

Biología molecular del cáncer de próstata

Molecular biology of prostate cancer

»Leonardo Rojas ^{1,2}



»Julián Chavarriaga ^{1,2}



»Jairo Zuluaga ^{1,2}



»Carlos Vargas ³



»María T. Bourlon ⁴



¹Unidad Funcional de Tumores Genitourinarios, Centro de Tratamiento e Investigación Sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo– CTIC, Bogotá, Colombia.

²Grupo de Investigación GIGA/TERA (CTIC/Universidad El Bosque), Bogotá, Colombia.

³Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada al Cáncer (FICMAC), Bogotá, Colombia.

⁴Departamento de Hemato-Oncología, Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F, México.

Recibido el 6 de septiembre de 2025. Aceptado el 22 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.854>

Resumen

Introducción: el cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia maligna más frecuente en hombres y una causa relevante de mortalidad oncológica mundial. Su heterogeneidad, desde tumores indolentes hasta formas agresivas, dificulta la estratificación del riesgo y la selección terapéutica, pero los avances en biología molecular han aclarado las alteraciones genómicas y epigenéticas implicadas en la tumorigénesis, progresión y resistencia, impulsando la medicina de precisión.

Métodos: se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre vías moleculares clave, alteraciones genómicas clínicamente relevantes y estrategias terapéuticas emergentes basadas en biomarcadores en CaP localizado y metastásico.

Resultados: las mutaciones germinales y somáticas en genes de reparación del ADN, como BRCA1, BRCA2 y ATM, se relacionan con mayor susceptibilidad, fenotipos agresivos y sensibilidad a inhibidores PARP y esquemas con platino. La pérdida de genes supresores tumorales (PTEN, TP53, RB1) favorece la inestabilidad genómica, la resistencia a la castración y un pronóstico desfavorable. Los clasificadores genómicos (Oncotype DX, Decipher) refinan la estratificación del riesgo y orientan

* **Autor para correspondencia:** Leonardo Rojas, MD MSc. Unidad Funcional de Tumores Genitourinarios, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo - CTIC, Bogotá, Colombia.

Dirección: Cra. 14 #169-49, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: lrojas@fctic.org, lrojaspuentes@gmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.854>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

la intensificación o desescalamiento terapéutico en enfermedad localizada, mientras que el testeo genético reflejo y los estudios clínicos dirigidos por biomarcadores ejemplifican la integración clínica de la información molecular. En enfermedad avanzada, terapias dirigidas al receptor androgénico, a la reparación del ADN y al PSMA están transformando el manejo del CaP.

Conclusiones: la caracterización molecular del CaP permite intervenciones guiadas por biomarcadores que optimizan las decisiones terapéuticas y los desenlaces clínicos. La incorporación sistemática del perfil genómico será esencial para consolidar la medicina de precisión en el tratamiento.

Palabras clave: neoplasias de la próstata; biología molecular; reparación del ADN; medicina de precisión; terapia molecular dirigida; clasificación por firma génica.

Abstract

Introduction: prostate cancer (PCa) is the most common malignant neoplasm in men and a significant cause of cancer-related deaths. Its heterogeneity, ranging from indolent to aggressive forms, complicates risk stratification and therapeutic selection. However, advances in molecular biology have clarified the genomic and epigenetic alterations involved in tumorigenesis, progression, and resistance, thereby driving the development of precision medicine.

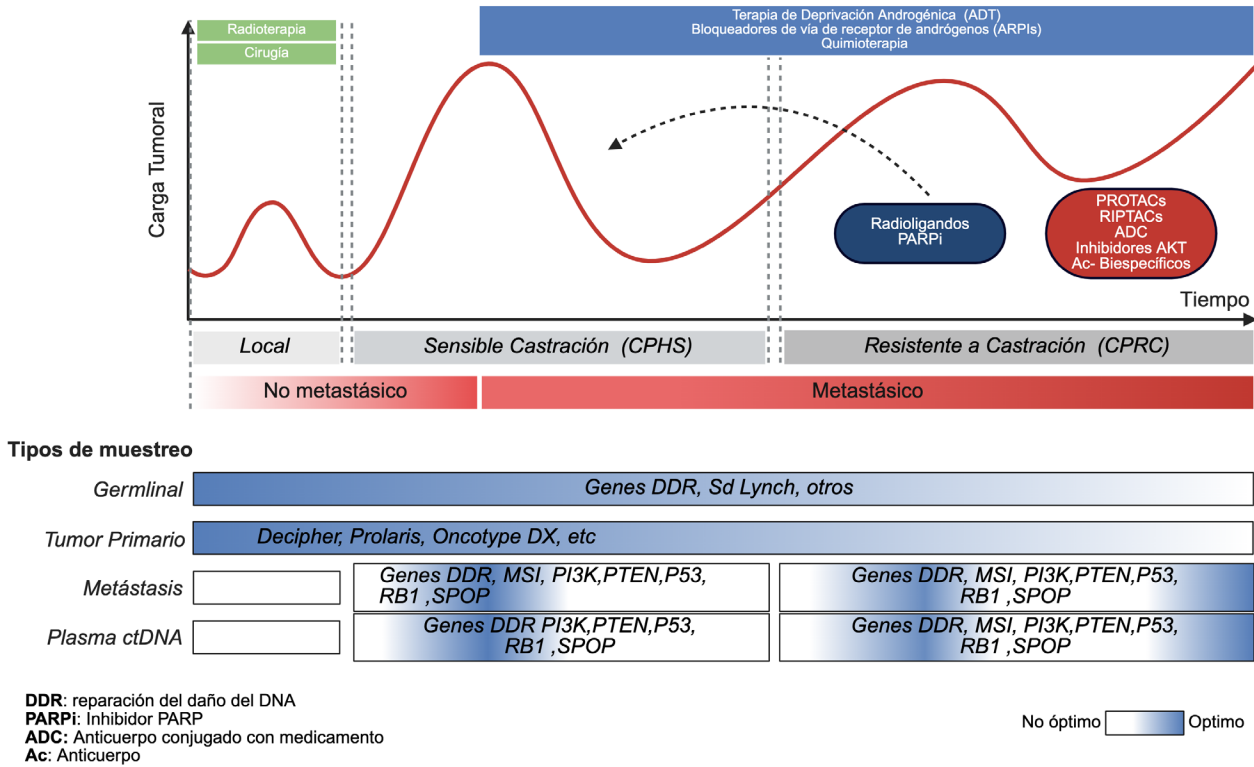
Methods: a narrative literature review was conducted on the key molecular pathways, clinically relevant genomic alterations, and emerging biomarker-based therapeutic strategies for localized and metastatic PCa.

Results: germline and somatic mutations in DNA repair genes, such as BRCA1, BRCA2, and ATM, are associated with increased susceptibility, aggressive phenotypes, and sensitivity to PARP inhibitors and platinum-based regimens. Loss of tumor suppressor genes (PTEN, TP53, and RB1) promotes genomic instability, castration resistance, and unfavorable prognosis. Genomic classifiers (Onco-type DX, Decipher) refine risk stratification and guide therapeutic intensification or de-escalation in localized disease, whereas reflex genetic testing and biomarker-driven clinical trials exemplify the clinical integration of molecular data. In advanced disease, therapies targeting androgen receptors, DNA repair mechanisms, and PSMA are transforming PCa management.

Conclusions: molecular characterization of PCa enables biomarker-guided interventions that optimize therapeutic decisions and clinical outcomes. The systematic incorporation of genomic profiling is essential for consolidating precision medicine in treatment strategies.

Keywords: prostatic neoplasms; molecular biology; DNA repair; precision medicine; molecular targeted therapy; gene expression profiling.

Resumen Gráfico



Created in <https://BioRender.com> (Acceded 1 Ago 2025)

Puntos clave		
Tema	Alteraciones genómicas	Implicación terapéutica/prognóstica
Genes de reparación de ADN	BRCA1/2, ATM; defectos en reparación homóloga	Riesgo aumentado y mayor agresividad; candidatas a inhibidores PARP
Supresores tumorales	PTEN (PI3K/AKT), RB1 y TP53	Pérdida favorece resistencia, recurrencia y metástasis
Pruebas genómicas	Oncotype DX (GPS 0–100), Decipher (22 genes)	Estratifican riesgo y guían decisiones de cirugía/radioterapia
Terapias anti-andrógenos	Inhibidores de AR de nueva generación, degradadores PROTAC, inhibidores Nterminal	Superan resistencia de variantes AR y se combinan con fármacos PI3K/AKT
Reparación de ADN y PARP	Olaparib, rucaparib; nuevos inhibidores PARP1 y ATR	Sinergia con terapias AR; útiles en tumores con mutaciones HRR
PSMA	Antígeno altamente expresado en tumores	Radioligandos (Lu177), alfa-emisores y Tcell engagers mejoran supervivencia

Introducción

El Cáncer de Próstata (CaP) representa la neoplasia maligna más prevalente en la población masculina y constituye una de las principales causas de mortalidad oncológica a nivel global¹. En Colombia constituye la neoplasia maligna más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres¹. La marcada heterogeneidad biológica de este tumor, que abarca desde formas indolentes hasta variantes altamente agresivas, plantea desafíos significativos para la estratificación pronóstica y la selección terapéutica. En la última década, los avances en la caracterización genómica y transcriptómica del cáncer de próstata han permitido una comprensión más detallada de las vías moleculares implicadas en su patogénesis, progresión y resistencia a las terapias estándar.

Alteraciones germinales y somáticas en genes de reparación del ADN (DDR), como BRCA1, BRCA2 y ATM, así como la pérdida de función en genes supresores tumorales como PTEN, TP53 y RB1, han sido asociadas con fenotipos de alto riesgo, mayor inestabilidad genómica y resistencia relativa a los tratamientos convencionales². Estos hallazgos han impulsado la incorporación de herramientas de medicina de precisión, como el uso de paneles de secuenciación de nueva generación (NGS) y biomarcadores predictivos para optimizar la toma de decisiones clínicas³.

El presente manuscrito aborda los fundamentos de la biología molecular del cáncer de próstata, tanto en su forma localizada como metastásica, y enfatiza el papel de las alteraciones genéticas y epigenéticas en su comportamiento clínico, así como la integración de terapias dirigidas y estrategias de tratamiento basadas en biomarcadores en el paradigma terapéutico contemporáneo.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre biología molecular del cáncer de próstata localizado y metastásico, con énfasis en alteraciones de reparación del ADN, genes supresores tumorales, clasificadores genómicos y terapias dirigidas basadas en biomarcadores. Se buscaron artículos originales, revisiones, guías de práctica clínica y documentos de consenso en bases de datos como PubMed/MEDLINE, Embase y Scopus, complementadas con documentos de sociedades científicas internacionales de oncología y urología.

La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH y palabras clave en inglés y español relacionados con: prostate cancer, DNA repair, BRCA1, BRCA2, ATM, PTEN, TP53, RB1, genomic classifiers, Oncotype DX, Decipher, PARP inhibitors, PSMA y precision medicine. Se priorizaron publicaciones de los últimos 10 años y estudios seminales previos, seleccionando aquellos que describieran vías moleculares relevantes, implicaciones pronósticas y predictivas, así como evidencia clínica de pruebas genómicas y terapias dirigidas en cáncer de próstata.

Se incluyeron estudios en población adulta con cáncer de próstata localizado, localmente avanzado o metastásico, tanto en escenarios de tratamiento local como sistémico, y se excluyeron reportes de caso aislados, series muy pequeñas y artículos sin revisión por pares salvo documentos de guías o consensos. La información se organizó de forma temática en: biología molecular del cáncer de próstata, enfermedad temprana y localmente avanzada y biología molecular del cáncer avanzado, las alteraciones genómicas más relevantes y sus implicaciones en diagnóstico y tratamiento para ambos estadios de la enfermedad.

Resultados

Biología Molecular del Cáncer de próstata localizado/localmente avanzado

El CaP localizado presenta un espectro amplio de comportamientos biológicos, que van desde tumores indolentes hasta aquellos con alto riesgo de progresión y mortalidad. Los avances en la comprensión de la biología molecular de esta neoplasia han llevado al desarrollo de estrategias de medicina de precisión, en las que el testeo genético juega un papel clave. La identificación de mutaciones germinales en genes DDR, como BRCA1, BRCA2 y ATM, no solo se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata, sino que también tiene implicaciones en el pronóstico y en la toma de decisiones terapéuticas³.

Los genes de supresión tumoral desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y progresión del cáncer de próstata, incluso en etapas localizadas o localmente avanzadas. Alteraciones en *PTEN*, *RB1* y *TP53* se asocian con un fenotipo más agresivo y con mayor riesgo de recurrencia y metástasis. La pérdida de *PTEN*, uno de los eventos genómicos más comunes en el cáncer de próstata, conduce a la activación constitutiva de la vía PI3K/AKT, promoviendo la supervivencia celular y la resistencia a la apoptosis. Por su parte, la inactivación de *RB1* compromete el control del ciclo celular, facilitando la proliferación descontrolada de las células tumorales. Mutaciones o pérdida de *TP53* alteran la respuesta a daño en el ADN y contribuyen a la inestabilidad genómica, potenciando la progresión tumoral. En conjunto, estas alteraciones suelen coexistir en subgrupos de tumores de alto riesgo y se asocian con resistencia relativa a terapias convencionales, lo que ha motivado el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas y ensayos clínicos neoadyuvantes que buscan modular estas vías

alteradas^{4,5}.

Testeo genético en cáncer de próstata localizado

El testeo genético permite identificar mutaciones germinales que pueden guiar el tamizaje, la elección de tratamientos y la evaluación del riesgo familiar. Según Pritchard et al., aproximadamente un 12% de los hombres con cáncer de próstata metastásico y un 5% de aquellos con enfermedad localizada presentan mutaciones en genes DDR³. El papel del médico es fundamental para reconocer a pacientes que deben ser evaluados. Las guías NCCN recomiendan testeo genético en⁶:

- pacientes con cáncer de próstata de alto o muy alto riesgo, regional (N1) o metastásico.
- casos de riesgo intermedio con histología cribriforme o intraductal.
- pacientes con antecedentes personales de tumores asociados a síndromes hereditarios (mama, páncreas, colon, endometrio, melanoma, glioblastoma, entre otros).
- historia familiar de mutaciones de alto riesgo conocidas (BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM), o múltiples familiares con cánceres relacionados.
- ascendencia judía Askenazi.

El testeo germinal tiene aplicaciones que incluyen personalización del tamizaje (por ejemplo, inicio precoz de PSA en portadores de BRCA2), orientación de la vigilancia activa (mayor riesgo de reclasificación en portadores de BRCA/ATM) y posibilidad de testeo en cascada para familiares⁶.

Testeo genético reflejo en cáncer de próstata localizado

El testeo genético reflejo consiste en realizar automáticamente pruebas genómicas del tumor en el momento del diagnóstico patológico, sin esperar una solicitud explícita del médico tratante. En el contexto del cáncer de próstata localizado, esto implica que el patólogo, al confirmar el adenocarcinoma en la biopsia, ordena de inmediato un panel molecular (por ejemplo, secuenciación dirigida por NGS de genes DDR) sobre la misma muestra. Un estudio reciente implementó esta estrategia en un centro terciario, realizando testeo somático reflexivo enfocado en genes de reparación por recombinación homóloga (como BRCA2) y reparación de mismatch en tumores localizados recién diagnosticados. Como resultado, se identificaron mutaciones clínicamente accionables (tier I/II) en ~10% de estos casos localizados (principalmente alteraciones patogénicas en genes como BRCA2 o genes de reparación de mismatch)⁷.

La implementación clínica de este abordaje requiere integración con el flujo diagnóstico de patología: el patólogo selecciona tejido tumoral adecuado y lo envía al laboratorio molecular de forma protocolizada en cuanto se confirma el cáncer. Las ventajas reportadas del testeo genético reflejo incluyen acelerar la disponibilidad de resultados genómicos para la toma de decisiones, es decir, los hallazgos moleculares están listos al momento de planificar el tratamiento inicial o adyuvante, y aumentar la identificación de pacientes con mutaciones relevantes sin depender de derivaciones posteriores. Esto evita demoras como las que ocurren al solicitar pruebas solo en recaídas (cuando podría ser difícil obtener bloques de tejido antiguos o la calidad del ADN es subóptima)⁷.

Además, al automatizarse, el testeo reflejo

supera barreras como las bajas tasas de envío a asesoría genética o criterios clínicos restrictivos que históricamente han limitado el acceso a pruebas moleculares. Entre las posibles barreras se señalan el costo y recursos adicionales requeridos (no todos los centros disponen de secuenciación molecular integrada en anatomía patológica), la necesidad de coordinación con consejo genético (p.ej., si se halla una mutación BRCA2 somática, podría ameritar pruebas germinales), así como la existencia de guías clínicas aún poco definidas para su uso en enfermedad localizada^{3,7}. De hecho, las principales guías oncológicas recomiendan pruebas genómicas rutinarias solo en enfermedad metastásica o cáncer de próstata avanzado; por lo que en el contexto localizado su aplicación reflexiva se considera innovadora y aún en evaluación^{8,9}. A pesar de ello, trabajos recientes sugieren que esta estrategia agiliza la toma de decisiones clínicas sin comprometer material diagnóstico y puede detectar a tiempo mutaciones de genes DDR que orienten terapias dirigidas o elegibilidad a ensayos clínicos¹⁰. En resumen, el testeo genético reflejo en próstata localizada se perfila como una forma de medicina de precisión integrada al diagnóstico, con el beneficio de no demorar la información genómica y mejorar potencialmente la selección terapéutica, aunque enfrentando desafíos de costo, logística y adopción en la práctica estándar.

Pruebas genómicas Oncotype DX Prostate vs. Decipher: mecanismos, evidencia y usos clínicos

Oncotype DX Genomic Prostate Score (GPS) y Decipher Prostate Genomic Classifier son pruebas genómicas comercialmente disponibles que evalúan la biología molecular del cáncer de próstata a partir de tejido tumoral, con el objetivo de refinar la estimación pronóstica más allá de los factores clínico-patológicos tradicionales. A continuación se comparan en cuanto a su base molecular, evidencia de validación clínica y

escenarios de indicación.

Mecanismo y base molecular: Oncotype DX Prostate (GPS) es un ensayo multigénico basado en RT-PCR cuantitativa que analiza la expresión de 17 genes (12 genes relacionados al cáncer en vías biológicas clave – por ejemplo, genes involucrados en señalización del receptor de andrógenos, proliferación, diferenciación, invasión – junto a 5 genes de referencia) a partir de la muestra de biopsia prostática¹¹. El resultado es un puntaje numérico Genomic Prostate Score de 0 a 100 que correlaciona con la agresividad intrínseca del tumor. Este panel fue desarrollado mediante estudios que identificaron genes cuyo nivel de expresión se asociaba consistentemente a enfermedad agresiva (recurrencia, metástasis o patología adversa) pese a la heterogeneidad tumoral. Por su parte, Decipher es un clasificador genómico de 22 genes que utiliza tecnología de microarreglo de transcriptoma completo (Whole-transcriptome microarray)¹². Emplea un algoritmo de *machine learning* para combinar la expresión de 22 biomarcadores de ARN (incluyendo genes codificantes y no codificantes) que abarcan múltiples vías del cáncer de próstata: señalización androgénica, ciclo celular/proliferación, diferenciación, motilidad/invasión, respuesta inmune, entre otras¹². El resultado de Decipher es un puntaje entre 0–1 (escala continua) que estratifica el riesgo biológico del tumor; a menudo se categoriza en riesgo bajo, intermedio o alto de metástasis a 5 años según puntos de corte establecidos^{6,12}.

Escenarios de uso e indicaciones clínicas

Las guías y consensos actuales contemplan estas pruebas como herramientas opcionales de apoyo en la toma de decisiones. Oncotype DX GPS está principalmente indicado en pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio favorable (Gleason 3+3 o 3+4 con

PSA bajo, estadio T1–T2) que estén evaluando vigilancia activa vs. tratamiento definitivo. En este escenario, un GPS bajo refuerza la opción de vigilancia activa segura, mientras que un GPS alto puede reclasificar a un tumor aparentemente favorable como más agresivo de lo estimado clínicamente, sugiriendo beneficio de tratamiento inmediato⁷. Estudios observacionales han mostrado que el uso de GPS lleva a reclasificar el riesgo en una proporción de pacientes, generalmente pocos de riesgo muy bajo son cambiados a alto con Oncotype ($\leq 2\%$), pero hasta ~20–30% de casos de riesgo intermedio pueden ser reestratificados a menor riesgo y manejados menos agresivamente¹³. Por otro lado, Decipher tiene indicaciones más amplias: (i) en el escenario post-prostatectomía, para pacientes con factores adversos (Gleason alto, extensión extraprostatica, márgenes positivos, invasión vesículas seminales) en los cuales el resultado Decipher ayuda a decidir entre vigilancia cercana vs. terapia adyuvante precoz (radioterapia \pm hormonal). Aquellos con Decipher alto (alto riesgo genómico) tienen mayor beneficio estimado de tratamiento adyuvante temprano, dada su elevada probabilidad de metástasis si se observa; mientras que un Decipher bajo sugiere que es razonable la vigilancia (y tratamiento de rescate solo si hay recurrencia), evitando toxicidad innecesaria. De hecho, estudios post-hoc de ensayos de radioterapia adyuvante vs. diferida muestran que solo pacientes con puntaje Decipher alto obtienen clara mejoría de supervivencia con la irradiación inmediata, respaldando su rol predictivo de beneficio terapéutico¹⁴. (ii) En pacientes con riesgo intermedio no tratado aún, Decipher en biopsia puede usarse similar a Oncotype para refinar la indicación de tratamiento local vs. vigilancia. Algunas guías (por ejemplo NCCN) sugieren considerar Decipher (u otras firmas) en hombres con riesgo intermedio favorable que deseen más datos para decidir entre vigilancia activa o intervención, o en riesgo intermedio desfavorable para orientar la necesidad de tera-

pías multimodales⁶. (iii) Incluso en contextos de terapia definitiva con radioterapia, un Decipher alto podría justificar agregar bloqueo hormonal prolongado, debido a mayor agresividad molecular, mientras Decipher bajo apuntaría a tratamiento menos intensivo⁶.

Estudios y rol del gen SPOP en enfermedad localizada (biomarcador predictivo/pronóstico)

SPOP (Speckle-type POZ protein) es el gen mutado más común en cáncer de próstata primario (~10% de los casos) y define una subclase molecular distinta de tumores. En los últimos años se ha investigado intensamente su significado biológico y clínico. Como biomarcador pronóstico, la evidencia reciente sugiere que las mutaciones inactivantes de SPOP podrían asociarse a un pronóstico más favorable en comparación con tumores SPOP silvestres¹⁵. Una revisión sistemática y metaanálisis de 26 estudios realizada por Pedrani et al. en 2024, encontró que en la enfermedad localizada, los pacientes con tumores SPOP mutados presentaron una mejor supervivencia libre de metástasis que aquellos SPOP no mutados (HR combinado ~0,72; $p < 0,01$)¹⁵. Es decir, a igualdad de estadio y grado, la presencia de la mutación SPOP se correlacionó con menor probabilidad de desarrollar metástasis a distancia en el seguimiento. De forma concordante, a nivel de cáncer avanzado, ese metaanálisis mostró que, en el contexto metastásico, los pacientes SPOP mutados tuvieron mayor supervivencia global que SPOP nativos (HR ~0,64 en favor de mutados) sugiriendo que esta alteración define tumores biológicamente menos letales o más tratables¹⁵. Estos hallazgos han llevado a proponer que SPOP actúa como marcador pronóstico favorable en cáncer de próstata^{15,16}.

En enfermedad localizada, dado que el tratamiento principal es local (cirugía o radioterapia), el rol predictivo de SPOP es menos inme-

diato; sin embargo, abre interrogantes sobre la posibilidad de desescalar o escalar terapias en función de este biomarcador. Dado que los SPOP mutados parecen menos propensos a diseminar, algunos investigadores sugieren que pacientes con tumor SPOP mutado (confirmado por secuenciación somática) podrían manejarse con terapias locales menos extensas o evitar tratamientos adyuvantes agresivos, si otros factores lo permiten. De hecho, el mencionado metaanálisis concluye que deberían explorarse estrategias terapéuticas personalizadas para pacientes SPOP mutados, posiblemente omitiendo quimioterapia o intensificación excesiva en quienes tengan esta alteración, dado su mejor pronóstico natural^{15,16}.

Neoadyuvancia y biomarcadores genéticos

Los estudios neoadyuvantes en cáncer de próstata localizado ofrecen una plataforma para evaluar la eficacia biológica de nuevas combinaciones terapéuticas y validar biomarcadores de respuesta. Ensayos recientes han incorporado el perfil genómico para dirigir las terapias.

Estudios clínicos neoadyuvantes con pruebas genéticas en próstata localizada

Varios ensayos clínicos recientes exploran terapias neoadyuvantes dirigidas por biomarcadores genéticos en cáncer de próstata localizado de alto riesgo. NePtune (NCT05498272) – Ensayo fase II adaptativo administra el inhibidor de Poli-ADP-ribosa polimerasas (PARP) olaparib junto con terapia de privación androgénica (LHRH análogo) antes de la prostatectomía en pacientes con cáncer de próstata localizado y portadores de mutaciones germinales BRCA1/2 (cohortes con BRCA heredable). El objetivo primario es la respuesta patológica completa en la pieza quirúrgica, con la hipótesis de que los tumores con mutaciones BRCA1/2 (deficiencia en recombinación homóloga) responderán

mejor a la inhibición de PARP neoadyuvante. Este estudio selecciona pacientes mediante pruebas genéticas germinales previas (identificando BRCA1/2); los resultados aún están en curso, pero representa un enfoque de terapia neoadyuvante personalizada según alteraciones hereditarias en vía de reparación¹⁷.

El Estudio BrUOG 337 – Ensayo fase II académico (Brown University Oncology Group) investigó olaparib neoadyuvante en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado portadores de mutaciones en genes de la vía HRR (criterios similares, incluyendo BRCA2, ATM, etc.). Este estudio sufrió escaso reclutamiento (solo 1 paciente), por lo cual, fue discontinuado prematuramente y no se obtuvieron datos concluyentes; en ese único caso reportado, no se observaron reducciones significativas de PSA ni respuestas tumorales, aunque sin efectos adversos graves¹⁸.

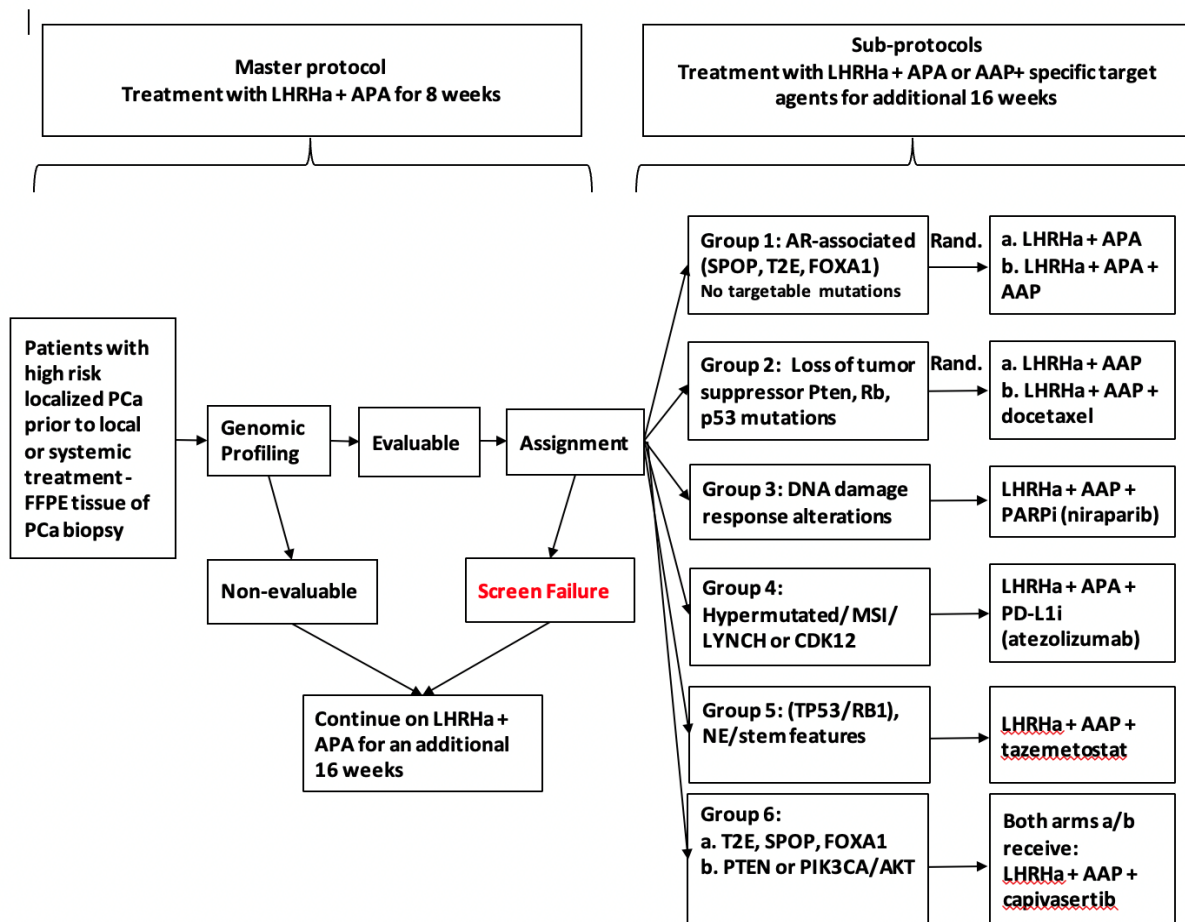
Adicionalmente, el estudio SWOG S2210 (Carboplatino neoadyuvante en mutaciones BRCA) – Ensayo fase II cooperativo, actualmente en curso, está dirigido a pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y mutación germinal BRCA1 o BRCA2¹⁹. Este estudio (NCT05806515) explora un régimen de quimioterapia basada en carboplatino + terapia hormonal antes de la cirugía, aprovechando la sensibilidad conocida de los tumores BRCA a agentes platino. Los criterios de inclusión requieren mutación hereditaria de BRCA1/2 (confirmada con test genético germinal) y enfermedad local T3/T4 y/o Gleason ≥ 8 . El esquema consiste en 4 ciclos de carboplatino junto con bloqueo androgénico, seguidos de prostatectomía, evaluando como criterio principal la respuesta patológica (tasa de enfermedad residual mínima

o respuesta completa). Dado que los pacientes BRCA1/2 suelen tener pronóstico peor, la hipótesis es que el uso temprano de quimioterapia dirigida a su defecto de reparación podría mejorar el control de la enfermedad. Si muestra actividad (respuestas patológicas significativas), podría sentar las bases para un ensayo fase III más amplio. Este estudio ejemplifica la selección de terapia neoadyuvante en función de biomarcador germinal, una estrategia novedosa para intensificar el tratamiento en subgrupos genéticos de alto riesgo²⁰.

El ensayo clínico adaptativo GUNS (Genomic Umbrella Neoadjuvant Study) asigna terapias según alteraciones genómicas como PTEN/PI3K o p53 (NCT04812366). También se exploran terapias inmunológicas en subpoblaciones específicas: si bien la incidencia de tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI) o deficiencia de reparación mismatch es baja en próstata localizada (~2–3%), hay reportes de respuestas dramáticas a inhibidores de PD-1 en casos dMMR neoadyuvantes en otros tumores (p. ej., recto); en próstata, se han publicado casos aislados de respuesta a pembrolizumab precirugía en tumores MSI-H²¹. Sin embargo, no hay todavía ensayos fase II/III dedicados exclusivamente a MSI-H prostático dada su rareza. Otra línea de investigación considera mutaciones de línea germinal en HOXB13 u otros genes predisponentes, aunque principalmente en el contexto de detección temprana más que terapia dirigida neoadyuvante (Figura 1). En suma, la tendencia actual de la investigación neoadyuvante en cáncer de próstata es avanzar hacia ensayos *biomarker-driven*, seleccionando tratamientos sistémicos preoperatorios según alteraciones genéticas (germinales o somáticas) que confieran vulnerabilidad a ciertas drogas²⁰.

Figura 1.

Protocolo del estudio GUNS



Aspectos prácticos y desafíos del testeo genético en enfermedad localizada

La implementación del testeo genético y su integración en el manejo clínico presenta varios desafíos:

Acceso a consejería genética: la disponibilidad limitada de consejeros genéticos especializados puede dificultar una adecuada interpretación y comunicación de los resultados. Herramientas como el localizador de la National Society of Genetic Counselors y plataformas como TARGET buscan mitigar esta limitación.

Interpretación de variantes: el hallazgo de variantes de significado incierto (VUS) es frecuente y requiere un manejo cuidadoso para evitar sobretratamiento o ansiedad innecesaria.

Consentimiento informado y aspectos éticos: el testeo debe realizarse en un marco de consentimiento informado que incluya el propósito de la prueba, las posibles implicaciones para el paciente y su familia, los costos potenciales y los aspectos legales relacionados con la no discriminación genética y la privacidad de los datos.

El testeo genético en cáncer de próstata localizado se ha consolidado como una herramienta

esencial en la era de la medicina de precisión. Su integración con estrategias terapéuticas neoadyuvantes basadas en biomarcadores y perfiles moleculares constituye un paso decisivo hacia un abordaje más personalizado, con el objetivo de mejorar los desenlaces oncológicos y la calidad de vida de los pacientes. Los ensayos en curso, como GUNS, definirán en los próximos años el papel de estas estrategias en la práctica clínica.

Biología del cáncer de próstata metastásico

Diversas alteraciones moleculares dirigen la progresión y la resistencia al tratamiento en el cáncer de próstata metastásico (CaPm), incluyendo la amplificación/variantes del empalme (splicing) del receptor de andrógeno (RA), pérdida de PTEN, defectos en las vías de reparación del ADN, entre otros. La figura 2 ilustra los principales mecanismos de generación de reactivación del RA y resistencia a la terapia hormonal, así como las diferentes estrategias terapéuticas, tanto estándar como en desarrollo.

Alteraciones en la vía del receptor de andrógeno

El RA es un factor de transcripción dependiente del ligando que está compuesto por un dominio transactivador N-terminal (DTN), un dominio de unión al ADN, una región oculta y un dominio de unión al ligando (DUL). En las células prostáticas normales, la testosterona es convertida a dihidrotestosterona (DHT), la cual se une al RA activando una serie de cambios conformacionales y facilitando la translocación al núcleo. Una vez en el núcleo, el RA se une a los elementos de respuesta y recluta cofactores

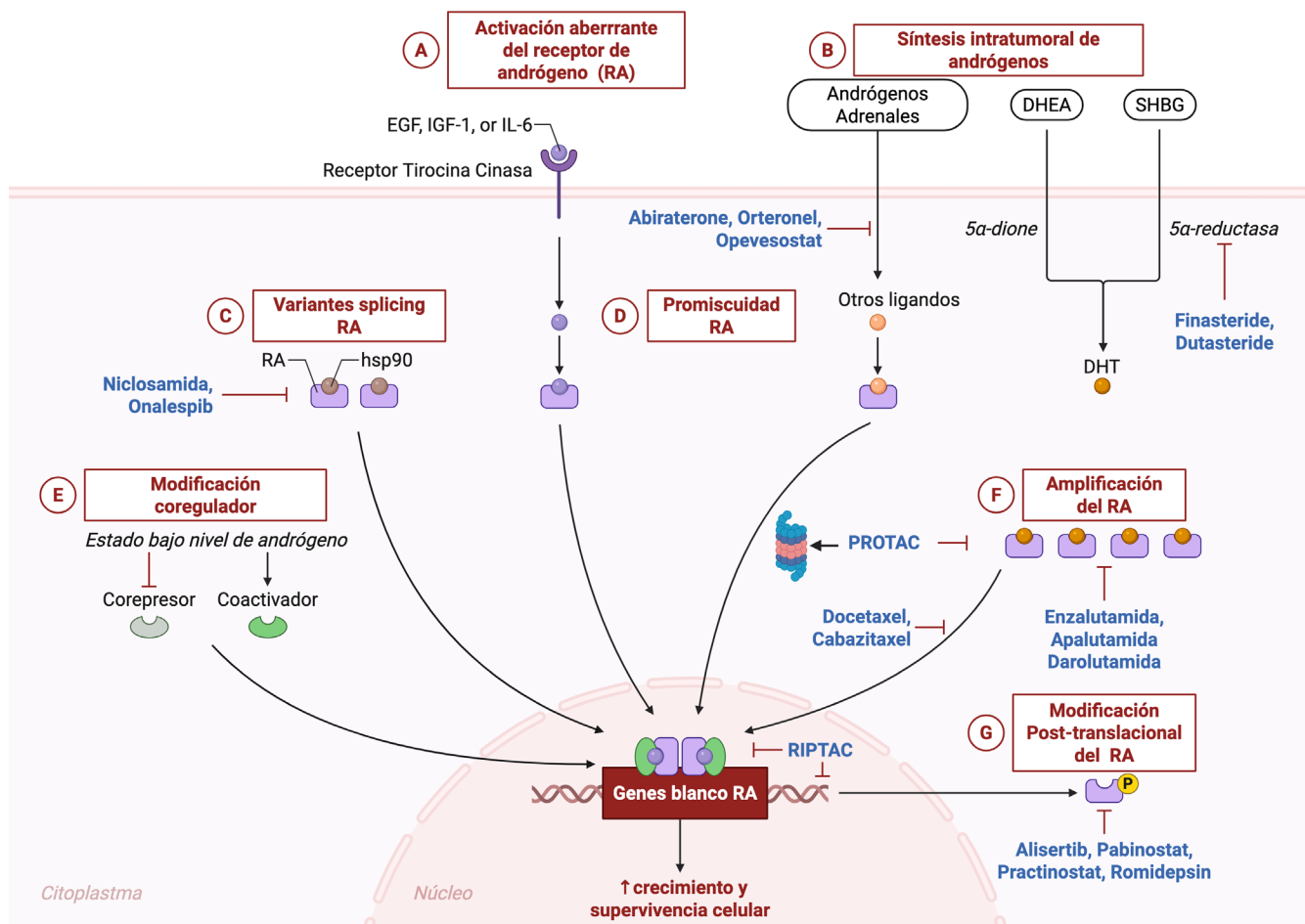
(p.ej., p300/CBP y SRC-1) genes que promueven la proliferación, supervivencia y crecimiento celular².

La terapia de privación androgénica (TDA) que ha sido desde hace décadas el pilar del tratamiento del cáncer de próstata bloquea la producción de testosterona y su consecuente conversión a DHT y unión al RA²². Durante el tratamiento prolongado con TDA se genera una fuerte presión de selección dentro de un ambiente bajo en andrógenos, lo cual favorece el crecimiento tumoral de clones tumorales que mantienen actividad del RA, lo que conduce finalmente, a la generación del cáncer de próstata resistente a castración (CPRC). En este escenario, la amplificación y sobreexpresión del gen del RA, le permite a la célula tumoral responder a mínimos niveles de andrógenos o a agonistas débiles, mientras que las mutaciones en el dominio de unión al ligando del RA como T877A o F876L, pueden convertir ciertos factores antiandrogénicos en agonistas parciales que promueven el crecimiento tumoral²³. Adicionalmente, vías de factores de crecimiento como IGF-1R y EGFR pueden activar el RA de una forma independiente de unión a su ligando y enzimas como la CYP17A1 y AKR1C3 pueden facilitar la síntesis intratumoral de andrógenos, permitiendo a la célula tumoral rutas alternativas de crecimiento en un ambiente bajo en andrógenos². El bloqueo intracelular del RA ha sido el objetivo de los inhibidores de la vía del receptor de andrógeno (ARPIs), como enzalutamida, apalutamida, abiraterona, etc. No obstante, alteraciones como las variantes por empalme del RA (p.ej., AR-V7) mantienen el RA constitutivamente activo, aún en ausencia de ligando, generando resistencia a estas terapias como la enzalutamida²⁴.

Figura 2.

Mecanismos de reactivación del RA, resistencia al tratamiento y nuevas terapias.

Se muestran diferentes vías por las cuales la señalización del RA puede reactivarse en el cáncer de próstata generando resistencia a los tratamientos, así como las distintas opciones de terapia establecidas tanto en la práctica clínica rutinaria como en investigación. (A) Activación aberrante del RA: factores de crecimiento como EGF, IGF-1 o IL-6 pueden activar el RA vía receptores de tirocina cinasa, permitiendo la activación del RA incluso en estados de baja concentración de andrógenos. (B) Incrementando vías de señalización de esteroides: los andrógenos adrenales y sus precursores (e.j., DHEA) son convertidos dentro de la célula tumoral a DHT a través de la acción de 5 α reductasa. Niveles elevados de SHBG y otros ligandos contribuyen a la activación del RA. (C) Variantes por splicing del RA: ciertas variantes (p.ej., ARV7) pierden el dominio de unión al ligando permitiendo la activación constitutiva del RA independiente de la unión a los andrógenos. (D) Promiscuidad del RA: unión del RA a otros ligandos. (E). Alteraciones en los co-reguladores del RA: disminución de la expresión de corepresores (p. ej., SRC 1, SRC2, ARA70) pueden aumentar la transcripción mediada por RA. (F) y (G) Amplificación y modificaciones postranscripcionales RA: amplificación génica del RA, modificaciones epigenéticas, disregulación por miRNA que llevan a la sobreexpresión del RA, generando amplificación de la señalización del RA y promoviendo el crecimiento tumoral.



Nota: ARA70= coactivador 70 del receptor de andrógeno; DHEA= Dehidroepiandrosterona; DHT= Dihidrotestosterona; EGF= Factor del crecimiento epidérmico; Hsp-90= Proteína 90 de choque térmico; IGF-1= factor 1 de crecimiento similar a la insulina; IL-6= interleucina 6; miRNA= microRNA; SHBG= globulina de unión a hormonas sexuales; SRC= coactivador del receptor de esteroides. Created in <https://BioRender.com>.

Nuevas aproximaciones terapéuticas de la vía del RA

El desarrollo de nuevas terapias para la inhibición del RA esta enfocado principalmente en el desarrollo inhibidores del DTN del RA, degradadores de proteínas conocidos como quimeras proteólisis-blanco (PROTAC) que degradan de manera completa tanto el RA como sus variantes de empalme, inhibidores de CYP11A1 y quimeras de orientación por proximidad inducida regulada (RIPTAC)²⁵⁻²⁷. De igual manera, la combinación de terapias contra el RA con inhibidores PI3K/AKT, moduladores epigenéticos o terapias inmunológicas está siendo explorada en el CPRC²⁸.

Los PROTAC tienen dos dominios conectados por un enlazador (linker) en donde un dominio se une a la proteína blanco como el RA y el otro dominio se une a la ubiquitin ligasa E3. La proximidad de los dos dominios resulta en una ubiquitinación y subsecuente degradación de la proteína blanco por el sistema de degradación de proteínas del proteosoma²⁹. Varios PROTAC se han venido desarrollando para CPM con resultados interesantes, como por ejemplo Bavdefalutamida, ARV-766 y BMS-986365³⁰⁻³². Estos fármacos han mostrado, en estudios fase I y II, disminución de los niveles de PSA y control de la enfermedad en pacientes con CPRC metastásico (CPRCm) que han progresado a múltiples tratamientos, asimismo en pacientes con o sin mutaciones del DUL del RA³⁰⁻³².

De una forma similar al mecanismo de acción de la abiraterona que disminuye la producción de andrógenos a través de la inhibición de CYP17A1, un nuevo fármaco que inhibe otra enzima la CYP11A1, la cual cataliza el primer paso limitante en la síntesis de andrógenos a nivel suprarrenal (el de colesterol a pregnenolone), ha sido evaluado en estudios fase I y II en pacientes con CPRCm con resultados prometedores³³. Actualmente se están llevando a

cabo estudios fase III OMAHA1 (NCT06136624) y OMAHA2a (NCT06136650) en pacientes con CPRC que han progresado a ARPI y quimioterapia y que a diferencia de los estudios fase I y II se realizan independiente de la presencia de mutaciones del DUL del RA.

La terapia con RIPTAC recluta una proteína blanco específica del tumor como el RA dentro de un complejo estable, junto con una proteína esencial para la supervivencia celular, suprimiendo la función de la proteína esencial³⁴. La terapia RIPTAC para el RA ha demostrado in vitro e in vivo actividad antitumoral y se prevee tener estudios fase I próximamente (NCT06800313).

Alteraciones en la vía de reparación del daño de ADN

La reparación del daño de ADN es un término que pretende agrupar una variedad de mecanismos que la célula utiliza para detectar y reparar los daños al ADN. Las PARP son proteínas que ayudan a reparar los daños de cadena sencilla del ADN. Cuando estas proteínas están alteradas o inhibidas, los daños de cadena sencilla del ADN pueden convertirse en daños de la doble cadena, para los cuales se requiere el sistema reparación por recombinación homóloga (HRR por sus siglas en inglés). Aproximadamente el 25-30% de los pacientes con CaPM tienen mutaciones de genes relacionados con HRR como BRCA1, BRCA2, ATM entre otros. De esta forma, los inhibidores PARP (iPARP) inducen letalidad sintética y han mostrado efectividad en pacientes con cáncer de próstata con mutaciones HRR.

Desde el 2020 se han aprobado distintos iPARP inicialmente como monoterapia en pacientes con CPRCm con mutaciones HRR como olaparib o rucaparib y, posteriormente, en algunas combinaciones con ARPI como olaparib + abiraterona, talazoparib + enzalutamida o niraparib + abiraterona³⁵.

Estudios preclínicos indicaban que el RA incrementa la expresión de genes de reparación del ADN, lo cual podría contrarrestarse con el uso de ARPI³⁶. Este proceso conocido como BRCAness químico sugiere que el uso de ARPI pudiera contrarrestar las vías de reparación del ADN independiente de la presencia de mutaciones de estas vías y, por tanto, ser más susceptible a los iPARP³⁷. Algunos estudios han demostrado beneficios en supervivencia libre de progresión e incluso en supervivencia global de las combinaciones de ARPI e iPARP^{38,39}. Actualmente se desarrollan estudios de éstas combinaciones en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm)^{40,41}.

Nuevas aproximaciones a la vía de reparación del daño de ADN

Los iPARP actualmente disponibles inhiben tanto la enzima PARP1 como PARP de forma no selectiva, sin embargo, diversos estudios señalan que la efectividad depende predominantemente de la inhibición de PARP1⁴². Saruparib (AZD5305) es el primer inhibidor PARP1 que ha mostrado efectividad clínica con reducción de efectos secundarios, particularmente las citopenias comparadas con los iPARP de primera generación y ha sido probado en combinación con ARPI con resultados interesantes en pacientes con CPRCm⁴³. Actualmente se desarrolla un estudio fase III con la combinación Saruparib +ARPI en pacientes con CPHSm⁴⁴.

Adicional a la inhibición PARP, se ha buscado inhibir otras enzimas importantes en la vía de reparación del daño del ADN como la quinasa 1 del punto de control relacionada con ataxia telangiectasia y Rad-3 (ATR)⁴⁵. Ceralasertinib un inhibidor de ATR en combinación con olaparib ha mostrado actividad en pacientes con o sin mutaciones en la vía de reparación del daño de

ADN⁴⁶. Adicionalmente datos preclínicos sugieren que la inhibición de ATR puede desestabilizar PD-L1, lo cual sugiere actividad de la combinación de inhibidores ATR y bloqueo PD-L1⁴⁷. La inhibición de ATR pudiera ser una alternativa en pacientes que desarrollan resistencia a los iPARP²⁷.

Vía PI3K/AKT/mTOR y pérdida de PTEN

PTEN defosforila el fofatidilinositol (3,4,5)-trisfosfato (PIP₃), generando una limitación en la activación de AKT. Cuando PTEN esta deficiente, la vía PI3K/AKT/mTOR se encuentra hiperactiva, lo cual facilita el crecimiento, el metabolismo y la supervivencia de la célula tumoral y, específicamente en el cáncer de próstata, la adaptación a entornos con niveles bajos de andrógenos, lo que permite una vía de crecimiento celular alterna³. La frecuencia de las mutaciones de PTEN es variable en la literatura, pero se reporta en aproximadamente 16-20% de los pacientes con CPM, mientras que mutaciones con ganancia de función en otros miembros de la vía como PI3K o AKT son menos frecuentes⁴⁸.

Se han desarrollado diversos inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR que ha mostrado efectividad clínica modesta, con limitaciones particularmente por su toxicidad originada por la selectividad del bloqueo de la vía en los tejidos sanos⁴⁸.

Dentro de los inhibidores de esta vía vale la pena mencionar al ipatasertib (un inhibidor AKT) que demostró incremento en la supervivencia libre de progresión radiográfica (PFSr) en pacientes con CPRCm y pérdida de PTEN (definida por inmunohistoquímica - IHQ) en combinación con abiraterona⁴⁹. Capivasertib, otro inhibidor AKT, está siendo probado en combinación con abiraterona en pacientes con CPHSm con pérdida de PTEN⁵⁰.

Proteínas de la superficie celular

El antígeno de membrana específico de próstata (PSMA) es una proteína transmembrana que se sobreexpresa en la mayoría de tumores de la próstata y se ha convertido en un blanco atractivo tanto para diagnóstico como para tratamiento⁵¹. El desarrollo de imágenes funcionales con PET/CT ha revolucionado el diagnóstico y la caracterización de la enfermedad con incremento de las capacidades diagnósticas en comparación con las imágenes convencionales⁵². Su evolución no solo ha mejorado el campo diagnóstico sino que ha permitido desarrollar terapias dirigidas, especialmente los radioligandos (un área conocida como teragnóstico). Lutecio 177 (¹⁷⁷Lu) PSMA-617 es un terapia de tipo radioligando que se une a las lesiones positivas para PSMA, generando radiaciones beta que las destruye⁵³. Diversos estudios han posicionado esta terapia como una alternativa en pacientes con CPRC, con impacto no solo en control de síntomas y respuesta bioquímica, sino en incremento de la supervivencia^{53,54}. Actualmente se está trasladando el uso de esta terapia a etapas más tempranas de la enfermedad⁵⁵. De otra parte, las terapias de tipo radioligando basadas en PSMA que emiten radiaciones alfa han venido incursionando con datos de efectividad y seguridad interesantes. Algunos estudios fase II y III se encuentran en desarrollo con actinio-225 (²²⁵Ac) PSMA con resultados prometedores⁵⁵.

Además de terapias basadas en radioligandos contra PSMA, otras terapias con emisión alfa y beta contra otros blancos como Kalikreína humana 2 (KLK2) se encuentran en desarrollo con resultados de efectividad promisorios, aunque con algunas limitaciones por toxicidad⁵⁵.

Otra estrategia que utiliza como blanco terapéutico a PSMA son los anticuerpos biespecíficos activadores de linfocitos T (T-cell engagers),

los cuales se unen simultáneamente a PSMA y a otras proteínas de superficie de los linfocitos T generando su activación y la liberación de citocinas⁵⁶. Se han desarrollado algunos anticuerpos biespecíficos que se unen a PSMA y CD3 como Pasositixumab, JNJ-081 y acapatamab con aceptable tolerancia y efectividad en estudios fase I⁵⁶.

Otras proteínas blanco, además de PSMA, contra las cuales se han desarrollado anticuerpos biespecíficos T-cell engagers son STEAP1, KLK2 y DLL3⁵⁶. Vale la pena mencionar a STEAP1 una metaloreductasa que tiene un papel preponderante en la proliferación de la célula tumoral y se expresa en cerca del 80% de los pacientes con CPRCm con expresión baja en el tejido sano⁵⁷. Xaluritamig (AMG 509) un anticuerpo biespecífico T-cell engager que une STEAP1 y CD3 ha mostrado efectividad clínica y adecuada tolerancia en estudios fase I y, actualmente, se encuentra en curso un estudio fase III en pacientes con CPRCm que han progresado a ARPI y quimioterapia (NCT06691984)²⁷.

DLL3 es una proteína que se sobreexpresa en tumores neuroendocrinos y es blanco de anticuerpos biespecíficos T-cell engagers como tarlatamab, tratamiento que ha mostrado alguna efectividad en estudios iniciales en pacientes con cáncer de próstata de tipo neuroendocrino⁵⁶.

Otra estrategia terapéutica que también aprovecha las proteínas de superficie tumoral para su acción son los anticuerpos unidos a droga (ADC), los cuales constan de un anticuerpo (que se une a una proteína de superficie), un medicamento citotóxico (carga) y un ligando (linker)²⁷. Varios ADC se han desarrollado para cáncer de próstata con algunas limitaciones en cuanto a efectividad. Tal vez algunos de los más relevantes sean ADC contra STEAP1 y B7-H3, con resultados en estudios fase I interesantes y con

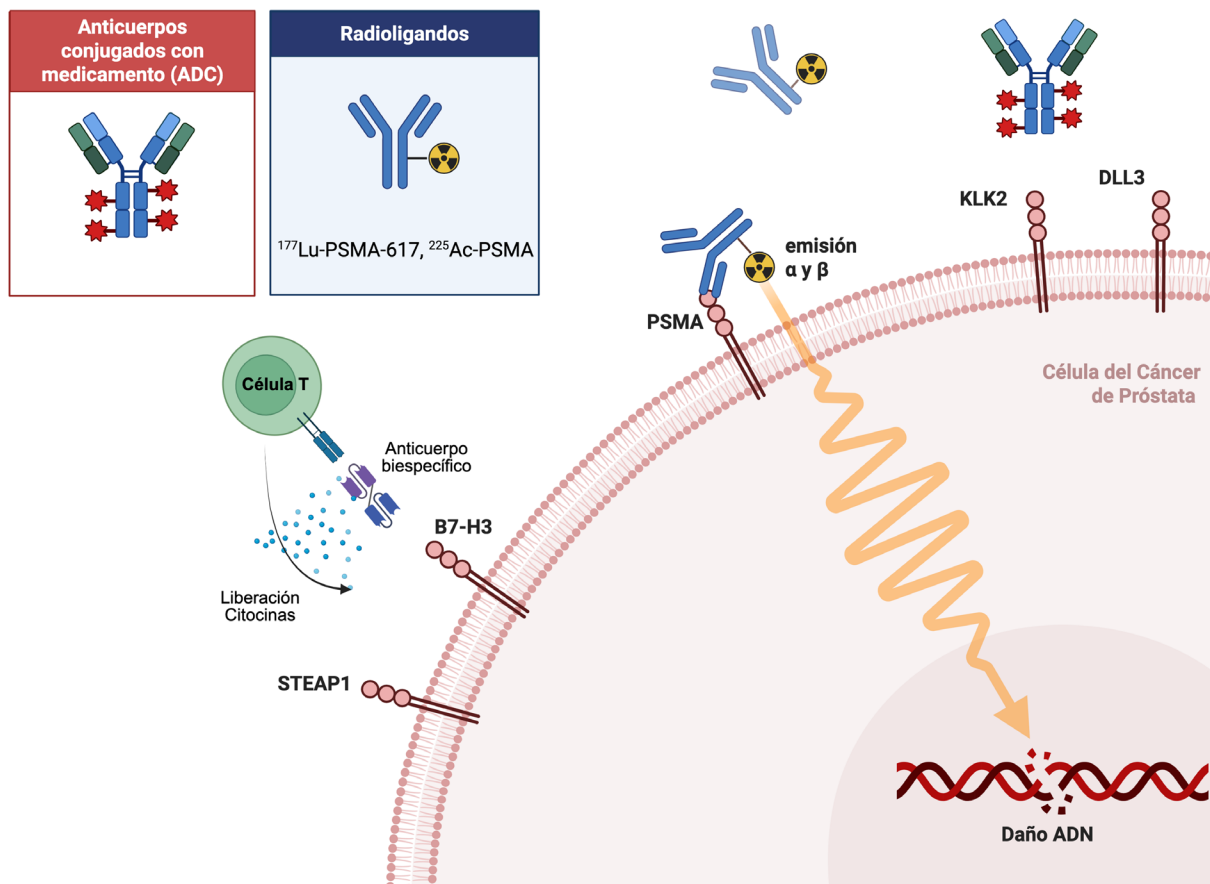
un buen perfil de seguridad²⁷. La figura 3 ilustra algunas proteínas de superficie celular que

pueden ser objetivo terapéutico y las nuevas opciones de tratamiento relacionadas.

Figura 3

Proteínas de superficie celular y opciones de terapia.

Se ilustran las distintas proteínas de superficie celular tumoral que pueden ser blanco terapéutico (PSMA, KLK2, DLL3, etc.) Las estrategias de tratamiento incluyen: terapia con radioligandos (p. ej., ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, ²²⁵Ac-PSMA) que pueden unirse a PSA y liberar partículas alfa o beta; anticuerpos conjugados con medicamentos (ADC) que se unen a las proteínas de superficie y entregan medicamentos citotóxicos que destruyen la célula tumoral; anticuerpos biespecíficos, que simultáneamente unen las proteínas de superficie celular tumoral y CD3 del linfocito T, facilitando la destrucción tumoral.



Nota: PSMA= antígeno específico de membrana prostática.

Created in <https://BioRender.com>

Diagnóstico y clasificación molecular

Los esfuerzos para la estratificación o caracterización molecular en cáncer de próstata han evolucionado desde técnicas menos complejas como la inmunohistoquímica para establecer alteraciones específicas en vía PTEN/PI3K/AKT, pasando por PCR (RT-PCR o ddPCR) para evaluar variantes de RA como AR-V7 o proteínas de fusión como TMPRSS2-ERG, hasta las técnicas más usadas en la actualidad de secuenciación de siguiente generación (NGS), que permiten la evaluación simultánea de muchas de estas alteraciones y constituyen hoy día el estándar para el diagnóstico molecular^{2,58}. En búsqueda de estrategias más costoefectivas, se han desarrollado paneles específicos o acotados de NGS, como por ejemplo aquellos dirigidos a evaluar genes relacionados con reparación del ADN que permitan identificar pacientes candidatos a iPARP. Estos sin embargo, tienen la limitación de no evaluar otras alteraciones genómicas que influyen en la respuesta a estos tratamientos o incluso de subdiagnosticar algunas mutaciones de genes de reparación del ADN². Aunque la realización de paneles de NGS más amplios que incluyan el exoma (WES) o el genoma completo (WGS) supone una evaluación más completa e integral de la biología molecular, implican retos importantes aún no superados como son los costos, el acceso, los tiempos de respuesta y la capacidad para la interpretación de sus resultados⁵⁸.

En la actualidad, estrategias que utilizan inteligencia artificial podrían superar algunas de las limitaciones analíticas de los WES/WGS y hacerlas más rápidas y fáciles de interpretar⁵⁸. Técnicas complementarias como la secuenciación de RNA (RNA seq) pueden ayudar a identificar y caracterizar de mejor manera las variantes por splicing con AR-V7, mientras que otras, como la transcriptómica o proteómica pueden ayudar a identificar y caracterizar mecanismos regulatorios que expliquen la resistencia a tra-

tamientos⁵⁸. No obstante, la interpretación de los datos de transcriptómica o proteómica son dependientes del contexto y requieren validaciones funcionales, con variabilidad en la adquisición del tejido y calidad del RNA lo que dificulta la comparación entre los distintos estudios².

La secuenciación de célula única captura la diversidad subclonal, con una resolución sin precedentes y ofreciendo una oportunidad enorme para el diagnóstico temprano y la caracterización de la resistencia tumoral, que aparece durante el evolutivo del tratamiento del cáncer de próstata⁵⁸.

La biopsia líquida ha emergido como una técnica mínimamente invasiva que captura la información molecular del cáncer de próstata en tiempo real⁵⁹. Las tecnologías para su evaluación han evolucionado desde la captura de células tumorales circulantes CTC, con limitaciones importantes de sensibilidad y acceso, hasta técnicas de ADN tumoral circulante (ctDNA) ampliamente usadas en los estudios para identificación de mutaciones de pacientes candidatos a iPARP y que hacen parte hoy día de la práctica clínica rutinaria⁵⁹. A futuro, la evaluación de exosomas y vesículas extracelulares mediante, por ejemplo, RNA Seq o espectrofotometría de masa avanzada, permitirá caracterizar e identificar de forma temprana firmas de resistencia a tratamiento y potenciales biomarcadores de interacciones inmunológicas o estromales que expliquen el compartimiento biológico del cáncer de próstata⁵⁹.

Conclusiones

La caracterización molecular del cáncer de próstata ha permitido identificar subgrupos de pacientes definidos por alteraciones en genes

de reparación del ADN y pérdida de genes supresores tumorales, asociados con mayor agresividad tumoral, resistencia terapéutica y peor pronóstico. Estas alteraciones, junto con la implementación de clasificadores genómicos como Oncotype DX y Decipher, refinan la estratificación del riesgo más allá de las variables clínicopatológicas tradicionales y apoyan decisiones sobre intensificación o desescalamiento del tratamiento en enfermedad localizada.

En enfermedad avanzada, las terapias dirigidas al receptor androgénico, a mecanismos de reparación del ADN (por ejemplo, inhibidores de PARP) y a dianas de superficie como PSMA están transformando el manejo del cáncer de próstata y ejemplifican el potencial de la medicina de precisión basada en biomarcadores. Sin embargo, persisten desafíos relacionados con el acceso a pruebas genómicas, la estandarización de paneles de NGS, la interpretación de variantes y la integración costo-efectiva de estas tecnologías en la práctica clínica rutinaria, especialmente en entornos de recursos limitados.

La incorporación sistemática del perfil genómico y transcriptómico en los algoritmos diagnósticos y terapéuticos será esencial para consolidar un modelo de atención verdaderamente personalizado, que permita seleccionar mejor a los candidatos para vigilancia activa, tratamientos locales intensificados y terapias sistémicas dirigidas. Futuras líneas de investigación deberán centrarse en validar biomarcadores emergentes, optimizar el uso de biopsia líquida y tecnologías ómicas avanzadas, y evaluar su impacto en desenlaces clínicos, calidad de vida y equidad en salud.

Referencias

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1) Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; [Internet] 2024 Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Kwon W-A, Joung YJ. Precision Targeting in Metastatic Prostate Cancer: Molecular Insights to Therapeutic Frontiers. *Biomolecules* [Internet] 2025;15(5):625. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom15050625>
3. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet] 2016;375(5):443–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144>
4. Lotan TL, Wei W, Morais CL, et al. PTEN Loss as Determined by Clinical-grade Immunohistochemistry Assay Is Associated with Worse Recurrence-free Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol Focus* [Internet] 2016;2(2):180–88. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2015.07.005>
5. Berchuck JE, Zhang Z, Silver R, et al. Impact of Pathogenic Germline DNA Damage Repair alterations on Response to Intense Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy in High-risk Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet] 2021;80(3):295–303. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.03.031>

6. National Comprehensive Cancer N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer. Version 1.2025. 2025
7. Prendeville S, Kaur H, Ansari S, et al. Somatic Tumor Testing in Prostate Cancer: Experience of a Tertiary Care Center Including Pathologist-Driven Reflex Testing of Localized Tumors at Diagnosis. *Mod Pathol* [Internet] 2024;37(6):100489. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100489>
8. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet] 2020;31(9):1119–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
9. Cornford P, Tilki D, Van Den Bergh RC, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines on Prostate Cancer. 2025. [Internet] Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
10. Tuffaha H, Edmunds K, Fairbairn D, et al. Guidelines for genetic testing in prostate cancer: a scoping review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet] 2024;27(4):594–603. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41391-023-00676-0>
11. Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics* [Internet] 2013;14:690. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-690>
12. Van den Broeck T, Moris L, Gevaert T, et al. Validation of the Decipher Test for Predicting Distant Metastatic Recurrence in Men with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer 10 Years After Surgery. *Eur Urol Oncol* [Internet] 2019;2(5):589–96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.12.007>
13. Tabriz AA, Boyer MJ, Gordon AM, et al. Impact of Genomic Classifiers on Risk Stratification and Treatment Intensity in Patients With Localized Prostate Cancer : A Systematic Review. *Ann Intern Med* [Internet] 2025;178(2):218–28. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/ANNALS-24-00700>
14. Abdollah F, Dalela D, Sood A, et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. *Eur Urol* [Internet] 2018;74(3):253–56. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.04.017>
15. Pedrani M, Salfi G, Merler S, et al. Prognostic and Predictive Role of SPOP Mutations in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* [Internet] 2024;7(6):1199–215. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.04.011>
16. Boysen G, Barbieri CE, Prandi D, et al. SPOP mutation leads to genomic instability in prostate cancer. *Elife* [Internet] 2015;4. Disponible en: <https://doi.org/10.7554/eLife.09207>
17. Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol* [Internet] 2014;66(3):489–99. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.003>
18. Habaka M, Daly GR, Shinyanbola D, et al. PARP Inhibitors in the Neoadjuvant Setting; A Comprehensive Overview of the Rationale

- for their Use, Past and Ongoing Clinical Trials. *Curr Oncol Rep* [Internet] 2025;27(5):533–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11912-025-01669-z>
19. Cheng HH, Callis S, Lin DW, et al. SWOG S2210: A phase II study of neoadjuvant carboplatin for localized, high-risk prostate cancer with germline BRCA1/2 mutations. *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 2024;42(4_suppl):TPS354–TPS54. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.TPS354
20. Krafft U, Hadaschik BA, Luckeath K, et al. A New Chapter in Neoadjuvant Therapy for High-risk Prostate Cancer? *Eur Urol* [Internet] 2024;85(3):227–28. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.09.022>
21. Atiq MO, Pastor DM, Karzai F, et al. First-line pembrolizumab plus androgen deprivation therapy for locally advanced microsatellite instability-high prostate cancer in a patient with Muir-Torre syndrome: A case report. *Front Oncol* [Internet] 2023;13:1126476. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1126476>
22. Trujillo B, Wu A, Wetterskog D, et al. Blood-based liquid biopsies for prostate cancer: clinical opportunities and challenges. *British Journal of Cancer* [Internet] 2022;127(8):1394–402. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01881-9>
23. Fujita K, Nonomura N. Role of Androgen Receptor in Prostate Cancer: A Review. *World J Mens Health* [Internet] 2019;37(3):288–95. Disponible en: Han D, Labaf M, Zhao Y, et al. Androgen receptor splice variants drive castration-resistant prostate cancer metastasis by activating distinct transcriptional programs. *The Journal of Clinical Investiga-*
- tion* [Internet] 2024;134(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI168649>
24. Moigne RL, Mawji NR, Banuelos CA, et al. Abstract 1292: A new generation of N-terminal domain androgen receptor inhibitors, with improved pharmaceutical properties, in castration-resistant prostate cancer models. *Cancer research* [Internet] 2019;79(13_Supplement):1292–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Am2019-1292>
25. Hung C-L, Liu H-H, Fu C-W, et al. Targeting androgen receptor and the variants by an orally bioavailable Proteolysis Targeting Chimeras compound in castration resistant prostate cancer. *EBioMedicine* [Internet] 2023;90. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104500>
26. Grewal K, Dorff BT, Mukhida SS, et al. Advances in Targeted Therapy for Metastatic Prostate Cancer. *Current Treatment Options in Oncology* [Internet] 2025;26(6):465–75. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11864-025-01323-7>
27. Wu F, Zhang H, Hao M. Interactions between key genes and pathways in prostate cancer progression and therapy resistance. *Frontiers in Oncology* [Internet] 2025;Volume 15 - 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1467540>
28. Chirnomas D, Hornberger KR, Crews CM. Protein degraders enter the clinic — a new approach to cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* [Internet] 2023;20(4):265–78. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00736-3>
29. Gao X, III HAB, Vuky J, et al. Phase 1/2 study of ARV-110, an androgen receptor (AR) PROTAC

- degrader, in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 2022;40(6_suppl):17–17. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.017
30. Petrylak DP, McKean M, Lang JM, et al. ARV-766, a proteolysis targeting chimera (PROTAC) androgen receptor (AR) degrader, in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Initial results of a phase 1/2 study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 2024;42(16_suppl):5011–11. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5011
 31. Rathkopf DE, Patel MR, Choudhury AD, et al. Safety and clinical activity of BMS-986365 (CC-94676), a dual androgen receptor ligand-directed degrader and antagonist, in heavily pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Annals of Oncology* [Internet] 2025;36(1):76–88. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.09.005>
 32. Fizazi K, Bernard-Tessier A, Roubaud G, et al. Targeted Inhibition of CYP11A1 in Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid* [Internet] 2024;3(1):EVIDoa2300171. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300171>
 33. Raina K, Eastman KJ, Yu X, et al. An oral androgen receptor RIPTAC for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 2023;41(6_suppl):184–84. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.184
 34. Boursillon MT, Valdez P, Castro E. Development of PARP inhibitors in advanced prostate cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* [Internet] 2024;16. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/17588359231221337>
 35. Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, et al. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer Discov* [Internet] 2013;3(11):1245–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-13-0172>
 36. Pilié PG, Gay CM, Byers LA, et al. PARP Inhibitors: Extending Benefit Beyond BRCA-Mutant Cancers. *Clin Cancer Res* [Internet] 2019;25(13):3759–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-18-0968>
 37. Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet] 2023;24(10):1094–108. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00382-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00382-0)
 38. Agarwal N, Azad A, Carles J, et al. Final overall survival (OS) with talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) as first-line treatment in unselected patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 2025;43(5_suppl):LBA18–LBA18. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.LBA18
 39. Agarwal N, Saad F, Azad A, et al. TALAPRO-3: A phase 3, double-blind, randomized study of enzalutamide (ENZA) plus talazoparib (TALA) versus placebo plus ENZA in patients with DDR gene-mutated, metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 2022;40(16_suppl):TPS5096–TPS96. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS5096

40. Rathkopf DE, Chi KN, Olmos D, et al. AMPLITUDE: A study of niraparib in combination with abiraterone acetate plus prednisone (AAP) versus AAP for the treatment of patients with deleterious germline or somatic homologous recombination repair (HRR) gene-altered metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 2021;39(6_suppl):TPS176–TPS76. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.TPS176
41. Herencia-Ropero A, Llop-Guevara A, Staniszevska AD, et al. The PARP1 selective inhibitor saruparib (AZD5305) elicits potent and durable antitumor activity in patient-derived BRCA1/2-associated cancer models. *Genome Med* [Internet] 2024;16(1):107. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01370-z>
42. Yap TA, Im S-A, Schram AM, et al. Abstract CT007: PETRA: First in class, first in human trial of the next generation PARP1-selective inhibitor AZD5305 in patients (pts) with BRCA1/2, PALB2 or RAD51C/D mutations. *Cancer research* [Internet] 2022;82(12_Supplement):CT007–CT07. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Am2022-ct007>
43. Chi KN, Agarwal N, Armstrong AJ, et al. Phase III, double-blind, placebo-controlled, 2-cohort, randomized study of saruparib (AZD5305) in combination with new hormonal agents in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer with and without homologous recombination repair mutation (EvoPAR-Prostate01). *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 2024;42(16_suppl):TPS5123–TPS23. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.TPS5123
44. Mei L, Zhang J, He K, et al. Ataxia telangiectasia and Rad3-related inhibitors and cancer therapy: where we stand. *J Hematol Oncol* [Internet] 2019;12(1):43. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0733-6>
45. Reichert ZR, Devitt ME, Alumkal JJ, et al. Targeting resistant prostate cancer, with or without DNA repair defects, using the combination of ceralasertib (ATR inhibitor) and olaparib (the TRAP trial). *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 2022;40(6_suppl):88–88. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.088
46. Tang Z, Pilié PG, Geng C, et al. ATR Inhibition Induces CDK1-SPOP Signaling and Enhances Anti-PD-L1 Cytotoxicity in Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet] 2021;27(17):4898–909. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-21-1010>
47. Choudhury AD. PTEN-PI3K pathway alterations in advanced prostate cancer and clinical implications. *Prostate* [Internet] 2022;82 Suppl 1:S60–S72. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pros.24372>
48. Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* [Internet] 2021;398(10295):131–42. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00580-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00580-8)
49. Shore N, Mellado B, Shah S, et al. A Phase I Study of Capivasertib in Combination With Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* [Internet] 2023;21(2):278–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2022.11.017>

50. Bakht MK, Yamada Y, Ku SY, et al. Landscape of prostate-specific membrane antigen heterogeneity and regulation in AR-positive and AR-negative metastatic prostate cancer. *Nat Cancer* [Internet] 2023;4(5):699–715. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00539-6>
51. Sood A, Kishan UA, Evans PC, et al. The Impact of Positron Emission Tomography Imaging and Tumor Molecular Profiling on Risk Stratification, Treatment Choice, and Oncological Outcomes of Patients with Primary or Relapsed Prostate Cancer: An International Collaborative Review of the Existing. *European Urology Oncology* [Internet] 2024;7(1):27–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.06.002>
52. Sartor O, Bono DJ, Chi NK, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet] 2021;385(12):1091–103. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>
53. Morris JM, Castellano D, Herrmann K, et al. 177Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet* [Internet] 2024;404(10459):1227–39. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01653-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01653-2)
54. Ayzman A, Pachynski KR, Reimers AM. PSMA-based Therapies and Novel Therapies in Advanced Prostate Cancer: The Now and the Future. *Current Treatment Options in Oncology* [Internet] 2025;26(5):375–84. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11864-025-01317-5>
55. Zarrabi KK, Narayan V, Mille PJ, et al. Bispecific PSMA antibodies and CAR-T in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Therapeutic Advances in Urology* [Internet] 2023;15. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/17562872231182219>
56. Bhatia V, Kamat NV, Pariva TE, et al. Targeting advanced prostate cancer with STEAP1 chimeric antigen receptor T cell and tumor-localized IL-12 immunotherapy. *Nat Commun* [Internet] 2023;14(1):2041. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37874-2>
57. Mizuno K, Beltran H. Future directions for precision oncology in prostate cancer. *Prostate* [Internet] 2022;82 Suppl 1(Suppl 1):S86–s96. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pros.24354>
58. Urabe F, Sumiyoshi T, Tashiro K, et al. Prostate cancer and liquid biopsies: Clinical applications and challenges. *Int J Urol* [Internet] 2024;31(6):617–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/iju.15441>