

DISCURSO DE INGRESO

Medicina personalizada de precisión en el cáncer de próstata. ¿Ha llegado ya el momento? Elementos esenciales para su implantación en la práctica clínica*

**Personalized precision medicine in prostate cancer
Has the time come for it to be implemented in clinical practice?**

Joaquín Carballido Rodríguez

Académico Correspondiente de la Sección de Medicina de la Real Academia de Doctores de España
carballidojoaquin@gmail.com

RESUMEN

El cáncer de próstata (CaP) en el contexto de toda la patología oncológica está subestimado, su relevancia socio sanitaria es ya determinante y lo será más en el futuro y actualmente acudimos a un momento en el que se están incorporando cambios sustanciales tanto en su diagnóstico como en el tratamiento.

Uno de estos precisamente, en el contexto de otras muchas enfermedades y en concreto de toda la patología tumoral, es el de la incorporación de la denominada Medicina Personalizada de Precisión (MPP) que es reciente y cuya integración al CaP además de inédita es una "verdadera incógnita". Por eso es pertinente, plantear si ha llegado el momento para hacerlo y analizar cuáles serían los elementos esenciales para que esto ocurriese en un claro ejercicio de traslación a la práctica clínica.

El desarrollo de la MPP es desigual y urge integrarla preguntándonos cuáles son las evidencias disponibles y para que hacerlo. La información epidemiológica, el amplio espectro de categorías clínicas y fases evolutivas de la enfermedad y su diferente traducción en términos de esperanza de vida y nivel de bienestar para los pacientes refuerzan todavía más su relevancia.

La traslación clínica actual al diagnóstico y tratamiento del CaP en base a los avances tecnológicos y de sus características genético-moleculares y aplicados a los objetivos de la MPP permite afirmar que su incorporación ya ha llegado, será lenta y exige avanzar equilibradamente en múltiples ámbitos.

PALABRAS CLAVE: Medicina personalizada de precisión, cáncer de próstata, traslación clínica a la práctica clínica.

ABSTRACT

Prostate cancer (CaP) in the context of all oncological pathologies is underestimated, its socio-health relevance is already determining and will be more so in the future. We are currently at a time when substantial changes are being incorporated both in its diagnosis as in the treatment.

One of these precisely, in the context of many other diseases and specifically of all tumor pathologies, is the incorporation of the so-called Personalized Precision Medicine (PPM), which is recent and whose integration into PCa, in addition to being unprecedented, is a "real unknown." For this reason, it is pertinent to consider whether the time has come to do so and to analyze what would be the essential elements for this to occur in a clear translation exercise into clinical practice.

* Discurso pronunciado por el Dr. D. Vicente Bermejo Fernández en su Toma de Posesión como Académico Correspondiente de la Real Academia de Doctores de España el día 01-12-2022.

The development of the PPM is uneven and it is urgent to integrate it, asking ourselves what the available evidence is and why to do it. The epidemiological information, the wide spectrum of clinical categories and evolutionary phases of the disease and its different translation in terms of life expectancy and level of well-being for patients further reinforce its relevance.

The current clinical translation to the diagnosis and treatment of CaP based on technological advances and its genetic-molecular characteristics and applied to the objectives of the PPM allows us to affirm that its incorporation has already arrived, will be slow and requires balanced progress in multiple fields.

KEYWORDS: Personalized precision medicine, prostate cancer, translation to clinical practice.

Respecto al tema al que me voy a referir, a saber, “Medicina personalizada de precisión (MPP) en el cáncer de próstata (CaP) ¿Ha llegado ya el momento?” Elementos esenciales para su implantación en la práctica clínica”, créanme que consciente del carácter multidisciplinar de la Real Academia de Doctores de España pretendo, siendo un tema tan incipiente y complejo, presentárselo poniendo al paciente como protagonista del problema y, por tanto, no exento de una cierta dimensión humanista consciente de mis limitaciones en ese campo.

Comenzaré por transmitirles que el objeto de mi modesto discurso el cáncer de próstata (CaP) en toda su extensión y en el contexto de toda la patología oncológica, esta subestimado que además su relevancia socio sanitaria es ya determinante y lo será más en el futuro y que acudimos a un momento en el que se están incorporando cambios sustanciales tanto en su diagnóstico como en el tratamiento.

Uno de ellos precisamente en el contexto de otras muchas enfermedades y en concreto de toda la patología tumoral, es el de la incorporación de la denominada Medicina Personalizada de Precisión (MPP), en sí misma, de difícil conceptualización y cuya integración al CaP además de inédita es una “verdadera incógnita”; por esa circunstancia, plantear si ha llegado el momento para hacerlo y, sea así o no, analizar cuáles serían los elementos esenciales para que esto ocurriese, es muy pertinente.

Espero haber despertado su interés y me permito comenzar estableciendo el marco conceptual del tema que vamos a compartir.

1.- MARCO CONCEPTUAL ACTUAL DEL CaP

El cáncer de próstata (CaP), como dije, esta subestimado a pesar de su indiscutible relevancia en el ámbito sociosanitario. En el año 2021 el número de casos nuevos diagnosticados ya fue de 35.764, el más frecuente en varones y con una tasa de incidencia creciente ajustada por edad a la nueva población europea estándar proyectada para dicho año, de 165 casos por 100.000 habitantes (1). (Fig. 1)

La integración de la Medicina Personalizada de Precisión (MPP) al CaP es reciente, en gran medida nueva en contraste con otras patologías oncológicas y sobre la que en demasiadas ocasiones la información recabada reviste más el formato de “declaración de intenciones” meramente divulgativo u oportunista y en pocas con el carácter riguroso y dinámico deseado.

En relación con su diagnóstico y descripción de las opciones de tratamiento disponibles al CaP se le reconoce como una patología oncológica compleja con, en la mayoría de los casos larga evolución y en la que la rápida incorporación de los avances terapéuticos y genético-

moleculares más incipientes en los últimos años, en contraste con los datos históricos, todavía generan razonables interrogantes.

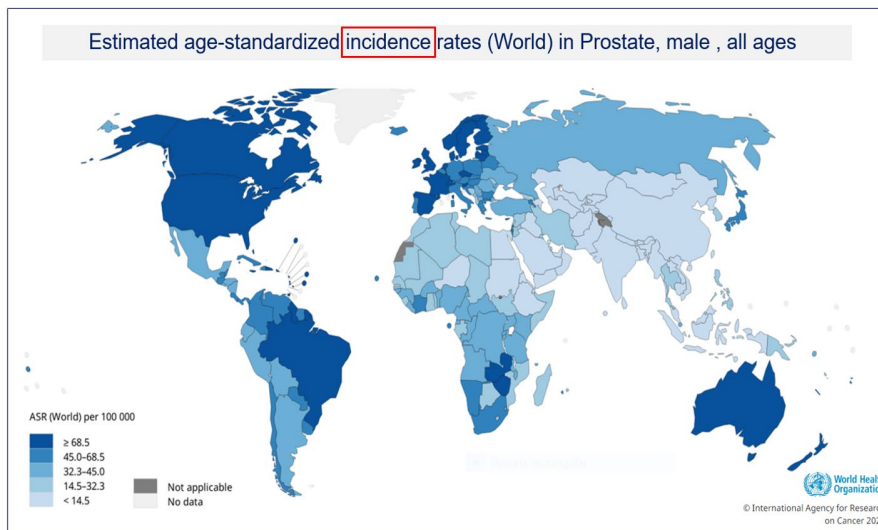


Figura 1: Epidemiología: Cifras de incidencia mundial

No obstante, lo cierto es que es que en el periodo Diciembre 2012 – Octubre 2021, las diversas Agencias de Evaluación de Medicamentos de nuestro entorno, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMSP) añadieron al arsenal terapéutico previo cuatro nuevas moléculas, aprobadas para el tratamiento del CaP avanzado, bien recidivado o recurrente, bien hormonosensible o resistente a la castración y capacitadas tanto para disminuir la fuente de andrógenos extragonadales como para modular la actividad funcional del receptor androgénico (RA) interfiriendo con sus vías de señalización que se mantienen activadas durante todo el curso evolutivo de la enfermedad (2, 3). Una realidad a la que en un futuro inmediato se añadirán otros nuevos agentes ya en desarrollo y en fase de activa investigación clínica como son los agentes inhibidores de las proteínas poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) y de la teragnosis; todo ello, añadido a la clásica terapia de deprivación androgénica (TDA) y asumiendo los avances tecnológicos recientes ya incorporados, en el tratamiento mayoritario de las formas localizadas del CaP, con las técnicas quirúrgicas de vanguardia (prostatectomía radical laparoscópica asistida o no por robótica), los tratamientos basados en la radioterapia (radioterapia corporal estereotáctica con diferentes fraccionamientos, braquiterapia de alta o baja tasa en monoterapia o asociada) y la incorporación de terapias focales ablativas con diferentes fuentes de energía (electroporación irreversible, ultrasonidos de alta frecuencia, crioterapia u otras opciones emergentes)

La consecuencia de todo lo dicho es que acudimos a un momento histórico en la evolución y tratamiento de los pacientes con CaP en el que los resultados clínicos ya reflejan un incremento

global de su supervivencia y de la calidad de vida sin, por ello, dejar de reclamar mayor número de evidencias científicas sólidas tanto por la ausencia de datos comparativos entre las nuevas opciones de tratamientos de combinación como por la razonable dificultad de integrar a la práctica clínica los crecientes hallazgos de la investigación básica genético-molecular.

Por otro lado, nada de lo dicho tendría más relevancia que la simple, deseada y perseguida evolución de cualquier patología tumoral si no fuese por la trascendente dimensión epidemiológica del CaP derivada de las estimaciones de su incidencia y prevalencia para los próximos años y que contribuyen a incrementar su interés científico y su repercusión sociosanitaria.

Así, en términos de frecuencia en el año 2020 y en el ámbito mundial, los tumores más diagnosticados en el varón fueron, por orden, los de localización en pulmón, colon-recto, próstata (1.414.259 casos) y estómago, todos ellos con más de un millón de casos diagnosticados y en términos no de incidencia sino de la prevalencia a cinco años en España se sitúa como el de mayor número, en concreto, 122.025 casos lo cual supone más del doble de la segunda de las localizaciones de la patología tumoral, el colon con 55.988 casos (1, 4). (Fig. 2)

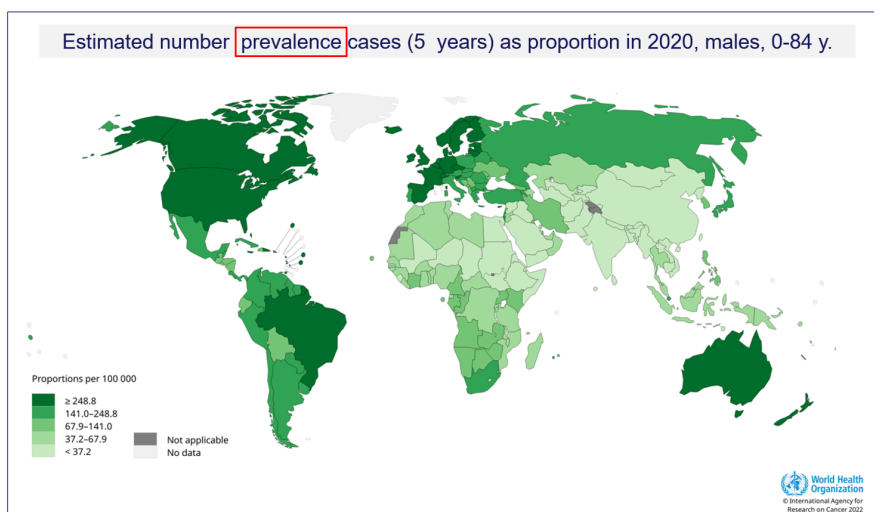


Figura 2: Epidemiología: Cifras estimadas de prevalencia 5 años de incidencia mundial

Los resultados terapéuticos alcanzados hasta la actualidad, en términos tanto de retraso de la progresión de la enfermedad como de supervivencia de los pacientes, son otra insustituible fuente de interés ya que los tipos de cáncer con mayor mortalidad en España son el de pulmón, el colorrectal, el de páncreas, el de mama y el de próstata con 5.798 casos que suponen el 5'1% del total, datos que resultan similares a los de países de nuestro entorno europeo. Las tasas de supervivencia observada a 5 años para el periodo 2008-2013, los últimos disponibles, se establece en 78.9% de los casos. En todo este escenario es significativo comprobar la modificación temporal decreciente de la mortalidad, solo el

páncreas es creciente, dato que nos ayuda finalmente a posicionar la realidad actual del CaP y a valorar positivamente esa tendencia. (1, 4)

2.- EL ÁMBITO DE DESARROLLO DE LA MPP EN ESPAÑA Y BIOLOGÍA TUMORAL DEL CaP

Asumida la repercusión epidemiológica y la carga sociosanitaria del CaP es imperativo asumir que en el momento actual uno de los principales objetivos del tratamiento del cáncer es la integración de la MPP cuya terminología y conceptualización admite razonables matices si bien las referencias robustas, en mi opinión deberían ser, las que emanan de ámbitos institucionales, universitarios y académicos. En ese sentido, me permito seleccionar tres que admiten poca discusión que ayudan a entender los elementos que contribuyen a identificar algunas de las dificultades reales que presiden este tema.

Una referencia muy válida procede del National Institute of Health de USA (NIH), por su reconocida intencionalidad para aproximarla a la población general y que la identifica como un tipo de Medicina para la que se usa la información de los genes o de las proteínas de una persona con el fin de prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad. En la medicina personalizada de precisión para el cáncer, se utiliza información específica del tumor de una persona con el fin de facilitar el diagnóstico, planificar el tratamiento, determinar si el tumor es eficaz o dar un pronóstico. Ejemplos de Medicina personalizada de precisión son el uso de “terapias dirigidas para el tratamiento de tipos específicos de células cancerosas, como las células de cáncer de mama positivas para HER2, o el uso de pruebas de marcadores tumorales para facilitar el diagnóstico del cáncer”, también se llama medicina personalizada (5).

Otra referencia más cercana procede del Instituto de Salud Carlos III como Organismo Autónomo público español que aglutina gran parte de la investigación y cuya misión es contribuir a mejorar la salud de toda la ciudadanía por medio de la ciencia y la generación de conocimiento que facilita mejorar la asistencia sanitaria y solucionar problemas de salud de la población. Para el ISCIII la MP se entiende como un proceso clínico que incorpora datos genómicos de las personas y los combina con datos clínicos, radiológicos, de exposición ambiental, hábitos de vida, determinantes socioeconómicos, y otros datos relevantes para la salud, con el objetivo de disponer de información más precisa e integrada para la toma de decisiones sobre la salud individual y la salud pública. Este proceso implica la necesidad de desarrollar nuevos biomarcadores, herramientas diagnósticas y predictivas, y soluciones tecnológicas basadas en la Ciencia de Datos (6).

Por último, en la misma línea de razonamiento, destaca la que corresponde al Council de la Unión Europea (UE) por su amplitud y que permite incorporar aspectos específicos en relación con el objetivo perseguido y que la define a través del Horizon 2020 Advisory

Group, tras admitir la dificultad para encontrar una definición universalmente aceptada, como “un modelo clínico que usa las características fenotípicas y genotípicas de las personas para aplicar una estrategia terapéutica adecuada para la persona adecuada y en el momento adecuado y/o para determinar la predisposición para la enfermedad y/o para desarrollar a tiempo una prevención dirigida” (7).

Con ayuda de las tres definiciones mencionadas es posible identificar interrogantes relevantes si de lo que se trata, como ahora, es de identificar elementos esenciales para la implementación de la MPP en la práctica clínica. Estos serían, i) que no todos los tumores expresan alteraciones genómicas y moleculares tratables lo que limita alcanzar una aplicabilidad o traslación a la práctica clínica generalizada o democratizada, ii) que la accesibilidad y nivel de desarrollo es asimétrico en términos tanto geográficos como de acceso a determinadas tecnologías, por ejemplo, el caso de la implantación de las modernas “técnicas de secuenciación de nueva generación” (NGS), una tecnología para la determinación de biomarcadores que en la práctica asistencial no está disponible en gran parte de los centros sanitarios, más aún, en la mayoría de los centros con NGS disponibles, se realizan pocos estudios de NGS anuales, siendo el cáncer de pulmón el tumor sólido en el que se realizan con más frecuencia y además se reconoce, hoy por hoy, que su implantación rutinaria en los Servicios de Anatomía Patológica es limitada, en concreto, en el 38% de ellos, iii) que el ámbito de aplicación está sin definir claramente tanto en el entorno del proceso clínico del que se trate como en el de las especialidades en las que se implantaría (¿diagnóstico, tratamiento, prevención? ¿oncología, dietética, psiquiatría, reumatología.?) por citar algunas, iv) que el beneficio terapéutico, de momento, se limita a pocos pacientes y finalmente que v) el marco regulatorio para incorporarlo a la práctica clínica es muy exigente en términos de desarrollar un plan nacional para la priorización de las ayudas a la investigación y del procedimiento a seguir con el tratamiento informático de los datos. (Fig.4).

El desarrollo de la MPP es desigual, pero está ya implantado en algunas localizaciones tumorales concretas como son el cáncer de pulmón, el de mama, el colorrectal, algunos tumores hematológicos...etc. En el CaP esa no es la realidad, pero urge, en cierto modo integrarla o por lo menos plantearlo preguntándonos cuales son las evidencias disponibles y para que hacerlo.

El punto de partida para responder si ha llegado o no el momento de la MPP en el CaP como se plantea en el título de este discurso se deduce de todo lo expresado previamente, a saber, la información epidemiológica, la que deriva de los avances tecnológicos representativos de la vigencia de los tratamientos con intención radical y la reconocida falta de uniformidad en la conceptualización definitiva de la MPP.

Modelo dinámico de transición del CaP (basado en los riesgos de progresión y muerte)

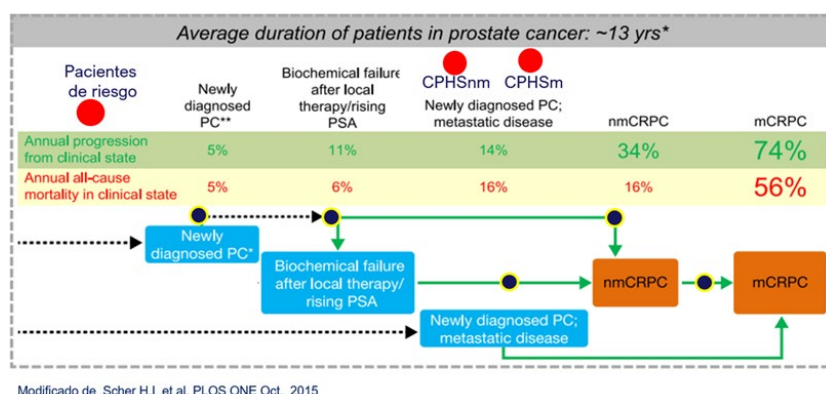


Fig. 4: Modelo dinámico de progresión del cáncer de próstata

Sería posible, eventualmente, plantearlo haciendo una extrapolación del estado actual del conocimiento de los avances genético-moleculares en otras patologías oncológicas de diferente localización, como el caso de la patología tumoral mamaria o colorrectal al CaP pero la realidad es que en lo que pretendo desarrollar ese camino no parecería el más pertinente toda vez que por ejemplo en el caso del cáncer de mama la personalización de la “decisión clínica” comienza con el reconocimiento de variantes anatomopatológicas características bien diferentes, al menos cinco, continua con la estratificación en base a la expresión o no de receptores hormonales ER y PP, + o -, y acaba por la expresión o no de una huella genética bien definida como es el status de HER2 sin olvidar las reconocidas diferencias entre los escenarios clínicos pre y postmenopausia; asimismo, en el caso del cáncer de colon está bien establecidos tratamientos asignados en momentos evolutivos concretos de la enfermedad metastática, resecable o no, conforme al status de KRAS, NRAS, BRAF WT / V600E y/o alteraciones en genes dMMR o de inestabilidad de microsatélite (MSI-H)

Por el contrario, en el CaP por sus características “específicas” tanto genotípicas como fenotípicas es obvio que ni la anatomía patológica, mayoritariamente adenocarcinomas, ni la expresión de receptores hormonales y/o de biomarcadores se aproximan a los ejemplos comentados, ni tan siquiera la edad. Si todo lo comentado no fuese así obviamente ya se hubiese conseguido desentrañar de otra manera y se hubiesen alcanzado diferentes resultados terapéuticos. Mas aun, en el capítulo del análisis de las diferencias en la selección y resultados terapéuticos entre patologías oncológicas en base a la localización anatómica, en el CaP alcanza especial relevancia la atención a los resultados en dominios funcionales como son la sexualidad, la función miccional, la función intestinal y la social ya que refuerzan todavía más las “peculiares características” de esta patología tumoral.

En la integración de la MMP y el CaP un elemento esencial es situar convenientemente, en base al grupo etario mayoritario de los pacientes y sus comorbilidades/polifarmacia, no

solo los resultados oncológicos propiamente dicho sino también el impacto sobre resultados funcionales potencialmente asociados circunstancias que obligan a conocer con rigor y astucia las expectativas y preferencias de los pacientes en todo el contexto de selección terapéutica

Las diferencias, considerando todo lo comentado, están además determinadas por el amplio espectro de categorías clínicas y fases evolutivas de la enfermedad y su diferente traducción en términos de esperanza de vida y nivel de bienestar. Ambos aspectos adquieren relevancia progresiva.

En base precisamente al amplio espectro de categorías clínicas y fases evolutivas de la enfermedad es oportuno referirse a un modelo, el de la “progresión dinámica del CaP” vinculada a la historia natural de la enfermedad que se basa en un análisis de datos con seguimiento de 13 años procedentes del (Surveillance Epidemiology and End Results Program (S.E.E.R) y en el que se recogen detalladamente los diferentes momentos evolutivos y las modificaciones temporales, traducidas además a porcentajes, que se van produciendo desde el inicio hasta la progresión final de carácter hormono resistente de la enfermedad y que se contrastan con datos de mortalidad por otra causa para similares periodos de tiempo (8) (Fig 3). A este modelo y como consecuencia del paso del tiempo desde su publicación en 2015 es posible incorporarle, por su relevancia, la población de personas y potencialmente pacientes que conforman “la población de riesgo” para padecer un CaP y también la pertinencia de subdividir el CaP hormonosensible (CaP HS) en dos categorías bien diferentes como es la procedencia de los pacientes que alcanzan este momento evolutivo y que difieren según sea tras un tto. previo con intención radical vs. un diagnóstico “de novo”. Para el modelo de referencia a pesar de su incuestionable relevancia clínica es aplicable afirmar que, actualmente, las alteraciones genéticas y moleculares descritas en el CaP no se exhiben de una manera ni uniforme ni constante y además que la identificación y validación de factores predictivos moleculares por las peculiaridades de la biología de la enfermedad se admite que es compleja.

En la más que enigmática biología del CaP son muchos los factores determinantes reconocibles y en relación con el tema que nos ocupa cinco de ellos destacan significativamente, a saber i) la andrógeno dependencia vinculada a la “homeostasis de la testosterona” que preside y participa en todos los mecanismos vinculados a la fisiología glandular, es decir, a la regulación de su crecimiento, diferenciación y en definitiva su comportamiento biológico; una función vehiculizada a través de la 5-alfa reductasa tipo 2, por la influencia de factores “genéticos” y “metabólicos”, ii) la toti-potencialidad de las “stem cells” y el “rol” de las células epiteliales en la biología celular de la próstata y la asunción de que no todas las células tumorales poseen similar capacidad patogénica o de invasión metastática, de iniciar un tumor o de generar una metástasis en un tejido distante; las stem

cells representan a un selectivo y pequeño grupo celular dotado de plasticidad fenotípica y con capacidad para la progresión tumoral local, la diseminación metastática y la autorenovación. Estas circunstancias cuando se integran en la realidad del tratamiento actual del CaP y desde la perspectiva de su capacidad mitótica sigue abriendo el debate de la adquisición de resistencia a los modelos tradicionales (9), iii) el concepto de “enfermedad latente” prácticamente único en el CaP. y vinculado a hallazgos autópsicos, cuyas cifras de incidencia se consideran estabilizadas en los países occidentales y se reconoce que en la mayoría de los casos representan las formas menos agresivas del CaP. Se supone identificable en el 5% de los varones con <30 años y con una prevalencia muy variable entre 9.6%-58.6 % por estar influenciado por la edad y la raza (59% en varones \geq de 79 a.) y que resulta ser “clínicamente significativo” en 1 de cada 6-8 varones hoy en EEUU (10,11) y iv) el “carácter “migracional” en virtud del cual habiéndose observado mayor incidencia de CaP generaciones posteriores de inmigrantes a países con mayor desarrollo tecnológico e industrial y v) la frecuencia relativamente alta de la multifocalidad de las lesiones tumorales en el tumor primario aplicable a la heterogeneidad genética y que a pesar de los avances en la precisión diagnóstica actual con la mejoría en la biopsia prostática no deja de ser un elemento que dificulta muchas decisiones terapéuticas circunstancia aplicable a la enfermedad metastática por las dificultades técnicas que derivan de sus localizaciones anatómicas más frecuentes.

Interrogantes vinculadas a su definición y desarrollo*

- No todos los tms. expresan alteraciones genómicas y moleculares tratables. (aplicabilidad desigual).
- La accesibilidad dista de estar generalizada...geográfica y técnica (NGS....)
- El ámbito de aplicación esta sin definir claramente. (Para diagnóstico, tratamiento, prevención... y en oncología, dietética, psiquiatría, reumatología, cardiología, infecciones....)
- El beneficio terapéutico, de momento, se limita a pocos pacientes.
- El marco regulatorio es muy exigente (plan nacional de priorización de ayudas a la investigación, tto. informáticos de los datos y de la confidencialidad...)

Refleja las dificultades para la implementación... es escasa y, en sí misma, compleja... “un reto”

*Mayoritariamente en relación con el CaP cuyos antecedentes “efectivos” son escasos.

Fig. 3: Interrogantes vinculadas a la definición y desarrollo de la Medicina personalizada de precisión en CaP.

3.- EL FUNDAMENTO PARA INTEGRAR LA MPP Y LAS ALTERACIONES GENÉRICAS Y MOLECULARES EN EL COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON CaP

Para explicar la integración de la MPP en el CaP es imprescindible hacer referencia a los datos del “Proyecto Genoma humano” que comenzó en Estados Unidos a finales de los años

80 y que en 1990 se hizo internacional. Su objetivo fue desarrollar la tecnología para leer la secuencia del ADN humano, ya que hasta entonces era desconocida, e identificar los cambios de base en el ADN (mutaciones) que se relacionaban con mayor riesgo de enfermedad.

El proyecto finalizó en 2003 y desde entonces se han realizado muchos estudios con el objetivo de caracterizar el mayor o menor riesgo genómico de las personas para las distintas enfermedades y en el año 2015 el expresidente Obama, en su discurso sobre el Estado de la Nación en enero de 2015 (EEUU), anunció el comienzo de la nueva Era de la Medicina de Precisión. Esta medicina se centraría en la incorporación de los nuevos marcadores de riesgo genómico para optimizar la prevención y tratamiento de las distintas enfermedades, y se pusieron como ejemplo los grandes avances que se habían realizado en Estados Unidos para el tratamiento del cáncer individualizando más la terapia. Paralelamente se han desarrollado otras terminologías que genéricamente se agrupan como “ómicas” (transcriptómica, epigenómica, metabolómica, etc.), un sufijo que se utiliza para referirse al estudio de la totalidad del conjunto “de algo” y que, en este caso en particular, proporcionan otros biomarcadores relacionados con los genómicos y que los complementan.

Aunque en Estados Unidos se prefirió la denominación de «Medicina de Precisión», en Europa se ha utilizado más el nombre de «Medicina Personalizada» para referirse al mismo concepto. En España, ante esta disyuntiva, se ha denominado «Medicina Personalizada de Precisión». Es una denominación más completa porque en la MPP no solamente hay que tener en cuenta los nuevos marcadores “ómicos” ya que también son relevantes otras características de la persona como podrían ser simplemente su edad o sexo.

La experiencia inicial que forma parte del Cáncer Genome Atlas (TCGA), proviene de los primeros datos disponibles en 2015, corresponden a los datos de taxonomía molecular procedentes de 333 casos de CaP primarios en los que los hallazgos más representativos fueron i) la descripción de la variabilidad de la actividad funcional del receptor androgénico (AR), ii) la identificación de la heterogeneidad de las anomalías moleculares presentes y que en el 74% de los casos resultaba que se identificaban con alguno de los 7 subtipos genómicos evidenciados y definidos por genes de fusión específicos o mutaciones como ERG 46%, ETV1/4, FLI1 4%-8%; mutaciones en SPOP 11%, FOXA1 3% , IDH1 1% y alteraciones en genes de reparación del DNA en 19% casos y iii) la descripción de vías de señalización anómalas como PI3K y MAPK en 25%. En su conjunto estos datos revelaban una evidente heterogeneidad molecular y también identificaban defectos potencialmente accionables en el PI3K, MAPK y en la continuidad de las vías de reparación del ADN todas ellas en relación con las posibilidades clínicas y terapéuticas de la enfermedad (12).

Cuando de lo que se trata es de analizar, en perspectiva, la presencia de alteraciones genéticas y moleculares en el CaP es necesario destacar que desde la pionera contribución

previamente mencionada se han ido produciendo avances significativos tanto en relación con el CaP primario como en el avanzado y vinculados tanto a las vías germinales y como somáticas. Los más frecuentes son los relacionados con la identificación de alteraciones en los genes relacionados con los mecanismos de reparación del ADN tanto en tumores primarios como metastáticos 20% y 27% respectivamente y las aberraciones en BRCA2 (BReast CAncer) como hallazgo más común (12, 13). Tan relevante como estos datos lo es el hecho de haber permitido abrir un elevado número de interrogantes e hipótesis en relación con el tipo y frecuencia de los eventos genómicos identificados, su aportación para la estratificación de los pacientes conforme al curso evolutivo y eventualmente la correspondiente aplicación clínica y terapéutica. (Fig 5).



Fig. 5: Evolución temporal de los hallazgos genómicos y moleculares generadores de hipótesis en cáncer de próstata.

En la práctica para el estudio de las alteraciones genéticas y moleculares germinales, lo más habitual en paneles genéticos amplios, hay que destacar que resulta imprescindible tanto el tener acceso a los antecedentes personales y familiares del paciente como conocer las variantes germinales conocidas y accesibles en el momento del diagnóstico inicial y eventualmente en las recidivas de la enfermedad; asimismo, sin limitar su indicación a la existencia de historia familiar toda vez que la incidencia de alteraciones germinales en pacientes con CaP ocurre en pacientes sin antecedentes y/o que los desconocen (14,15).

Por su influencia en la selección del tratamiento en la última edición de las Guías de la NCCN se establece que su determinación se debe *"recomendar"* en pacientes con historia personal de CaP, a cualquier edad, en los casos de CaP localizado de "alto riesgo" y "muy alto riesgo", en CaP metastático, en CaP regional (N+) y en el caso de historia familiar del mismo lado de la familia y/o ascendencia con >1 familiar en primero, segundo o tercer grado con diferentes localizaciones tumorales como cáncer de mama en varón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas exocrino y cáncer de próstata metastático, regional o localizado de alto o muy alto

riesgo a cualquier edad y con cáncer de mama, colorrectal o endometrial si < 50 años , un familiar de primer grado con CaP y con edad inferior a 60 años, >2 familiares en primero, segundo o tercer grado con cáncer de próstata y/o mama a cualquier edad, >3 familiares en primero o segundo grado con cánceres relacionados con el Síndrome de Lynch y diagnosticados con edad inferior a 50 años y finalmente si se identifica ascendencia judía Askenazi (14). Asimismo, se debe “considerar” en aquellos también con historia familiar y a cualquier edad en casos de CaP de riesgo intermedio con histología “atípica” como la variante intraductal/cribiforme en la que se describe mayor inestabilidad génica y en los casos de historia personal de asociación a algunas de las siguientes localizaciones tumorales, colorrectal, gástrica, pancreática, melanoma, cáncer urotelial en aparato urinario superior, glioblastoma, vía biliar e intestino delgado; además las mencionadas indicaciones son extensible a las circunstancias que derivan de conocer el riesgo para otras neoplasias, así como el riesgo potencial en familiares (14,16).

Los test multigénicos para la línea germinal deberían incluir al menos BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHECK2, MLH1, MSH2, MSH6 y también se recomienda el PMS2 y en concreto HOXB13 por su implicación en el consejo genético familiar (14,17,18). Con evidencias crecientes se acepta que las mutaciones en BRCA 1 y 2 se asocian a incremento del riesgo para el desarrollo de CaP y más todavía en BRCA 2 de la misma forma que las observadas en ATM, PALB2 y CHEK2 tienen un valor más limitado (19,20). En series amplias recientes las mutaciones en la línea germinal se describieron en el 1.7% - 5.6% de los casos en deficiencia en los genes de reparación con errores de emparejamiento (DNA mismatch repair, dMMR) y de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) en MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2; asimismo y con carácter eventual se pueden incorporar determinaciones del panel de secuenciación de próxima generación con predisposición al cáncer, incluyendo como como mínimo BRCA2, BRCA1, ATM, CHEK2, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 (14, 21-22)

La indicación de repetir nuevos test multigénicos en el seguimiento de los pacientes se recomienda con firmeza cuando se haya identificado alguna mutación en la línea germinal en base a su relevancia en el asesoramiento para familiares en términos de riesgo tumoral.

Las indicaciones de análisis de tests moleculares y de marcadores tisulares en tejido mediante técnicas de secuenciación de DNA, las somáticas, también se incorporan al estudio de los pacientes con CaP, posibilitando también descubrir hallazgos en la línea germinal, si bien con diferentes objetivos e integrados en el proceso de la “decisión clínica” entre los que destacan las indicadas en presencia de progresión tumoral y ante necesidad de tener que modificar determinadas líneas de tratamiento. En estas situaciones las evaluaciones recomendadas se deben dirigir a biopsias obtenidas de las lesiones metastáticas y en concreto en CaPM+ se recomiendan para la identificación de alteraciones en DNA de recombinación homologa como BRCA1, BRCA2, ATM, PAMB2, FANCA, RAD51D, CHECK2 y

CDK12. Una vez alcanzado el momento evolutivo del CPRCM+ se recomienda conocer el estado de los genes de reparación con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) y los de reparación de errores de emparejamiento (dMMR) los cuales también se podrían considerar en casos de enfermedad locoregional N1 y en el CPHSM+. También en este escenario se recomienda el asesoramiento genético post-test cara a posibilidad de identificar un Síndrome de Lynch en el caso de positividad de MSI-H o dMMR o en la eventualidad de haber identificado alguna alteración genética con implicaciones clínicas e identificada también en la línea germinal (21,23,24).

En el análisis de los elementos que configuran la búsqueda de la MPP en el CaP su reconocido carácter heredofamiliar le confiere cierta distinción. Está presente entre el 13%-26% de los casos y supone un incremento del riesgo para su desarrollo que es proporcional al número de familiares implicados, el más relevante cuando es en primer grado supone un incremento del 2.53 veces o 15%-30% vs. 5%-13%, y a la precocidad de la edad al diagnóstico (14,21,22). Por otro lado, el CaP hereditario / heredable posee una incidencia menor y representa en torno al 5% de los casos e implica documentar su diagnóstico en tres generaciones del mismo lado de la familia o bien dos o más parientes cercanos también a quienes se les haya diagnosticado CaP antes de los 55 años.

El componente genético fundamentalmente y el ambiental subyacen en el carácter familiar del CaP y en este sentido su progresiva caracterización biomolecular permitió la descripción del fenómeno de “co-agregación” con el cáncer de mama tras evidenciar que los portadores de las mutaciones BRCA1 o BRCA2 exhibían alto riesgo para el desarrollo de CaP de inicio precoz y además que la expresión, en concreto, de BRCA2 se asociaba a mayor malignidad y capacidad de invasión local y a distancia (17,23).

De similar manera, el CaP se asocia también a las formas hereditarias del cáncer de mama y de ovario, una circunstancia descrita en el 11% de los CaP integrados en los síndromes tumorales HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) y en el Síndrome de Lynch. En el caso del Síndrome HBOC se han descrito mutaciones germinales en los genes de reparación del DNA, *BRCA1* y/o *BRCA2*, y se asocia con mayor frecuencia a un incremento del riesgo de cáncer de mama y de ovario en mujeres y de cáncer de mama también en el varón, así como con formas más agresivas de CaP. El Síndrome de Lynch, de gran heterogeneidad clínica y de difícil diagnóstico tiene carácter genético con patrón hereditario autosómico dominante y de penetrancia incompleta. Su importancia radica en que predispone al desarrollo de cáncer colorrectal (1%-3% de los casos) y a otras localizaciones extracolónicas entre las que se incluye el cáncer de próstata. Desde el punto de vista patogénico se relaciona con la presencia en el 90% de los casos con alteraciones de la línea germinal tales como los relacionados con defectos de reparación del DNA (MMR) e inestabilidad de microsatélites y a deleciones del *EPCAM* que condiciona la inactivación del gen *MSH2* circunstancia que

ocurre en menos del 5% de los casos. Las alteraciones genéticas descritas en relación con su aparición incluyen a MSH 2, MSH 6, MSH 3, MSH1, PMS2, PMS1, MLH3, EXO1, PCNA, RPA 1, POLD1, EPCAM y otros. Su diagnóstico implica la posibilidad de implementar el pertinente consejo genético al paciente y familiares.

La relevancia práctica de todos estos hallazgos relacionados con la descripción del fenómeno de “co-agregación del CaP” con otros síndromes tumorales radica en la necesidad de conocer e identificar a estos pacientes a través de una correcta anamnesis de los antecedentes personales y familiares de los pacientes diagnosticados de CaP, así como las implicaciones, si fuesen positivas, del consejo genético además de su eventual repercusión terapéutica (14,23).

Todos los hallazgos descritos en relación con las características genéticas y moleculares del CaP tienen su reconocimiento y traslación a las Guías Internacionales en forma de recomendaciones para su indicación en escenarios evolutivos concretos bien establecidos y, como ya se expresó, respecto a la orientación de la anamnesis en estos pacientes hacia la búsqueda de antecedentes oncológicos personales y familiares en el momento del diagnóstico inicial.

En este mismo sentido y en relación con las líneas de futuro inmediato en la búsqueda de nuevos biomarcadores moleculares emergen las orientadas a la a detectar cambios genéticos o epigenéticos que contemplen por un lado la variabilidad del comportamiento clínico del CaP y su heterogeneidad patológica y molecular del CAP y por otro su identificación con técnicas como las de “biopsia líquida” asumiendo sus limitaciones y el estado actual de su desarrollo pero siempre más accesibles que las clásicas” “tisulares” por su implícita dificultad (25,26). De esta forma, en la traslación clínica se podrían aplicar, por ejemplo, i) a determinar el carácter indolente o agresivo de un determinado tumor localizado, ii) a la selección de un tratamiento en un determinado paciente o a iii) la predicción precoz de una diseminación metastática tras tratamientos con intención radical; circunstancias, todas ellas, no recomendadas ni implementadas todavía en la rutina de la práctica clínica, si bien, las Guías de la NCCN propone utilizarlos en los casos en los que clínicamente resulte muy difícil la selección terapéutica como puede ser el debate de la selección de tratamientos adyuvante en forma de dobletes o ya tripletes con la TDA y las nuevas moléculas con capacidad de modificar la actividad funcional del RA.

La emergente y progresiva incorporación de la clasificación molecular del CaP como “territorio fértil” de la investigación molecular desemboca en la caracterización de subtipos tumorales como son los luminales A y B y los basales los cuales exhiben diferentes características en términos de prevalencia , influencia de los tratamientos recibidos y

resultados en los parámetros oncológicos todo lo cual incrementa las expectativas de futuro respecto al manejo clínico de estos pacientes (27).

4.- ¿HA LLEGADO EL MOMENTO DE LA MPP EN AL CaP Y CON QUE UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA?

Actualmente, en el caso del CaP, ni para las alteraciones genéticas y moleculares ni para la categoría de pacientes en términos de momento evolutivo existe un modelo que pudiera interpretarse como correspondiente a una “talla única”, si bien, pudiera existir una “talla a medida”.

En la realidad actual del CaP el objetivo es alcanzar una nueva interpretación de la enfermedad que este fundamentada en la búsqueda de sinergias entre aspectos tan concretos y determinantes como son la interpretación de su biología tumoral, su caracterización en términos de eventos genético y moleculares, su dependencia de la identificación de factores clínicos de carácter pronóstico y la asunción y agrupación en la práctica clínica de toda la información procedente de las nuevas pruebas de diagnóstico con técnicas de imagen de segunda generación (28). La evolución armónica de los aspectos comentados probablemente posibilitaría materializar la integración de la MPP y sería uno de los elementos claves.

En coherencia con todo lo expresado en este discurso correspondería referirse a este modelo de integración en diversos escenarios clínico-evolutivos.

- *El aumento de la “susceptibilidad para el desarrollo del CaP”.*

Las alteraciones genético-moleculares relacionadas con el aumento de la “susceptibilidad para el desarrollo de un CaP” se aplican a aquellos “pacientes de riesgo”, incluidos en el denominado “*latent reservoir*”, con enfermedad latente clínicamente no-significativa, verdadero índice de la prevalencia de CaP incidental que explican lo que en el pasado se incluso justificaba con la expresión de que el CaP era un hallazgo autopsico frecuente en personas que fallecían por cualquier otro motivo y a los diagnosticados en las fases más iniciales de la enfermedad.

En ambos casos una población significativa de pacientes en la que es preciso diferenciar entre el CaP “esporádico” que representa entre el 70%-80% de los CaP, el CaP “familiar” 15%-20% y el auténtico “hereditario” que representa el 5%-10%. Lo más destacable, extrapolado precisamente de los dos últimos grupos y del fenómeno de la co-agregación con otros tumores en el contexto de los síndromes HOC y Lynch, se desprende el valor de la identificación de mutaciones en BRCA1 o BRCA2 que exhibían alto riesgo para el desarrollo

de CaP de inicio precoz; circunstancia descrita en el 11% de los CaP identificados en los síndromes tumorales mencionados.

Las mutaciones germinales de BRCA2 son el hallazgo más común y determinante en relación con el riesgo de padecer un CaP de tal manera que el valor patogénico de su identificación supone un riesgo, estimado en el 55% de casos (43%-78%), a lo largo de la vida muy elevado y que multiplica por cinco al riesgo de la población general (29). Otros eventos génicos identificados en diferentes poblaciones de riesgo poseen un impacto menor.

La traducción practica actual de los hallazgos mencionados como ya se expresó previamente es tan simple, y al mismo tiempo tan relevante, como que establece la imperativa necesidad de identificar estos pacientes a través de una exhaustiva historia clínica contemplando en la anamnesis la eventual identificación de antecedentes personales y familiares que pudiesen corresponder a los síndromes mencionados y favorecer consultas en las Unidades de cáncer familiar y consejo genético para estimar fielmente el riesgo de cáncer y seleccionar del estudio genético más apropiado conforme al ámbito asistencial del que se trate (30)

En el análisis de los elementos claves para avanzar hacia la integración MPP en el CaP este sería otro de ellos y así se desprende de su presencia desde hace un año en las Guías de mayor relevancia como en la última edición de las de la NCCN y en las que además se establece la indicación para iniciar la búsqueda de determinadas alteraciones genéticas con este objetivo (14,31)

- *El diagnóstico precoz del CaP y la integración de la MPP en el CaP “localizado (CaPL)”*

En coherencia con lo expresado corresponde referirse a la integración del CaP y la MPP en la categoría clínica del CaP localizado (CaPL) ya confirmado y aunque exista cierto grado de solapamiento con el grupo de pacientes con aumento de susceptibilidad para el desarrollo del CaP, es preciso referirse de nuevo al estudio de las mutaciones germinales y concretamente BRCA2 en estos pacientes y fundamentalmente en el escenario de la selección terapéutica, entre las no pocas disponibles en el entorno de la intención curativa en esta fase de la enfermedad tumoral que incorpora en términos de categorización del riesgo a seis grupos diferentes considerando los subgrupos del riesgo intermedio.

Tiene relevancia clínica conocer el seguimiento de una cohorte de pacientes en programa de “vigilancia activa” (VA) en cuyo seguimiento se incorporó además de las biopsias sucesivas la determinación para definir la presencia o no de mutaciones germinales en BRCA2, BRCA1 y ATM. Los resultados mostraron que en los pacientes portadores de BRCA2 en las biopsias de seguimiento se reclasificaron los grados de Gleason respecto a los no

portadores generando una interesante hipótesis en relación con la indicación de VA en estos pacientes que mostraban mutaciones germinales en BRCA” (32).

En los escenarios terapéuticos del CaPL no se dispone, por el momento, de información genético- molecular que permita establecer la pertinencia de una u otra opción de tratamiento; en este sentido existe especial interés en conocer los resultados finales del estudio IMPACT diseñado conforme a que las mutaciones en BRCA2 se corresponden con el desarrollo de formas más precoces y agresivas del CaP. En la evaluación de los resultados utilizando las determinaciones de los valores de PSA y el “status” de mutaciones germinales BRCA 1 y 2 se contempla la evaluación de la incidencia, el valor predictivo positivo y las características tumorales del CaP tras tres años de cribado; en el seguimiento se incluía para los pacientes con valores de PSA por encima de 3 ng/mL la posibilidad de realizar una biopsia de próstata (33).

Los resultados interinos, con un número de pacientes reclutados elevado, mostraron que 919 eran portadores de anomalías en BRCA1 y no-portadores 709; 902 resultaron ser portadores de anomalías en BRCA2 y no-portadores 497. En el seguimiento se biopsiaron 357 pacientes resultando ser positivas en 112 y de ellos 31 eran portadores de anomalías en BRCA1 y no-portadores 19; para BRCA2, 47 resultaron ser portadores y no portadores 15 no-portadores.

Los autores con los resultados obtenidos establecen que en los BRCA2 portadores la incidencia tumoral por 1000 personas /año fue mayor (19.4 vs 12.0; $p = 0.03$), el diagnóstico más precoz (61 vs. 64 años; $p = 0.04$) y la incidencia de enfermedad clínicamente significativa más elevada (77% vs 40%; $p = 0.01$).

Otro escenario clínico creciente para considerar la integración de la MPP es el de la indicación de la biopsia prostática (BP) y su relevancia por lo posibilidad de lograr un diagnóstico de la enfermedad en fase muy precoz. Es este un legítimo objetivo integrado en sí mismo en la MPP ya que en caso de la confirmación diagnóstica de un CaPL ayudaría a alcanzar la mejor caracterización posible del “riesgo tumoral” y en consecuencia seleccionar la mejor opción terapéutica personalizada toda vez que los factores pronósticos anatomoclínicos y los resultados de las pruebas de imagen entre las que destaca la resonancia magnética multiparamétrica (mpRM) son más determinantes que la información genética específica actual para ese momento de la decisión clínica.

En este escenario, una vez establecido que la optimización de la BP es decisiva, en nuestro Grupo desde el año 2012 implementamos la biopsia perineal por fusión de imágenes con mpRMN y ecografía transrectal en tiempo real persiguiendo identificar y biopsiar lesiones “diana” (targets) para de esta manera estratificar de la mejor manera posible el CaP

localizado desde la perspectiva pronóstica. La decisión terapéutica basada en la indicación de técnicas ya consolidadas a las que se añaden eventuales “técnicas ablativas” deriva de la mencionada precisión diagnóstica en casos determinados y anatómicamente adecuados pudiéndose contemplar y resultando competitivas en el escenario de las técnicas de reconocida eficacia.

La opción de aproximarnos a la MPP en estos pacientes la hicimos también utilizando, en algunos casos, la información de un panel multigénico que agrupa a 17 genes implicados en la carcinogénesis del CaP, en la función del receptor androgénico y en la proliferación tumoral (Oncotype-MD) y que en ellos ayudó a seleccionar la decisión terapéutica sobre todo en los casos de “bajo riesgo” o “riesgo intermedio favorable” evitando indicar tratamientos con intención radical y pudiendo valorar alternativamente otras opciones como son , en estas fases de la enfermedad la opción de “vigilancia activa” o como ya se comentó la “terapia ablativa focal” si fuese técnicamente asumible.

Las condiciones para la indicación del test se restringen a tumores de muy bajo riesgo, riesgo bajo e intermedio favorable y la muestra tisular seleccionada por el patólogo local se obtiene el resultado del test que en definitiva informa de la modificación o no de un “score propio” del test (GS-NCCN) respecto al promulgado por la NCCN, de la evidencia o no de patología adversa y de la probabilidad del desarrollo de metástasis o de la supervivencia del paciente a los 10 años. Probablemente en España una de las mayores experiencias combinando la determinación de la mencionada prueba multigénico con la técnica de biopsia basada en la fusión de imágenes corresponde a nuestro Grupo; así, en la última revisión de nuestra serie con 47 pts. se modificó los hallazgos del score de la NCCN en 20 pacientes.

Este modelo de “toma de decisiones” tanto en la indicación de la biopsia como en su interpretación para seleccionar la modalidad de tratamiento ejemplifica la MPP y contribuye, con carácter temporal o definitivo a evitar “sobretamientos” potencialmente con secuelas funcionales y a optimizar los resultados terapéuticos. Se trataría otro de los elementos claves para avanzar hacia la integración de la MPP en el CaP si bien, en este caso concreto, con mínima implantación en nuestro ámbito sanitario. En definitiva, disponer de tecnología de vanguardia asociada a un test multigénicos que también está ya contemplado en las Guías más recientes de la NCCN para pacientes con expectativa de vida superior a 10 años y en las categorías de bajo riesgo e intermedio favorable

- *La categoría de enfermedad hormonosensible (CaP HS) y la integración de la MPP.*

Conforme al repetido modelo de progresión dinámica del CaP corresponde referirse a la integración del CaP y la MPP en la enfermedad hormonosensible (CPHS) actualmente revitalizada, no tanto a expensas de los pacientes cuyo debut de la enfermedad ocurre con el diagnóstico de enfermedad metastática (CaPHS M+), circunstancia actualmente

infrecuente y estimada tan solo en el 3%-6% de los casos sino por el incremento progresivo de pacientes que alcanzan este momento evolutivo de la enfermedad tras haber recibido tratamientos previos con intención radical cuyo seguimiento está presidido por la aparición de “recidiva bioquímica” (RB) con datos de “mayor o menor riesgo” y con tiempo de aparición y comportamiento variables (CaP HS nm) (34). Esta situación clínico-evolutiva actualmente revitalizada lo está también como consecuencia de la incorporación de nuevas moléculas indicadas en su tratamiento que prolongan la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP) y el tiempo para la de aparición de metástasis (SLM) y del advenimiento de las técnicas de imagen de segunda generación utilizadas en su evaluación clínica y que están modificando los “tempos” de despistaje de la enfermedad M+ y más aún la “oligometastática”.

El eje del tratamiento del CPHS pasa por la indicación, según el momento evolutivo y perfil de los pacientes, en términos genéricos de la “deprivación de andrógenos” que se alcanza, en práctica clínica, con la utilización de análogos LHRH y tratamientos combinados más actuales añadiendo moléculas facultadas tanto para la modificación de la esteroidogénesis como de la de la señalización de la actividad funcional del RA.

En el CaP avanzado un evento genético característico se relaciona con la identificación de mutaciones germinales en genes implicados en la reparación del DNA con valor patogénico, por la predisposición al cáncer, en el caso de las mutaciones germinales en genes implicados en la reparación del DNA en el 6.9% -12% de pacientes siendo las mutaciones germinales BRCA2 las más comunes en concreto 2.9%-5.3% ; una circunstancia con implicaciones pronósticas, para algunos autores, en términos de conferir mayor agresividad (35,36).

En relación con la eventual predicción de la respuesta a tratamientos hormonales se describió que una mutación adquirida en 3 β -HSD1 origina una resistencia a la degradación de HSD3B1 a la que codifica. En este sentido, por tratarse de una enzima relacionada con la transformación de la T de origen extragonadal a DHT provoca un exceso de DHT intratumoral con resultados clínicos desfavorables como se observó en pacientes con RB tras prostatectomía radical y TDA en los que sus niveles de estaban aumentados. Por tanto, un marcado potencial de respuesta corta a la TDA, observación que permitió sugerir que las variantes de HSD3B1 eran potencialmente predictoras de la respuesta y/o resistencia a la TDA (37).

La incorporación de la MPP en esta fase de la enfermedad no alcanza todavía la relevancia deseada toda vez que no contribuye ni a la selección de tratamiento ni a su duración si bien indefectiblemente, por su historia natural, progresará a CaP resistente a la castración (CPRC) en mayor o menor periodo de tiempo asumiendo que hasta el momento resulta muchas veces difícil establecer el límite temporal en el que se produce la transición clínica real de una a otra fase.

En la actualidad se asume por las Guías con “*categoría de recomendación*” la búsqueda de pruebas germinales y somáticas para mutaciones en genes de recombinación homóloga y con “*categoría de consideración*” los estudios somáticos en genes con inestabilidad de microsatélites (MSI) y reparación anómala de DNA (dMMR), BRCA 1, BRCA 2, ATM PALB 2, CHEK 2, MLH1 (14).

Se trataría de otro de los elementos clave para avanzar hacia la integración de la MPP si bien la adscripción de las alteraciones genéticas en este crítico momento evolutivo de la enfermedad no puede hacerse, por el momento, de forma exclusiva y menos aún categórica. No obstante, e idealmente, en relación con la selección de una u otras de las moléculas aceptadas en el tratamiento de esta fase de la enfermedad la contribución de la investigación farmacogenómica sería decisiva. Así, algún dato experimental incipiente en modelos animales en relación con la identificación y tipo de expresión de diferentes mutaciones y el efecto observado tras la administración de algunos de los fármacos mencionados abren una interesante vía de desarrollo en la individualización terapéutica

- *La categoría de enfermedad hormono resistente (CPRC) y la integración de la MPP.*

Entre los cambios biomoleculares relacionados con la progresión del CaP, fue determinante evidenciar, en los últimos años que en pacientes ya tratados con TDA existía una fuente de andrógenos previamente no identificada, a saber, la síntesis de T en el propio entorno celular del tejido tumoral y por tanto muy alejado de los mecanismos de regulación considerados normales hasta ese momento. La traslación de este hallazgo a la clínica supuso reconsiderar el concepto clásico de hormonorefractariedad del cáncer de próstata (CPRC) y asumir la relevancia de la activación de la vía de señalización androgénica autocrina en presencia de niveles de T en rango de castración y que tratándose de un mecanismo adaptativo pudiera convertirse en una hipotética posibilidad de inhibición farmacológica con intención terapéutica.

En este mismo orden de cosas otro de los avances terapéuticos relevantes, prácticamente simultáneo al mencionado previamente, fue la irrupción de moléculas muy representativas del efecto antiandrogénico agrupadas terminológicamente como “los nuevos agentes dirigidos al receptor de andrógenos” (Androgen Receptor Targeting Agents: ARTA’s) mencionadas al principio de este discurso y que como son la Enzalutamida, la Apalutamida y la Darolutamida que poseen actualmente autorización e indicaciones clínicas precisas y que actúan a través de la modificación de la actividad funcional del RA a través de sus vías de señalización y que poseen mayor potencia que los antiandrógenos clásicos.

Estos avances además de su relevancia clínica la tienen también sobre la comprensión de la historia natural de la enfermedad ya que contribuyen al estudio de los mecanismos moleculares múltiples relacionados con la adquisición de la resistencia a la deprivación

androgénica no-excluyentes entre sí, e integrados en la adquisición de la resistencia al efecto hormonal, un escenario, el del CPRC.

La integración del CaP y la MPP en la enfermedad hormonoresistente (CPRC) en la que se mantiene el tratamiento de “deprivación de andrógenos” (TDA y combinaciones con moléculas que actúan sobre la esteroidogénesis o la señalización del RA ± QMT no difiere, de forma radical de la descripción de las alteraciones genético-moleculares asociadas a la del CPHSM+ toda vez que representa un momento evolutivo secuencial y relativamente lineal.

Sin embargo, la NCCN incorpora por primera vez, con el objetivo de avanzar en la MPP, la oportunidad de indicar la biopsia de la lesión metastática persiguiendo la determinación de eventos genéticos y añadiendo la carga mutacional todo ello con “*categoría de recomendación*” y en el caso de que no se hubiese realizado hizo antes. En concreto, la recomendación hace referencia a la determinación tumoral somática y germinal para la eventual identificación de mutaciones en genes de recombinación homóloga, y de los implicados en los mecanismos de reparación del DNA (dMMR) e inestabilidad de microsatélites (MSI).

Lo relevante de esta aproximación, a diferencia de lo que ocurría en el CPHS, es su traslación clínica para el tratamiento de pacientes con CPRCM+ con moléculas que, por primera vez, en el contexto de la MPP, y con indicación aprobada por la FDA y la EMEA para el CPRCM tras progresión a ARTA’s actuarían frente a mutaciones germinales y/o somáticas en BRCA1 y BRCA2 incluso con valor predictivo y cuyo desarrollo clínico es exclusivo, de momento, en el CPRCM (38-40)

Las más desarrolladas son denominadas genéricamente como “agentes inhibidores de la PARP que actúan a través de las vías de reparación de la recombinación homóloga del DNA en este caso fragmentado y lo hacen, previa detección del daño por proteínas como son ATM/CHECK 2, por su capacidad para reclutar efectores homólogos como son BRCA1, BRCA 2, PALB2 y RAF51 a los sitios a reparar, se trata de un mecanismo de “letalidad sintética”. Las moléculas actualmente en desarrollo son Olaparib y Rucaparib. (Fig 6).

Con Olaparib (300mg./2veces/día), la molécula de mayor desarrollo en esta indicación se dispone de resultados preliminares del E/C PROFOUND, fase III, aleatorizado vs. agentes moduladores del receptor androgénico y que habían progresado tras terapia con otro ARTA, en concreto, enzalutamida, abiraterona o ambos y/o con taxanos. En el diseño del E/C los pacientes se estratificaron en función de los eventos genéticos asociados, a saber, una cohorte A: BRCA1 y 2, ATM vs. una cohorte B: BARD1, BRIP1, CHECK12, CHECK1, CHECK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D o RAD54Lv. Los resultados comunicados mostraron que la cohorte A alcanzó una mediana de supervivencia de 19.1 vs.

14.7 meses para la B y que la supervivencia libre de progresión radiológica para ambas cohortes fue de 7.4 m. vs. 3.9 m. para el brazo de ARI's (HR=0.34, p<0.001). Resultados que condicionaron su indicación como opción de tratamiento en pacientes con CPRCM en progresión tras algún nuevo agente hormonal y mutaciones (línea germinal y/o somática) en algún gen implicado en la reparación de recombinación homóloga y otros genes relacionados BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CHECK12, CHECK1, CHECK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D o RAD54Lv (41).

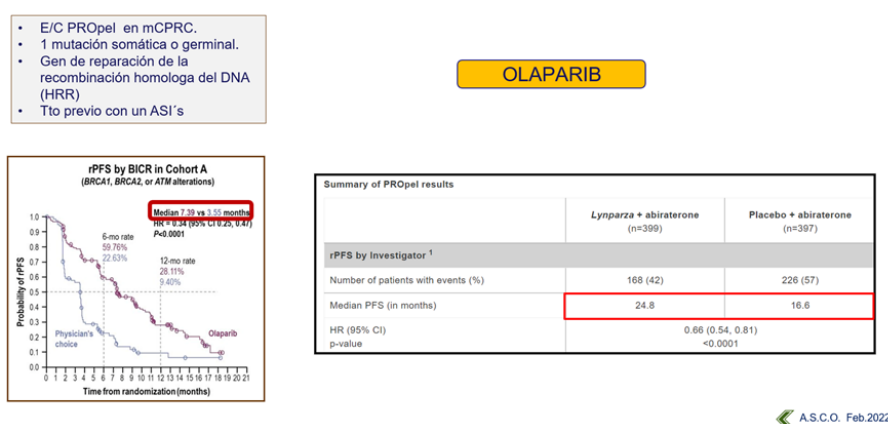


Fig. 6: Resultados en términos de periodo libre de progresión radiológica con Olaparib. ASCO Feb 2022.

En el E/C TRITON 2 (600mg/2 veces/día) en fase II y un solo brazo en pacientes (N=115) con CPRCM en progresión tras uno o dos ARTA agentes moduladores del receptor androgénico y/o taxanos con una mutación patogénica germinal o somática, en BRCA1 o BRCA 2, Rucaparib mostró respuesta objetiva (ORR) a criterio del investigador en 50.8 % de los pacientes y descensos en las cifras de PSA en 55% siendo el seguimiento medio de 17.1 meses y también fue autorizado en esta indicación (42). Otros inhibidores del PARP están en fases activas de investigación clínica en similares escenarios y con resultados preliminares prometedores, como por ejemplo en el objetivo de tiempo libre para la progresión radiológica en el E/C con Talazoparib, TALAPRO-2 en pacientes con/sin alteraciones en genes de reparación de la recombinación homóloga (HHR) en combinación con Enzalutamida (NCT0482622) o los E/C MAGNITUDE Fase III) y GALAHAD con Niraparib (37,43).

En este mismo contexto clínico también se incorpora la inmunoterapia (IT) como opción terapéutica, si bien, al menos de momento con menor desarrollo ya que durante años el CaP estaba considerado como un “tumor frio” para la IT. Las aproximaciones recientes están basadas en la utilización de los modificadores de los puntos de inhibición de la respuesta inmunitaria antitumoral tras progresión a QMT o algún ARTA; en concreto, con Pembrolizumab E/C KEYNOTE-641 (NCT 03834493) doble ciego, asociado a Enzalutamida, con Atezolizumab, E/C CONTACT-02 (NCT 04446117) en este caso asociado a Cabozantinib.

E/C todos ellos en fases preliminares de investigación, y que se concretan en su utilización en pacientes con CPRCm en progresión y en los que se identifican alteraciones en genes con alta inestabilidad de microsatélites (MSI) y/o defectos de apareamiento del DNA (dMMR) y/o alta carga mutacional > 10, todas ellas de baja incidencia (37,44).

Todo lo mencionado ejemplifica otro de los elementos claves para avanzar hacia la integración de la MPP en el CaP con clara repercusión terapéutica y refuerza como los innegables avances logrados con los estudios genéticos y moleculares dirigidos a predicción del riesgo y a la evolución del CaP y la búsqueda de opciones terapéuticas de vanguardia acaban confluyendo, con mayor o menor impacto, y aportan el beneficio clínico para los pacientes.

5.- MPP Y CaP. PUNTOS CLAVE DE LA INTEGRACIÓN

La integración de la MPP en el CaP es un objetivo muy deseado en base a las reconocidas limitaciones predictivas de las variables clínicas y anatomopatológicas actuales cuando se utilizan de forma exclusiva. En este sentido ya son una realidad los nomogramas confeccionados con sus múltiples variables y también se acepta la utilidad de algunos biomarcadores detectados indistintamente en sangre, orina y tejido, la utilización de paneles multigénicos comercializados y los actuales estudios genético-moleculares en todas sus modalidades, opciones que en conjunto exhiben capacidades diferentes de predicción.

La traslación clínica actual al diagnóstico y tratamiento del CaP en base a los avances tecnológicos y de sus características genético-moleculares y aplicados a los objetivos de la MPP permite afirmar que el momento para su incorporación ya ha llegado y que será lento.

En el análisis de los elementos clave para conseguirlo es razonable admitir que se debe avanzar equilibradamente en diferentes ámbitos y siempre:

1º- Considerando que se trata, sin duda, de un proceso “en evolución”.

2º- Unificando y dimensionando la definición “genérica” de MPP no solo en la necesidad de homogeneizarla sino también, en el caso del CaP, admitiendo sus aspectos diferenciales como son diferencias conforme a la localización y momento evolutivo, sus peculiaridades biológicas, la racionalidad de su prevención y diagnóstico precoz etc...

3º- Admitiendo que, en las alteraciones genéticas y moleculares asociadas, así como en el perfil de pacientes con CaP, “no existe la talla única, pero si es posible alcanzar la talla a medida”.

4º- Asumiendo que, en la actualidad la MPP en el CaP se integra, en su dimensión práctica, mayoritariamente en los casos clínico-evolutivos más extremos, a saber, en los escenarios del aumento de la susceptibilidad y enfermedad localizada y en el de la resistencia a la castración con enfermedad metastática.

5º- Considerando que, su desarrollo exige un modelo clínico de colaboración transdisciplinar complejo.

6º- Integrando la MPP al CaP sin ignorar el estado actual del conocimiento del CaP que reclama equilibrio y sinergia entre sus elementos más destacados, cuales son, la biología de la enfermedad, la incorporación al diagnóstico de la nueva generación de técnicas de imagen, la relevancia de los factores pronósticos clínico-patológicos en ausencia de factores predictivos y la incorporación creciente de los hallazgos geneticomoleculares.

7º- Sabiendo, finalmente, que será un proceso lento y que podría suponer un cambio de paradigma considerando la trascendencia de lo que esto resulta en relación con el “método científico”, a saber, que resulte distinto al paradigma anterior, suponga un progreso científico y se vincule a innovación (T. Kuhn 1922.1996, *The Structure of Scientific Revolutions*).

5.- BIBLIOGRAFÍA

- 1) Globocan <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
- 2) NELSON P.: Targeting the Androgen Receptor on Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(11): 1067-1069.
- 3) CRAWFORD E.D.; HEIDENREICH A.; LAWRENTSCHUK N. et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* 2019; 22 (1): 24-38
- 4) Libro del Cáncer en España 2021. Sociedad Española de Oncología Médica. ISBN: 978-84-09-2770409
- 5) NIH <https://www.cancer.gov/español/publicaciones/diccionarios/diccionariocancer/def/medicina-personalizada-de-precision.guida-seom.org/images/nto>
- 6) Instituto Carlos III <https://www.ciencia.gob>
- 7) European Commission Public Health. <https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/personalised-medicine>.
- 8) SCHERR HI.; SOLO K.; VALANT J et al.: Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *Plos One* 2015; 10 (10): 1-12.
- 9) MOAD M.; HANNEZO E.; BUCZACKI S.J. et al. Multipotent Basal Stem Cells, Maintained in Localized Proximal Niches, Support Directed Long-Ranging Epithelial Flows in Human Prostates. *Cell. Rep* 2017; 20 (3): 1609-1622

- 10) KIMURA T.; SATO S; TAKAHASHI H.; EGAWA S. "Global trends of latent prostate cancer in autopsy series "Cancers 2021; 13: 359.
- 11) BELL, K.J.; DEL MAR, C.; WRIGHT, G.; DICKINSON, J.; GLASZIOU, P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int. J. Cancer 2015, 137, 1749–1757
- 12) The Cancer Genome Atlas Research Network. "The molecular taxonomy of primary prostate cancer". Cell 2015;163: 1011-1025.
- 13) ARMENIA J.; WANKOWICZ S.; LIU D. et al. The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer. Nat. Genet. 2018; 50 (5) : 645-651.
- 14) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer Guidelines. Version 3.2022
- 15) NICOLOSI P.; LEDET E.; LANG S. et al. Prevalence of germline variant in prostate cancer and implications for current Genetic Testing Guidelines. J. Clin. Oncol. 2019; 37 (6) : 523-528.
- 16) SCHWEIZER MT.; ANTONARAKIS ES.; BISMAR TA et al.: Genomic characterization of prostate ductal adenocarcinoma identifies a high prevalence of DNA repair gene mutations. JCO Precis Oncol 2019; 5 (4) : 523-528
- 17) KOTE-JARAI Z, MIKROPOULOS C, LEONGAMORNLEERT DA, et al. Prevalence of the HOXB13 G84E germline mutation in British men and correlation with prostate cancer risk, tumour characteristics and clinical outcomes. Ann Oncol 2015; 26:756-761
- 18) BOYLE JL.; HAHN AW.; KAPRON AL. et al.: Pathogenic germline DNA repair gene and HOXB13 mutation in men with metastatic prostate cancer. JCO Precis Oncol. 2020; 4:4 PO 19:00284
- 19) MITRA A.; FISHER C.; FOSTER CS. et al.: Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. Br J Cancer 2008; 98: 502-507
- 20) WEI Y.; WU J.; GU W et al.: Prognostic value germline DNA repair gene mutation in the novo metastatic and castration sensitive prostate cancer. Oncologist 2020; 25: 1042-1050
- 21) CHENG HH, SOKOLOVA AO, SCHAEFFER EM, et al. Germline and somatic mutations in prostate cancer for the clinician. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17:515-521.
- 22) GIRI VN, KNUDSEN KE, KELLY WK, et al. Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. J Clin Oncol 2020; 38: 2798-2811.
- 23) BEEBE-DIMMER JL.; KAPRON AL.; FRASER AM.: Risk of prostate cancer associated with familial and hereditary cancer syndromes. J Clin Oncol 2020;38: 1807-1813.

- 24) LATHAM A.; SRINIVASAN P., KEMEL Y. et al.: Microsatellite instability is associated with the presence of Lynch syndrome pan-cancer. *J. Clin Oncol* 2019; 37 (4) :286-295
- 25) KREMER A.; KREMER T.; KRISTIANSEN G. et al. Where is the limit of prostate cancer biomarker research? Systematic investigation of potential prognostic and diagnostic biomarkers. *BMC Urol* 219; 19: 46.
- 26) Sumiyoshi T.; Chi KN.; Wyatt AW et al.: Clinical implications of genomics alterations in metastatic prostatic cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021; 24: 310-322
- 27) ZHAO S.G.; CHANG S.L.; ERHO N. et al. Association of luminal and basal subtyping of prostate cancer with prognosis and response to androgen deprivation therapy. *JAMA Oncol* 2017; 3 (12): 1663-1672
- 28) LOGOTHETIS CJ.; APARICIO A.; KOINIS F. et al.: Prostate Cancer ¿Quo Vadis? *Eur. Urol.* 2019; 76 (6) :709-711.
- 29) NYBERG T.; FROST D.; BORROWDALE D. et al. Prostate cancer risk by BRCA2 Genomic Regions. *Eur Urol* 2020; 78 (4) :494-497
- 30) SEOM <https://seom.org/images/Posicionamiento> SEOM Marzo2021 Asesoramiento Genético CaP.
- 31) MOTTET N.; CONFORD T.; VAN DEN VERGH R.C.N. et al. EUA Guidelines on prostate cancer. *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022.* ISBN 978-94-92671-16-5.
- 32) CARTER HB.; HELFAND B.; MAMAWALA M et al: Germline mutations in ATM and BRCA1/2 are associated with grade reclassification on active surveillance for prostate cancer. *Eur. Urol.* 2019; 75 (5) : 743-749.
- 33) PAGE EC; BANCROFT EK; BROOK MN et al. Interim results from the IMPACT Study: Evidence for prostate specific antigen in BRCA mutations carriers *Eur. Urol* 2019; 76 (6): 831-842
- 34) SIEGEL RL.; MILLER KD.; FUCHS HE.: Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:7-33.
- 35) PRITCHARD CC, MATEO J, WALSH MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:443-453.
- 36) CASTRO E, ROMERO-LAORDEN N, DEL POZO A, et al. PROREPAIR-B: A prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37:490-503
- 37) HETTEL D.; SHARIF N.: HSD3B1 status as a biomarker of androgen deprivation resistance and implications for prostate cancer. *Nature Reviews Urology.* 2018; 15 :191-196

- 38) SAYEGH N.; SWAMI U; AGARWAL N. Recent advances in the management of metastatic prostate cancer. *JCO Oncol Pract* 2021; 18: 45-55
- 39) LOZANO R.; CASTRO E.; ARAGÓN IM. et al: Genetic aberrations in DNA repair pathways: a cornerstone precision oncology in prostate cancer *Br. J. Cancer* 2021; 124 (3):552-563
- 40) MATEO J.; LORD C.; SERRA V. et al.: A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol.* 2019; 30(9):1437-144
- 41) DE BONO J.; MATEO J.; FIZAZI K. et al.: Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer *N. Engl. J. Med* 2020; 382 (22): 2091-2102
- 42) ABIDA W; PATNAIK A.; CAMPBELL D. et al.: Rucaparib in men with metastatic castration resistant prostate cancer harbouring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3763-34772
- 43) SMITH MR.; SHANDU SK.; KELLY WK. et al.: pre-specified interim analysis of GALAHAD: A Phase 2 study of Niraparib in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCPRC) and biallelic DNA repair gene defects (DRD). *Ann Oncol* 2019; 30: 884-885.
- 44) ABIDA W.; CHENG ML.; ARMENIA J. et al.: Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 471-478