



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA**

**“PREVALENCIA DE VARIANTES PATOGENICAS
EN MUTACIONES DE LOS GENES DE
RESPUESTA Y REPARACIÓN DE DAÑO AL ADN
EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA
METASTÁSICO EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO.”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

JOSETTE ROSANA STAUFERT GUTIÉRREZ

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:

DRA. NORA SOBREVILLA MORENO

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE GENERAL

- 1. ABREVIATURAS**
- 2. RESUMEN**
- 3. INTRODUCCIÓN**
- 4. JUSTIFICACIÓN**
- 5. OBJETIVOS**
- 6. MATERIAL Y MÉTODOS**
- 7. RESULTADOS**
- 8. DISCUSIÓN**
- 9. CONCLUSIONES**
- 10. REFERENCIAS**
- 11. TABLAS Y FIGURAS**

1. ABREVIATURAS

ACMG: Colegio Americano de Genética Médica y Genómica

APE: Antígeno Prostático Específico

BER: Reparación por Escisión de Bases

CP: Cáncer de Próstata

CPRC: Cáncer de Próstata Resistente a la Castración

CPRCm: Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico

DSB: Roturas de Doble Cadena

HRD: Déficit en la Recombinación Homóloga

HRR: Reparación por Recombinación Homóloga

IC: Intervalo de Confianza

MMR: Reparación por desajuste

MMEJ: Unión de Extremos Mediada por Microhomología

NAD: Nicotinamida Adenina Dinucleótido

NER: Reparación por Escisión de Nucleótidos

NHEJ: Unión de Extremos No Homólogos

PARPi: Inhibidores PARP

SG: Supervivencia Global

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

SLPr: Supervivencia Libre de Progresión radiográfica

SLRCm: Supervivencia Libre de Resistencia a la Castración media

TRCm: Tiempo medio de resistencia a la castración

TRO: Tasa de Respuesta Objetiva

VP: Variante Patogénica

VUS: Variantes de significado incierto

PREVALENCIA DE VARIANTES PATOGENICAS EN MUTACIONES DE LOS GENES DE RESPUESTA Y REPARACION DE DAÑO AL ADN EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO.

Staufert-Gutiérrez J.R¹, Pérez-Montiel M.D.², Ramos-Ramirez M.³, Scavuzzo A.⁴, Álvarez-Avitia M.A.³, Sobrevilla-Moreno N.⁵

1. Residente de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología.
2. Médico Adscrito al área de Patología Quirúrgica del Instituto Nacional de Cancerología.
3. Médico Adscrito a la Unidad de Tumores Genitourinarios de Oncología Médica del Instituto Nacional de Cancerología.
4. Médico Adscrito de la Unidad de Urología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología.
5. Jefe de la Unidad de Tumores Genitourinarios de Oncología Médica del Instituto Nacional de Cancerología.

2. RESUMEN

El cáncer de próstata (CP) metastásico es una enfermedad con una carga genética significativa con una alta proporción de mutaciones en los genes de reparación por recombinación homóloga (HRR), particularmente en la etapa tardía de la enfermedad. Una mejor comprensión del panorama genómico, así como del valor pronóstico y predictivo de las mutaciones HRR, podría conducir a una atención más precisa en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Existen pocos reportes de la prevalencia de estas alteraciones en población mexicana y latinoamericana. En este análisis revisamos la prevalencia de las diferentes alteraciones de la HRR en pacientes con cáncer de próstata metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología.

Métodos: Estudio unicéntrico, observacional, descriptivo y transversal. Se analizaron datos de expedientes clínicos de pacientes en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2022 y 2023. Los diagnósticos se confirmaron por pruebas de laboratorio, histopatología e imagen. Se recabaron determinaciones de alteraciones genéticas de línea germinal en sangre en los genes HRR por las plataformas AmoyDx HRR Next Generation Sequence 32 y QUESTDx Next Generation Sequence 66, y detección de alteraciones somáticas en tejido con la plataforma AmoyDx HRR Next Generation Sequence 32. Se recabaron variables clínicas de pacientes a través del expediente electrónico del instituto. Se realizó análisis descriptivo de características generales de pacientes. Se describieron las principales alteraciones genéticas incluyendo variantes de significado incierto (VUS, por sus siglas en inglés). La asociación de datos entre las características clínico-patológicas y presencia de variantes patológicas se analizó mediante prueba de chi cuadrada. Se realizaron curvas Kaplan Meier para determinación de supervivencia libre de enfermedad resistente a la castración.

Resultados: Se incluyeron 139 pacientes. La media de edad fue 67 años (43-83). El 50% con antecedentes heredofamiliares de cáncer, 25% de primer grado (próstata 17%, mama 10%, gástrico 8%). El 61% ISUP 5 y 33% APE >200 al diagnóstico. El 20% fueron diagnosticados localizados y 79% metastásicos (71.1% alto volumen y 71% alto riesgo). Los sitios metastásicos más frecuentes: óseo (87%) y ganglios no regionales (57%), 14.3% pulmón y 3.6% hígado. 61% recibieron 1-2 líneas de

tratamiento desde diagnóstico y 16% 3 o más. Con respecto al tratamiento sistémico, 100% recibieron terapia de supresión androgénica, 58% docetaxel, 41% abiraterona, 53% enzalutamida y 7.1% otros. Todos los pacientes contaban con al menos una prueba para mutaciones en HRR germinal o somática. El 79% tenían enfermedad resistente a la castración al momento de la realización de la prueba. El 15.6% de los pacientes tuvieron alteraciones en HRR de línea germinal y/o somática. 9.3% de los pacientes tenían mutaciones germinales y 18.5% somáticas. Las VUS se reportaron 32% de las pruebas en línea germinal y 22.2% en línea somática. Las VUS probablemente patogénicas en el 2.5% de pruebas germinales y 13.5% de somáticas. Las mutaciones germinales en genes HRR más frecuentes fueron: ATM (n=5), CHEK2 (n=3), BRCA2 (n=2) y BRCA1 (n=1) y de mutaciones somáticas: ATM (n=4), BRCA2 (n=3), CHEK2 (n=2), PALB2 (n=2).

En general, el tiempo medio de resistencia a la castración (TRCm) fue 19 meses (Intervalo de confianza, IC 95%, 16.23-21.80) La Sobrevida Libre de Resistencia a la Castración (SLRCm) fue mayor en metacrónicos comparado con sincrónicos, 62 vs 17 meses (95% IC, 6.23-21.80; $p < 0.0001$), sin diferencias al contar o no con VP en genes HRR. Al comparar las VP, probablemente patogénicas y el resto, la SLRCm fue 17.9 vs 10.9 vs 21.9 meses, respectivamente (IC 95%, 16.77-19.30; $p = 0.098$). La mediana de supervivencia global (SG) no ha sido alcanzada.

Conclusiones: La prevalencia de mutaciones en los genes HRR en nuestra población fue similar a lo reportado a nivel mundial y más frecuente en comparación con otras cohorte de países Latinoamericanos. Las mutaciones germinales no-BRCA2 fueron más frecuentes que lo reportado previamente. Así como también, nuestra cohorte tiene un mayor SLRCm en pacientes con diagnóstico metacrónico, sin diferencias al contar con alteraciones en los genes HRR. Al comparar alteraciones en línea somática: las VP, probablemente patogénica y el resto encontramos una peor SLRCm en la población con mutaciones probablemente patogénicas, además cuentan con características clinicopatológicas de mal pronóstico. Se requiere incrementar el tamaño de muestra y un seguimiento más prolongado de la cohorte para confirmar nuestros hallazgos.

Palabras clave: Variantes patogénicas, genes HRR, Cáncer de Próstata Resistente a la Castración Metastásico.

3. INTRODUCCIÓN

El CP es una neoplasia común con un amplio espectro de comportamiento clínico que va desde décadas de indolencia hasta una rápida progresión metastásica y letalidad. (1) Representa la segunda neoplasia maligna más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer en hombres, a nivel mundial. (2) En México, el CP es la neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en hombres. En nuestro país, hasta el 40% de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas o metastásicas a diferencia de lo reportado a nivel mundial (21%).

Entre el 10 y el 20% de los pacientes con CP desarrollarán resistencia a la castración en cinco años de seguimiento; más del 84% de ellos tendrán metástasis presentes en el momento del diagnóstico de Cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC), y el 33 % de los que no tenían metástasis en el momento del diagnóstico las desarrollarán dentro de los dos años subsecuentes. (3) A pesar de las mejoras en la supervivencia logradas con terapias hormonales de última generación, quimioterapia o radiofármacos, el CP sigue siendo letal en la etapa resistente a la castración metastásico (CPRCm). (3) Actualmente, los pacientes con CPRCm tienen una SG de entre 9 y 13 meses. El mal pronóstico del CPRCm puede estar asociado a múltiples factores, entre los cuales se han identificado las alteraciones en HRR. (1)

a. Vía PARP

La maquinaria de mantenimiento del ADN permite la estabilidad del genoma y previene la oncogénesis. La ruptura de una sola hebra del ADN es reparada mediante procesos de reparación por escisión de bases (BER), reparación por escisión de nucleótidos (NER) o reparación por desajuste (MMR). Estos mecanismos son activados por varios factores reguladores como PARP, una ADP-ribosil transferasa, que contribuye a reclutar proteínas BER o NER en la cadena de ADN que se rompe dependiendo de la complejidad de la mutación puntual. (3)

PARP1 cataliza la polimerización de unidades de ADP-ribosa a partir de moléculas NAD⁺ (nicotinamida adenina dinucleótido) y recluta proteínas del sistema de reparación de ADN SSB (sistemas BER o NER). Una vez que se recluta un complejo de reparación para SSB, PARP1 se libera del ADN. PARP2, aunque menos abundante y contribuyendo del 5% al 10% de la actividad total de PARP, es esencial para la viabilidad de PARP1.(4) Cuando PARP1 es deficiente, el ADN no se puede reparar. A través del proceso de replicación del ADN, SSB se convierte en roturas de doble cadena (DSB), y luego se requiere el sistema de reparación de DSB. Existen mecanismos para reparar DSB: unión de extremos no homólogos (NHEJ), unión de extremos mediada por microhomología (MMEJ) y reparación de recombinación homóloga (HRR).(3, 4) Cuando se usan inhibidores PARP (PARPi) en células con déficit en la recombinación homóloga (HRD), se induce un efecto letal sinérgico, lo que aumenta la inestabilidad genómica lo suficiente como para llegar a la muerte de las células tumorales. (5) Todos los genes HRR son supresores de tumores y requieren que ambos alelos sean inactivados en la célula tumoral, con una pérdida completa de la expresión de la proteína.

b. Mutaciones en HRR

La frecuencia de alteraciones en genes HRR, ya sea en línea germinal o somática pueden cambiar según la sensibilidad a la castración y la etapa clínica de la

enfermedad. Aproximadamente el 11-33% de los pacientes con CPRCm tienen una alteración en línea somática o germinal, a diferencia del CP no metastásico quienes cuentan con 5-10%. Los genes HRR principalmente estudiados hasta la fecha son BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, ATR, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, RAD51C y CDK12. De manera general, los genes HRR más comúnmente alterados son: BRCA2 (12–18 %), ATM (3–6 %), CHEK2 (2–5 %) y BRCA1 (< 2 %) a nivel mundial. (3) La incidencia de mutaciones en línea germinal es del 12% y en línea somática del 23% en el mundo. Las alteraciones germinales más comunes son en BRCA2 (5%) y ATM (2%), a diferencia de las alteraciones somáticas, siendo BRCA hasta del 13% y ATM del 7.3%. (5) Existen estudios en países latinoamericanos que reportan una incidencia en alteraciones germinales hasta del 6.5%, predominando BRCA2 (16%), ATM (12%) y CHEK2 (12%). De los pocos trabajos que existen sobre la incidencia de estas mutaciones en nuestro país, el estudio PROSPECT reportó a CHEK2 como la alteración más común en línea germinal, siendo del 8.7%. (6) Actualmente de acuerdo con el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG), los resultados de una prueba se pueden dividir en cinco clases: Variantes no patogénicas, probablemente no patogénico o de poca importancia clínica, Importancia incierta, probablemente patogénica y patogénica. (5,7)

c. Características clinicopatológicas.

Actualmente se han realizado análisis con respecto a la asociación de diversas características propias de los pacientes para presentar CP, así como de Variantes patogénicas (VP) en genes HRR. Los factores de riesgo de CP bien establecidos son la edad avanzada, el origen étnico, los factores genéticos y los antecedentes familiares. (8) Otros factores asociados con CP incluyen la dieta (mayor consumo de grasas animales saturadas y carnes rojas, menor consumo de frutas, verduras, vitaminas y café), obesidad e inactividad física, inflamación, hiperglucemia, infecciones y exposición ambiental a sustancias químicas o radiación ionizante. Sin embargo, un número cada vez mayor de hombres mayores están siendo diagnosticados con CP debido a la mayor esperanza de vida y al aumento de la detección del antígeno prostático específico (APE). La presencia de VP se ha relacionado con la aparición más temprana de la enfermedad, así como de comportamiento más agresivo, esto se ha reportado principalmente en relación con mutaciones en BRCA2, no así con BRCA1. (3, 9-12) De las mutaciones no BRCA, se han reportado asociaciones de la mutación CDK12 con puntajes de Gleason elevados. (3) En general, se ha relacionado la presencia de mutaciones en genes HRR con el grado de desdiferenciación, siendo más frecuente el Gleason >7, así como estadios avanzados T3-4, enfermedad ganglionar o metastásica al diagnóstico. (5,10,11) Las mutaciones de la línea germinal de BRCA2 y ATM se han asociado con peor pronóstico, siendo BRCA1 aún controversial. Existe controversia sobre el papel de las mutaciones somáticas en el pronóstico de la enfermedad. (3) En general, los portadores de la mutación germinal en BRCA1/2 presentan un mayor riesgo de cáncer de mama (52%-72% en BRCA1, 45%-84% en BRCA2), cáncer de ovario (39%-63% en BRCA1, 11 %–27 % en BRCA2), CP (riesgo 3,4 veces mayor en BRCA1, riesgo 8,6 veces mayor en BRCA2) y cáncer de páncreas (1 %–3 % en BRCA1, 2 %–7 % en BRCA2). (8) Además, los pacientes con VP de la línea germinal en BRCA2 tienen un riesgo 20 veces mayor de muerte relacionada con CP y un riesgo relativo estimado de 2.5 a 8.6 veces a la edad de 65 años. (3, 11)

d. Obtención de muestra.

Algunas alteraciones de HRR pueden ocurrir temprano en la evolución de tumores agresivos y podrían detectarse mediante una biopsia de próstata o una prostatectomía. Otros eventos pueden ocurrir más tarde durante la progresión en el contexto de una enfermedad metastásica. Las biopsias de lesiones metastásicas a menudo pueden ser no factibles. Hasta la fecha, la determinación de alteraciones en HRR está indicada en pacientes que se consideran de alto riesgo para alteraciones en línea germinal y para pacientes con enfermedad metastásica, en muestra sanguínea y de tejido tumoral. La toma de muestra de tejido permite la determinación de mutaciones somáticas y con la muestra de sangre es posible obtener mutaciones germinales. (13) En la actualidad, existe la posibilidad de realizar la determinación de alteraciones somáticas con biopsia líquida, sin embargo, esta técnica no ha sido del todo validada.

Múltiples factores pueden determinar la viabilidad de una prueba en tejido. Una prueba exitosa se obtiene con mayor frecuencia en muestras recién obtenidas en comparación con muestras de archivo (63.9% frente a 56.9%), ya que el rendimiento de ADN puede llegar a afectar los resultados, siendo los principales factores la edad de la muestra, el porcentaje de contenido tumoral y el sitio de obtención del tejido, en caso de realizarlo de una metástasis (peor rendimiento en metástasis óseas). (14, 15) Otro punto relevante a considerar es la posibilidad de que una muestra de un solo sitio metastásico o del primario no refleje la heterogeneidad tumoral en todo el sistema. (5, 14-16)

e. Tratamiento

Olaparib fue el primer PARPi que mostró resultados alentadores de manera temprana en pacientes con mCRPC (TOPARP-A). En general, 33% tenían alteraciones en los genes HRR en vía somática o germinal. Se detectaron alteraciones de BRCA2 y ATM, principalmente. Los pacientes con alteraciones en HRR tuvieron una tasa de respuesta (TRO) y SG significativamente mayor. (17,18) El ensayo TOPARP-B confirmó la actividad antitumoral de olaparib en mCRPC, con VP en HRR específicos. Tanto las dosis del fármaco, como el tipo específico de VP pueden influir en la actividad antitumoral, con los mejores resultados en BRCA 1-2 en comparación con las aberraciones ATM o CDK12. (18,19)

El ensayo fase III PROFOUND es el primer estudio que utiliza olaparib estratificando a los pacientes según el tipo de VP en HRR. El análisis de genes HRR se realizó por Foundation One CDx Next Generation Sequence de vía germinal y somática (utilizando muestras de sangre y tejido). Se demostró una ventaja significativa de olaparib en la cohorte A (BRCA1-2 o defecto ATM) y, en particular, en BRCA2. El efecto del uso previo de taxanos sobre la SG fue superior en ATM. (14, 15) Otro ensayo fase II, TRITON-2 analizó rucaparib, incluyeron HRR ya tratados previamente; 115 pacientes tenían una BRCA1-2 (44 germinales y 71 somáticos). Se estratificó por alteración somática o de la línea germinal. No se observaron diferencias entre los pacientes con VP de línea germinal y somática. La TRO según el gen HRR mutado fue del 10,5 % en ATM, 0 % en CDK12 y 11,1% en CHEK2. (20)

En el ensayo fase II GALAHAD se seleccionaron casos con HRR de ADN bialélicos para tratamiento de segunda línea con Niraparib. La TRO fue del 41 % en casos con defectos BRCA y del 9% en casos con otras VP HRR. La mediana de SLP y SG en los VP de BRCA fue de 8.2 meses y de 12.6 meses, frente a 5.3 meses y 14 meses,

respectivamente, en los casos sin alteraciones en BRCA. (17) El ensayo de fase II TALAPRO1 mostró una TRO del 29.8% asociada con talazoparib (46-50% en casos con VP BRCA1-2 con una SLPr de 11.2 meses). La TRO BRCA 1-2, ATM y otras VP del 66 %, 7% y 6%, respectivamente. (21)

Posteriormente se han realizado ensayos de combinaciones con antiandrógenos de nueva generación e PARPi. El ensayo PROpel demostró que la combinación de abiraterona y olaparib en pacientes con CPRCm con VP en HRR como primera línea de tratamiento, es capaz de producir una reducción del 39% en la progresión radiológica o muerte. (22) El estudio MAGNITUDE analizó la combinación de abiraterona con niraparib en pacientes con CPRCm y defectos HRR, también con beneficio en términos de supervivencia libre de progresión. (23)

La aplicación de pruebas de detección de alteraciones en los genes de la reparación del ADN tiene múltiples beneficios para los pacientes con cáncer de próstata. Por un lado, identifica a las personas y familias que tienen una predisposición al cáncer y de esta manera desplegar estrategias de reducción de riesgos. Por otro lado, los PARPi inducen respuestas objetivas sustanciales en pacientes con Cáncer de próstata metastásico que expresan defectos de reparación del ADN por recombinación homóloga proporcionando una vía de tratamiento clara de acuerdo con las estrategias de medicina de precisión. (8) Sin embargo, las diferencias en las características clinicopatológicas así como genéticas reportadas a nivel mundial en comparación con las de la población mexicana no está clara, por lo que decidimos reportar la incidencia de las alteraciones en genes de HRR y su relación con las características clinicopatológicas de los pacientes tratados en nuestra institución.

4. JUSTIFICACIÓN

El CP es la neoplasia más frecuente en hombres y la primera causa de muerte por cáncer en hombres en México. En nuestro país, hasta el 40% de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas o metastásicas.

En nuestro país, hasta el 40% de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas o metastásicas. Entre el 10 y el 20% de los pacientes con CP desarrollarán resistencia a la castración en cinco años de seguimiento; más del 84% de ellos tendrán metástasis presentes en el momento del diagnóstico de CRPC, y el 33 % de los que no tenían metástasis en el momento del diagnóstico las desarrollarán dentro de los dos años subsecuentes. Actualmente, los pacientes con CRPCm tienen una supervivencia global de entre 9 y 13 meses. El mal pronóstico del CRPCm puede estar asociado a múltiples factores, entre los cuales se han identificado las alteraciones en HRR. La aplicación de pruebas de detección de alteraciones en los genes de la reparación del ADN tiene múltiples beneficios para los pacientes con cáncer de próstata. Por un lado, identifica a las personas y familias que tienen una predisposición al cáncer y de esta manera desplegar estrategias de reducción de riesgos. Por otro lado, los inhibidores de PARP1 inducen respuestas objetivas sustanciales en pacientes con Cáncer de próstata metastásico que expresan defectos de reparación del ADN por recombinación homóloga proporcionando una vía de tratamiento clara de acuerdo con las estrategias de medicina de precisión. (7)

Existen pocos datos sobre la prevalencia de variantes patogénicas en los genes de la reparación homóloga del ADN en pacientes con CRPCm en México. La identificación de pacientes con dichas alteraciones resulta fundamental para la inclusión de los pacientes y / o sus familias en programas de tamizaje, diagnóstico y selección oportuna para brindar manejo a base de terapias dirigidas (PARPi). El Instituto Nacional de Cancerología es un centro de referencia para pacientes con Cáncer de Próstata.

5. OBJETIVOS

a. General:

- i. Describir prevalencia de Variantes Patogénicas en genes HRR en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico.

b. Secundarios:

- i. Describir prevalencia de Variantes Probablemente Patogénicas en genes HRR en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico.
- ii. Describir características clinico-patológicas y asociación con Variantes Patogénicas, Variantes Probablemente Patogénicas y Variantes de Significado Incierto en genes HRR.
- iii. Determinar la Supervivencia Libre de Resistencia a la Castración en pacientes con Variantes Patogénicas, Variantes Probablemente Patogénicas y Variantes de Significado Incierto en genes HRR.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio unicéntrico, observacional, descriptivo y transversal. Se analizaron los datos de expedientes clínicos de pacientes con CP metastásico tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2022 y 2023. Los diagnósticos se confirmaron mediante pruebas de laboratorio (APE), histopatología e imagen. Se recabaron las determinaciones de alteraciones genéticas de línea germinal en sangre en los genes HRR que utilizaron las plataformas AmoyDx HRR Next Generation Sequence 32 y QUESTDx Next Generation Sequence 66, y detección de alteraciones somáticas en tejido con la plataforma AmoyDx HRR Next Generation Sequence 32. Se recabaron las variables clínicas de los pacientes a través del expediente electrónico del instituto. Se realizó un análisis descriptivo de las características generales de los pacientes. Se describieron las principales alteraciones genéticas incluyendo las variantes de significado incierto (VUS, por sus siglas en inglés). La asociación de datos entre las características clínico-patológicas y la presencia de variantes patológicas se analizó mediante la prueba de chi cuadrada. Se realizaron curvas de Kaplan Meier para la determinación de supervivencia libre de enfermedad resistente a la castración, definido como el tiempo desde el diagnóstico histopatológico hasta la confirmación de enfermedad resistente a la castración (incremento del APE en más de 1 ocasión, niveles de testosterona en rangos de castración). Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología: No. Ref/INCAN/CI/1059/2023.

7. RESULTADOS

Se incluyeron 139 pacientes, las características clinicopatológicas se describen en la Tabla 1. La media de edad fue 67 años (43-83). El 50% contó con antecedentes heredofamiliares de cáncer, de los cuales 25% eran de primer grado (próstata 17%, mama 10%, gástrico 8%). Más de la mitad se conocían fumadores, sin embargo, la mayoría (28%) con un índice tabáquico <10. En cuanto a las comorbilidades más presentadas en nuestra población se reportaron: Hipertensión arterial sistémica (30%), diabetes mellitus tipo 2 (12%) y cardiopatías (7%).

Con respecto a las características de la enfermedad, el 61% de los pacientes tenía ISUP 5 y 33% APE >200 al diagnóstico. El 20% de los pacientes fueron diagnosticados como localizados y 79% con enfermedad metastásica (71.1% alto volumen y 71% alto riesgo). Los sitios metastásicos más frecuentes fueron a nivel óseo (87%) y ganglios no regionales (57%), 14.3% en pulmón y 3.6% en hígado. Con respecto al tratamiento sistémico se describen las principales líneas de tratamiento en la tabla 2, el 100% recibieron terapia de supresión androgénica, 58% recibieron docetaxel, 41% abiraterona, 53% enzalutamida y 7.1% otros. Todos los pacientes contaban con al menos una prueba para detección de mutaciones en HRR germinal (84.8%) o somática (58.2%) (Tabla 3). El 79% tenían enfermedad resistente a la castración al momento de la realización de la prueba. De las 81 pruebas somáticas realizadas, 32.5% fueron catalogadas como tejido no viable, y 64% fueron tomadas >2 años previo al análisis.

El 15.6% de los pacientes tuvieron alteraciones en HRR de línea germinal y/o somática. 9.3% tuvieron mutaciones germinales y 18.5% somáticas. Las VUS se reportaron en el 32% de las pruebas en línea germinal y en el 22.2% de aquéllas en línea somática. Las VUS probablemente patogénicas se encontraron en el 2.5% de las pruebas germinales y en 13.5% de las somáticas. Las mutaciones germinales en los genes HRR más frecuentes fueron: ATM (n=5), CHEK2 (n=3), BRCA2 (n=2) y BRCA1 (n=1) y de las mutaciones somáticas: ATM (n=4), BRCA2 (n=3), CHEK2 (n=2), PALB2 (n=2). Otras mutaciones de importancia no HRR en línea somática encontradas fueron TP53 (n=5), y PTEN (n=1). El resto de las características de las mutaciones en HRR se describen en la Tabla 3 y 4.

En la población total estudiada, la mediana TRCm fue de 19 meses (Intervalo de confianza, IC 95% 16.23-21.80). La Supervivencia Libre de Resistencia a la Castración fue mayor en los pacientes diagnosticados con enfermedad metacrónica comparado con aquéllos diagnosticados con enfermedad sincrónica, siendo de 62 meses vs 17 meses (IC 95%, 16.23-21.80; p<0.0001), respectivamente (Figura 1). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo a otras características como el Gleason o el volumen o riesgo de la enfermedad (en pacientes diagnosticados como enfermedad metastásica). En cuanto a la localización de la enfermedad metastásica, no existieron diferencias significativas entre contar o no con enfermedad visceral, ganglionar no regional u ósea.

La SLRCm fue de 16 meses en pacientes con VP en línea germinal vs 21.9 meses en pacientes sin VP (95% IC, 16.77-23.17; p 0.75) (Figura 2). En pacientes con VP de línea somática la SLRCm fue de 17.9 meses, vs 20.99 meses de los pacientes sin VP (95% IC, 15.46-22.44; p 0.245). La SLRCm de los pacientes con VP, sin importar si la determinación se había realizado en línea germinal/somática, fue de 17.9 meses, vs 19.9 meses en pacientes sin VP (IC 95%, 16.23-21.80; p 0.511). El 100% de los pacientes con VP se diagnosticaron con un Gleason 8-10 (85.7% en el resto de los pacientes, p=0.06) y el 76% se diagnosticaron como enfermedad sincrónica. El 9.5%

presentaron metástasis viscerales. No hubo diferencias estadísticamente significativas al compararlas con los pacientes sin VP.

Se realizó un análisis de acuerdo a la presencia de variantes patogénicas, variantes probablemente patogénicas, y el resto de los pacientes. La SLRCm fue de 17.9 meses en los pacientes con VP, 10.9 meses en los pacientes con variantes probablemente patogénicas y 21.9 meses en el resto de los pacientes (IC 95%, 16.77-19.30; p 0.098) (Figura 3). Todos los pacientes con alteraciones patogénicas y probablemente patogénicas contaban con un Gleason 8-10 (79.3% en el resto de los pacientes, p=0.06). El 60% de los pacientes con VP, el 100% de los pacientes con alteraciones probablemente patogénicas y el 68% del resto de los pacientes contaban con enfermedad de alto volumen (P no significativa). La mediana de SG no ha sido alcanzada.

8. DISCUSIÓN

Las alteraciones en genes HRR, ya sea en línea germinal o somática pueden cambiar según la sensibilidad a la castración y la etapa clínica de la enfermedad. Aproximadamente el 11-33% de los pacientes con CPRCm tienen una alteración en línea somática o germinal, a diferencia del CP no metastásico quienes cuentan con 5-10%. Las mutaciones en BRCA1/2, ATM, CHEK2 y CDK12 están asociadas con un peor pronóstico, con riesgo 20 veces mayor de muerte relacionada con CP y un riesgo relativo estimado de 2,5 a 8,6 veces a la edad de 65 años. (3,10)

Existen pocos datos sobre la prevalencia de variantes patogénicas en los genes de la reparación homóloga del ADN en pacientes con CPRCm en México. La identificación de pacientes con dichas alteraciones resulta fundamental para la inclusión de los pacientes y / o sus familias en programas de tamizaje, diagnóstico y selección oportuna para brindar manejo a base de terapias dirigidas (PARPi).

A diferencia de estudios publicados previamente con respecto a mutaciones en los genes HRR en CP, nosotros analizamos las variantes patogénicas, probablemente patogénicas y VUS tanto de línea germinal como somática de pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología. Dentro de las características relevantes de este análisis: (1) todos los pacientes cuentan con la determinación de alteraciones en los genes de reparación del DNA por HRR ya sea en la línea germinal o somática y (2) los reportes de las determinaciones de alteraciones HRR se realizaron en dos laboratorios distintos, lo que brinda cierta homogeneidad y uniformidad al comparar las alteraciones genéticas en los pacientes.

Los principales hallazgos fueron tres. Primero, confirmamos que el porcentaje de mutaciones en nuestra población es similar al de la población mundial, reportando hasta un 9.3% mutaciones germinales y 18.5% somáticas, pero superior a lo reportado en población Latinoamericana (3, 6). Sin embargo, las mutaciones no-BRCA fueron más frecuentes que en lo reportado previamente. Manneh et al (6), realizaron un análisis de mutaciones germinales en genes HRR en población latinoamericana, donde las mutaciones germinales se reportaron en el 6.56%. Las mutaciones más frecuentes se encontraron en BRCA2 (16%), ATM (12%), CHEK2 (12%), BRIP1 (8%) y HOXB13 (8%). Sin embargo, dentro de la población estudiada únicamente contaron con 8 pacientes mexicanos con mutación germinal y de estos, la mutación más frecuente fue en CHEK2. Otro análisis realizado en población mexicana por Chavarri et al (24), reporta 2% de mutaciones germinales, con 4 pacientes con alteraciones en ATM, CHEK2, BRIP y MUTYH, respectivamente. Por lo tanto, a diferencia de lo previamente publicado, encontramos un mayor porcentaje de mutaciones germinales en HRR en nuestra población, principalmente en ATM y CHEK2. Las diferencias raciales en las alteraciones de línea germinal en pacientes con cáncer de próstata metastásico han sido descritas con anterioridad. Por ejemplo, un estudio en EUA encontró una mayor frecuencia de mutaciones en BRCA 1 y una menor frecuencia de mutaciones en genes no BRCA en pacientes afroamericanos en comparación con aquellos caucásicos. (25) Los motivos de esto no son claros, sin embargo, estos datos indican que un estudio con una población más grande es necesaria. Por otro lado, es de notar la importancia de realizar estas determinaciones en nuestra población, ya que las implicaciones familiares que estos resultados conllevan son relevantes.

En cuanto al porcentaje de mutaciones somáticas en población latina, existen menos reportes. Sin embargo, en nuestra población la frecuencia de alteraciones fue muy

similar a la reportada a nivel mundial. Sin embargo, en términos de los genes afectados, si hay diferencias que resaltan. En este estudio las mutaciones en ATM fueron las más frecuentes a diferencia de lo reportado a nivel mundial, en donde las mutaciones en BRCA2 predominan. Se han descrito diferencias entre los pacientes con cáncer de próstata metastásico con mutaciones en ATM y BRCA2. Por ejemplo, los pacientes con alteraciones en ATM pueden tener menos mutaciones en p53 y también mejor respuesta a los tratamientos antiandrogénicos en comparación con aquellos con mutaciones en BRCA2. (26) Otra diferencia clínica importante es que algunos subanálisis de gen por gen han sugerido que los pacientes con alteraciones en ATM tienen menos respuesta al tratamiento con inhibidores de PARP. (16)

Actualmente, ante la necesidad de caracterizar una enfermedad heterogénea como lo es el Cáncer, la ACMG propone la clasificación de las alteraciones en los genes de reparación del DNA en 5 categorías, sin embargo, a pesar de los esfuerzos en la realización de bases como ClinVar y claves para su identificación, aún no contamos con la suficiente información para caracterizar cada una de las alteraciones en los genes HRR. (5,7) En nuestra población encontramos un gran porcentaje de alteraciones VUS (32% en línea germinal y 22.2% en línea somática), y alteraciones probablemente patogénicas predominantemente en línea somática (13.5%), no documentado en paciente con CP en población mexicana, hasta donde tenemos conocimiento.

El segundo hallazgo relevante en nuestro análisis fue la SLRCm según las características clinicopatológicas. Hasta la fecha los factores de riesgo para desarrollar CP están bien establecidos (edad, factores genéticos y antecedentes heredofamiliares), sin embargo, se han agregado nuevos, relacionados con la desdiferenciación y agresividad del tumor. En nuestra población encontramos una SLRCm mayor al debutar con enfermedad metacrónica a diferencia de sincrónica, sin embargo, no existieron diferencias según el riesgo y el volumen de la enfermedad. Numéricamente, la SLRCm fue menor en pacientes con Gleason 8-10, sin ser significativo. Así como tampoco existieron diferencias con respecto al tipo de enfermedad metastásica (ósea, ganglionar o visceral), a diferencia de lo reportado en la literatura. En general, se ha relacionado la presencia de mutaciones en genes HRR con el grado de desdiferenciación, siendo más frecuente con Gleason >7, así como estadios avanzados T3-4, enfermedad ganglionar o metastásica. (10, 11) Sin embargo en nuestro análisis no existieron diferencias estadísticamente significativas con mutaciones en HRR, pero se puede apreciar como numéricamente la SLRCm es menor en pacientes mutados, sobre todo en aquellos en la línea somática.

El tercer hallazgo encontrado fue en relación con las mutaciones en línea somática. Al comparar las VP, las probablemente patogénicas y las VUS o sin alteraciones, encontramos que las variantes probablemente patogénicas cuentan con una menor SLRCm en comparación con el resto, aunque sin significancia estadística. Esto es un hallazgo que ya ha sido previamente descrito en otras poblaciones (25) Al analizar esta población en particular, logramos observar que los pacientes contaban mayormente con características universalmente conocidas como de mal pronóstico: antecedentes heredofamiliares de cáncer, Gleason 8-10, debut de la enfermedad sincrónica y enfermedad de alto volumen. Las alteraciones más frecuentes fueron en RAD51B (n=4), BARD (n=2) y CHEK2 (n=2). Hasta el momento, no se sabe si este tipo de variantes podría beneficiarse de tratamiento con inhibidores de PARP.

Podemos identificar varias limitaciones en nuestro estudio. En primer lugar podemos mencionar que la población estudiada es pequeña y que esto puede llevar a un sesgo en los resultados. Esto se ve reflejado en el hecho de que se identificaron pocas asociaciones estadísticamente significativas con variables pronósticas ya conocidas. Además, las determinaciones de las alteraciones no fueron centralizadas y fueron realizadas con 2 diferentes plataformas. Ambas plataformas están validadas de manera independiente y no esperaríamos algún resultado negativo a este respecto. Algo importante a mencionar es que, la naturaleza retrospectiva de este estudio no nos ha permitido identificar el origen étnico de los pacientes, por lo que no podemos caracterizar de una mejor manera la presencia de mutaciones germinales de acuerdo a esta variable en particular. Por otro lado, la variable de SLRCm no es ideal. Nuestra cohorte aún tiene un tiempo de seguimiento corto y hasta el momento, la mediana de supervivencia global no ha sido alcanzada. La SLRCm no es un subrogado de la SG.

9. CONCLUSIÓN

La prevalencia de mutaciones en los genes HRR en nuestra población fue similar a lo reportado a nivel mundial y más frecuente en comparación con otras cohorte de países Latinoamericanos. Las mutaciones germinales no-BRCA2 fueron más frecuentes que lo reportado previamente. No encontramos diferencias EN SLRCm en los pacientes con alteraciones en los genes HRR ni de línea germinal o somática. Al comparar alteraciones en línea somática, las VP, probablemente patogénica y VUS o sin alteraciones encontramos una peor SLRCm en la población con mutaciones probablemente patogénicas en relación con el resto, además cuentan con características clinicopatológicas de mal pronóstico. Se requiere incrementar el tamaño de muestra y un seguimiento más prolongado de la cohorte para confirmar nuestros hallazgos.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pritchard, C.C.; Mateo, J.; Walsh, M.F.; De Sarkar, N.; Abida, W.; Beltran, H.; Garofalo, A.; Gulati, R.; Carreira, S.; Eeles, R.; et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 443–453.
2. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf> (GLOBOCAN 2020)
3. Teyssonneau, D., Margot, H., Cabart, M. et al. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. *J Hematol Oncol* 2021; 14: 51 <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01061-x>.
4. Murai J, Huang SN, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res.* 2012;72:5588–99
5. Sciarra A, Frisenda M, Bevilacqua G, Gentilucci A, Cattarino S, Mariotti G, Del Giudice F, Di Pierro GB, Viscuso P, Casale P, Chung BI, Autorino R, Crivellaro S, Salciccia S. How the Analysis of the Pathogenetic Variants of DDR Genes Will Change the Management of Prostate Cancer Patients. *Int J Mol Sci.* 2022; 24:674. <https://doi: 10.3390/ijms24010674>.
6. Ray Manneh Kopp, Carmen Alaez Verson, Martin Angel, Arturo Delgado, Pedro H Isaacsson Velho, Alejandro Manduley, Melissa Barbieri, Carmen Vargas, Francisco Gonzalez, and Pedro C. Barata. *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:6_suppl, 226
7. ICGC/TCGA. Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature* 2020; 578: 82–93.
8. Cortesi, E.A.L.; Domati, F.; Guida, A.; Marchi, I.; Toss, A.; Barbieri, E.; Marcheselli, L.; Venturelli, M.; Piana, S.; Cirilli, C.; et al. BRCA mutation rate and characteristics of prostate tumor in breast and ovarian cancer families: Analysis of 6,591 Italian pedigrees. *Cancer Biol. Med.* 2021, 18, 470–476.
9. Martinez Chanza, N.; Bernard, B.; Barthelemy, P.; Accarain, A.; Paesmans, M.; Desmyter, L.; T’Kint de Roodenbeke, D.; Gil, T.; Sideris, S.; Roumeguere, T.; et al. Prevalence and clinical impact of tumor BRCA1 and BRCA2 mutations in patients presenting with localized or metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022, 25, 199–207
10. Castro, E.; Goh, C.; Olmos, D.; Saunders, E.; Leongamornlert, D.; Tymrakiewicz, M.; Mahmud, N.; Dadaev, T.; Govindasami, K.; Guy, M.; 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, 1748–1757.
11. Page, E.C.; Bancroft, E.K.; Brook, M.N.; Assel, M.; Hassan Al Battat, M.; Thomas, S.; Taylor, N.; Chamberlain, A.; Pope, J.; Raghallaigh, H.N.; et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur. Urol.* 2019, 76, 831–842.
12. Mikropoulos C , Eeles R. IMPACT Study: Targeted Prostate Cancer Screening. *Oncologist.* 2013 Aug; 18(8): e28. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0221
13. Scott RJ, Mehta A, Macedo GS, Borisov PS, et al. Genotyping testing for homologous recombination repair (HRR) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): challenges and solutions. *Oncotarget*, 2021 Aug 3; 12 (16): 1600-1614

14. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2091–102.
15. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:2345–57.
16. Hussain, M.; Corcoran, C.; Sibilla, C.; Fizazi, K.; Saad, F.; Shore, N.; Sandhu, S.; Mateo, J.; Olmos, D.; Mehra, N.; et al. Tumor Genomic Testing for >4000 Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Phase III Trial PROfound (Olaparib). *Clin. Cancer Res.* 2022; 28: 1518–1530.
17. Smith MR, Sandhu SK, Kelly WK, Scher HI, Efstathiou E, Lara PN, et al. Pre-specified interim analysis of GALAHAD: a phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). *Ann Oncol.* 2019;30:v884–5
18. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1697–708
19. Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B). *Lancet Oncol* 2020; 21: 162–74
20. Abida W, Campbell D, Patnaik A, Shapiro JD, Sautois B, Vogelzang NJ, 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 II TRITON2 study. *Clin Cancer Res.* 2020;26:2487–96.
21. de Bono JS, Mehra N, Higoano CS, Saad F, Buttiglieri C, van Oort IM, et al. TALAPRO-1: phase II study of talazoparib (TALA) in patients (pts) with DNA damage repair alterations (DDRM) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2021; 39: 93–93
22. Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Loredó E, et al. PROpel: Phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2022; 40:6_suppl, 11-11.
23. Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, et al. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *J Clin Oncol* 2022; 40:6_suppl, 12-12
24. Chavarri-Guerra Y, Bourlon MT, Rodríguez-Olivares JL, et al. Germline DNA Repair Genes Pathogenic Variants Among Mexican Patients With Prostate Cancer. Volume 21, Issue 5, P569-573, October 2023
25. Ledet EM, Burgess EF, Sokolova AO, Jaeger EB et al. Comparison of germline mutations in African American and Caucasian men with metastatic prostate cancer. *Prostate.* 2021 May 15; 81(7): 433–439.
26. Hwang J, Shi X, Elliot A, Arnoff TE, McGrath J et al. Metastatic Prostate Cancers with *BRCA2* versus *ATM* Mutations Exhibit Divergent Molecular Features and Clinical Outcomes. *Clin Cancer Res* (2023) 29 (14): 2702–2713.

11. TABLAS Y FIGURAS

Características de la población	n= 139 (%)
Edad (años)	67 (43-83)
Antecedentes heredofamiliares	
1er Grado	35 (25.1)
- Cáncer de Próstata	25 (17.9)
- Cáncer de Mama	15 (10.7)
- Cáncer Gástrico	12 (8.6)
Tabaquismo	79 (56.8)
- IT <10	39 (28)
- IT 10-20	16 (11.5)
- IT 21-40	6 (4.3)
- IT >41	7 (5)
Comorbilidades	
- HTA	43 (30.9)
- DM2	18 (12.9)
- Cardiopatía	10 (7.1)
Gleason	
- 7 (3+4)	3 (2.1)
- 7 (4+3)	13 (9.3)
- 8 (4+4)	29 (20.8)
- 9 (4+5)	58 (41.7)
- 9 (5+4)	21 (15.1)
- 10 (5+5)	9 (6.4)
APE al diagnóstico	
- 0-50	40 (28.7)
- 51-100	21 (15.1)
- 101-200	21 (15.1)
- >200	47 (33.8)
Debut de la enfermedad	
- Metacrónico	29 (20.8)
- Sincrónico	110 (79.1)
CPSCm	110 (100)
- Bajo Volumen	25 (22.7)
- Alto Volumen	79 (71.8)
- Bajo Riesgo	25 (22.7)
- Alto Riesgo	79 (71.8)
Enfermedad metastásica	
- GLNR	80 (57.5)
- Óseo	122 (87.7)
- Visceral	25 (17.9)

Tabla 1. Características de los pacientes con CPm con alteraciones en los genes HRR. APE: Antígeno prostático específico, CPSCm: Cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, GLNR: Ganglios no regionales, HTA: Hipertensión arterial sistémica, IT: índice tabáquico.

Características del tratamiento sistémico	n= 139 (%)
TSA	139 (100)
RT previa	26 (18.7)
Tratamiento sistémico	
- Docetaxel	82 (58)
- Abiraterona	57 (41)
- Enzalutamida	74 (53.2)
- Otros	10 (7.1)
CPSCm: Primera Línea	110 (100)
- Docetaxel	39 (35.4)
- Sólo TSA	61 (55.4)
- Enzalutamida	5 (4.5)
- Abiraterona + Docetaxel	3 (2.7)
- CBP/Etopósido	1 (0.9)
- Apalutamida	1 (0.9)
Respuesta APE <0.2ng/dL	30 (21.5)
CPRCm: no. de líneas	111 (100)
- 1	50 (45)
- 2	37 (33.3)
- 3 o más	23 (20.7)

Tabla 2. Características del tratamiento sistémico. APE: Antígeno prostático específico, CPRCm: Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, CPSCm: Cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, RT: radioterapia, TSA: terapia de supresión androgénica

Características	n= 139 (%)
Pruebas en línea germinal	118 (84.8)
Patogénicas	11 (9.3)
HRRm	
- ATM	5 (45.4)
- CHEK2	3 (27.2)
- BRCA2	2 (18.1)
- BRCA1	1 (9)
VUS probable patogénica	3 (2.5)
- RAD50	2 (66)
- CHEK2	1 (33)
Pruebas en línea somática	81 (58.2)
Patogénicas	15 (18.5)
HRRm	
- ATM	4 (26.6)
- BRCA2	3 (20)
- CHEK2	2 (13.3)
- PALB2	2 (13.3)
- TP53*	5 (33.3)
- PTEN*	1 (6.6)
VUS probable patogénica	11 (13.5)
- RAD51B	2 (18.1)
- CHEK2	2 (18.1)
- BARD1	2 (18.1)

- TP53*	2 (18.1)
- CDK12	1 (9)
- ATM	1 (9)
- FANC	1 (9)

Tabla 3. Alteraciones en los genes HRR y otros, en línea germinal y somática. HRR: genes encargados de la reparación por recombinación homóloga del DNA, HRRm: mutado, VUS: variantes de significado incierto.
*No considerados genes HRR

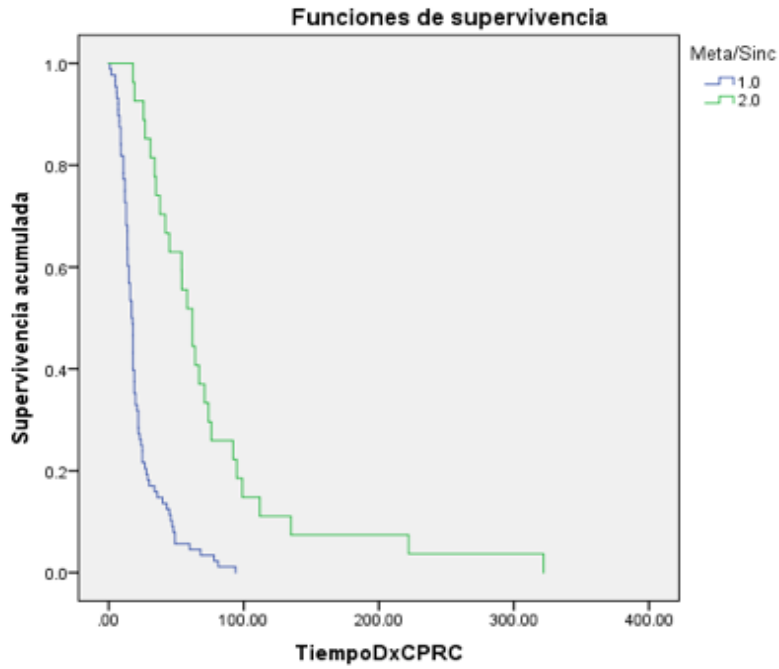


Figura 1. Supervivencia libre de resistencia a la castración según el debut de la enfermedad en la población general.

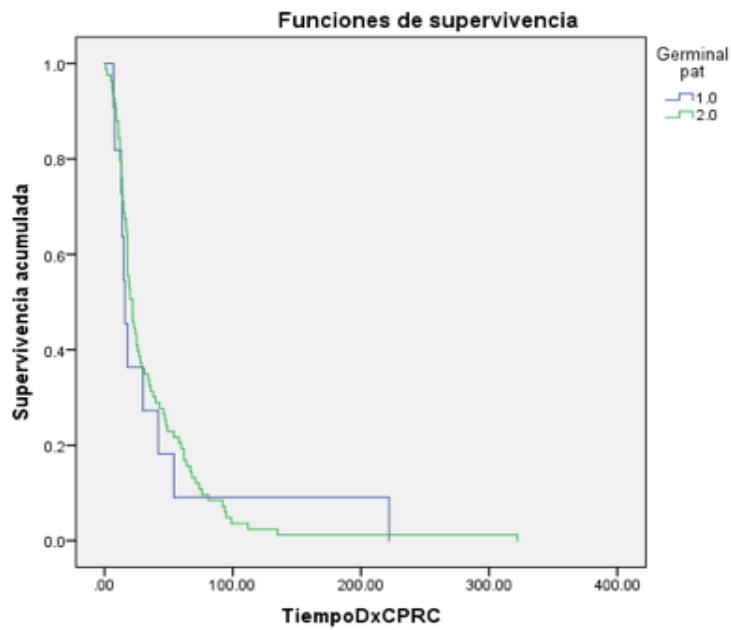


Figura 2. Supervivencia libre de resistencia a la castración en pacientes con Variantes Patogénicas en línea germinal.

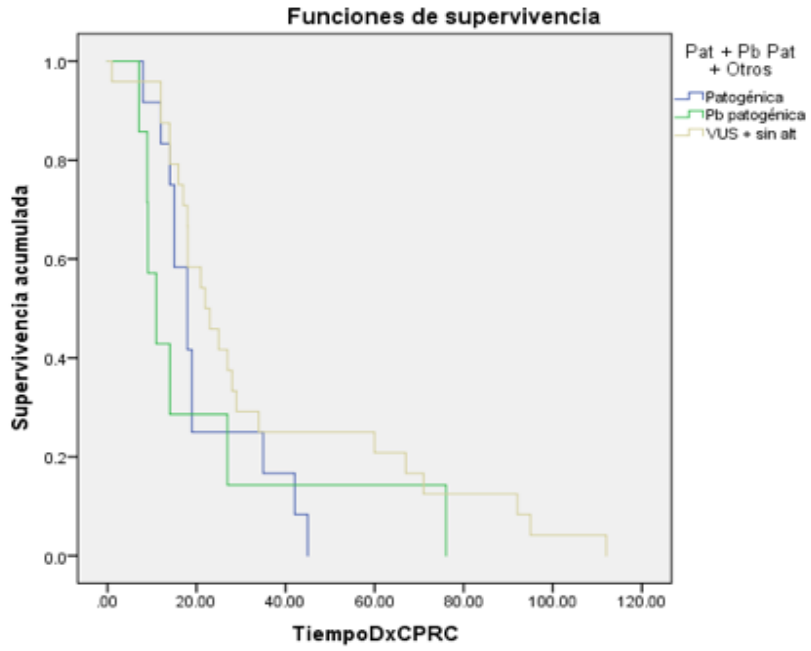


Figura 3. Supervivencia libre de resistencia a la castración en pacientes con variantes patogénicas, probablemente patogénicas, VUS o sin alteración en línea somática.

Variantes Patogénicas Línea Germinal											
Pt e	VP	Eda d	AHF	Com b	Gleaso n	APE inicia l	Debu t	Vol/Ri	Mets	Tratamiento inicial	SLR C (m)
1	ATM	75	Si	HTA	10 (5+5)	13	Meta	-	GLNR, óseas	TSA + RT	48m
2	ATM	66	No	HTA	9 (5+4)	NE	Meta	-	Óseas	TSA + Cx	86m
3	ATM	66	No	None	9 (4+5)	193	Sinc	AV/AR	GLNR, óseas	TSA + Docetaxel	12m
4	ATM	66	No	HTA	8 (4+4)	81	Meta	-	GLNR	TSA + Cx	43m
5	ATM	83	Si	HTA	8 (4+4)	113	Sinc	AV/AR	Óseas	TSA + Docetaxel	14m
6	CHEK2	82	No	HTA	9 (5+4)	560	Sinc	AV/AR	Óseas	TSA	7m
7	CHEK2	71	No	None	9 (4+5)	726	Sinc	AV/AR	GLNR, óseas	TSA + Docetaxel	17m
8	CHEK2	72	Si	DM2	9 (4+5)	32	Sinc	AV/AR	GLNR, óseas	TSA + Docetaxel	16m
9	BRCA2	80	No	None	9 (5+4)	375	Sinc	AV/AR	GLNR, óseas	TSA	6m
10	BRCA2	73	Si	DM2	8 (4+4)	1000	Sinc	BV/BR	Óseas	TSA	17m
11	BRCA1	68	Si	HTA	9 (5+4)	NE	Sinc	AV/AR	Visceral, óseas	TSA + Docetaxel	15m

Variantes Patogénicas Línea Somática											
1	TP53	62	Si	HTA	9 (4+5)	575	Sinc	BV/BR	GLNR, óseas	TSA	18m
2	PTEN	57	No	None	10 (5+5)	71	Sinc	AV/AR	GLNR, óseas	TSA + Docetaxel	18m
3	BRCA2	82	No	None	9 (4+5)	889	Sinc	BV/BR	Óseas	Enza	27m
4	TP53	64	Si	None	8 (4+4)	115	Meta	-	Óseas	TSA + Cx	33m
5	ATM	66	No	HTA	8 (4+4)	81	Meta	-	GLNR	TSA	31m
6	CHEK2	72	Si	DM2	9 (4+5)	32	Sinc	AV/AR	GLNR, óseas	TSA + Docetaxel	15m
7	TP53	71	No	None	9 (4+5)	32	Sinc	BV/BR	Óseas	TSA	15m
8	ATM	70	No	DM2	9 (5+4)	NE	Sinc	NE	Óseas	TSA	44m
9	PALB2	64	No	None	9 (4+5)	66	Meta	-	Óseas	TSA	39m
10	ATM	83	Si	HTA	8 (4+4)	113	Sinc	AV/AR	Óseas	TSA + Docetaxel	13m
11	BRCA2 PALB2	70	No	None	9 (4+5)	149	Sinc	AV/AR	Óseas	TSA	14m
12	BRCA2	73	Si	DM2	8 (4+4)	1000	Sinc	BV/BR	Óseas	TSA	17m
13	CHEK2	82	No	HTA	9 (5+4)	560	Sinc	AV/AR	Óseas	TSA	7m
14	ATM	80	No	None	8 (4+4)	9380	Sinc	AV/AR	Visceral, óseas	TSA + Docetaxel	27m
15	TP53	70	No	None	9 (4+5)	1387	Sinc	NE	Óseas	TSA	11m

Tabla 4. Características de pacientes con Variante Patogénica en línea germinal y somática. AHF: Antecedente heredofamiliar de cáncer, APE: Antígeno prostático específico en ng/dL, Comb: Comorbilidades, Cx: cirugía, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, Enza: Enzalutamida, GLNR: ganglios no regionales, HTA: Hipertensión Arterial Sistémica, m: meses, Meta: Metacronico, Mets: metastasis, NE: no especificado, Pte: paciente, RT: radioterapia, Sinc: sincrónico, SLRC: Supervivencia libre de resistencia a la castración, TSA: terapia de supresión androgénica, Vol/Rl: Volumen y Riesgo.

Variantes Probablemente Patogénicas en Línea Somática											
Pte	VPP	Edad	AHF	Comb	Gleason	APE inicial	Debut	Vol/Ri	Mets	Tx inicial	SLRC
1	RAD51B	64	Si	None	8 (4+4)	115	Meta	-	Óseo	TSA + Cx	33m
2	RAD51B	60	Si	None	8 (4+4)	12	Meta	-	GLNR, visceral	TSA + RT	76m
3	BARD1	64	No	HTA	9 (4+5)	163	Sinc	AV/AR	GLNR, óseo	TSA + Docetaxel	20m
4	BARD1	73	No	HTA, DM2	NE	NE	Sinc	NE	GLNR	TSA	122m
5	CHEK2	53	Si	HTA	9 (4+5)	29	Meta	-	GLNR	TSA + RT	38m
6	CHEK2	71	Si	HTA, DM2	9 (4+5)	1169	Sinc	AV/AR	Óseo	TSA + Enza	17m

7	TP53	55	Si	DM2	10 (5+5)	25	Sinc	AV/AR	GLNR, óseo	TSA	8m
8	TP53	66	Si	HTA	9 (4+5)	82	Sinc	AV/AR	GLNR, óseo	TSA + Apa	9m
9	CDK12	64	No	None	9 (4+5)	66	Meta	-	Óseo	TSA	44m
10	ATM	82	No	None	9 (4+5)	889	Sinc	BV/BR	Óseo	TSA + Enza	27m
11	FANCA	52	Si	None	9 (5+4)	889	Sinc	AV/AR	Óseo	TSA	9m

Tabla 5. Características de pacientes con Variantes Probablemente Patogénicas en Línea Somática. AHF: Antecedente heredofamiliar de cáncer, Comb: Comorbilidades, Cx: cirugía, Enza: Enzalutamida, GLNR: ganglios no regionales, m: meses, Meta: Metacronico, Mets: metastasis, NE: no especificado, Pte: paciente, Sinc: sincrónico, Vol/RI: Volumen y Riesgo.