) Disponibilidad de datos clinicopatologicos y de seguimiento.
- Se utilizaron el metodo de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de Cox para analizar la relación entre el estatus de **BRCA** y otros factores pronósticos en Pca con SG, CSS, CSS_M₀ y CSS_M₁.

RESULTADOS

- Se identificaron 18 y 61 portadores de mutaciones patogénicas en **BRCA1** y **BRCA2**, respectivamente.
 - Amplio espectro mutacional: 13 mutaciones en **BRCA1** y 40 en **BRCA2**
- Se incluyeron 1940 pacientes con Pca no portadores de mutación (*controles*)
- Similar edad al diagnóstico en los tres grupos.
- No se observó diferencia en los niveles de PSA entre portadores de mutación y controles.
- Los pacientes BRCA presentaron con más frecuencia que los controles tumores con Gleason score más alto ($p=0.00003$), estadios más avanzados ($p=0.003$), afectación linfática ($p=0.0005$) y afectación metastásica ($p=0.005$). Los pacientes con mutaciones en BRCA presentaron estadios¹ más avanzados ($p=0.001$)
- Al estratificar a los pacientes con enfermedad local (M0N0) por el riesgo *a priori* de recidiva¹, no se observaron diferencias entre aquellos con mutaciones en BRCA y controles.
- PSA al diagnóstico fue más alto en pacientes BRCA2 (**15.1 vs 8.6 ng/ml**), quienes además presentaron tumores más indiferenciados (**T_{≥8} 38% vs 28%**), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas

1. Mohler et al, NCCN clinical practice guidelines in Oncology: prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw, 2010

Patients characteristics	BRCA mutation Carriers (n=79)		Controls (n=1940)		p-value
	N	%	N	%	
Age (years)					
* Median (range)	58.3	41.7-88	57.2	32.3-88.9	0.142
Histological grade/Gleason score					
* Gleason ≤6 / Grade 1	20	25.3	733	37.8	0.0003
* Gleason 7 / Grade 2	19	24.1	511	26.3	
* Gleason ≥8 / Grade 3	28	35.4	299	15.4	
* Unknown	12	15.2	397	20.5	
Tumor stage (T)					
* T1 - not clinically apparent	8	10.1	439	22.6	0.003
* T2 - confined to prostate	25	31.6	550	28.4	
* T3 - palpable, beyond capsule	22	27.8	474	24.4	
* T4 - fixed or invading locally	7	8.9	71	3.7	
* Tx - cannot be assessed	17	21.5	406	20.9	
Nodal Stage (N)					
* N0 - no nodal metastasis	42	53.2	986	50.8	0.0005
* N1 - nodal metastasis	12	15.2	89	4.6	
* Nx - cannot be assessed	25	31.6	865	44.6	
Metastasis (M)					
* M0 - no distant metastasis	65	82.3	1774	91.4	0.005
* M1 - distant metastasis	14	17.7	166	8.6	
PSA at Diagnosis (ng/mL)					
* Median (range)	11.5	0.5-3000	11.3	0.2-7800	0.926
Anatomic stage/Prognostic group					
* Stage I	8	10.1	373	19.2	0.001
* Stage IIA	9	11.40	325	16.8	
* Stage IIB	13	16.5	213	11.0	
* Stage III	12	16.5	367	18.9	
* Stage IV	22	27.8	249	12.8	
* Unknown - cannot be assessed	14	17.7	413	21.3	
Risk stratification for localised PC					
* Low risk	8	17.8	373	28.6	0.224
* Intermediate risk	22	48.9	538	41.3	
* High risk	15	33.3	392	30.1	

Patients characteristics	BRCA2 mutation Carriers (n=61)		BRCA1 mutation Carriers (n=18)		p-value
	N	%	N	%	
Age (years)					
* Median (range)	57.6	41.7-88	60.8	48.3-73.5	0.071
Histological grade/Gleason score					
* Gleason ≤6 / Grade 1	14	23.0	6	33.3	0.601
* Gleason 7 / Grade 2	15	24.6	4	22.2	
* Gleason ≥8 / Grade 3	23	37.7	5	27.8	
* Unknown	9	14.8	3	16.7	
Tumor stage (T)					
* T1 - not clinically apparent	7	11.5	1	5.6	0.683
* T2 - confined to prostate	19	31.1	6	33.3	
* T3 - palpable, beyond capsule	18	29.5	4	22.2	
* T4 - fixed or invading locally	5	8.2	2	11.1	
* Tx - cannot be assessed	12	19.7	5	27.8	
Nodal Stage (N)					
* N0 - no nodal metastasis	34	55.7	8	44.4	0.851
* N1 - nodal metastasis	10	16.4	2	11.1	
* Nx - cannot be assessed	17	27.9	8	44.4	
Metastasis (M)					
* M0 - no distant metastasis	50	82.0	15	83.3	0.894
* M1 - distant metastasis	11	18.0	3	16.7	
PSA at Diagnosis (ng/mL)					
* Median (range)	15.1	0.5-761	8.9	0.7-3000	0.636
NCCN stage					
* Stage I	6	9.8	2	11.1	0.602
* Stage IIA	8	13.1	1	5.6	
* Stage IIB	10	16.4	3	16.7	
* Stage III	11	9.0	4	22.2	
* Stage IV	19	31.1	3	16.7	
* Unknown - cannot be assessed	9	14.8	5	27.8	
Risk stratification for localised PCa					
* Low risk	6	17.1	2	20.0	0.821
* Intermediate risk	18	51.4	4	40.0	
* High risk	11	31.4	4	40.0	

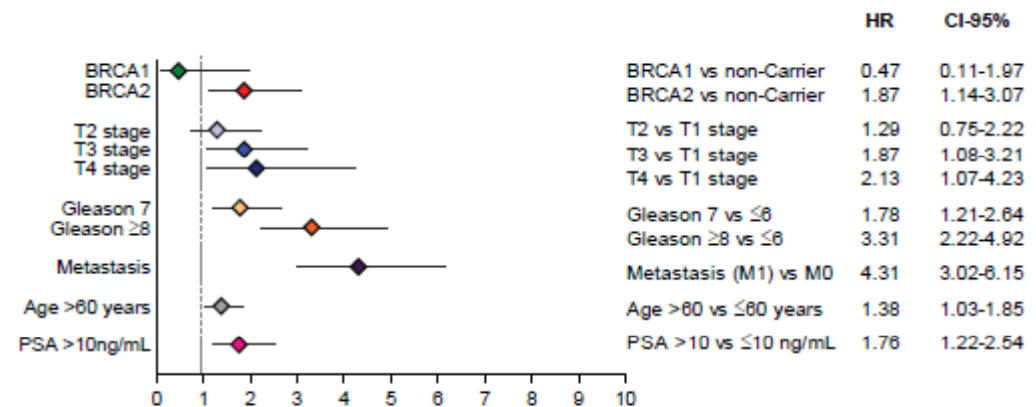
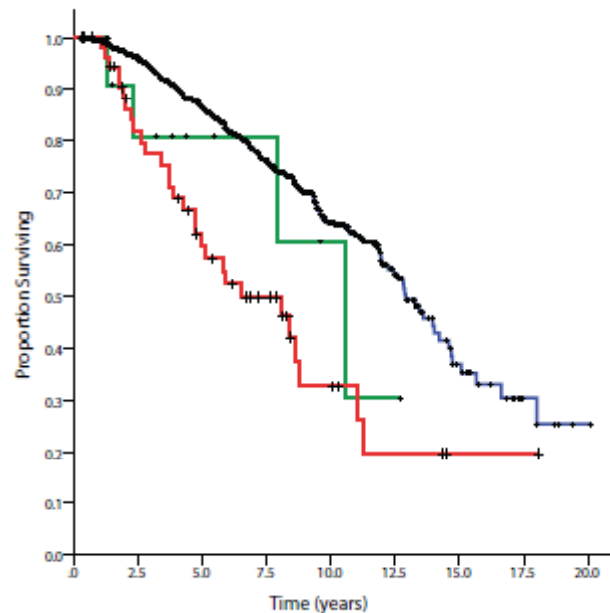
RESULTADOS

- La mediana de seguimiento fueron 50 meses (3.5-245)
- Los pacientes con mutaciones germinales de BRCA y los controles recibieron tratamientos similares

Treatment	Non-carriers		BRCA carriers		p-value
	N	%	N	%	
Primary radical treatment in non-metastatic disease					
Radical external radiotherapy					
Yes	794/1774	44.8	23/65	35.4	0.135
Radical Prostatectomy					
Yes	539/1774	30.3	22/65	33.8	0.551
Brachytherapy					
Yes	67/1774	3.8	2/65	3.1	1
Any local radical treatment					
Yes	1400/1774	78.9	47/65	72.3	0.201
Primary hormone treatment indication					
Early disease					
Neoadjuvant-Adjuvant	636/1774	35.9	24/65	36.9	
Single therapy	112/1774	6.3	6/65	9.2	0.599
Advanced disease					
Palliative	165/298	55.4	14/32	43.8	0.210
Other treatments for metastatic disease					
Chemotherapy					
Yes	51/298	17.1	11/32	34.4	0.018

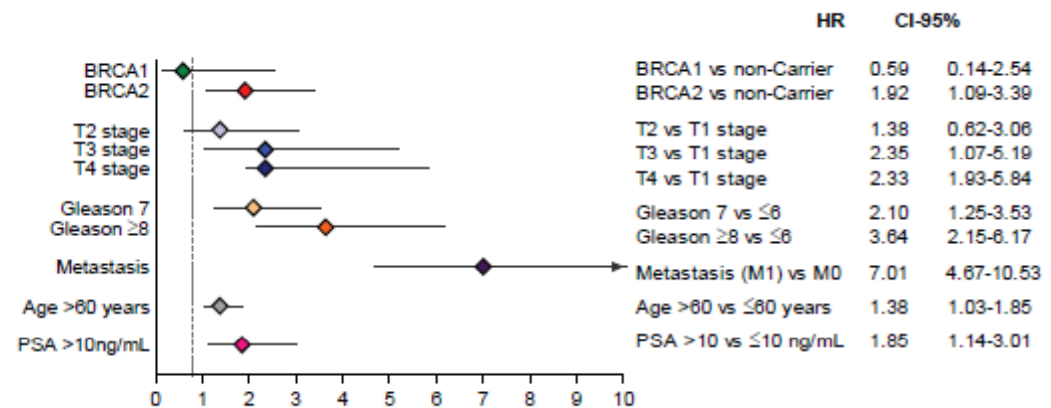
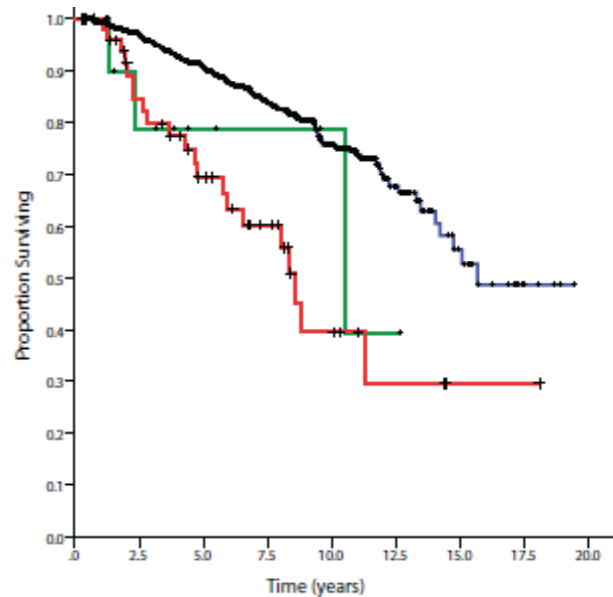
Supervivencia Global

- 358 pacientes fallecieron durante el seguimiento (4 BRCA1, 29 BRCA2 y 325 controles). La mediana de SG fue 12.9 años en el grupo control vs 8.1 en los portadores de mutación ($p=0.0000001$).
- Los pacientes **BRCA1** tienden a una mejor SG que aquellos con mutaciones en **BRCA2** (10.5 vs 6.5 años), pero la diferencia no es significativa ($p=0.246$).
- Análisis multivariante (AMV) confirmo el valor pronostico independiente de las mutaciones de BRCA2, (HR1.9 IC 95% 1.1-3.1) pero no las de BRCA1.
- Otros factores pronósticos para SG fueron: Edad >60 años, PSA al diagnostico >10 ng/ml, Gleason score, tamaño tumoral y la presencia de metastasis al diagnostico.



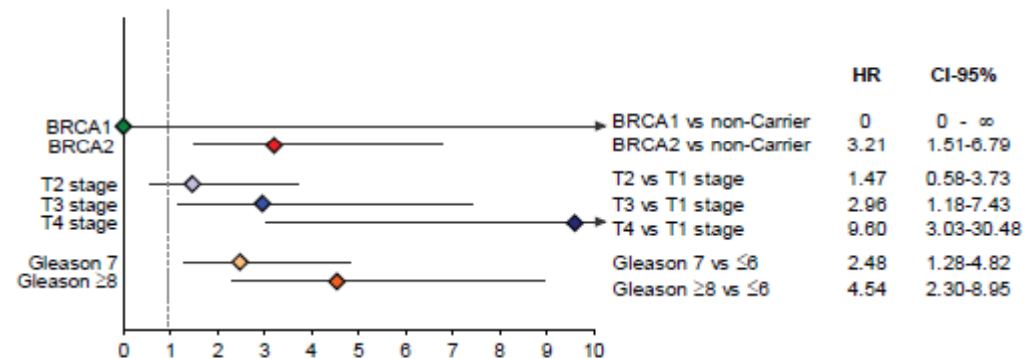
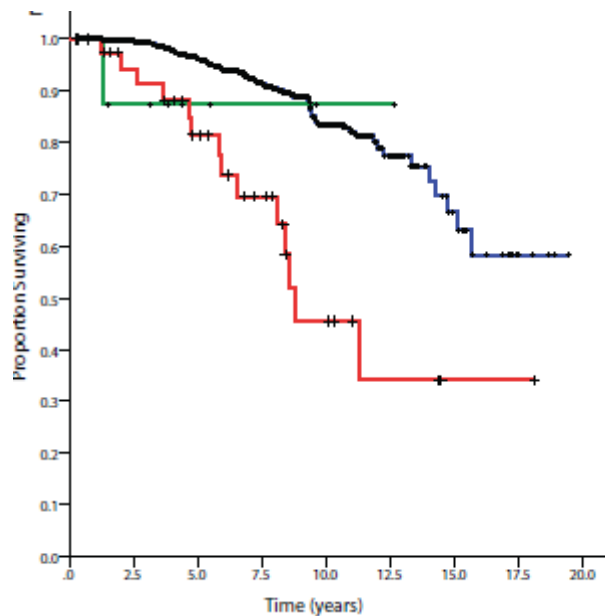
Supervivencia Global Especifica

- 220 pacientes fallecieron por Pca durante el seguimiento (**3 BRCA1, 21 BRCA2 y 196 controles**).
- La mediana de SGE fue 8.6 vs 15.7 años en pacientes con mutaciones BRCA y en controles, respectivamente ($p= 0.00000007$).
- Los pacientes con mutaciones en **BRCA1** presentaron una tendencia no significativa a una mejor SGE (**10.5 vs 8.6 años, $p=0.371$**).
- **BRCA2** se confirmo como factor pronostico independiente (HR 1.9, IC95% 1.1-3.4).
- Otros factores pronósticos: Edad >60 años, PSA al diagnostico >10 ng/ml, Gleason score, tamaño tumoral y la presencia de metastasis al diagnostico.



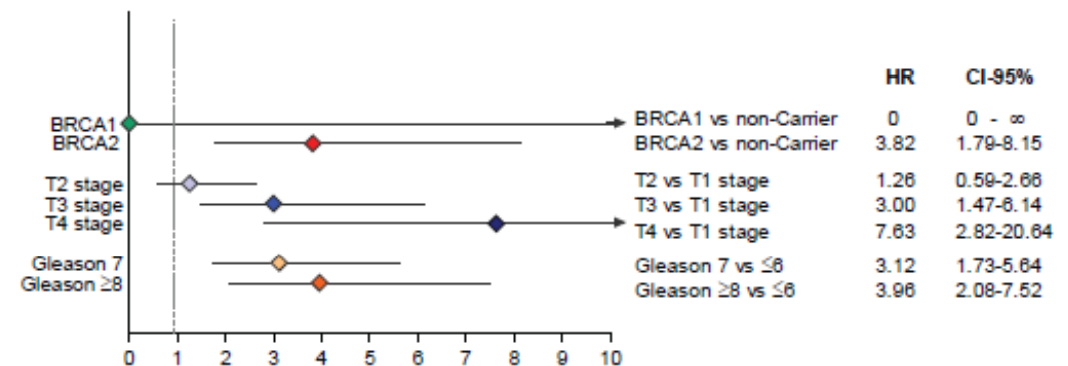
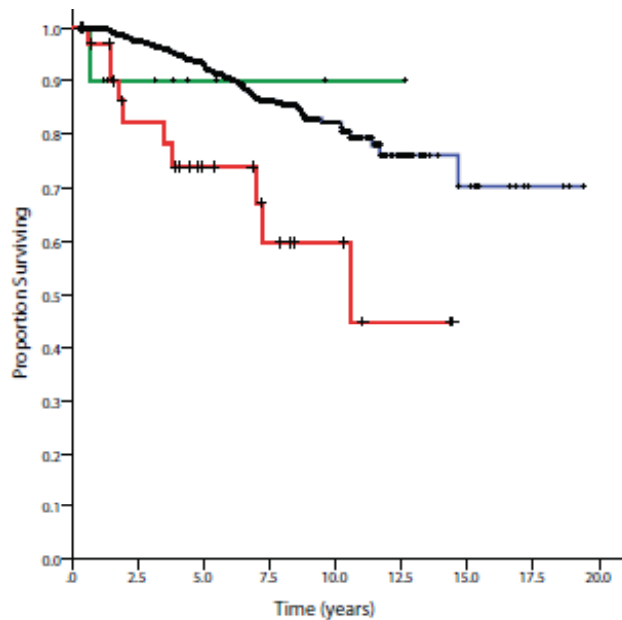
Supervivencia Global Especifica en enfermedad temprana

- La tasa de SGE_M₀ a los 5 años fue del 96% en controles vs 82% en pacientes con mutaciones de **BRCA** ($p=0.0000009$), pero no se observaron diferencias entre **BRCA1** y **BRCA2**. (8% vs 82%, $p=0.294$).
- Mutaciones germinales en **BRCA2** fueron factor predictor independiente de SGE_M₀.
- Otros factores pronósticos independientes: Gleason score, tamaño tumoral



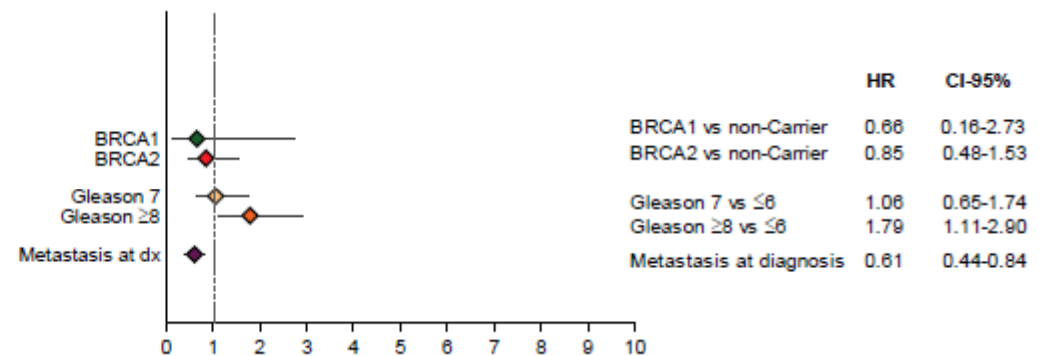
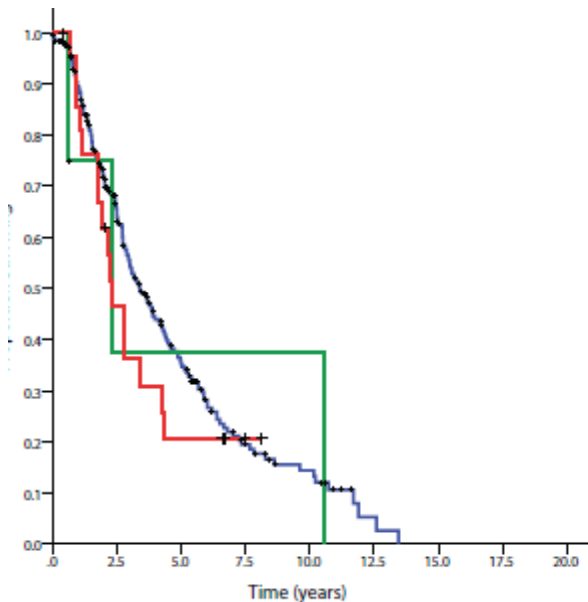
Supervivencia Libre de Progresión Metastásica

- Durante el seguimiento, 132 controles (7.5%), 1 **BRCA1** (7%), 17 **BRCA2** (34%). La tasa de SLP_M en controles fue del 93% frente al 77% en pacientes con mutaciones en BRCA ($p=0.0001$).
- La tasa de SLP_M a los 5 años fue del 91% en los pacientes con mutaciones de **BRCA1** y de 73% en el caso de **BRCA2**, aunque esta diferencia no fue significativa ($p=0.297$).
- El AMV confirmó las mutaciones germinales de **BRCA2** como factor pronóstico independiente para SLP_M (HR3.8, IC95% 1.8-8.2), así como el tamaño tumoral y el grado de diferenciación tumoral.



Supervivencia Global desde Metastasis (SGE_M₁)

- La supervivencia específica desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica fue ligeramente más larga en los controles (3.4 años) que en los pacientes con mutaciones en **BRCA** (2.3 años), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística (p=0.344).
- No se observaron diferencias en SGE_M₁ entre pacientes con mutaciones en **BRCA1** y **BRCA2** (p=0.841)



CONCLUSIONES

- Los niveles de PSA y la mediana de edad al diagnóstico fue similar en pacientes **BRCA** y en controles.
- Los pacientes **BRCA** presentaron con más frecuencia que los controles tumores con Gleason score más alto (≥ 8), estadios más avanzados, afectación linfática regional y metastásica a distancia.
- En aquellos pacientes diagnosticados en estadios tempranos de la enfermedad (M0) y a pesar de igualdad en otras características pronósticas basales, los pacientes **BRCA** presentan SLP_M significativamente menor que los controles.
- Nuestro análisis demuestra que la peor supervivencia de los pacientes **BRCA** se debe fundamentalmente a mutaciones en **BRCA2** y no en **BRCA1**, sugiriendo que pese a la similitud de características clínicas al diagnóstico, existirían diferencias biológicas.
- Amplio espectro de mutaciones en **BRCA2**, pero no **BRCA1**, son factor pronóstico independiente en PCa
- Las mutaciones en **BRCA2** tendrían un valor predictivo negativo para tratamientos sin QT.
- Nuestros datos remarcan la necesidad de un diagnóstico temprano y sugieren que estos pacientes podrían precisar de un manejo más agresivo de la enfermedad.

FUTURO

- Estos resultados remarcan la necesidad de un diagnóstico temprano de Pca en pacientes portadores de mutaciones BRCA (**BRCA2**). El estudio IMPACT trata de establecer el programa de cribado más adecuado para esta población.
- Establecimiento de un patrón de **BRCAness** en próstata
 - Análisis del patrón de respuesta a diferentes tratamientos
 - Caracterización molecular de estos tumores (p.e. **TP53/ETS**)

AGRADECIMIENTOS



*Cancer Genetics department. The Institute of Cancer Research
Academic Urology Unit. The Royal Marsden NHS foundation trust*

Ronald and Rita McAulay Foundation

ESMO fellowship program

Cancer Conquer Foundation of ASCO

SEOM





Málaga
2011 SEOM

Group	5-years rate (%)	CI-95%	Median (years)	CI-95%	Log-rank p-value
Overall Survival					
Non Carriers	86.4	84.4-88.4	12.9	11.8-14	0.0000001
BRCA mutation carrier	62.0	49.1-74.9	8.1	5-11.1	
BRCA1 mutation carrier	82.5	60.4-100	10.5	6.7-14.5	0.246
BRCA2 mutation carrier	57.9	43.4-72.4	6.5	3.4-9.6	
Cause Specific Survival					
Non Carriers	90.6	88.8-92.4	15.7	-----	0.00000007
BRCA mutation carrier	70.1	57.2-83	8.6	6.4-10.7	
BRCA1 mutation carrier	80.8	56.9-100	10.5	-----	0.371
BRCA2 mutation carrier	67.9	53.4-82.4	8.6	7.7-9.5	
Cause Specific Survival in M0 patients					
Non Carriers	96.2	95-97.4	Not reached	-----	0.00000009
BRCA mutation carrier	81.5	69-94	11,3	7.1-15.4	
BRCA1 mutation carrier	88.9	68.3-100	Not reached	-----	0.294
BRCA2 mutation carrier	80.2	65.9-94.5	8,8	6.2-11.5	
Metastasis Free Survival in M0 patients					
Non Carriers	93.4	91.6-95.2	Not reached	-----	0.0001
BRCA mutation carrier	77.0	62.7-91.3	Not reached	-----	
BRCA1 mutation carrier	90.9	73.8-100	Not reached	-----	0.279
BRCA2 mutation carrier	73.1	55.9-90.3	10.6	3.6-17.6	
Cause Specific Survival from Prostate Cancer Metastasis					
Non Carriers	35.2	28.5-41.9	3.4	2.8-4.0	0.344
BRCA mutation carrier	22.4	5.2-39.6	2.3	2-2.5	
BRCA1 mutation carrier	37.5	0-93.6	2.3	0-4.9	0.841
BRCA2 mutation carrier	20.6	2.8-38.4	2.3	1.5-3.1	

Mutation ID	Mutation ID	Mutation Type	Patients
BRCA1			
c.1-1447insA		Novel	1
c.68_69delAG	185delIAG	Frameshift	4
c.212+1G>	IVS 5+1	Frameshift	1
c.1175_1214del40		Frameshift	1
c.1961dupA		Frameshift	1
c.2071delA		Frameshift	1
c.2073dupA		Novel	1
c.2594delC		Frameshift	1
c.3756_3759delGTCT		Frameshift	1
c.4065_4068delTCAA		Frameshift	3
c.4327C>T		Nonsense	1
c.4945delA		Frameshift	1
c.5503C>T		Nonsense	1
BRCA2			
c.755_758delACAG		Frameshift	1
c.1231delA		Frameshift	1
c.1265delA		Frameshift	1
c.1787delATGAACATCTTAA		Novel	1
c.1813insA		Frameshift	1
c.1929delG		Frameshift	1
c.2558insA		Frameshift	1
c.2807delAACA		Frameshift	1
c.2836delGA		Frameshift	1
c.3158T>G		Nonsense	1
c.3405C>A		Nonsense	1
c.3847delGT		Frameshift	1
c.4478delAAAG		Frameshift	2
c.4877delAA		Frameshift	2
c.4889C>G		Nonsense	1
c.4965C>G		Nonsense	1
c.4981delT		Novel	2
c.5303delTT		Frameshift	1
c.5350_5351delIAA		Frameshift	1
c.5645C>CA		Nonsense	1
c.5682C>G		Frameshift	3
c.5946delT	6174delT	Frameshift	2
c.6155C>G		Missense	1
c.6275_6276delTT		Frameshift	4
c.6405delCTTAA		Frameshift	2
c.6591_6592delTTG		Frameshift	1
c.6486_6489delACAA		Frameshift	1
c.7008-7_7805+7del		Large deletion	1
c.7084delIAAAAG		Frameshift	1
c.7543dupA		Frameshift	2
c.7757G>A		Nonsense	1
c.7771insA		Nonsense	1
c.7966C>T		Nonsense	1
c.7977-1G>C	IVS 17 G>C	Splice site	3
c.8167G>C		Missense	1
c.8297delC		Frameshift	2
c.8904delC		Frameshift	2
c.9097dupA		Frameshift	1
c.9253insA		Frameshift	2
c.9294C>G		Nonsense	1
c.9382C>T		Nonsense	3
Del exon 14-16		Large deletion	1