

Asociación entre pérdida de PTEN, supervivencia y respuesta en cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) tratado con abiraterona

D Lorente, R Ferraldeschi, J Mateo, R Riisnaes, I Figueiredo,
D Nava-Rodrigues, G Attard, J de Bono

David Lorente Estellés

Clinical Research Fellow

Targeted Therapy Group / Drug Development Unit

Royal Marsden NHS Foundation Trust & Institute of Cancer Research

SEOM

Sociedad Española
de Oncología Médica

Beca SEOM para la
Investigación Traslacional
en el Extranjero

ICR The Institute of
Cancer Research

The Royal Marsden **NHS**
NHS Foundation Trust



Introducción

- La mejora en la caracterización molecular del ca próstata no se ha trasladado en mejoras en la estratificación de pacientes en la práctica clínica
- Importante necesidad de desarrollo de biomarcadores pronóstico / predictivos en la era de los tratamientos dirigidos
 - Validación analítica y clínica
- Pérdida de PTEN es frecuente en CPRC metastásico (hasta 70%*).
 - Activación vía PI3K/Akt/mTOR
 - Asociado a otros marcadores en CPRC (reordenamientos ERG**)
 - Detección por FISH (delección genómica) o IHQ (expresión proteica)
 - Métodos validados analíticamente***
- Pérdida de PTEN asociada con peor pronóstico en pacientes con cáncer de próstata tanto en estadios tempranos como avanzados*
 - Mantenimiento viabilidad celular en deprivación androgénica extrema. Resistencia a tratamiento agentes hormonales.

*Sarker et al. 2009; **Reid et al 2010; ***Lothan et al. 2011;

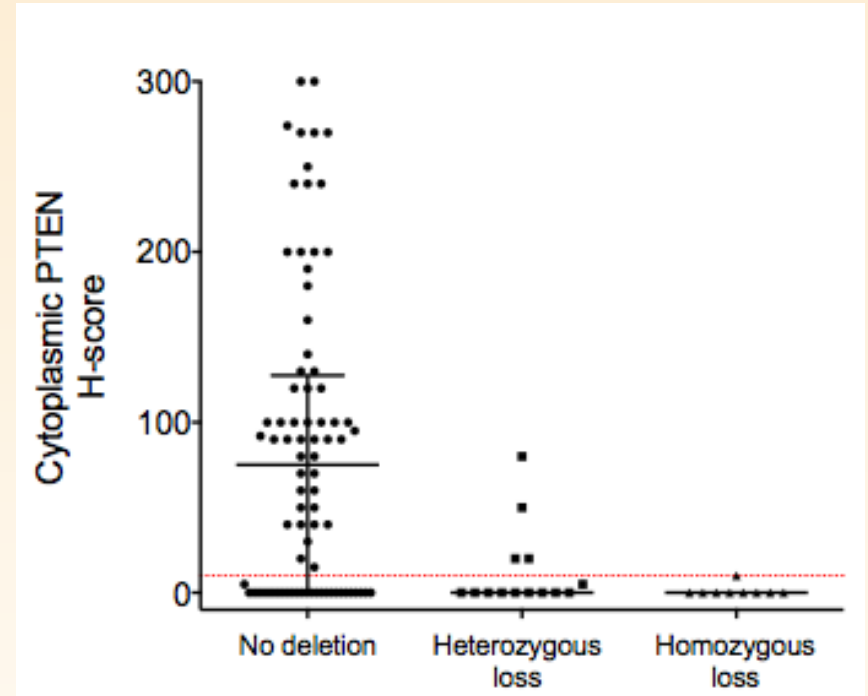
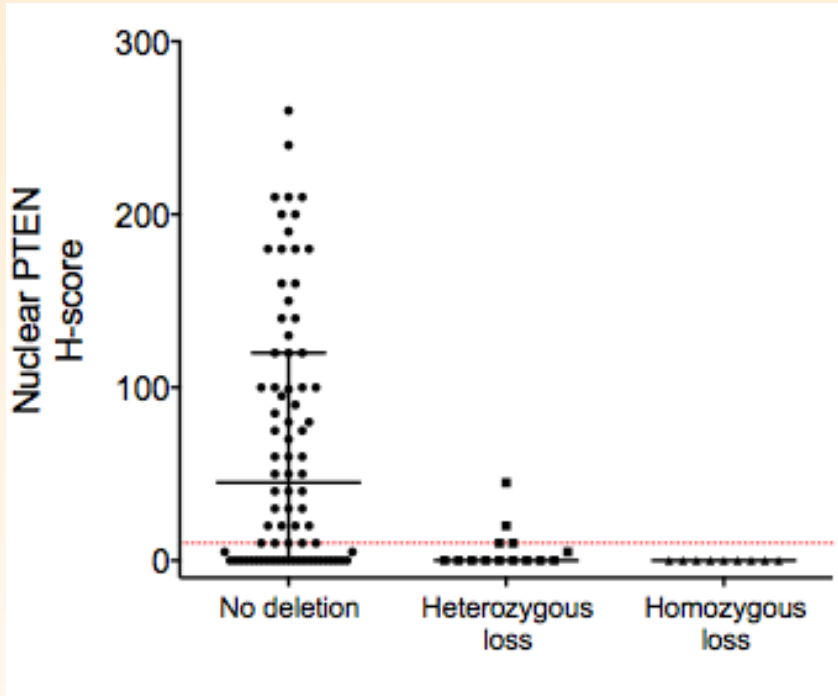
Material y Métodos

- Análisis retrospectivo de 144 pacientes tratados con abiraterona en el RMH entre Enero 2006 y Diciembre 2007.
 - Tratamiento previo con docetaxel
 - Disponibilidad de tejido primario (hormono-sensible) o metastásico (resistente a la castración) para análisis.
- Status PTEN por IHQ
 - H-Score (semi-cuantitativo) → punto de corte: 10%
 - Control positivo: línea celular 22RV1, estroma tisular
 - Control negativo: línea celular PC3
 - Punto de corte: validación por comparación a FISH realizado en cohorte independiente
 - Negativo si pérdida de PTEN en alguna de las regiones
- Objetivos



Validación de los Puntos de Corte (H-Score)

103 pacientes con resultado FISH disponible



Resultado FISH	Mediana H-Score
Deleción Homozigota	0 (rango 0-10)
Deleción Heterozigota	0 (rango 0-80)
Sin deleción	70 (rango 8-300)

El 100% de los pacientes con deleción homozigota fueron PTEN- por IHQ

144 pacientes

37.6% PTEN –
60.4% PTEN +



200 muestras

95 pacientes: 1
muestra

42 pacientes: 2
muestras

7 pacientes: 3
muestras



144 pacientes

37.6% PTEN –
60.4% PTEN +



200 muestras

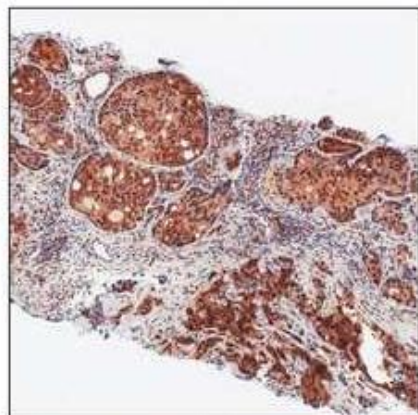
95 pacientes: 1
muestra

42 pacientes: 2
muestras

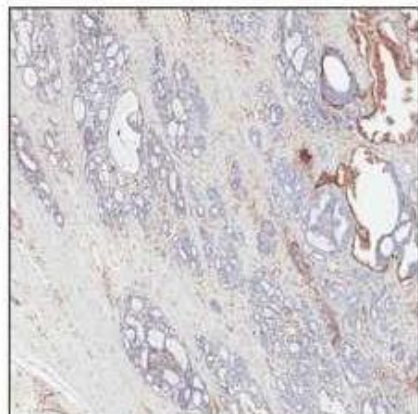
7 pacientes: 3
muestras

	Total (n=144)	PTEN – (n=57)	PTEN + (n=87)	p- valor
Edad	68 (63-73)	66 (62-72)	69 (65-73)	0.9
Gleason				0.06
<=6	15 (10%)	7 (12%)	8 (10%)	
7	33 (23%)	19 (33%)	14 (16%)	
8-10	71 (17%)	23 (41%)	48 (55%)	
NR	25 (17%)	8 (14%)	17 (19%)	
Metástasis				
-Óseas	128 (88%)	52 (91%)	76 (87%)	0.7
-Ganglionares	75 (51%)	28 (48%)	47 (54%)	0.7
-Viscerales	25 (17%)	14 (24%)	11 (12%)	0.03
ECOG PS				0.4
0	35 (24%)	13 (23%)	22 (25%)	
1	86 (60%)	35 (61%)	51 (59%)	
2	7 (5%)	4 (7%)	3 (3%)	
PSA	213 (60 - 681)	155 (56 - 660)	237 (67 - 762)	0.5
Hemoglobina	11.6 (10.5-12.7)	11.8 (10.4-12.6)	11.5 (10.5-12.8)	0.9
ALP	131 (69-253)	155 (77-251)	124 (69-272)	0.2
LDH	188 (154-245)	216 (154-343)	181 (155-226)	0.9
Albúmina	35 (32-38)	35 (32-38)	36 (33-38)	0.4

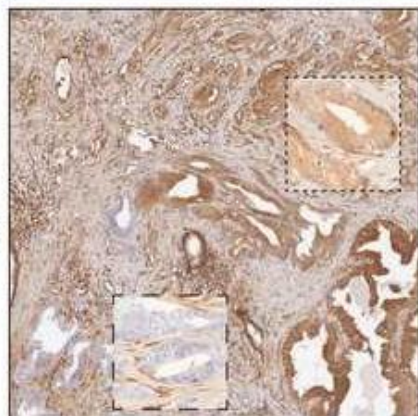
A PRIMARY



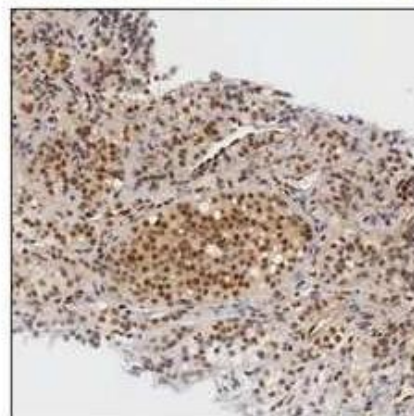
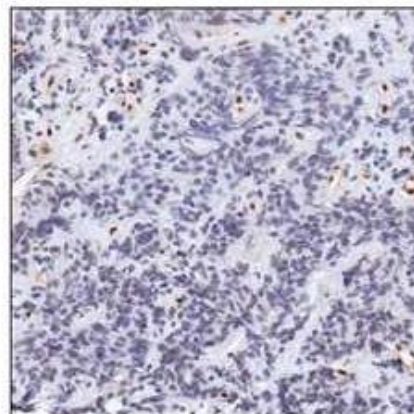
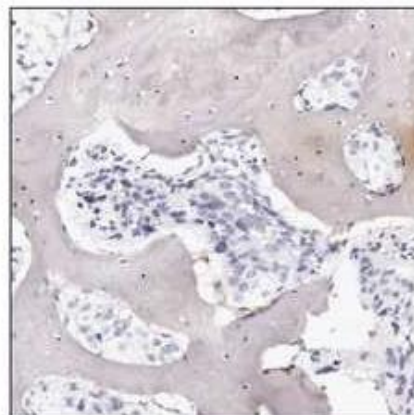
2



3



B Matched CRPC



Status PTEN y tipo de muestra

PTEN – en 42% de las muestras

Tejido		Total	PTEN +	PTEN -
Primario		140	86 (61%)	54 (38%)
	Biopsia	119	79	40
	TURP	16	6	10
	PR	5	1	4
Metastásico		60	30 (50%)	30 (50%)
	Hepático	10	3	7
	Médula ósea	34	17	17
	Ganglios linf	16	10	6

p=0.13

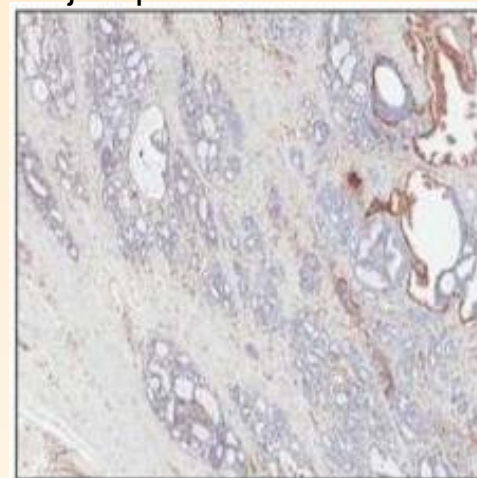
Primario

Metastásico

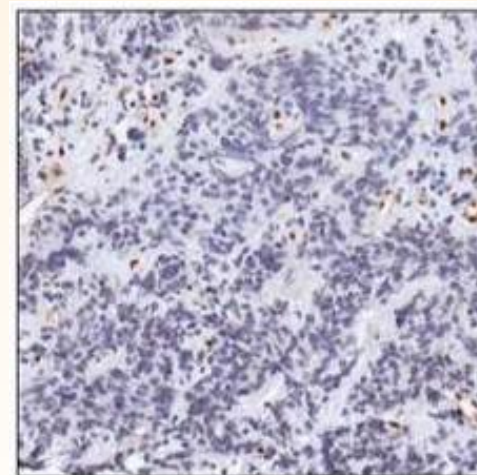
	PTEN + (n=23)	PTEN - (n=19)
PTEN + (n=21)	19	2
PTEN - (n=21)	4	17

Concordancia en el 86%

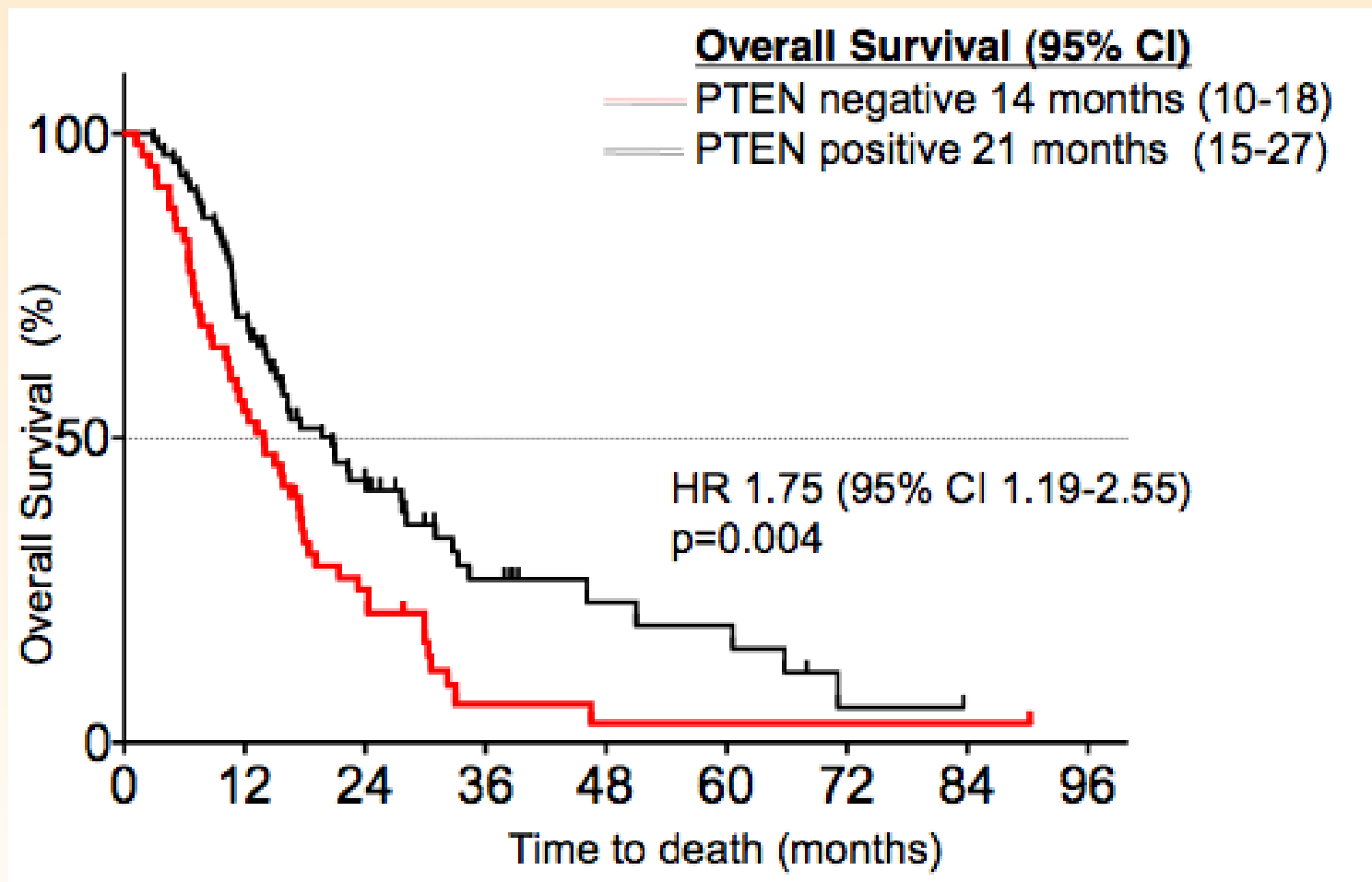
Tejido primario



Metástasis



Status PTEN y Supervivencia



Status PTEN y Supervivencia

	HR	IC 95%	P-valor
Status PTEN	1.56	1.02 - 2.4	0.04
Albúmina*	0.96	0.43 - 2.11	0.9
ALP	1.39	0.83 - 2.3	0.2
Hemoglobina	1.81	0.94 - 3.47	0.07
LDH	1.59	1 - 2.52	0.048
Mtx viscerales	1.97	1.09 - 3.55	0.02
PSA	1.09	0.79 - 1.5	0.6
Edad	1.02	0.98 - 1.06	0.3
ECOG PS	0.97	0.33 - 2.85	0.9



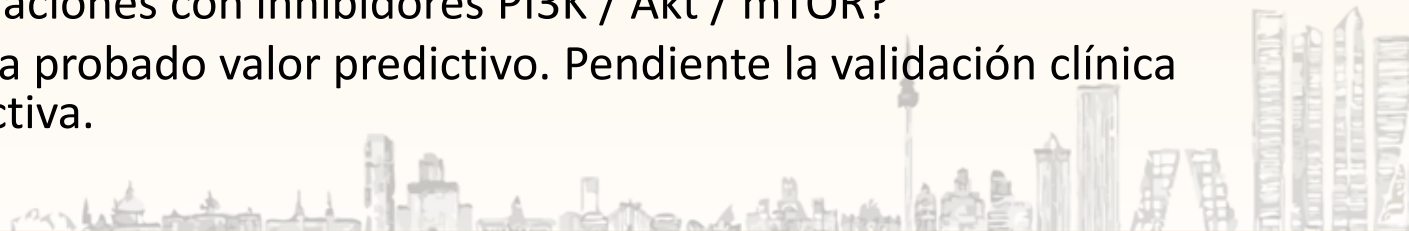
Asociación Status PTEN y Respuesta a Abiraterona

	PTEN negativo (n=57)	PTEN positivo (n=87)	P-valor
Respuesta PSA 30%	18/56 (32%)	38/87 (43%)	0.2
Respuesta PSA 50%	24/56 (43%)	48/87 (55%)	0.2
Duración de Abi (semanas)	24	28	0.009



Conclusiones

- En nuestro estudio:
 - Clara asociación entre status PTEN y supervivencia en pacientes tratados con abiraterona post-quimioterapia, independiente de otros factores pronóstico
 - PTEN -: 38% tejido primario (CPHS), 50% tejido metastásico (CPRC)
 - No asociación con respuesta por PSA en nuestra serie
 - Punto de corte IHQ 10% es altamente específico
 - Alta concordancia entre tejido primario y metastásico
- Ventajas / Inconvenientes IHQ
 - Implementable en grandes ensayos. Pérdida PTEN por varios mecanismos.
 - Punto de corte? Muestras antiguas?
- Tiene utilidad la determinación de PTEN?
 - Otros marcadores tisulares/circulantes (AR, ERG, ARV7, ctDNA miRNA,)
 - Combinaciones con inhibidores PI3K / Akt / mTOR?
 - No se ha probado valor predictivo. Pendiente la validación clínica prospectiva.



Muchas gracias

