



UTPL

UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**MAESTRÍA EN ANÁLISIS BIOLÓGICO Y DIAGNÓSTICO DE
LABORATORIO**

**Rol de las plataformas de secuenciación de nueva
generación en el diagnóstico de cáncer de próstata.
Revisión Narrativa**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

**MAGÍSTER EN ANÁLISIS BIOLÓGICO Y DIAGNÓSTICO
DE LABORATORIO**

Autora: Sarango González, Karen Pamela

Directora: Bailón Moscoso, Natalia Catalina

LOJA

2024



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NC-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2024

Aprobación del director del Trabajo de Titulación

Loja, 01 de abril de 2024

Magíster

Daysi Eliana Baculima Peña

Director de la Maestría de análisis biológico y diagnóstico de laboratorio.

Ciudad. -

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: Rol de las plataformas de secuenciación de nueva generación en el diagnóstico de cáncer de próstata. Revisión narrativa, realizado por Karen Pamela Sarango González ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Director: Natalia Catalina Bailón Moscoso, PhD.

C.I.:1103225643

Correo electrónico: ncbailon@utpl.edu.ec

Declaración de autoría y cesión de derechos

Yo, Karen Pamela Sarango González, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente: Rol de las plataformas de secuenciación de nueva generación en el diagnóstico de cáncer de próstata. Revisión narrativa de la Maestría de análisis biológico y diagnóstico de laboratorio, específicamente de los contenidos comprendidos en: Cáncer de próstata (Epidemiología y Diagnóstico); Secuencia de nueva generación (Paneles genéticos en el cáncer de próstata), siendo Natalia Catalina Bailón Moscoso, directora del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”, en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

.....

Autor: Karen Pamela Sarango González

C.I.: 1105805293

Correo electrónico: karensarango95@gmail.com

Dedicatoria

A ese ser superior que para mí es Dios, que ha forjado mi camino.

A mi Madre, por ser mi guía y mi fortaleza, ya que a pesar de la adversidad y la enfermedad se ha mantenido siempre con alegría y fe.

A mi Padre, por su ejemplo de endereza y resiliencia en la vida, siempre ha estado apoyándome.

A Nicolas y Benjamín por alegrar mis días con sus ocurrencias y brindarme su amor incondicional.

A mi familia y amigos por animarme en la culminación de este proyecto.

A toda esa gente normal que forma parte de mi vida, gracias por estar, ser y permanecer, somos la suma de instantes vividos.

A mi misma, por aceptar los retos y no dejarme vencer.

Agradecimiento

A la Universidad Técnica Particular de Loja, por brindarme la formación de tan alta excelencia, a sus docentes y administrativos que se convirtieron en una familia más.

A la PhD Natalia Bailón Moscoso, por su apoyo, paciencia y conocimientos compartidos durante la ejecución de este trabajo.

A mis familiares, amigos y compañeros de trabajo, que me brindaron ánimo.

Índice de contenido

Carátula	II
Aprobación del director del Trabajo de Titulación	II
Declaración de autoría y cesión de derechos	III
Dedicatoria.....	V
Agradecimiento.....	VI
Índice de contenido	VII
Resumen	1
Abstract.....	2
Introducción	3
Objetivos.....	5
Objetivo general:.....	5
Objetivos específicos:.....	5
Capítulo uno	6
Cáncer de Próstata	6
1.1 Epidemiología	6
1.2 Factores de riesgo asociados.....	7
1.3 Diagnóstico	8
Capítulo dos	11
Secuencia de Nueva Generación.....	11
2.1 Generalidades	11
2.2 Tipos de NGS	11

2.3 Biomarcadores.....	12
Capítulo 3.....	14
Metodología.....	14
3.1 Estrategia de búsqueda	14
3.2 Criterios de inclusión	14
3.3 Criterios de exclusión	14
Resultados.....	18
Discusión.....	29
Conclusiones	33
Recomendaciones	34
Referencias.....	35
Apéndice	40
Apéndice A. Estudios que emplean plataformas masivas para la asociación diagnóstica, pronóstica y tratamiento del cáncer de próstata	40

Índice de tablas

Tabla 1 Tipos de NGS, ventajas y desventajas en el diagnóstico de cáncer	11
Tabla 2 Base de datos, descriptores y operadores booleanos.....	18
Tabla 3 Paneles genéticos disponibles para el diagnóstico de cáncer de próstata	18
Tabla 4 Genes asociados a mutaciones somáticas y germinales en el cáncer de próstata	25

Índice de figuras

Figura 1 Tasa de incidencia estandarizadas por país de cada tipo de cáncer en el 2020 en hombres de 0 a 74 años.....	6
Figura 2 Flujograma de la revisión bibliográfica.	16
Figura 3 Genes identificados en los paneles genéticos	22
Figura 4 Mutaciones genéticas en base a su rol en el cáncer de próstata	23

Resumen

El cáncer de próstata (CaP) es el cáncer más común en los hombres a nivel mundial y el segundo más comúnmente diagnosticado en Estados Unidos, esto se debe a un tamizaje precoz, sin embargo, los exámenes de cribaje presentan una baja especificidad y requieren complementarse con métodos invasivos, por tal razón, el estudio genético mediante la secuenciación de nueva generación, es una herramienta que permite el análisis tumoral eficiente, en menor tiempo y personalizado. Este trabajo se realizó con el objetivo de sintetizar la información existente sobre la secuencia de nueva generación e identificar las principales mutaciones que se diagnostican asociadas al cáncer de próstata.

Palabras claves: Cancer de próstata, Secuencia de nueva generación, diagnóstico

Abstract

Prostate cancer (PCa) is the most common cancer in men worldwide and the second most commonly diagnosed in the United States. This is due to early screening; however, screening tests have low specificity and require complementation. with invasive methods, for this reason, genetic study through next generation sequencing is a tool that allows efficient tumor analysis, in less time and personalized. This work was carried out with the objective of synthesizing the existing information on the new generation sequence and identifying the main mutations that are diagnosed associated with prostate cancer.

Keywords: *Prostate cancer, new generation sequence, medical diagnostic*

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) a nivel mundial, es el segundo cáncer diagnosticado más comúnmente diagnosticado en hombres, con una frecuencia anual de 1 414 259 nuevos casos, constituyéndose en la quinta causa principal de muerte por cáncer en hombres con 375 304 muertes en 2020 (Ferlay et al., 2021).

En Estados Unidos (EE. UU), el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos (USPSTF, por sus sigla en inglés) ya no recomienda el PSA como una prueba de detección de rutina para todos los hombres mayores de 50 años; la prueba “Progensa PCA3”, que determina la proporción de ARNm de PSA a ARNInc de PCA3 (ARN largo no codificante) en el análisis del sedimento celular de la orina recolectada después del examen rectal ha demostrado ser más eficaz en comparación con la prueba del PSA (Nguyen-Nielsen & Borre, 2016), cobrando importancia la implementación de métodos moleculares para el diagnóstico precoz.

La creciente introducción de las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) que permite el análisis simultáneo de un amplio espectro de alteraciones genómicas, incluidas mutaciones, variaciones del número de copias (CNV), translocaciones y fusiones en múltiples genes, han revolucionado el campo de la medicina de precisión (Malone et al., 2020, p. 2), especialmente la oncología de precisión, al mejorar la terapia contra el cáncer (Hussen et al., 2022 p. 2) proporcionando un análisis tumoral más eficiente, económico y con una muestra mínima en menor tiempo. (Malone et al., 2020 p. 4).

Los capítulos se dividieron en capítulo uno sobre el cancer de próstata donde se establecieron los conceptos básicos, capítulo dos se trata sobre la secuencia de nueva generación y el capítulo tres, la metodología detalla el proceso de recolección de información por medio de bases de datos, capítulo cuatro se detallan los resultados e interpretación, capítulo cinco hace referencia a la discusión en base a los datos recolectados, y finalmente las conclusiones, recomendaciones, referencias y apéndice.

Los paneles genéticos se perfilan como herramientas diagnosticas en auge, estos han definido que asociado al cáncer de próstata se presentan mutaciones somáticas en los genes de reparación del ADN, y en menos medida en genes de la línea germinal relacionándose

principalmente con factores demográficos, por lo que es importante conocer las funciones promotoras y supresoras de cada uno, es importante mencionar que una de las mayores limitantes fue la escasa información sobre la variantes específicas asociadas a este tipo de cáncer.

Objetivos

Objetivo general:

- Sintetizar la información sobre los paneles genéticos de secuenciación masiva empleados en el diagnóstico de cáncer de próstata.

Objetivos específicos:

- Determinar los paneles genéticos disponibles para el diagnóstico de cáncer de próstata.
- Identificar las alteraciones genéticas más comunes para el diagnóstico de cáncer de próstata, mediante una búsqueda bibliográfica.
- Definir las características principales de los genes con mutaciones somáticas y germinales asociados al cáncer de próstata.

Capítulo uno

Cáncer de Próstata

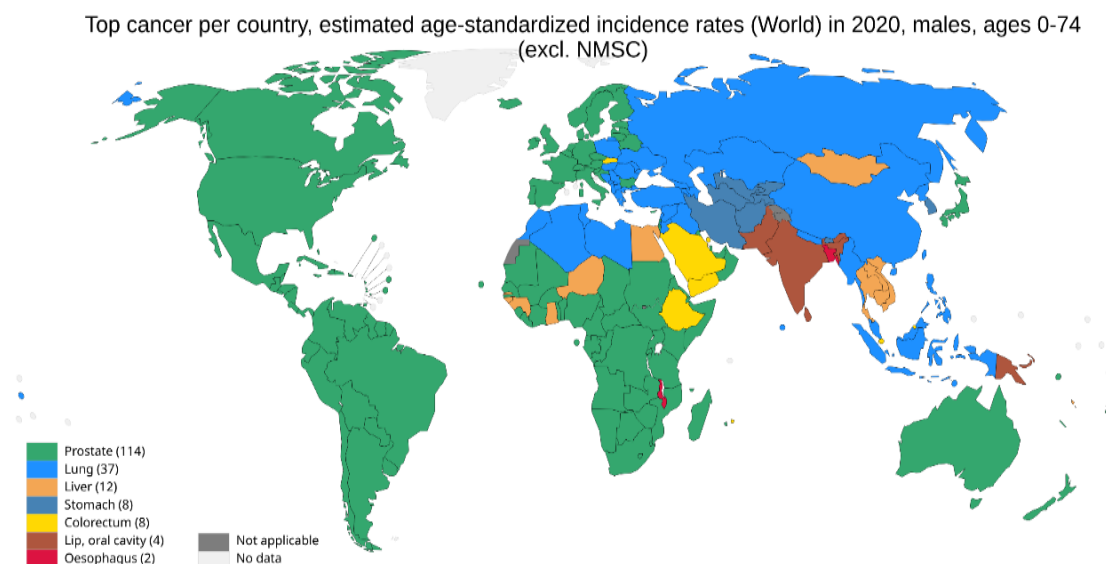
1.1 Epidemiología

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres seguido del cáncer de pulmón, según estimaciones del GLOBOCAN 2020, la incidencia del cáncer de próstata fue de 30.7 por 100 000 y la mortalidad de 7.7 por 100 000, con, consolidándose como la quinta causa principal de muerte por cáncer entre los hombres en todo el mundo con 375 304 muertes en 2020 (Globocan 2020).

La tasa de incidencia del cáncer de próstata varía según las regiones y poblaciones (Fig. 1), para el año 2020, se registraron 1 414 259 nuevos casos de CaP a nivel Mundial, representando el 7.3% de todos los cánceres diagnosticados en los hombres (Sung et al., 2021).

Figura 1

Tasa de incidencia estandarizadas por país de cada tipo de cáncer en el 2020 en hombres de 0 a 74 años.



Nota. Imagen extraída de Globocan 2020.

La tasa estandarizada por edad (ASR) se encontró entre 6.3 a 83.4 por cada 100 000 hombres encontrándose las tasas más altas en el norte (83.4) y el oeste de Europa (77.6), el Caribe (77.6), Australia/Nueva Zelanda (75.8), Norte América (73), el sur de África (65.9) y América del Sur (62.5) y las poblaciones con la tasa más baja son el este de Asia (16.8), África del norte (16.6) y Asia este y central (13.5) (6.3) (Sung et al., 2021).

La incidencia de cáncer de próstata se incrementa con la edad, esto se evidencia antes de los 50 años de edad, solo 1 de cada 350 hombres es diagnosticado de CaP (Perdana et al., 2016), en hombres de 50 a 59 años, el diagnóstico de CaP aumenta 1 caso cada 52 hombres, y a partir de los 65 años la tasa de incidencia es casi el 60% (Villers & Grosclaude, 2019).

El resultado del incremento en las tasas de incidencia, se debe a la implementación de un cribaje preventivo, con técnicas de imagen de alta resolución o exámenes de laboratorio que permite el diagnóstico de CaP, muchas veces asintomático, sobre todo en países de altos ingresos, donde el cribaje forma parte de la política pública nacional (Ferlay et al., 2021).

1.2 Factores de riesgo asociados

La etiología del cáncer de próstata no se conoce con exactitud, sin embargo, existen factores de riesgo no modificables y modificables que han demostrado estar relacionados con un mayor riesgo, como el incremento de la edad a partir de los 40 años es un factor de riesgo mejor establecido para el diagnóstico (Glass et al., 2013); un historial familiar conlleva un riesgo 2.5 veces mayor que el de la población general.

Según Rebbeck (2017) *“El cáncer de próstata exhibe la mayor heredabilidad reportada que cualquier tipo de cáncer sólido, pero la capacidad de definir síndromes de cáncer de próstata hereditarios e identificar genes de cáncer hereditarios sigue siendo limitada”*, esto puede deberse a que los estudios realizados están basados en poblaciones de ascendencia europea que no son extrapolables a toda la población, sin embargo se ha encontrado una serie de genes responsables del cáncer de próstata hereditario entre los que se incluye:

HPC1 (1q24-25), PCAP (1q42-43), HPCX (Xq27-28), CAPB (1q36), HPC20 (20q13), HOXB13/18. Entre estos, una serie de loci fueron identificados

específicamente en familias de japoneses y afroamericanos que incluyen: 12q24, 1q24-25, 2p16 y 2p21 y 1p36, detectándose señales de enlace adicionales en árboles genealógicos de afroamericanos en 2p21, 11q22, 17p11, 22q12 y Xq21-23 (Rebbeck, 2017).

Las mutaciones del gen *BRCA2* confieren un riesgo 2 a 8,6 veces mayor de CaP y de que la enfermedad sea más agresiva (Seibert et al., 2023).

Con respecto al origen étnico, los hombres del sur y este de Asia existe una tendencia a tasas más bajas de mortalidad (Stern et al., 2021), mientras que en los hombres de raza negra existe un riesgo del 28 al 56 % de tener cáncer de próstata preclínico y un incremento del 44 al 75% de la progresión a la enfermedad metastásica en comparación con la población general (Nyame et al., 2022).

Un patrón dietético basado en un alto consumo de carne procesada y lácteos con alto contenido en ácidos grasos saturados y bajo consumo de verduras y frutas, con una cantidad insuficiente de vitaminas y minerales favorecería el desarrollo de la CaP a través de una serie de mecanismos que estimulan la proliferación de células cancerosas y los procesos de angiogénesis (Oczkowski et al., 2021).

El consumo de alcohol también se encuentra relacionado con el riesgo de desarrollar CaP, un estudio realizado indica una relación dosis-respuesta significativa desde un nivel bajo de consumo >1,3 g. y <24 g. por día de alcohol como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata (Zhao et al., 2016).

El tabaco también se asocia con un incremento en la mortalidad por CaP, un metaanálisis de 17 estudios de cohortes prospectivas, evidenció que los fumadores tenían un 42% más de riesgo de muerte por cáncer de próstata en comparación con los no fumadores (Al-Fayez & El-Metwally, 2023).

1.3 Diagnóstico

En la actualidad, la detección y la estadificación clínica del CaP se basa en los niveles séricos del antígeno prostático específico (PSA), la puntuación de Gleason tras la biopsia y la estadificación TNM por medio del examen rectal y pruebas de imágenes (Olleik et al., 2018);

sin embargo, estas herramientas no siempre son exactas, conllevando a un diagnóstico y tratamiento subóptimo.

La introducción de la Resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI) y la Tomografía computarizada por emisión de positrones/tomografía computarizada con ⁶⁸Ga-PSMA (PSMA PET/CT) han contribuido a reducir las biopsias innecesarias y proporcionar una mayor precisión en la biopsia dirigida, el estudio PRIMARY realizado en Australia donde se evaluó el uso de PSMA PET/TC pélvico en hombres con mpMRI PI-RADS 2 a 5 para el diagnóstico de cáncer, evidenciándose que el uso combinado de estas dos modalidades de imagen mejoran el valor predictivo negativo (91 %) y la sensibilidad (97 %) para el cáncer de próstata (Williams et al., 2022).

Las calculadoras de riesgo son herramientas que se apoyan en la inteligencia artificial mediante algoritmos donde incorporan variables clínicas fáciles de obtener a través de los exámenes serológicos o de imagen y podría reducir potencialmente el número de biopsias innecesarias (Qu et al., 2020).

Una revisión sistemática identificó 127 calculadoras de riesgo disponibles para la CaP, de las cuales solamente seis (ERSPC Rotterdam (RPCRC), el modelo de Finne, el modelo de Chun, el modelo de Karakiewicz, el ensayo de prevención del cáncer de próstata (PCPT) y Prostata Classmodel son implementadas para predecir el resultado de la biopsia y se han validado externamente en más de cinco poblaciones distintas (Finlandia, Países Bajos, Suecia, Alemania y Estados Unidos) (Osses et al., 2019).

La tecnología ha permitido el incremento de un mayor número de aplicaciones móviles que incorporan datos clínicos y bioquímicos para estimar riesgo y predecir la conductas médicas frente a CaP; (Adam et al., 2018) realizaron una revisión sistemática donde se encontraron 83 aplicaciones, de las cuales la calculadora de riesgo de cáncer de próstata de Rotterdam, la calculadora de nomograma de cáncer de próstata de Coral y la Calculadora de riesgo de CPC demostraron una mayor utilidad predictiva.

Una estadificación de riesgos precisa e individualizada en el diagnóstico, constituye un eje fundamental en la toma de decisiones clínicas y selección de tratamiento para cada paciente, por ello, la incorporación de biomarcadores genéticos en los modelos actuales de predicción, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de próstata, va tomando cada vez una mayor empleabilidad e impacto (Nguyen & Magi-galluzzi, 2018).

Capítulo dos

Secuencia de Nueva Generación

2.1 Generalidades

La secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing [NGS]) es un grupo de tecnologías diseñadas para secuenciar gran cantidad de segmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) de forma masiva y en paralelo, en menor cantidad de tiempo y a un menor costo por base (Rubio et al., 2020).

Una de las ventajas de la secuenciación masiva es el potencial de detectar todos los tipos de variación genómica en un único procedimiento, incluyendo variantes de nucleótido único o mutaciones puntuales, pequeñas inserciones y deleciones, y también variantes estructurales tanto equilibradas (inversiones y traslocaciones) como desequilibradas (deleciones o duplicaciones) (Rodríguez-Santiago & Armengol, 2012).

2.2 Tipos de NGS

Tabla 1

Tipos de NGS, ventajas y desventajas en el diagnóstico de cáncer

NGS	Método	Ventajas	Desventajas
Secuenciación de paneles de genes:	Contienen cebadores o sondas para un grupo conocido de genes. Permiten secuenciar mutaciones conocidas (hot spots), genes completos, detectar variaciones en el número de copias y translocaciones.	Permiten la secuenciación dirigida a una determinada patología. La secuenciación se da con gran cobertura y profundidad de lectura, permitiendo la detección de variantes de muy baja frecuencia.	No permiten descubrir nuevos genes potencialmente implicados en cáncer o en una patología al estar dirigidos a regiones conocidas. No incluye regiones relevantes en el cáncer infantil.
		Análisis rápido y fiable.	
Secuenciación del exoma (WES)	El exoma es la parte del genoma correspondiente a las regiones codificantes capaces de expresarse y dar lugar a proteínas. Corresponde a aproximadamente el 1,5% del genoma y es la parte funcional. Técnica: amplificación previa de exones mediante reacción en cadena de la polimerasa o	Permite identificar genes y variantes potencialmente implicadas en la enfermedad no estudiadas.	Requiere más lecturas por el mayor número de regiones, por lo que utiliza una profundidad de lectura menor (costo), perdiéndose la capacidad de detectar mutaciones subclonales.

	su captura mediante sondas específicas.		Análisis e interpretación más complejos por el gran número de variantes detectadas (aproximadamente 40.000).
Secuenciación del genoma (WGS):	Abarca el genoma completo de un individuo, incluyendo el ADN cromosómico y mitocondrial.	Facilita la identificación de variantes no codificantes asociadas con la enfermedad. Aplicación: investigación.	Costo elevado
Secuenciación del transcriptoma o RNA (WTS)	Se obtiene información cuantitativa de los genes expresados en un determinado momento. Permite estudiar los transcritos de ARN, sus isoformas, modificaciones postranscripcionales, fusiones génicas, mutaciones y cambios en la expresión génica	Permite secuenciar diferentes poblaciones de ARN (ARN total, ARN pequeños, de transferencia y ribosomal).	Los resultados obtenidos son específicos de tejido, dependientes del tiempo y de la profundidad de lectura. Interpretación requiere de la expresión en tejido sano como control.

Nota. NGS: secuencia de nueva generación, WTS: *whole transcriptome sequencing*; WGS: *whole genome sequencing*; WES: *whole exome sequencing*, Adaptado de Calabria et al, 2016

2.3 Biomarcadores

Los biomarcadores son alteraciones celulares, bioquímicas o moleculares que pueden llegar a ser cuantificables en medios biológicos tales como tejidos, células o fluidos corporales, los cuales han permitiendo que el diagnóstico y monitoreo en el tratamiento del cáncer se realice de manera no invasiva, de bajo costo y de mayor facilidad en comparación a otros métodos clínicos (Camacho-Sánchez et al., 2023).

Test orientados en la detección de biomarcadores de sangre y orina en la actualidad se posicionan cada vez para el diagnóstico y tratamiento del CaP, test como son Prostate Health Index -PHI, 4Kscore®, SelectMDx y Prostarix permiten estadificar el riesgo en pacientes con niveles de PSA elevado, aunque con un nivel de recomendación bajo (recomendación de grado C) (Motteta et al., 2017); test como Mi-Prostate Score o Proclarix test permiten distinguir aquellos casos de cáncer significativos (que requieren tratamiento) de los

no significativos (que podrían vigilarse con seguridad) una vez ya se ha diagnosticado el cáncer; y, por último, ProgenSA® PCA3, 4Kscore® y PHI, para ayudar a descartar falsos-positivos o errores en biopsia en etapas anteriores, lo que permitiría identificar candidatos para una nueva biopsia (del Pino Sedeño T, Trujillo Martín MM, García Pérez L, Delgado Rodríguez J, Infante Ventura D, Hernández Yumar A, Abt Sacks A, Rodríguez Rodríguez L, de Armas Castellano A, Estaña D, González Hernández Y, León Salas B, Ayala Díaz N, Cipriano O, de Pascual, 2020).

En 2020, la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO por sus siglas en inglés), la Asociación Europea de Urología y la Asociación Americana de Urología han incluido cinco test en una recomendación conjunta para el CaP localizado estos son Oncotype Dx, Prolaris, Decipher, Decipher PORTOS y ProMark.

La Asociación Europea de Urología pauta el índice de salud de la próstata (PHI) que combina tres sub formas de PSA [tPSA, %fPSA y [-2]proPSA (p2PSA)] en un resultado que sirve como un marcador potencial en pacientes con niveles de PSA entre 2,0 y 10,0 ng/ml como evaluación de riesgo adicional, sin embargo, tiene un nivel de evidencia bajo (recomendación de grado C) (Motteta et al., 2017).

Capítulo 3

Metodología

3.1 Estrategia de búsqueda

Revisión narrativa. Se incluyeron artículos relacionados con el CaP, NGS, paneles genéticos y diagnóstico. No se efectuó restricción de lenguaje ni tipo de estudio, se estableció criterios de inclusión y exclusión y se realizó la búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos Pubmed, SCOPUS y Web of Science (WOS),

Los artículos obtenidos fueron resultado de la ecuación de búsqueda dada por las palabras claves (((Prostatic Neoplasm) OR (diagnostic prostate Cancer) OR (Prostatic Cancers)) AND ((Next Generation Sequence) OR (genetic testing panels))) AND (((Prostatic Neoplasm) OR (diagnostic prostate Cancer) OR (Prostatic Cancers)) AND ((Next Generation Sequence) OR (genetic testing panels))).

3.2 Criterios de inclusión

- Todo tipo de artículos, texto completo y libre acceso.
- Artículos en español e inglés.
- Artículos relacionados con los objetivos.
- Artículos de los últimos 10 años.

3.3 Criterios de exclusión

- Imposibilidad de recuperar el texto completo.
- Extractos de libros, artículos de revisión, cartas, a excepción de extractos de libros y artículos de revisión, consensos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y cartas al editor.
- Artículos repetidos en otras bases de datos.
- Artículos que no se relacionen con los objetivos de la investigación.

En Pubmed se encontraron 109 artículos, en SCOPUS 265 y en WOS 131. Con un total de 505 artículos de los cuales se repitieron 22, dando un total de 483 artículos. Luego se excluyeron 8 artículos por no disponer el texto completo, 446 artículos que no cumplieron

con los criterios de inclusión y exclusión, dando un total de 29 artículos; sin embargo, de los 29 solo se escogieron 24 que se ajustaron al objetivo del estudio y con este número se realizó la presente investigación (figura 1).

Con respecto a la búsqueda de los paneles genéticos se realizó la búsqueda intencionada en las páginas web de las casas comerciales seleccionadas: Hoffmann-La Roche, Basilea, Suiza; Illumina Inc.; Thermo Fisher, Scientific; Complete Genomics, Mountain View; Pacific Biosciences; Oxford Nanopore, Technologies; Invitae, Myriad genetics; Laboratory for Molecular Medicina (LMM).

Para la caracterización de los genes con mayor recurrencia se ha establecido las siguientes bases de datos:

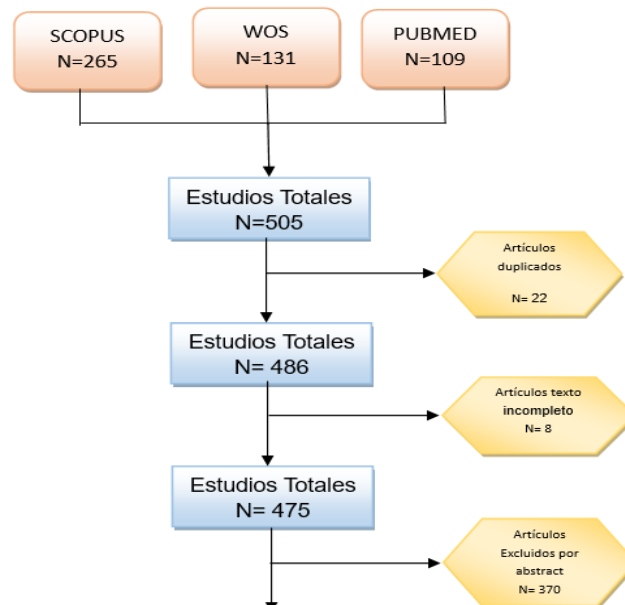
- COSMIC, Catalogue of Somatic Mutations in Cancer: Es una base de datos seleccionada por expertos que incluye un catálogo de las mutaciones somáticas que causan el cáncer humano; contiene más de 24 millones de variantes genómicas en 6800 formas precisas de cáncer humano, Proyecto COSMIC se divide en varios proyectos distintos, cada uno de los cuales presenta un conjunto de datos o una vista independiente de los datos (Sanger Institute, 2024a)
- COSMIC, Hallmarks of Cancer: explica visualmente el papel del gen en el cáncer al resaltar cuáles de los comportamientos clásicos muestra el gen y si son promovidos o suprimidos, la información por estas categorías se indica de acuerdo a la búsqueda del gen y están respaldadas por literatura científica publicada (Sanger Institute, 2024b)
- The Gene Curation Coalition (Gene CC): base de datos que proporciona información por un grupo de expertos sobre de las relaciones entre genes y enfermedades, estableciendo una terminología consistente para la evaluación de la validez, así como la herencia, los requisitos alélicos y el

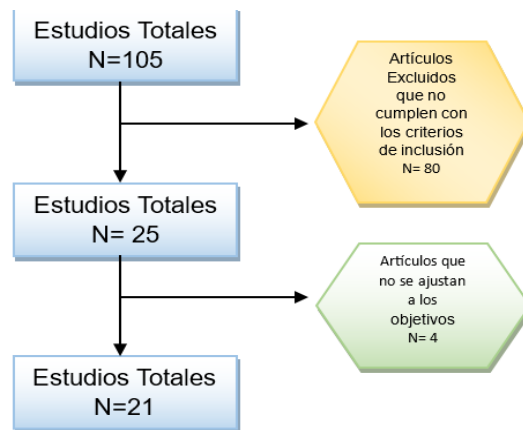
mecanismo de la enfermedad. Esta base de datos comprende organizaciones que proporcionan recursos en línea (por ejemplo, ClinGen, DECIPHER, Genomics England PanelApp, OMIM, Orphanet, PanelApp Australia, TGMI's G2P), así como laboratorios de diagnóstico (Ambry , Illumina, Invitae, Myriad Women's Health, Laboratorio de Medicina Molecular Mass General Brigham) (The GenCC Home Page, 2024).

- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): base de datos sobre información textual y referencias sobre los genes y su utilidad en el estudio de enfermedades asociadas. Creada y editada por el Dr. Victor A. McKusick y sus colegas de la Universidad Johns Hopkins. (*OMIM An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*, 1966)

Figura 2

Flujograma de la revisión bibliográfica.





Nota. WOS: Web of Science; N:número.

Resultados

Se exponen los resultados obtenidos tras las diferentes ecuaciones utilizadas para esta investigación, de acuerdo a las bases de datos utilizadas y los limitadores.

Tabla 2

Base de datos, descriptores y operadores booleanos.

Bases de datos	Descriptores y operadores booleanos (Ecuación de búsqueda)	Limitadores
PubMed	((Prostatic Neoplasm) OR (diagnostic prostate Cancer) OR (Prostatic Cancers)) AND ((Next Generation Sequence) OR (genetic testing panels))	Publicaciones de los últimos 10 años Idioma español e inglés Texto completo
WOS	((ALL=(diagnostic prostate Cancer)) OR ALL=(Prostatic Cancers)) AND ALL=(Next Generation Sequence)	Publicaciones de los últimos 10 años Idioma español e inglés Texto completo
Scopus	(ALL (prostatic AND neoplasm OR prostatic AND cancers) AND ALL (genetic AND testing AND panels OR next AND generation AND sequence) AND ALL (diagnostic AND prostate AND cancer) OR ALL (prostatic AND cancers)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))	Publicaciones de los últimos 10 años Idioma español e inglés

Nota. WOS: Web of Science. ALL: todos OR: o AND: y

Los principales paneles genéticos disponibles para el diagnóstico de cáncer de próstata se observan en la Tabla 3. las plataformas han sido separadas de acuerdo con el tipo de muestra utilizada además se describen características de los paneles.

Tabla 3

Paneles genéticos disponibles para el diagnóstico de cáncer de próstata

Plataforma	Tiempo	Objetivo de la prueba	Instrumentos	Genes	Link
Biomarcadores de cáncer de próstata en orina					
ExoDx Prostate IntelliScore	5 d	Establece la distinción entre la patología prostática benigna y patología maligna de bajo grado	Exosome Diagnostics, Inc.	PCA3, ERG, SPDEF	https://www.exosome.com/
My Prostate Score 2.0	5 a 7 d	Permite la predicción clara y altamente individualizada del riesgo de un paciente de tener CaP clínicamente significativo.	LynxDx	T2:ERG, SCHLAP1, OR51E2, APOC1, PCAT14, CAMKK2, PCA3, NKAIN1, B3GNT6, TFF3, SPON2, PCGEM1, TRGV9, TMSB15A, ERG, KLK3, KLK4, HOXC6.	https://www.lynx.com/about-us/

Progens a PCA3	5 d	Establecer la probabilidad de desarrollar CaP	Hologic	PCA3, PSA	https://www.hologic.com/
SelectM Dx	7 d	Probabilidad de detectar CaP tras una biopsia, determinando la probabilidad de enfermedad de alto grado	MDxHealth	HOXC6, DLX1	https://ferrerone.com/producto/selectmdx/
TMPRSS 2: ERG	7 d	Establecer la probabilidad de desarrollar CaP	Oncore pro	TMPRSS2, ERG	https://biocare.net/oncore-pro/

Biomarcadores de cáncer de próstata en sangre y/o saliva

CellSearch Circulation Tumor Cells	1 s	Predicador sólido e independiente de la supervivencia general y libre de progresión en el cáncer de mama, próstata y colorrectal metastásico.	Menarini Silicon Biosystems, Inc,	Células tumorales circulantes	https://www.cellsearchctc.com/clinical-applications/clinical-applications-overview
Hereditario y Cancer Panel	2 s	Asociación con el riesgo de tipos comunes de cáncer hereditario: cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de estómago y cáncer de próstata.	Color	APC, ATM, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, GREM1, MTF, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, POLE, POLD1, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53	https://www.colorado.com/individuals-genomics
Hereditario y Prostate Cancer Panel	2 s	Establece el riesgo de cáncer de próstata a temprana edad, el CaP metastásico/agresivo con riesgo familiar	GeneDX	ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, RAD51C, RAD51D, TP53	https://providers.genedx.com/tests/detail/hereditary-prostate-cancer-panel-875
myRisk	2 s	Establece el riesgo de desarrollar 8 cánceres hereditarios: próstata, mama, ovario, gástrico, colorrectal, páncreas, melanoma y endometrio.	Myriad Genetics	APC, ATM, AXIN2, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, GREM1, HOXB13, GALNT12, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NTHL1, PALB2, PMS2, POLE, POLD1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RNF43, RPS20, SMAD4, STK11, TP53	https://myriad.com/genetic-tests/myrisk-hereditary-cancer-risk-test/
Prostate Cancer Comprehensive Panel	2 a 3 s	Identificar únicamente las variantes hereditarias de la línea germinal que generan riesgo de CaP	Fulgent	ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PMS2, TP53	https://www.preventiongenetics.com/testInfo?val=Prostate-Cancer-Panel
Prostate Cancer Panel	2 a 3 s	Detectar individuos con una variante patogénica de la línea germinal y no está validada para detectar mosaicismo por debajo del nivel del 20%.	Invitae	ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PMS2, TP53	https://www.fulgentgenetics.com/comprehensivecancer-prostate
Prostate Cancer Panel	3 a 3 s	Identificar únicamente las variantes hereditarias de la línea germinal que generan riesgo de CaP	Prevention Genetics	ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2,	https://www.preventiongenetics.com/testInfo?val=Prostate-Cancer-Panel

				<i>PMS2, RAD51C, RAD51D, TP53</i>	
Prostate Next	4 a 3 s	Ofrece más precisión para identificar y controlar el cáncer de próstata hereditario.	Ambry Genetics	<i>ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, RAD51D, TP53</i>	https://www.ambrygen.com/providers/genetic-testing/5/oncology/prostatenext
Biomarcadores de cáncer de próstata en tejido					
FoundationOneC Dx	8 d	Permite definir terapias apropiadas con evidencia de resistencia, en función del perfil genómico individual del cáncer.	Illumina HiSeq 4000	<i>BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D y RAD54L</i>	https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-cdx
Metamark Genetics	4 s	Permite generar el pronóstico basándose en proteínas para la progresión del CaP, utiliza inmunofluorescencia múltiple y cuantifica los valores de 8 biomarcadores proteicos combinándolos con el score Gleason (3+) para definir la agresividad. Proporciona información genómica personalizada sobre cómo se comporta el cáncer. Considera la información de puntaje del score Gleason, el valor del PSA y la combina una puntuación molecular obtenida a partir del análisis de la expresión de 16 genes (10 genes relevantes para la actividad tumoral en el ciclo celular y 6 genes de control). Analiza 12 genes relacionados con CaP y 5 genes constitutivos, en tejido obtenido por biopsia prostática por punción, y entrega un GPS que va de 0 a 100 para determinar el riesgo. Examina dos mecanismos de carcinogénesis de próstata: la fusión/translocación del gen <i>ERG</i> y la pérdida del gen supresor de tumores <i>PTEN</i> , para determinar tratamiento.	ProMark	<i>CUL2, DERL1, FUS, PDSS2, YBOX1, HSPA9, SMAD4, pS6</i>	https://promarktest.com/ProMarkCTR/AssayOverview
Myriad genetics	2 a 4 s	Analiza 12 genes relacionados con CaP y 5 genes constitutivos, en tejido obtenido por biopsia prostática por punción, y entrega un GPS que va de 0 a 100 para determinar el riesgo. Examina dos mecanismos de carcinogénesis de próstata: la fusión/translocación del gen <i>ERG</i> y la pérdida del gen supresor de tumores <i>PTEN</i> , para determinar tratamiento.	Prolaris prostate	<i>ASPM, CDC2, CDCA8, CDKN3, DTL, FOXM1, KIAA0101, NUSAP1, PRC1, TK1</i>	https://www.dlongwood.com/products/prolaris/
Oncotype Dx Prostate	6 s	Analiza 12 genes relacionados con CaP y 5 genes constitutivos, en tejido obtenido por biopsia prostática por punción, y entrega un GPS que va de 0 a 100 para determinar el riesgo. Examina dos mecanismos de carcinogénesis de próstata: la fusión/translocación del gen <i>ERG</i> y la pérdida del gen supresor de tumores <i>PTEN</i> , para determinar tratamiento.	Genomic Health, Redwood City, CA	<i>FAM13C, KLK2, AZGP1, SRD5A2, BGN, COL1A1, SFRP4, ARF, ATP5E, CLTC, GPS1, PGK1, FLNC, GSN, TPM2, GSTM2, TPX2.</i>	https://southgenetics.com/oncotypedx-gps/
ProstaVysion	2 a 4 s	Analiza 12 genes relacionados con CaP y 5 genes constitutivos, en tejido obtenido por biopsia prostática por punción, y entrega un GPS que va de 0 a 100 para determinar el riesgo. Examina dos mecanismos de carcinogénesis de próstata: la fusión/translocación del gen <i>ERG</i> y la pérdida del gen supresor de tumores <i>PTEN</i> , para determinar tratamiento.	Bostwick Laboratories, Glen Allen, VA	<i>ERG, PTEN.</i>	https://www.bu.edu/shibley/prostate-cancer-testing/available-tests/genetic-tests/prostavysion/
UW OncoPlex Cancer Gene Panel	4 a 6 s	Detectar la mayoría de las clases de mutaciones, incluidas variantes de un solo nucleótido, pequeñas inserciones y eliminaciones (indeles),	Secuencia de nueva generación	<i>ABL1, AKT1, APC, ARID1A, ARID1B, ATM, ATR, AURKA, BAP1, BCL2, BRCA1, CCND1, DDR2, EGFR, ERBB4, FLT3, FOXP3, GATA1,</i>	https://testguide.la.bmed.uw.edu/view/OPX?tabs=no

amplificaciones de genes y fusiones de genes seleccionados. Permite orientar el tratamiento y la estadificación del cáncer de próstata.

GNA11, GNAQ, HER-2, IDH1, IDH2, JAK1, KRAS, MSI, NRAS, PIK3CA, TMB, TP53, mTOR.

Nota. d: días; s: semanas; CaP: Cáncer de próstata, PSA: antígeno prostático específico, GPS: Genomic Prostate Score, MSI: inestabilidad de microsatélites, TMB: carga total de mutaciones. CA: California. VA: Virginia, Inc: sociedad anónima

Para el abordaje en el diagnóstico de cáncer de próstata en el mercado se encontró 19 paneles genéticos es distintas casas comerciales, las cuales corresponden a laboratorios de países occidentales, principalmente Estados Unidos y Reino Unido.

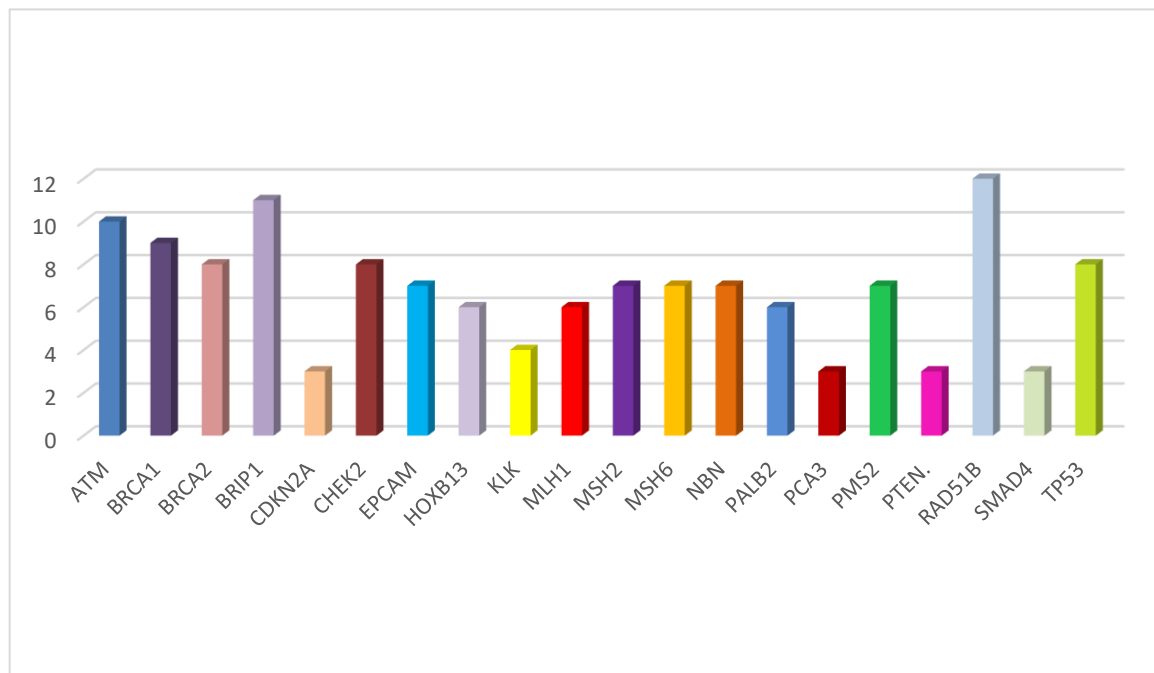
La clasificación de los paneles genéticos se realizó en base al tipo de muestra biológica que se requiere para el procesamiento, encontramos que el 42% de paneles solicitan una muestra en sangre y/o saliva, 36% requieren una muestra de tejido y 22% demandan muestra de orina; también es importante considerar al momento de evaluar las pruebas el tiempo promedio que se requiere para la emisión de resultados, evidenciado que los paneles que requieren muestra de tejido requieren de un promedio de 5 semanas, los paneles que utilizan muestras de sangre y /o saliva tardan un promedio de 3 semanas y los más rápidos en la entrega de resultados con aquellos que utilizan muestra de orina que tardan 1 semana, esto es un factor que condiciona el inicio y orientación del tratamiento, por lo que el emplear métodos de diagnósticos menos invasivos con resultados altamente específicos se convierte en una ventaja en el abordaje del CaP. Los paneles genéticos pueden tener una sola finalidad o enmarcar un abordaje integral, depende de la aplicación específica, en este contexto el 87% de los paneles genéticos que utilizan biomarcadores en sangre y/o saliva, se enfocan en el diagnóstico de genes de línea germinal, estableciendo una probabilidad de diagnóstico de CaP en pacientes con antecedentes familiares o con un diagnóstico a temprana edad, y únicamente el panel CellSearch Circulation Tumor Cells, tiene como objetivo determinar la supervivencia de los pacientes basándose en la identificación del riesgo de metástasis independientemente si son mutaciones de la línea germinal o somáticas. De

los paneles genéticos que emplean biomarcadores en tejidos encontrados, un 50% tiene por objetivo ser una herramienta en la estadificación considerando las mutaciones genéticas somáticas o germinales parámetros bioquímicos como valor del PSA y el puntaje de Gleason, mientras que el 33% de estos paneles se enfoca en personalizar tratamientos farmacológicos de acuerdo a una o varias mutación puntuales, y finalmente el 17% representado por el panel UW OncoPlex Cancer Gene Panel cumple con los 2 objetivos tanto para estadificación como para tratamiento; finalmente el 100% de los paneles genéticos que utilizan biomarcadores en orina se enfocan en establecer la probabilidad de desarrollar la enfermedad definiendo mutaciones somáticas previo a la ejecución de exámenes invasivos, de los cuales el ExoDx Prostate IntelliScore, Progensa PCA3 y TMPRSS2: ERG determina exosomas en orina de PCA3, ERG, TMPRSS2 sin realizar tacto rectal.

Existe un número importante de genes que se estudian en los paneles genéticos, sin embargo, se han seleccionado los 20 genes que aparecen con mayor frecuencia en los paneles genéticos, ilustrados en la figura 3.

Figura 3

Genes identificados en los paneles genéticos



Nota. NP: número de paneles encontrados

El Apéndice A contiene los estudios encontrados tras la revisión bibliográfica entorno a los genes y/o variantes genéticas alteradas en el cáncer de próstata que se han determinado con secuencia de nueva generación, estableciéndose la nacionalidad o etnia de la población, el tipo de muestra que se utilizó para secuenciar y los resultados obtenidos, entornos a la aplicabilidad dentro del abordaje del cáncer de próstata.

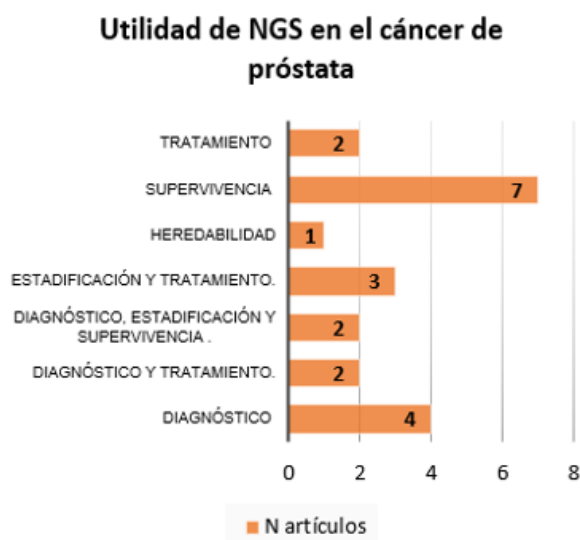
La búsqueda sistemática arrojó un total de 21 artículos que cumplen con los objetivos de la investigación, de ellos el 4% corresponde a estudios observacionales, el 24% corresponde a estudios de casos y control y el reporte de un caso y un 71% de los artículos corresponde a estudios de cohorte tanto retrospectivo como prospectivos.

La figura 4, engloba la distribución de los estudios en base a la aplicabilidad de los paneles genéticos en el abordaje del cáncer de próstata, así como también las mutaciones genéticas somáticas y de la línea germinal enfocadas en su importancia dentro del abordaje del cáncer

Figura 4

Mutaciones genéticas en base a su rol en el cáncer de próstata

A. Clasificación de la utilidad de los paneles genéticos dentro de la revisión narrativa



Nota: N artículos: número de artículos

* Solo mutaciones de la línea germinal.

B. Distribución de las mutaciones somáticas y germinales según su utilidad

Mutaciones somáticas y germinales.				
Estadificación	Herencia*	Pronóstico	Tratamiento	Novedades
APC	ATM	ATM	AR	CDKN1B
AR	BRCA2	AXL	ATM	CHD1
ARID1A.	BRIP1	BRCA2	BRAF:	EGFR
ATM	CHEK2	CHRNA	BRCA2	FOXA1
CTNNA1	PMS2	CP	EGFR	HOXB13
ETS	RAD51C	DHRS2		KDM6A
FANCL	TP53	DKK3	RECQL4	MUTYH
			Vía de señalización PI3K / Wnt	
FANCM		IRAK1		NCOR1.
KIT			Tratamiento	RB1
MRE11A		MTOR		RNASEL
NF1		MUTYH		
		MYCN		
PTEN		NBN		
RAD50		PARK2		
RAD51		PTEN		
RB1		RIOK1		
RIP1		RYR1		
SPOP		SMAD4		
TP53		TMPRSS2-ERG		
XRCC2		TP53		
		WISP2		

El objetivo del 33% de los estudios encontrados fue asociado a identificar las variantes genéticas que tiene un rol en la supervivencia, determinando mutaciones somáticas que permiten estadificar y establecer un pronóstico en el CaP, encontrando principalmente variantes asociadas a los genes *ATM*, *APC*, *AR*, *CTNNB1*, *MTOR*, *DHRS2*, *NBN*, *PTEN*, *RB1*, *RAD50*, *PARK2*, *SPOP*, *SMAD4*, *TMPRSS2-ERG*, *TP53*, para determinar la susceptibilidad de herencia a pesar de que únicamente nuestra revisión abarco un estudio (5%) de líneas germinal, el 62% de los estudios asociados a diagnóstico, estadificación y tratamiento se distinguían las mutaciones de la línea germinal estableciendo variantes asociadas a los genes: *ATM*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PMS2*, *RAD51C*, *TP53*.

Se evidencia que las poblaciones que han participado en estos estudios son principalmente América-anglosajones y asiáticos, la distribución se sitúa un 28% población europea, 33% corresponde a población asiática y un 39% población Norteamérica específicamente de estadounidense; evidenciándose la inexistencia de estudios que involucren población latina; el promedio de la edad de los pacientes oscilo en 63 años (± 5 años), mientras, en la población asiática el promedio de la edad fue 67 años (± 5 años), evidenciando un período de 5 años de diferencia, dato significativo al momento de estadificar y determinar el comportamiento del cáncer.

El 42% de los estudios analizados, utilizaron principalmente tejidos para el análisis de las variantes genéticas, sea tejido de la glándulas prostática o metástasis en diferentes órganos, el 28% de las estudios informaron utilizar muestras de sangre y 30% restante de estudios opto por utilizar muestras de tejidos y de sangre sea tanto en grupos control como casos, con la finalidad de determinar celular tumorales circulantes (CTC) y ADN tumoral circulante (ctADN) respectivamente, incrementándose la especificidad para el diagnóstico con 2 muestras confirmadas, es interesante indicar que dentro de la revisión se obtuvo 1 artículo cuya finalidad era el estudio de variante raras asociadas a la herencia mediante la secuenciación de exomas; esto refleja la necesidad cada vez mayor de estudiar segmentos de ADN, para encontrar nuevas variantes genéticas en cualquier gen codificante.

Las casas comerciales que participaron en los estudios encontrados en esta búsqueda son Illumina (38%), seguida de Thermo Fisher Scientific (33%), Agilent Technologies (9%), Almac Diagnostics (5%), Medcover genetics (5%) y un estudio que utilizó simultáneamente Illumina y Thermo Fisher Scientific (5%); mientras que los principales instrumentos implementados fueron HiSeq 2500, NextSeq-500, AmpliSeq en el Ion Torrent S5TM XL y OncoPrint; lo que se correlaciona con el posicionamiento a nivel mundial tanto de Illumina y Thermo Fisher Scientific como las compañías líderes en el campo de tecnologías y servicios relacionados con la genómica y la investigación biomolecular; principalmente Illumina que es reconocida por desarrollar NGS, desde plataformas hasta kits de preparación de muestras y análisis de datos.

De los 10 genes con mutaciones somáticas y de la línea germinal con mayor recurrencia en los estudios hemos profundizado las características y sus funciones las mismas que se detallan en la tabla 5; considerando las bases de datos COSMIC (catálogo de mutaciones somáticas) The Gene CC (define función y mecanismos genéticos), COSMIC, Hallmarks of Cancer (rol del gen en el desarrollo del cáncer), OMIM (utilidad de los genes en una enfermedad).

Tabla 4

Genes asociados a mutaciones somáticas y germinales en el cáncer de próstata.

Gen	Nombre completo	Ubicación	HALLMARKS			Clasificación Gen CC	
			FUNCION	P	S	Relación gen-enfermedad /MIM fenotipo	Herencia
GENES GERMINALES							
ATM	Gen mutado de ataxia telangiectasia	11q22.3	Fosforila la histona H2AX en respuesta a roturas de doble cadena del ADN, reparación de roturas de doble hebra del ADN, recluta y coopera con otras proteínas censoras	4,5,9	6, 8	Limitada	Autosómica dominante
BRCA1	Cáncer de mama 1 « breast cancer 1 »	17q21.31	Reparación de daños en el ADN y proteína nuclear de control del ciclo celular, maquinaria transcripcional	6,1	7,8,9	n/a	n/a
BRCA2	Cáncer de mama 2 « breast cancer 2 »	13q13.1	Proteína reparadora de daños en el ADN	-	8, 9	Definitivo (176807)	Autosómica dominante

CHEK2	Homólogo del punto de control CHK2 «checkpoint kinase 2»	22q12.1	Tras el daño del ADN, CHK2 es fosforilada por ATM o ADN-PKcs y se activa en la reparación del ADN, la regulación del ciclo celular, la señalización de p53 y la apoptosis	-	8, 9	n/a	
HOXB13	« Homeobox 13 »	17q21.32	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
EPCAM	Molécula de adhesión celular epitelial « epithelial cell adhesion molecule »	2p21	n/a	n/a	n/a	n/a	Autosómica dominante
MLH1	Mutaciones en genes reparadores MMR « mutL Homology 1 »	3p22.2	Participan en el reconocimiento y reparación de desajustes de pares de bases y pequeños indels que surgen durante la replicación del ADN.	2	6, 8, 9	Relación discutible (120436)	Autosómica dominante
MSH2	Mutaciones en genes reparadores MMR « mutL Homology 2 »	2p21-p16.3	Componente de los complejos MutS-alfa y -beta que participan en el reconocimiento posterior a la replicación y en la reparación de desajustes de bases y bucles de inserción/eliminación	2, 4, 5, 9	3, 8, 9	Moderado (609309)	Autosómica dominante
MSH6	Mutaciones en genes reparadores MMR « mutL Homology 6 »	2p16.3	Forma un heterodímero con MSH2 en el complejo MutS-alfa, Participa en el reconocimiento y reparación post-replicación de desajustes de bases y bucles de inserción/delección	1, 2, 6, 9	3, 8	Limitada (600678)	Autosómica dominante
TP53	Proteína tumoral P53 «Tumor protein p53 »	17p13.1	factor de transcripción que coordina la respuesta celular al estrés causado por una variedad de señales que incluyen daño al ADN, señalización aberrante del crecimiento, hipoxia y una amplia gama de fármacos quimioterapéuticos, luz ultravioleta e inhibidores de la proteína quinasa	2, 4, 9, 10	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	n/a	n/a
PMS2	Segregación posmeiótica aumentada 2 «Post-Meiotic Segregation Increased 2 »	7p22.1	Proteína reparadora de desajustes de ADN	2	6, 8, 9	Limitada (600259)	Autosómica dominante
GENES MUTACIONES SOMATICAS							
NBN	Síndrome de rotura de Nijmegen «Nijmegen breakage syndrome »	8q213	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
RAPGEF4	Factor de intercambio de nucleótidos de guanina rap 4 «Rap Guanine Nucleotide Exchange Factor 4 »	2q31.1	n/a	n/a	n/a	Limitado (606058)	Autosómica dominante
RNASEH2B	Ribonuclease H2 de la subunit b del RNASEH2B «Ribonuclease h2, subunit b »	13q14.3	n/a	n/a	n/a	limitada (610326)	Autosómica dominante

PTEN	Proteína homologa de la fosfatasa y tensina « Phosphatase and tensin homolog »	10q23.31	Cataliza la desfosforilación del fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, una molécula clave implicada en la señalización del crecimiento celular, específicamente en la posición 3 del anillo de inositol; puede desfosforilar sustratos proteicos en residuos de serina/treonina y tirosina; regula los niveles y la actividad de la proteína p53 a través de mecanismos dependientes e independientes de la fosfatasa	2, 10	3, 4, 6, 8, 9	n/a	n/a
CDK4	Quinasa 4 dependiente de ciclina « Cyclin-dependent kinase 4 »	12q14.1	Quinasa dependiente de ciclina, regula la progresión a través de la fase G1, esencial para la proliferación de algunas células endocrinas y hematopoyéticas, fosforila: Cdt1, Marcks, p107, p130, pRb y Smad3.	4	-	n/a	n/a
CDKN2A	Inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2a «Cyclin-dependent kinase inhibitor 2a »	9p21.3	Codifica dos proteínas distintas, p16INK4a y p14ARF, las cuales demuestran actividad supresora de tumores en vías anticancerígenas genéticamente distintas: la 'vía Rb' para p16INK4a y la 'vía p53' para p14ARF.	2	6, 7, 9	n/a	n/a
MUTYH	« MutY homolog (E. coli) »	1p34.1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
SMAD4	« SMAD family member 4 »	18q21.2	Es un mediador central de las vías de señalización canónicas de TGF-beta y BMP	2, 5, 6, 7	6, 7, 8	n/a	n/a
ULK4	« Serina/treonina protein Kinase 4»	3p22.1	n/a	n/a	n/a	Limitado (617010)	Autosómica dominante
XPO7	« Exportin 7 »	8p21.3	n/a	n/a	n/a	Limitado (606140)	Autosómica dominante

Nota: P: promotores; S: supresores; q: brazo largo del cromosoma; p: brazo corto del cromosoma
MMR: sistema de reparación de errores de emparejamiento; ADN-PKc: La subunidad catalítica de la proteína cinasa dependiente de ADN; TGF-beta: Factor de crecimiento transformante beta; BMP: Proteína morfogénica ósea; HALLMARKS: 1: señalización proliferativa; 2: supresión del crecimiento; 3: escapar de la respuesta inmune al cáncer 4: inmortalidad replicativa celular; 5: tumor que promueve la inflamación; 6: invasión y metástasis; 7: angiogénesis; 8: inestabilidad del genoma y mutaciones; 9: escapar de la muerte celular programada; 10: cambio de energía celular.

Independientemente del tipo de mutación que se presente en el cáncer de próstata se evidencia un patrón de herencia autosómica dominante, las mutaciones que se originan en genes de la línea germinal se asocian principalmente a cambios en la reparación del ADN, siendo las características promotoras más prevalentes la supresión del crecimiento y escapar de la muerte celular programada; mientras que las características supresoras son la

inestabilidad del genoma y mutaciones, así como escapar de la muerte celular programada; a diferencia de los que sucede con las mutaciones somáticas que se presentan en genes supresores y codificantes en las vías de señalización, donde las característica promotora establecen mayor prevalencia en el cambio de energía celular y la supresión del crecimiento; mientras que las supresoras se enfocan en la invasión y metástasis en conjunto con la inestabilidad del genoma y mutaciones

Con respecto a la relación entre el gen y la presencia de enfermedad se ha corroborado únicamente con el gen BRCA2, de manera moderada con el gen MSH2, mientras que el gen ATM, MSH6, PMS2, tienen una relación limitada con el desarrollo de la enfermedad de acuerdo a los datos obtenidos en la base de datos The Gene CC

Discusión

En la actualidad la secuencia de nueva generación se ha convertido en una herramienta de diagnóstico e investigación en el cáncer de próstata, perfilándose en el campo de medicina personalizada, al utilizar biomarcadores de elevada sensibilidad y especificidad que proporcionan información sobre las variantes genéticas, el efecto de estas sobre la progresión tumoral y la respuesta a tratamientos específicos, mejorando el abordaje integral.

Es nuestro estudio encontramos que los paneles que utilizan biomarcadores en orina son fáciles de realizar, menos invasivos y con una rentabilidad sostenible, para iniciar el abordaje del paciente estableciendo el diagnóstico o para realizar el seguimiento en conjunto con estudios de imagen; esto se correlaciona el Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del el Ministerio de Sanidad de España (2020) estableció la sensibilidad y especificidad de ProgenSA PCA3 (62%-71%,59-66%), SelectMDx (84% y 49%) y Mi-Prostate Score (96,6% - 97,4% y 28,6%-34,6%) respectivamente, mientras que el estudio de Fiorella et al., (2021) se estableció que un resultado mediante SelectMDx > 5 predice supervivencia libre progresión de CaP a 5 años; de manera similar el estudio desarrollado por Quintana et al., (2020) estableció que el panel SelectMDx puede ser utilizado dentro de la práctica clínica en sospecha de CaP con o sin antecedentes, con biopsias negativas, y con resultados normales o dudosos de mpMRI.

La secuenciación de exomas permite identificar de manera precisa mutaciones somáticas y germinales, hemos encontrado principalmente en nuestra revisión los paneles ExoDx Prostate IntelliScore, *TMPRSS2: ERG* y ProgenSA PCA3 que permiten identificar exomas en orina de *PCA3* y *ERG*, permitiendo junto a parámetros clínicos demográficos y datos bioquímicos (PSA, PSA libre) con o sin datos histológicos (puntaje de Gleason) pronosticar el desarrollo de CaP; esto se relaciona con el estudio de Huang et al., (2017) donde secuenciaron el exoma de hombres afroamericanos con CaP, encontrando específicamente mutaciones recurrentes en *ERF*, adicionalmente el metaanálisis realizado por Jiang et al., (2019) sugirió que un valor de corte de *PCA3* de 20 en orina, reduce la punción innecesaria e incrementa la eficacia diagnóstica; adicionalmente la aplicación del panel

ExoDx Prostate IntelliScore en el estudio realizado por Margolis et al., (2022) que evaluó 1212 sujetos permitió discriminar entre cáncer de alto grado, de bajo grado y enfermedades benignas, independiente del valor de PSA.

Los biomarcadores tisulares se utilizan para determinar la agresividad y el pronóstico de CaP, las pautas actuales de la National Comprehensive Cancer Network, (NCCN 2023) establecen que Decipher, Oncotype DX. Prolaris y ProMark son paneles para la estratificación en hombres con enfermedad de riesgo bajo o intermedio. Otras pruebas tisulares en desarrollo son la detección de la proteína Ki67 que como lo indico Duffy, (2020) en su ensayo que permite establecer la formación de metástasis o la prueba confirmar que establece genes metilados permitiendo establecer la necesidad de repetir biopsia si es negativa inicialmente o el PSA es alto

Los paneles que utilizan tejido liquido sangre y/o saliva se enfocan principalmente en el diagnóstico de variantes germinales, a pesar que los tumores hereditarios representan únicamente entre el 5 al 10% de los CaP, estos paneles en conjunto con antecedentes familiares, demográficos y la presentación temprana de la patología de manera aislada y/o asociado a otras enfermedades permiten orientar al diagnóstico, como se ve en el estudio realizado por Hayashi et al., (2022) que identificó en población japonesa mediante el panel myRisk™ las variantes germinales en *BRCA1*, *MSH6*, *TP53* asociadas al CaP, es importante recalcar que la presencia de mutaciones de p53 en línea germinal se asocian con el síndrome Li-Fraumeni, y pueden encontrarse variantes germinales diferentes, pero también más comúnmente mutaciones somáticas.

Algunos de los paneles genéticos encontrados comparten variaciones somáticas y de la línea germinal, las cuales han sido construidas en base a ensayos clínicos en poblaciones específicas para uno o varios tumores, lo que ha permitido establecer la gravedad del cancer, o implementar una terapia determinada, en el caso del CaP, se encontró mayor prevalencia de mutaciones en los genes que reparan el ADN (*ATM*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PMS2*, *RAD51C*, *TP53*), en la vía PI3K y de la vía de señalización *RAS/RAF/MAPK*, especialmente

el gen *MUTYH*, que se asoció a gravedad, mientras que las mutaciones de la línea germinal en mayor frecuencia en *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* y *ATM*, esto se ha evidenciado en el estudio de Milbury et al., (2022), que validó el panel F1CDx en CaP, reportando variantes de los genes implicados en la vía de recombinación homóloga del DNA (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* y *RAD54L*) y la pérdida de *TMPRSS2-ERG*, que concuerdan con los encontrados en nuestros paneles, también Carm et al., (2023) demostraron que en pacientes con metástasis presentan en mayor medida mutaciones somáticas en *BRCA1*, *IDH1*, *ERG*, *KMT2C*, *MSH6* y *PALN2*, estableciéndose estas mutaciones en el tumor primario, a su vez el estudio de Abida et al., (2019) analizó 1033 muestras perfilando molecularmente el CaP, estableciendo que el 3,2 % (33 pacientes) presentaron mutaciones de tumores sólidos con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficiencia en la reparación de desajustes (dMMR), asociados a una mayor gravedad, y también se detectó 7 pacientes con mutaciones de la línea germinal a gen asociado a MMR (*MSH2*, *MSH6* y *PMS2*), otro estudio realizado por Castro et al., (2019) detectó mutaciones patógenas de la línea germinal en *BRCA1*, *BRCA2* y *ATM* de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración recalando que las mismas mutaciones se encontraron en orina, donde también se detectó alteraciones somáticas adicionales, de esta manera la biopsia líquida se ha posicionado como un examen que permite el seguimiento, detección de metástasis y la evaluación de la heterogeneidad de la enfermedad.

Es importante destacar que en poblaciones asiáticas se ha evidenciado una mayor frecuencia de alteraciones en: *TP53*, *PIK3CA*, *TMPRSS2-ERG*, *SPOP*, *BRAF* y *AR*, esto le confiere un perfil genético de con mayor agresividad, mientras que en poblaciones negras predominan mutaciones en *BRCA1*, *BARD1*, *BRCA2* y *PMS2* a diferencia de la occidentales donde las mutaciones en los genes *TP53*, *AR*, *BRCA2* y *BRAF* se encuentran con mayor frecuencia asociándose a una progresión más rápida de la enfermedad (White et al., 2022).

Las limitaciones encontradas dentro de nuestro estudio fueron la falta de especificidad de los filtros en las bases de datos, debido a que los artículos que resultaron de búsqueda

bibliográfica no contenían información relacionada con el objetivo de la investigación y eso conlleva a emplear mayor tiempo dentro de la revisión, otra situación que se evidencio es los estudios incluidos no declaraban la variante mutada específica para el cáncer de próstata, esto ha conllevado que no se pueda dar una búsqueda específica de la variante dentro de la base de datos.

Conclusiones

Existen múltiples paneles genéticos para el cáncer de próstata, que se perfilan como herramientas diagnósticas en auge, independientemente del tipo de muestra que requieran la información genética obtenida genera mayor impacto en el abordaje de la enfermedad, y en la investigación clínica.

Las principales mutaciones somáticas encontradas son las relacionadas con genes de reparación del ADN (*ATM, BRCA2, BRIP1, CHEK2, PMS2, RAD51C, TP53*), mientras que los genes de la línea germinal que se presentan con mayor frecuencia son *el BRCA1, BRCA2, ATM, TP53*

En el CaP, existe un predominio de herencia autosómica dominante, las mutaciones de origen germinal se han asociado a funciones de supresión del crecimiento, escape de la muerte celular programada y la inestabilidad del genoma, mientras que las mutaciones somáticas se asocian con el cambio de energía celular, la supresión del crecimiento y el desarrollo de metástasis, los únicos genes que tiene una relación confirmada con la patología son *BRCA2, MSH2, ATM, MSH6 y PMS2*.

Recomendaciones

La presente revisión demuestra la necesidad e importancia de ejecutar investigaciones que se correlacionen en determinar la aplicabilidad de los paneles genéticos en un diagnóstico inicial que permitan adoptarlo como una herramienta de tamizaje dentro del sistema de salud pública

Es necesario realizar estudios de la aplicabilidad de estos paneles genéticos en población latinoamericana con CaP, para obtener datos sobre las variantes especificadas somáticas y de la línea germinal para el abordaje de la patología .

Se recomienda complementar esta revisión, con un ensayo experimental que permita definir establecer la sensibilidad y especificidad de los paneles genéticos en nuestra población.

Referencias

- Abida, W., Cheng, M. L., Armenia, J., Middha, S., Autio, K. A., Vargas, H. A., Rathkopf, D., Morris, M. J., Danila, D. C., Slovin, S. F., Carbone, E., Barnett, E. S., Hullings, M., Hechtman, J. F., Zehir, A., Shia, J., Jonsson, P., Stadler, Z. K., Srinivasan, P., ... Scher, H. I. (2019). Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncology*, 5(4), 471–478. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5801>
- Adam, A., Hellig, J. C., Perera, M., Bolton, D., & Lawrentschuk, N. (2018). 'Prostate Cancer Risk Calculator' mobile applications (Apps): a systematic review and scoring using the validated user version of the Mobile Application Rating Scale (uMARS). *World Journal of Urology*, 36(4), 565–573. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2150-1>
- Al-Fayez, S., & El-Metwally, A. (2023). Cigarette smoking and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Tobacco Induced Diseases*, 21, 1–12. <https://doi.org/10.18332/tid/157231>
- Camacho-Sánchez, M., Leandro-Vargas, L. A., Mendoza-Salas, M., Meza-Gutiérrez, N., & Montero-Zúñiga, F. (2023). Biomarcadores en el diagnóstico temprano y tratamiento de cáncer. *Revista Tecnología En Marcha*, 36, 109–117. <https://doi.org/10.18845/tm.v36i2.6002>
- Carm, K. T., Johannessen, B., Bogaard, M., Bakken, A. C., Maltau, A. V., Hoff, A. M., Axcróna, U., Axcróna, K., Lothe, R. A., & Skotheim, R. I. (2023). Somatic mutations reveal complex metastatic seeding from multifocal primary prostate cancer. *International Journal of Cancer*, 152(5), 945–951. <https://doi.org/10.1002/ijc.34226>
- Castro, E., Romero-Laorden, N., Del Pozo, A., Lozano, R., Medina, A., Puente, J., Josep, ;, Piulats, M., Lorente, D., Maria, ;, Saez, I., Morales-Barrera, R., Enrique Gonzalez-Billalabeitia, ;, Cendón, Y., Cendón, C., García-Carbonero, I., Borrega, P., Jos´, ; M José, Mendez Vidal, J., ... Olmos, D. (2019). 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. In *J Clin Oncol* (Vol. 37). <http://tests.labmed.washington.edu/BROCA>
- del Pino Sedeño T, Trujillo Martín MM, García Pérez L, Delgado Rodríguez J, Infante Ventura D, Hernández Yumar A, Abt Sacks A, Rodríguez Rodríguez L, de Armas Castellano A, Estaña D, González Hernández Y, León Salas B, Ayala Díaz N, Cipriano O, de Pascual, S. A. P. (2020). Marcadores moleculares para la detección de cáncer de próstata significativo. *Colección:*

Informes, Estudios e Investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

- Duffy, M. J. (2020). Biomarkers for prostate cancer: Prostate-specific antigen and beyond. In *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (Vol. 58, Issue 3, pp. 326–339). De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0693>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778–789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- Fiorella, D., Marengo, J. L., Mascarós, J. M., Borque-Fernando, Á., Esteban, L. M., Calatrava, A., López-Guerrero, J. A., Rubio-Briones, J., Rubio-Briones, J., & Fiorella, D. (2021). Role of PCA3 and SelectMDx in the optimization of active surveillance in prostate cancer PALABRAS CLAVE Vigilancia activa; Biomarcadores; PCA3; Cáncer de próstata; SelectMDx. In *Actas Urológicas Españolas* (Vol. 45). www.elsevier.es/actasuro
- Hayashi, S., Kubo, M., Matsuzaki, S., Kai, M., Morisaki, T., Yamada, M., Kaneshiro, K., Takao, Y., Shimazaki, A., Nagayoshi, K., Mizuuchi, Y., & Nakamura, M. (2022). Significance of the Multi-gene Panel myRisk in Japan. *Anticancer Research*, 42(8), 4097–4102. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15907>
- Huang, F. W., Mosquera, J. M., Garofalo, A., Oh, C., Baco, M., Amin-Mansour, A., Rabasha, B., Bahl, S., Mullane, S. A., Robinson, B. D., Aldubayan, S., Khani, F., Karir, B., Kim, E., Chimene-Weiss, J., Hofree, M., Romanel, A., Osborne, J. R., Kim, J. W., ... Garraway, L. A. (2017). Exome sequencing of African-American prostate cancer reveals loss-of-function ERF mutations. *Cancer Discovery*, 7(9), 973–983. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0960>
- Jiang, Z., Zhao, Y., & Tian, Y. (2019). Comparison of diagnostic efficacy by two urine PCA3 scores in prostate cancer patients undergoing repeat biopsies. In *Minerva Urologica e Nefrologica* (Vol. 71, Issue 4, pp. 373–380). Edizioni Minerva Medica. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03093-X>
- Margolis, E., Brown, G., Partin, A., Carter, B., McKiernan, J., Tutrone, R., Torkler, P., Fischer, C., Tadigotla, V., Noerholm, M., Donovan, M. J., & Skog, J. (2022). Predicting high-grade prostate cancer at initial biopsy: clinical performance of the ExoDx (EPI) Prostate Intelliscore test in three

- independent prospective studies. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 25(2), 296–301. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00456-8>
- Milbury, C. A., Creeden, J., Yip, W. K., Smith, D. L., Pattani, V., Maxwell, K., Sawchyn, B., Gjoerup, O., Meng, W., Skoletsy, J., Concepcion, A. D., Tang, Y., Bai, X., Dewal, N., Ma, P., Bailey, S. T., Thornton, J., Pavlick, D. C., Frampton, G. M., ... Vietz, C. (2022). Clinical and analytical validation of FoundationOne@CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. *PLoS ONE*, 17(3 March). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264138>
- Ministerio de Sanidad. (2020). *Molecular markers for the detection of clinically significant prostate cancer*.
- Motteta, N., Bellmunt, J., Bollac, M., Briers, E., Cumberbatch, M. G., Santis, M. De, Fossati, N., Grossh, T., Henry, A. M., Joniau, S., Lamk, T., Mason, M. D., Matveev, S., Moldovan, P., Vandenberg, R. C. N., & Cornford, P. (2017). EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis and local treatment with curative intent. *European Urology*, 4, 618–629.
- National Comprehensive Cancer Network. (2023). *Early-stage prostate cancer. Guidelines for Patients are supported by funding from the NCCN Foundation*.
- Nguyen, J. K., & Magi-galluzzi, C. (2018). *Unfavorable Pathology, Tissue Biomarkers and Genomic*. 00(00), 1–11.
- Nyame, Y., Cooperberg, M. R., Cumberbatch, M. G., Eggener, S. E., Etzioni, R., Gomez, S. L., Haiman, C., Huang, F., Lee, C. T., Litwin, M. S., Lyratzopoulos, G., Mohler, J. L., Murphy, A. B., Pettaway, C., Powell, J., Sasieni, P., Schaeffer, E. M., Shariat, S. F., & Gore, J. L. (2022). Deconstructing, Addressing, and Eliminating Racial and Ethnic Inequities in Prostate Cancer Care. *European Urology*, 82(4), 341–351.
- Oczkowski, M., Dziendzikowska, K., Pasternak-Winiarska, A., Włodarek, D., & Gromadzka-Ostrowska, J. (2021). Dietary factors and prostate cancer development, progression, and reduction. *Nutrients*, 13(2), 1–29. <https://doi.org/10.3390/nu13020496>
- Olleik, G., Kassouf, W., Aprikian, A., Hu, J., Vanhuysse, M., Cury, F., Peacock, S., Bonnevier, E., Palenius, E., & Dragomir, A. (2018). Evaluation of new tests and interventions for prostate cancer management: A systematic review. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(11), 1340–1351. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7055>

- OMIM *An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*. (1966). 2024.
<https://youtube.com/channel/UCmbumZN59cgyoOmg72TwBQ>
- Osses, D. F., Roobol, M. J., & Schoots, I. G. (2019). Prediction medicine: Biomarkers, risk calculators and magnetic resonance imaging as risk stratification tools in prostate cancer diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(7). <https://doi.org/10.3390/ijms20071637>
- Perdana, N. R., Mochtar, C. A., Umbas, R., & Hamid, A. R. A. (2016). The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Medica Indonesiana*, *48*(3), 228–238.
- Qu, X., Yeung, C., Coleman, I., Nelson, P. S., & Fang, M. (2020). Comparison of four next generation sequencing platforms for fusion detection: OncoPrint by ThermoFisher, AmpliSeq by illumina, FusionPlex by ArcherDX, and QIAseq by QIAGEN. *Cancer Genetics*, *243*(206), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2020.02.007>
- Quintana, L. M., Fernández Pascual, E., Linares Espinós, E., Martínez-Ballesteros, C., Martín-Vivas, C., Rengifo Abbad, D., Caruso, A., Allona, A., & Martínez-Salamanca, J. I. (2020). Initial experience with SelectMDx® in the diagnosis of prostate cancer in a real-world evidence clinical practice setting. In *Actas Urol Esp* (Vol. 44, Issue 6). www.elsevier.es/actasuro
- Rebbeck, T. (2017). Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol*, *27*(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2016.08.002>.
- Rodríguez-Santiago, B., & Armengol, L. (2012). Tecnologías de secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético pre- y postnatal. *Diagnostico Prenatal*, *23*(2), 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.diapre.2012.02.001>
- Rubio, S., Pacheco-Orozco, R. A., Gómez, A. M., Perdomo, S., & García-Robles, R. (2020). Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Universitas Médica*, *61*(2). <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed61-2.sngs>
- Sanger Institute. (2024a). *Cancer Gene Census*.
- Sanger Institute. (2024b). *Hallmarks of Cancer*. <https://cancer.sanger.ac.uk/census>
- Seibert, T. M., Garraway, I. P., Plym, A., Mahal, B. A., Giri, V., Jacobs, M. F., Cheng, H. H., Loeb, S., Helfand, B. T., Eeles, R. A., & Morgan, T. M. (2023). Genetic Risk Prediction for Prostate Cancer: Implications for Early Detection and Prevention. *European Urology*, *83*(3), 241–248. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.12.021>

- Stern, N., Ly, T. L., Welk, B., Chin, J., Ballucci, D., Haan, M., & Power, N. (2021). Association of Race and Ethnicity with Prostate Cancer-Specific Mortality in Canada. *JAMA Network Open*, 4(12), 2021–2024. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.36364>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- The GenCC Home Page*. (2024).
- Villers, A., & Grosclaude, P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol and Elmer Press Inc*, 10(2), 63–89. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2007.11.003>
- White, J. A., Kaninjing, E. T., Adeniji, K. A., Jibrin, P., Obafunwa, J. O., Ogo, C. N., Mohammed, F., Popoola, A., Fatiregun, O. A., Oluwole, O. P., Karanam, B., Elhussin, I., Ambs, S., Tang, W., Davis, M., Polak, P., Campbell, M. J., Brignole, K. R., Rotimi, S. O., ... Yates, C. (2022). Whole-exome Sequencing of Nigerian Prostate Tumors from the Prostate Cancer Transatlantic Consortium (CaPTC) Reveals DNA Repair Genes Associated with African Ancestry. *Cancer Research Communications*, 2(9), 1005–1016. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-22-0136>
- Williams, I. S. C., McVey, A., Perera, S., O'Brien, J. S., Kostos, L., Chen, K., Siva, S., Azad, A. A., Murphy, D. G., Kasivisvanathan, V., Lawrentschuk, N., & Frydenberg, M. (2022). Modern paradigms for prostate cancer detection and management. *Medical Journal of Australia*, 217(8), 424–433. <https://doi.org/10.5694/mja2.51722>
- Zhao, J., Stockwell, T., Roemer, A., & Chikritzhs, T. (2016). Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 16(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2891-z>

Apéndice

Apéndice A.

Estudios que emplean plataformas masivas para la asociación diagnóstica, pronóstica y tratamiento del cáncer de próstata

NRO	AUTOR	TÍTULO	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	EDAD Y/O ETNIA O NACIONALIDAD	MUESTRA	CAS A CORMECI AL (PLATAFORMA)	TIPO DE NGS (INSTRUMENTOS)	GENES ALTERADOS	CONCLUSION	APLICABILIDAD
1	Lieb V, Abdulrahman A, Weigelt K, Hauch S, Gombert M, Guzman J, et al.	Cell-Free DNA Variant Sequencing Using Plasma and AR-V7 Testing of Circulating Tumor Cells in Prostate Cancer Patients	2021	Cohorte	Asociación en el pronóstico de CaP mediante de cfDNA y CTC	Edad media: 67 años; Rango: 48-89 años; Nacionalidad: alemana	39 muestras de sangre	Illumina	NextSeq 500	<i>MUC16</i> (56 variantes); <i>AR</i> (32 variantes); <i>TP53</i> (15 variantes);	Más frecuente: <i>TP53</i> y <i>AR</i> . Mutaciones en <i>AR</i> : menor tiempo de tratamiento. Mutación en <i>MUC16</i> : mayor supervivencia. Concentración de cfDNA altas: supervivencia menor. La presencia de CTC positivas para <i>AR-V7</i> se asoció con mutaciones puntuales de <i>TP53</i> .	Estadificación supervivencia.
2	Kohli M, Tan W, Zheng T, Wang A, Montesinos C, Wong C, Du P, Jia S, Yadav S, Horvath LG, Mahon KL, Kwan EM, Fettke H, Yu J, Azad AA	Clinical and genomic insights into circulating tumor DNA-based alterations across the spectrum of metastatic hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer	2020	Cohorte prospectiva	Identificar mediante ctDNA las variaciones genéticas cáncer de próstata metastásico progresivo.	Edad media: 66 años; Rango: 45-90; Nacionalidad: Estados Unidos y Australia.	250 muestras de sangre periférica (población americana) 69 muestras de sangre periférica (población australiana)	Agilent Technologies panel PredictiveLDT	Bioanalyzer 2100	<i>EGFR</i> , <i>MYC</i> , <i>CDK6</i> , <i>APC</i> , <i>KIT</i> , <i>APC</i> , <i>RBI1</i> , <i>CDK12</i> , <i>ARID1A</i> , <i>NF1</i> , <i>PTEN</i> y genes de reparación del ADN (<i>ATM</i> , <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> y <i>CHEK2</i>) Genes en las 2 poblaciones <i>TP53</i> , <i>AR</i> , <i>BRCA2</i> y <i>BRAF</i> .	Más frecuente: <i>AR</i> y <i>RB1</i> . mHSPC y mCRPC: <i>EGFR</i> , <i>MYC</i> , <i>BRAF</i> y <i>CDK6</i> . mCRPC: <i>AR</i> , <i>APC</i> , <i>KIT</i> , <i>TP53</i> , <i>APC</i> , <i>BRCA2</i> , <i>RBI1</i> , <i>CDK12</i> y <i>ARID1A</i> . mHSPC: <i>BRCA2</i> y <i>NF1</i> . Cohorte australiana: <i>TP53</i> , <i>AR</i> , <i>BRCA2</i> y <i>BRAF</i> . Genes de reparación del ADN: SG corta. <i>TP53</i> , <i>RB1</i> y <i>PTEN</i> : mal pronóstico. Coexistencia de alteraciones de ctDNA somático y de la línea germinal	Estadificación supervivencia.

3	Kappel C, Jiang DM, Wong B, Zhang T, Selvarajah S, Warner E, Hansen AR, Fallah-Rad N, Sacher AG, Stockley TL, Bedard PL, Sridhar SS.	Comprehensive genomic profiling of treatment resistant metastatic castrate sensitive prostate cancer reveals high frequency of potential therapeutic targets	2022	Cohorte	Explorar la viabilidad y utilidad potencial de CGP en mCSPC.	Edad media: 63 años; Rango: 47 a 83 años. Etnia: caucásico, afroamericano, asiático	21 muestras de tejido optimas (próstata primaria (n = 17, 81%), ganglios linfáticos y/o tejidos blandos (n = 3, 14%) o metástasis óseas (n = 1, 5%))	1. Illumina; Thermo Fisher Scientific / Panel UHN Hi5 y OCA v3	NextSeq (UHN Hi5); 2. Ion Torrent S5 XL (OncoPrint Comprehensive Assay v3, OCAv3)	<i>BRCA2; ATM; CDK12; ATR; SPOP; FOXP1; TP53, ARAT</i>	Más frecuente: AR. AR: factor de riesgo-progresión Vías DDR: pronostico desfavorable, sin embargo, diana de tratamiento inhibidores de PARP o quimioterapias platino. Volumen de la enfermedad no refleja biología de la enfermedad.	Estadificación supervivencia / Tratamiento
4	Kadakia KC, Tomlins SA, Sanghvi SK, Cani AK, Omata K, Hovelson DH, Liu CJ, Cooney KA.	Comprehensive serial molecular profiling of an "N of 1" exceptional non-responder with metastatic prostate cancer progressing to small cell carcinoma on treatment	2015	Reporte de caso	Identificar genes responsables de un caso de CaP de inicio temprano que progresó rápidamente a NePC	Edad: 47 años; Nacionalidad: Estadounidense	1 muestra de Tejido protático y de tejido hepático	Thermo Fisher Scientific	PCR (Ampliseq) utilizando ADN de 40 ng y el Panel Integral de Cáncer (CCP) Ion Torrent	<i>TP53, SMAD4, KMT2D; MTRR JAK3, NOTCH4.</i>	<i>TP53, SMAD4 y MYCN:</i> asociación a progresión rápida del adenocarcinoma de próstata a NePC.	Estadificación supervivencia
5	Shareef ZA, Hachim MY, Talaat IM, Bhamidimarri PM, Ershaid MNA, Ilce BY, Venkatachalam T, Eltayeb A, Hamoudi R, Hachim IY.	DKK3's protective role in prostate cancer is partly due to the modulation of immune-related pathways	2023	Cohorte retrospectiva	Identificar mecanismos a través de los cuales Dickkopf-3 (DKK3) produce su posible papel protector en el CaP utilizando NGS.	Edad media: 67 años; Rango: 56 a 94 años; Nacionalidad: 9 egipcios, 3 Emirati, 1 palestino, 1 musulmán.	14 muestras de tejido prostático de nueve pacientes con CaP	1. Thermo Fisher Scientific. 2. Zymo Research, Illumina	Secuenciación Ion S5 XL Semiconductor utilizando el chip Ion 540	<i>DKK3, IRAK1, RIOK1.</i>	Pérdida de expresión de <i>DKK3</i> en estroma prostático y células epiteliales->proliferación e invasión del cáncer. <i>RIOK1</i> -> crecimiento tumoral. <i>IRAK1</i> -> mala supervivencia.	Estadificación supervivencia
6	Fei X, Du X, Gong Y, Liu J, Fan L, Wang J, Wang Y, Zhu Y, Pan J, Dong B, Xue W.	Early Plasma Circulating Tumor DNA as a Potential Biomarker of Disease Recurrence in Non-metastatic Prostate Cancer	2023	Estudio observacional	Evaluar la utilidad clínica del cfDNA para predecir la recurrencia de la CaP.	Edad media: 66 años; Rango 61,5 a 70,5 años, Nacionalidad: China	139 muestras de sangre periférica y 31 muestras de tejido protático pacientes.	Nextseq500 or Novoseq 6000	<i>NCOR2, BRCA2, ATR y CDK12, TP53 y PTEN</i>	Más frecuente: <i>NCOR2</i> . <i>RB1</i> : ausente en nmPCa, más prevalente mCRPC. mCSPC y mCRPC-> <i>FOXA1, SPOP, BRCA2, CDK12, TP53 y PTEN. ATM y TP53</i> ->baja frecuencia.	Estadificación de recurrencias y supervivencia.	

7	Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Goh C, et al.	Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease	2014	Cohorte retrospectiva	Evaluar las mutaciones nocivas en los genes supresores de tumores en CaP. familiar y estimar el riesgo.	Edad media: 58.5 años Etnia: 131 europea-blanca, 2 africanos negra, 3 caribeña negra 1 asquenazi.	191 muestras de sangre en pacientes con cáncer con antecedentes de familiares con cáncer	Ilumina	Ilumina Cbot y Hiseq 2000	<i>ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, MUTYH, PALB2, PMS2.</i>	Portadores de la mutación LoF mayor riesgo de CaP avanzado. Más frecuente: <i>BRCA2, CHEK2, BRCA2, PMS2, ATM, BRIP1</i> -> predisposición familiar. mutación LoF en los genes de reparación del ADN confieren un riesgo relativo de CaP de 1,94.	Estadificación de riesgo y heredabilidad
8	Minyong Kang, Eunhae Cho, Jahyun Jang, Junnam Lee, Youngjoo Jeon, Byong Chang Jeong, Seong Il Seo, Seong Soo Jeon, Hyun Moo Lee, Han Yong Choi, and Hwang Gyun Jeon	Genomic analysis of Korean patients with advanced prostate cancer by use of a comprehensive next-generation sequencing panel and low-coverage, whole-genome sequencing	2019	Retrospectivo /banco de muestras	Analizar los perfiles de mutación EN pacientes coreanos con CaP metastásico mediante un análisis de CNA.	Rango de edad 53 a 88 años; Etnia: Korea	14 muestras de tejido prostático en fresco y en parafina prostático y 2 muestras de sangre periférica	ThermoFisher Scientific /la secuenciación del genoma completo de baja cobertura (LC-WGS).	El Panel Integral de Oncomine / NextSeq 500	<i>TP53, SPOP, PTEN, APC, AR, CTNNB1. AKT1, KRAS, NRAS, STK11, RB1.</i>	Más frecuente: <i>AR</i> mCRPC-> <i>AR</i> , vía de señalización <i>PI3K</i> y <i>Wnt. BRCA2, ATM, TP53</i> ->resistencia rápida <i>SPOP, PTEN, APC, AR</i> o <i>CTNNB1</i> : genes de riesgo. <i>AKT1, KRAS, NRAS</i> y <i>STK11</i> -> genes impulsores <i>PTEN</i> > mayor riesgo de recurrencia.	Tratamiento
9	Yu J, Cho E, Choi J, Lim JE, Lee J, Kang M, Sung HH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Lee HM, Jeon HG.	Genomic mutation profiling using liquid biopsy in Korean patients with prostate cancer: Circulating tumor DNA mutation predicts the development of castration resistance	2021	Cohorte	Definir los perfiles de mutación somática y de la línea germinal en pacientes coreanos con CaP mediante ctDNA.	Rango de edad: 65 a 77 años. Nacionalidad: Korea	56 pacientes (56 muestras de plasma y 18 muestras de tejido)	ThermoFisher Scientific / Oncomine	Recover All (143 genes)	<i>TP53, PIK3CA, TMRSS2-ERG, MYC, FGFR3, MET, IDH1, SMAD4, SF3B1, RAD50 y BRCA1</i>	Más frecuente: <i>TP53, PIK3CA</i> y <i>TMRSS2-ERG</i> . Presencia de ctDNA-> redujo supervivencia <i>RAD50</i> y <i>BRCA1</i> -> línea germinal. Los pacientes coreanos con CaP mostraron una tasa de mutación de la línea germinal más baja La presencia de ctADN: factor predictivo independiente de resistencia.	Estadificación supervivencia

10	Gilson C, Ingleby F, Gilbert DC, et al.	Genomic Profiles of De Novo High- and Low-Volume Metastatic Prostate Cancer: Results From a 2-Stage Feasibility and Prevalence Study in the STAMPEDE Trial	2020	Cohorte retrospectivo y prospectivo	Establecer las alteraciones genómicas iniciales en un estudio en 2 etapas, mediante tNGS en el CaP.	Edad media 68 años. Etnia: anglosajones/ Americanos	1era: Cohorte 185 muestras de tejido prostático. 2da Cohorte: 93 muestras de tejido prostático y 89 muestras de saliva.	Almac Diagnosticos (Crain, Reunion, Unido),	panel TST-170, panel de 30 genes clínicamente acreditado (Color Genomics)	<i>TP53, PTEN, APC, CTNNB1, SPOP, RB1, KMT2C / MLL3, CHEK, SPOP, CDK12, ETS, WNT</i>	1era Cohorte Más frecuente: <i>TP53, PTEN</i> . <i>ATM</i> y <i>CDK12</i> : implicados en la DDR fueron en ambas cohortes. Wnt y genes implicados en la remodelación de la cromatina -> enfermedad de alto volumen 2do Cohorte: Más frecuente: <i>PTEN</i> y la vía <i>PI3K</i> <i>TP53</i> y <i>ETS</i> -> enfermedad de bajo volumen. No se identificaron mutaciones de la línea germinal BRCA1 y BRCA2-> mutaciones somáticas de baja prevalencia.	Estadificación supervivencia
11	Ali Yavuz ÇAKIR, Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK, Alper ÖZORAK	Germline variant screening with targeted next generation sequencing in prostate cancer: phenotype-genotype correlation	2022	Cohorte	Establecer la prevalencia de mutaciones de la línea germinal para CaP en población turca	Edad media: 64,7; Nacionalidad: turcos	21 muestras de sangre utilizando	Illumina	MiSeq Reagent Nano Kit v2	<i>BRCA2, APC, AR, BRIP1 CHEK2, EHBP1, FANCA, FGFR4, ITGA6, MSH6, PLXNB1, POLE, POLD1.</i>	Más frecuente: <i>AR</i> . Portador del gen <i>TP53</i> -> predisposición familiar. <i>BRCA2</i> -> gen línea germinal más frecuentes <i>MUTYH</i> -> gravedad de la enfermedad.	Estadificación riesgo y progresión.

12	Nientiedt C, Endris V, Jenzer M, et al.	High prevalence of DNA damage repair gene defects and TP53 alterations in men with treatment-naïve metastatic prostate cancer –Results from a prospective pilot study using a 37 gene panel	2020	Cohorte	Identificar genes de puntos de control y reparación de daños en el ADN de 37 genes en condiciones de rutina mediante NGS.	Edad media: 56 años; Rango:40-80 años; Nacionalidad: Alemania	64 muestras de tejido tumoral obtenidas de pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticado	Thermo Fisher Scientific	Oncomine BRCA y un panel patentado (HRDv1) que se desarrolló para el presente estudio.	<i>TP53, CHEK2, FANCL, FANCM, XRCC2, RECQL4, ERCC2, SLX4, ATM, FANCA, FANCG, BRCA2, ATM, ERCC4, MSH2, MSH6, RECQL4 y SLX4.</i>	Más frecuente: <i>TP53</i> SNV: <i>TP53, CHEK2, FANCL, FANCM y XRCC2.</i> Deleciones: <i>RECQL4, ERCC2, SLX4, ATM, TP53 y FANCG.</i> Menores de 50 años: no se detectaron mutaciones patogénicas Terapéutica Inhibidores de PARP y/o sales de platino-> <i>BRCA2, ATM, RECQL4.</i> Inhibidores de puntos de control inmunológico -> <i>MSH2, MSH6, ERCC4.</i>	Diagnóstico
13	Stover EH, Oh C, Keskula P, Choudhury AD, Tseng YY, Adalsteinsson VA, Lohr JG, Thorner AR, et al.	Implementation of a prostate cancer-specific targeted sequencing panel for credentialing of patient-derived cell lines and genomic characterization of patient samples	2023	Cohorte	Validar la utilidad de un panel específico para identificar características genómicas del paciente y las líneas celulares derivadas en el cáncer de próstata	Edad media: 63 años; Rango de edad 52 a 72 años; Nacionalidad: Norteamericano	30 muestras de tumor fresco congelado; 2 muestras de ADN de CaP, 4 muestras de CTC de mPCa; 2 muestras cfDNA y 8 líneas celulares de próstata.	Agilent Sure Design	Illumina HiSeq 2500	<i>KRAS Q61R, TP53 R273G, CTNNB1, K335I, SPOP, FOXA1, Y177C; KDM6A, EGFR, CDKN1B NCOR1, ATM (APC SCN11A (PIK3CA) y CDKN1B (TMPRSS2-ERG, CHD1, PTEN, RB1 y BRCA2. MYC.</i>	Se validó el panel genético identificando genes asociados en líneas celulares, tumores primarios de próstata y biopsias de sangre de pacientes con cáncer de próstata metastásico. <i>FOXA1 y CHD1</i> : no están incluidos en las versiones actuales de varios de los paneles genómicos comerciales alteraciones no informadas: <i>KDM6A, EGFR, CDKN1B y NCOR1.</i> Eliminación: <i>CHD1, PTEN, RB1 y BRCA2</i>	Diagnóstico

14	Fountzilias E, Kouspou M, Eliades A, Papadopoulou K, Bournakis E, et al.	Investigation of Clinically Significant Molecular Aberrations in Patients with Prostate Cancer: Implications for Personalized Treatment, Prognosis and Genetic Testing	2023	Cohorte	Evaluar la prevalencia de variantes patogénicas de la línea germinal somáticas clínicamente relevantes en pacientes con cáncer de próstata metastásico, localmente avanzado o de alto grado y evaluar su papel pronóstico y predictivo en esos pacientes.	Edad media 69,6 años; Rango: 46,8 a 95 años; Nacionalidad: Norteamericano,	196 muestras de tejido prostático y 5 muestras de sangre periférica.	Medicovergenetics	Ampliseq IAD207308 _231./ Secuenciación de Sanger (ABI 3130xl)	ATM, BRCA2, BRCA1, TMPRSS2-ERG, CTNNB1, MSH2, PIK3CA, PTEN y TP53. línea germinal: RAD51C y ATM	Más frecuente: TP53 Genes HRR: ATM, BRCA2 y BRCA1. Línea germinal: RAD51C y ATM TMPRSS2-ERG -> gen asociado al pronóstico. Alteraciones del gen HRR (somático o germinal) no se asoció con el estadio avanzado, edad al diagnóstico o la puntuación de Gleason. TP53-> peor supervivencia global Las variantes patogénicas de la línea germinal BRCA1, BRCA2, PALB2 o ATM se asociaron de forma independiente con un corto tiempo hasta la castración en pacientes con cáncer de próstata avanzado	Diagnóstico, estadificación riesgo y supervivencia .
15	Tao DL, Bailey S, Beer TM, Foss E, Beckett B, Fung A, Foster BR, Guimaraes A, et al.	Molecular Testing in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer and Its Impact on Clinical Decision Making	2017	Cohorte	Abordaje terapéutico del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPC) utilizando pruebas mutacionales y de inmunohistoquímica (IHC) de PTEN.	Edad media 70 años; Edad 49 a 87 años; Nacionalidad: norteamericano.	46 muestras de biopsias (22 muestras óseas, 12 muestras ganglios linfáticos, 3 muestras de hígado y 5 muestras de tejidos blandos)	Laboratorios de diagnóstico Knight	Genetrails solid tumor panel	TP53, PTEN, TSC2, FGFR3, NOTCH1, RB1, CDK	Más frecuente: TP53 y PTEN EGFR, ERBB2 y KIT-> dianas terapéuticas RB1: sin tratamiento	Tratamiento
16	Maloberti T, De Leo A, Coluccelli S, Sanza V, Gruppioni E, Altimari A, Zagnoni S, Giunchi F, Vasuri F, Fiorentino M, Mollica V, Ferrari S, Miccoli S, Visani M, Turchetti D,	Multi-Generation Sequencing Panel for Analysis of BRCA1/BRCA2 and Homologous Recombination Repair Genes Alterations Metastatic	2023	Cohorte	Establecer la eficacia del panel genético en la caracterización molecular del cáncer de próstata.	Edad media: 63,8 años; Rango: 40 a 80 años; Nacionalidad: Italiana	43 muestras de tejido prostático primario, 6 muestra de tejido metastásico (3 ganglios linfáticos, 2 tejido pulmonar, 1 tejido	ThermoFisher Scientific	Panel específico de tumores Oncomine personalizado	BRCA2, ATM, BRCA1, ARID1A, BAP1, BARD1, BRIP1, CHEK2, CDK12, FANCA, FANCL, MLH1, PALB2, PIK3CA, PMS2, PPP2R2A	Más frecuente: BRCA2 19 variantes patógenas o probablemente patógenas. Sin diferencias significativas en las frecuencias de mutación BRCA1 / BRCA2, las mutaciones del gen HRR y el puntaje de Gleason. mCRPC: BRCA1 y BRCA2. BRCA1 / BRCA2: (germinales o somáticas): biomarcador predictivo de	Diagnóstico y tratamiento

	Massari F, Tallini G, de Biase D.	Castration-Resistant Prostate Cancer					hepático y 1 vejiga).				sensibilidad al tratamiento con inhibidores de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), <i>CaP agresivo BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1, HOXB13, Variantes raras: MUTYH, HOXB13 y RNASEL</i>	Riesgo de heredabilidad
17	Nguyen-Dumont T, MacInnis RJ, Steen JA, Theys D, Tsimiklis H, Hammet F, Mahmoodi M, Pope BJ, Park DJ, Mahmood K, Severi G, Bolton D, Milne RL, Giles GG, Southey MC.	Rare germline genetic variants and risk of aggressive prostate cancer	2020	Cohorte	Establecer los genes de la línea germinal relacionados al CaP agresivo y no agresivo	Rango de edad: menores de 60 años y mayores de 70 años; Nacionalidad: Australiana	837 muestras de ADN casos de cáncer de próstata agresivo, 7261 muestras de ADN controles.	Illumina / ThermoFisher Scientific	NextSeq550 platform / AmpliSeq en el Ion Torrent S5TM XL	<i>ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, FANCM, HOXB13, MRE11A, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, PALB2, PMS2, RAD50, RAD51C, RAD51D, RECQL, RNASEL.</i>	<i>CaP no agresivo: BRIP1, MRE11A, NF1, RAD50 y RAD51, RECQL, RNASEL, MUTYH</i> ATM -> progresión de mCRPC	
18	Mijuskovic M, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Wakerell S, Whitmore I, Dadaev T, Cieza-Borrella C, Govindasami K, Brook MN, Haiman CA, Conti DV, Eeles RA, Kote-Jarai Z.	Rare germline variants in DNA repair genes and the angiogenesis pathway predispose prostate cancer patients to develop metastatic disease	2018	Cohorte	Identificar variantes hereditarias raras que distinga entre estos dos fenotipos extremos, mediante la secuenciación de exomas	Rango de edad: 54 a 71 años. Nacionalidad: Norte americano.	139 muestras de ADN de la línea germinal en pacientes con diagnóstico de CaP agresivos y 141 e ADN de la línea germinal en pacientes con diagnóstico CaP no agresivos	Illumina	HiSeq 2500 instrument	<i>ATM, BRCA2, CHEK2, NBN, PALB2, PMS2, PRSS1, RAD51D; XRCC2, PMS2, LUM</i>	Más frecuentes: <i>BRCA2, ATM y NBN</i> variantes no informado antes: p.K828fs en <i>ATM</i> , p.Y1527* en <i>ATR</i> , p.R89fs en <i>NBN</i> , p.Q244 en <i>PMS2</i> y p.A1653fs en <i>SLX4</i> . fenotipo agresivo: <i>NBN</i> y <i>BRCA2</i> <i>ACVRL1</i> : variantes dañinas en casos no agresivos <i>LUM</i> -> metástasis. Genes de susceptibilidad: <i>AXL, CHRNG, CP, DHRS2, MTOR, PARK2, RYR1, WISP2, IL1R2, IL9R, MAP3K8 y TLR2</i> -> variantes dañinas en mCaP.	Diagnóstico

19	Kaur HB, Salles DC, Paulk A, Epstein JI, Eshleman JR, Lotan TL.	PIN-like ductal carcinoma of the prostate has frequent activating RAS/RAF mutations	2022	Casos	Perfilar molecularmente los casos de carcinoma ductal tipo PIN en prostatectomía radical.	Edad media: 60 años; Rango: 45 a 72 años; Nacionalidad: Norteamericano.	5 muestras de prostatectomía radical	Illumina	HiSeq 2500 instrument	<i>BRAF</i> , <i>ARID1A</i> , <i>CREBBP</i> , <i>HRAS</i> , <i>MAP2K4</i> , <i>NCOR2</i> , <i>MAP3K6</i> , <i>EP300</i>	Los carcinomas ductales tipo PIN albergan un perfil molecular único y están enriquecidos para alteraciones potencialmente abordables en la vía de señalización <i>RAS/RAF/MAPK</i> .	Diagnóstico
20	Suh J, Jeong CW, Choi S, Ku JH, Kim HH, Kim KS, Kwak C.	Targeted next-generation sequencing for locally advanced prostate cancer in the Korean population	2020	Casos	Evaluar la viabilidad del análisis de panel pan-cáncer para el cáncer de próstata localmente avanzado en la población coreana.	Edad media: 69 años; Rango: 55 a 83 años; Nacionalidad: Coreana	20 muestras de tejido fresco congelado en paciente con cáncer de próstata	Illumina / Bioanalyzer	Illumina HiSeq 2500	<i>SPOP</i> , <i>KMT2D</i> , <i>ATM</i> , <i>BRAF</i> , <i>FANCA</i> , <i>FANCD2</i> , <i>FANCG</i> , <i>MAP3K1</i> , <i>TSHR</i> , <i>ERG</i> , <i>TP53</i> y <i>PTEN</i>	Más frecuentes: <i>SPOP</i> . <i>BRAF</i> : factor pronóstico de recurrencia. Mutación <i>SPOP</i> y la fusión <i>ERG</i> se excluyen mutuamente. Mutación concomitante: <i>ERG</i> con <i>TMPRSS2</i> . <i>BRAF</i> : 15% de CaP. <i>BRAF</i> : vemurafenib y dabrafenib	Diagnóstico y tratamiento.
21	Zhengfang Liu, Hu Guo, Yaofeng Zhu, Yangyang Xia, Jianfeng Cui, Kai Shi, Fanático de Yidong, Benkang Shi, Shouzhen Chen	TP53 alterations of hormone-naïve prostate cancer in the Chinese population	2021	Casos	Establecer el papel de TP53 en el cáncer de próstata primario sin tratamiento hormonal en poblaciones china y occidental.	Edad media 68 años; Rango: 51 a 87 años; Nacionalidad: a	94 muestras de tejido tumoral prostático y 7 biopsias de tumores metastásicos (hueso, pulmón, hígado y ganglio linfático).	Illumina	Illumina NextSeq-500	<i>MAP2K4</i> , <i>NLRP1</i> , <i>RNF43</i> , <i>SYNE1</i> , <i>FANCG</i> , <i>ARID1A</i> , <i>NCOR2</i> , <i>BCOR2</i> .	Más frecuente: <i>TP53</i> . Mutación concomitante: Wnt y <i>TP53</i> , Mutación excluyente: <i>TP53</i> y <i>CTNNB1</i> . gen DDR más frecuente: <i>BRCA2</i> , y <i>ATM</i> . <i>LIMK1</i> : mal pronóstico. línea germinal: <i>BRCA2</i> , <i>ATM</i> , <i>CHEK2</i> , <i>RAD50</i> y <i>RAD50D</i> . Wnt ->proliferación celular independiente de los andrógenos	Estadificación de riesgo y tratamiento.

Nota: cfADN: ADN libre de células; CTC: células tumorales circulantes; Inc: sociedades anónimas; SG: supervivencia general; CaP: cáncer de próstata; mHSPC: cáncer de próstata sensible a hormonas; mCRPC: cáncer de próstata resistente a hormonas; nmPCa: cáncer de próstata no metastásico; mPCa: cáncer de próstata metastásico; CGP: perfil genómico integral; mCSPC: cáncer de próstata metastásico sensible a la castración; mCRPC: cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; ADT: terapia de privación de andrógenos; DDR: vías de reparación de daños en el ADN; NePC: carcinoma de células pequeñas/cáncer de próstata neuroendocrino; DKK3: Dickkopf-3; LoF: mutaciones por pérdida de función; CNA: número de copias; LC-WGS: la secuenciación del genoma completo de baja cobertura; NGS: secuencia de nueva generación; ARN: ácido ribonucleico; ADN: ácido desoxirribonucleico; SNV: Variación en la secuencia de ADN de 1 nucleótido; CRPC: cancer de próstata metastásico resistente a castración, AR-V7: Variante de empalme del receptor de andrógenos-7 la castración; IHC: inmunohistoquímica; VUS: variantes de significado incierto; FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.