

# BIOMARCADORES GENÓMICOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA: ¿CUÁLES, CUÁNDO Y PARA QUÉ?

## GENOMIC BIOMARKERS IN PROSTATE CANCER: WHICH, WHEN AND WHAT FOR?

Massouh S., R.<sup>1</sup>; Aliaga A.<sup>2</sup>; Reyes D.<sup>2</sup>; Román J.<sup>2</sup>; Vega A.<sup>2</sup>; Walton-Díaz A.<sup>2</sup>; Vilches R.<sup>2\*</sup>.

### RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de próstata (CaP) da cuenta de un 15% de las neoplasias diagnosticadas en Chile, ocupando el primer lugar en incidencia y el tercer puesto como causa de muerte por cáncer en el país (Globocan 2020). Como en otros tumores, se ha visto que alteraciones genéticas (mutaciones), sean estas somáticas o germinales, afectan el comportamiento del cáncer de próstata e incluso pueden modificar la respuesta a terapias específicas. Existen variados test diagnósticos para detectar estas mutaciones en tejido tumoral, sangre periférica o saliva. Actualmente la atención está puesta en los genes que codifican para la respuesta a daño del ADN (genes de reparación de recombinación homóloga) como BRCA 1/2, ATM o CHECK2, y genes de reparación del apareamiento erróneo de bases como MLH1, MSH2 o MSH6, asociados a inestabilidad microsatelital. Ambos tipos de mutaciones están relacionados a síndromes oncológicos hereditarios, como el Síndrome de Lynch y el Síndrome de cáncer hereditario Mama-Ovario. De esta manera se reconoce en CaP no solo un factor genético, sino además uno hereditario, con implicancias en consejería genética. En CaP, estas mutaciones se han asociado a mayor riesgo de padecer cáncer prostático, a diagnóstico de éste a menor edad y a una mayor tasa de diagnóstico de tumores clínicamente significativos. Por lo anterior, las guías internacionales han adaptado sus recomendaciones de screening de cáncer de próstata. En relación con CaP localizado, se ha propuesto el uso de clasificadores genómicos para actualizar nuestras herramientas contemporáneas de clasificación de riesgo de cáncer de próstata y para asistir en la toma de decisiones cuando se evalúen diversas estrategias terapéuticas (vigilancia activa, radioterapia adyuvante versus salvataje post prostatectomía y la modalidad de combinación de hormonoterapia con radioterapia). En cuanto a la enfermedad metastásica se recomienda hacer estudio genético porque en este grupo hay mayor incidencia de mutaciones y porque se ha visto beneficio en la respuesta a tratamiento sistémico (citotóxicos, iPARP e inhibidores checkpoint) dependiendo de la mutación presente. La incorporación de estas herramientas a la práctica del urólogo es un paso más hacia la medicina personalizada.

**Palabras Clave:** Cáncer de Próstata; Biomarcador; Línea Germinal; Terapia dirigida; Genómica.

### ABSTRACT

**Introduction:** Prostate cancer (PCa) accounts for 15% of neoplasms diagnosed in Chile, ranking first in incidence and third as a cause death by cancer in the country (Globocan 2020). As it has been observed in other types of tumors, genetic alterations (mutations), whether somatic or germinal, affect prostate cancer behavior and can even modify the response to specific therapies. Different diagnostic tests exist to detect these mutations in tumoral tissue, peripheral blood or saliva. Attention is currently focused on the genes coded for response or damage to DNA (homologous recombination repair genes), such as BRCA 1/2, ATM or CHECK2, and mismatch repair genes of bases such as MLH1, MSH2 or MSH6, associated with microsatellite instability. Both types of mutations are related to inherited cancer syndromes, such as Lynch Syndrome and Hereditary Breast-Ovarian Cancer Syndrome. Thus, not only a genetic factor is recognized in Prostate cancer, but also a hereditary one, which impacts genetic counseling. In the case of PCa, these mutations have been associated with a higher risk of developing this type of cancer, diagnosis at an early age, and a higher rate clinically significant tumors. Therefore, international guidelines have adapted their prostate cancer screening recommendations. Regarding localized PCa, the use of genomic classifiers has been suggested, to update our contemporary prostate cancer risk classification tools and to contribute in the decision making process when evaluating various therapeutic strategies (active surveillance, adjuvant radiotherapy versus post-salvage prostatectomy, and combined modality of hormonal therapy and radiotherapy). Regarding metastatic disease, a genetic study

A petición de la Filial de Urología  
Oncológica

<sup>1</sup>Residente Urología Hospital Clínico  
San Borja Arriarán, Universidad de  
Chile.; <sup>2</sup>Urología, Instituto Nacional  
del Cáncer, Santiago, Chile.; \* Autor  
correspondiente.

Fecha de envío: 26/04/2021

Fecha de aceptación: 24/07/2021

Autor correspondiente:  
Roberto Vilches

Contacto:  
[randombe@gmail.com](mailto:randombe@gmail.com)

is recommended since this group presents a higher incidence of mutations and due to the benefit perceived in systemic treatment response (cytotoxic drugs, iPARP and checkpoint inhibitors), depending on the mutation present. The incorporation of these tools to the urologist's practice is another step towards personalized medicine.

**Keywords:** Prostate Cancer, Biomarker, Germ Line, Targeted therapy, Genomics.

## Introducción

El cáncer prostático (CaP) es el segundo cáncer más frecuente en hombres a nivel mundial (GLOBOCAN 2020) en Estados Unidos es el cáncer que presenta más casos nuevos al año en hombre (26% de todos los cánceres en hombres) y es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres (11% de todas las muertes por cáncer en hombres)<sup>1</sup>. Este cáncer afecta principalmente a hombres de edad avanzada, sin embargo, puede diagnosticarse también en hombres jóvenes. Históricamente se ha considerado que existe un factor hereditario para su transmisión. Sin embargo, sólo recientemente se han identificado genes cuyas mutaciones se asocian a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata:<sup>2,3</sup>, presentar un cáncer más agresivo<sup>4-8</sup> y de ser susceptibles a terapias específicas personalizadas<sup>9-14</sup>. En el siguiente artículo discutiremos los conceptos básicos de genómica y su relación con CaP, los exámenes disponibles para el estudio genético, la utilidad de éstos en determinados escenarios (cáncer localizado y cáncer metastásico) y los cambios que estos conllevan en la práctica urológica diaria.

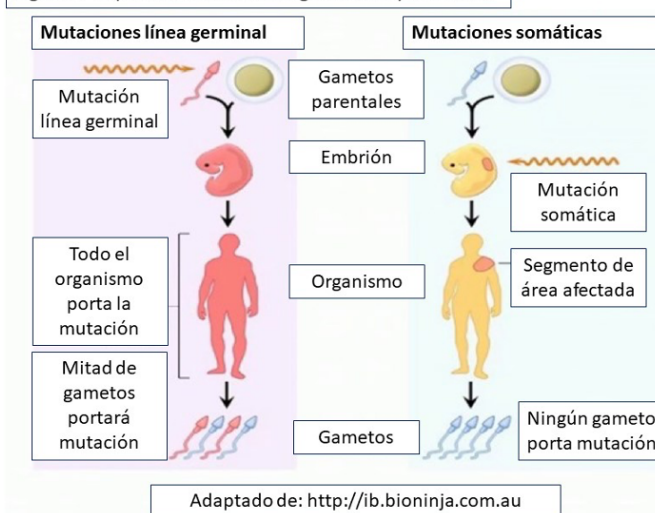
## Marco teórico

### 1. Conceptos básicos:

Las mutaciones son cambios en la secuencia o estructura de los genes, y podemos clasificarlas en 2 tipos (figura 1). Aquellas denominadas **germinales** corresponden a mutaciones resultantes desde el momento de la combinación del material genético entre el óvulo y el espermio, y por lo tanto se encuentran presentes en todas las células del producto biológico concebido. Estas mutaciones tienen un 50% de probabilidad de ser transmitidas a la siguiente generación<sup>10,15</sup>. El segundo tipo corresponde a mutaciones **somáticas**, que se desarrollan en un tejido somático en desarrollo. De esta nace una población de células idénticas (clones), que cargan esta mutación. En el caso particular de células cancerígenas, estas mutaciones ocurren en una categoría especial de genes, llamados proto-oncogenes, los cuales regulan la división celular por lo que al alterarse gatillan un estado de división celular descontrolado<sup>15</sup>. Las mutaciones somáticas observadas en tejido tumoral pueden cambiar con el tiempo, producto de la inestabilidad genómica, o mediante la presión selectiva por el sistema inmune o de terapias<sup>10</sup>. Las mutaciones somáticas no se transmiten a la descendencia y para identificar una mutación somática se requiere una muestra del tejido tumoral mismo, e idealmente realizar secuenciación tumoral (Next-generation sequencing, NGS), mientras que una mutación germinal puede, teóricamente, ser analizada en cualquier célula del cuerpo (excepto glóbulos rojos).

La NGS permite la secuenciación de un gran número de nucleótidos en un corto tiempo<sup>16</sup>. Ha demostrado tener buena validación analítica para detectar alteraciones clonales dominantes<sup>17</sup>. Como tecnología se ha vuelto muy atractiva en el ámbito clínico por su alta precisión para predecir la mayoría de las alteraciones genómicas en tumores terapéuticamente relevantes con tan solo un examen<sup>17</sup>.

Figura 1: Esquema de mutaciones germinales y somáticas



### 2. Genes relevantes en cáncer de próstata

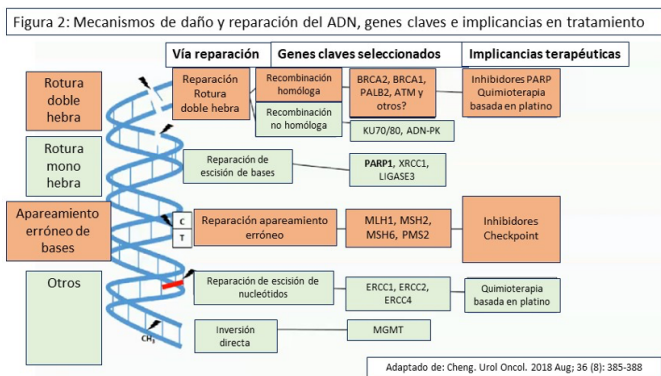
El material genético del ser humano está conformado por aproximadamente 3,2 billones de pares de bases, de los cuales solo un 2%, sabemos hoy, codifica realmente para la formación de proteínas (exones). Este material genético está en riesgo de dañarse por distintas vías<sup>16</sup>:

- 1) Ruptura de ambas hebras del ADN
- 2) Ruptura de una hebra del ADN
- 3) Apareamiento erróneo de bases ("mismatch")
- 4) Metilación de bases

Para cada una de estas vías de daño, existen vías de reparación (DNA Damage Response, DDR) codificadas en genes. En cáncer de próstata se han descrito alteraciones en la reparación de ruptura de ambas hebras del ADN o recombinación homóloga ("Homologous Recombination Repair genes", **HRR**) descritas para genes como BRCA2, BRCA1, ATM, PALB2, CHEK2. Además, alteraciones en el proceso de reparación de apareamiento ("Mismatch Repair Deficiency", **MMR**) como es el caso de los Genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Estudios recientes demuestran que mutaciones en cualquiera de estos genes pueden predisponer a CaP. El rol de estos genes está en codificar para la reparación del daño del ADN, por lo tanto no son estos genes en sí mismo la causa del cáncer, sino que este fenómeno actúa como un acelerador de la replicación de células tumorales. Existen varios otros genes que no cumplen funciones en la reparación del ADN, cuyas mutaciones también se han asociado al cáncer de próstata como el HOXB13, RB, PTEN y TP53 que se discutirán más adelante.

Hasta un 90% de los CaP metastásico resistente a la castración (CPRCm) tendrían alguna alteración molecular accionable clínicamente, y en un 23% de los casos serían mutaciones somáticas<sup>19</sup>. La incidencia reportada para mutaciones de línea germinal en CaP metastásico es de un 12-17%<sup>17,18</sup>. Un estudio que analizó más de 3600 hombres con CaP, describió un 17,2% de variantes en líneas germinales, dentro de las cuales un 30% fueron BRCA1/2, un 4,5% HOXB13, un 1,74% MMR y otros en menores proporciones<sup>19, 20</sup>.

Los genes BRCA1/2 han sido los más estudiados, siendo la data recolectada más contundente para BRCA2 que para BRCA1. Los estudios reportan que mutaciones BRCA1/2 se pesquisan en 0,2-0,3% de la población general, y que pueden aumentar hasta 2-6 veces el riesgo de padecer cáncer a lo largo de la vida<sup>7,21-28</sup>. Asimismo, mutaciones en BRCA2 en mayores de 65 años aumentan 8,6 veces el riesgo de cáncer de próstata y de tumores de comportamiento más agresivo (ISUP 4-5, N+), que conllevan peor sobrevida<sup>5,6,8,29-32</sup>. Esta mutación también aumenta el riesgo personal y familiar de presentar otros tumores, como por ejemplo mama, ovario, melanoma, páncreas, síndrome de Lynch, colon y estómago (REFERENCIA). **En conclusión, la asociación entre mutación en BRCA2 y aumento en la incidencia de CaP, el diagnóstico de CaP a menor edad y mayor diagnóstico de cáncer clínicamente significativo encontrada en el estudio IMPACT<sup>33</sup>, junto a otro trabajo<sup>17</sup>, llevó a las guías internacionales (NCCN 2021 y EAU 2020) a recomendar screening de CaP desde los 40 años a portadores de ésta.**



### Concepto de cáncer hereditario:

Un 5-15%<sup>18,20,34</sup> de los CaP se clasifican como hereditarios, al ser causados por una sola mutación heredable, que se traduce en un aumento significativo en el riesgo de cáncer. Entre las mutaciones descritas se encuentra la del gen HOXB13, que al estar presente aumenta hasta en un 60% el riesgo de Ca (Conferencia AUA 2019, Chicago, Dr. Gomella).

Un 15-20% del cáncer de próstata se consideran CaP familiar. El CaP familiar posee algunas características de cáncer hereditario, pero no existe una mutación detectable y se debería a la relación entre la genética familiar y los factores ambientales. Familiares cercanos tienen un riesgo aumentado de padecer de CaP. Y la gran mayoría, 70-80%, corresponden a casos esporádicos, cuya causa exacta no se conoce, no obedece a características hereditarias ni familiares, no existiendo mayor riesgo para los familiares cercanos.

### Relación entre CaP y otros síndromes oncológicos hereditarios.

Las mutaciones genéticas en los genes previamente mencionados no son exclusivas del CaP. Su presencia puede ser indicativa de un mayor riesgo de otros tumores como por ejemplo en el caso del Síndrome de Lynch (cáncer colo-rectal hereditario no poliposico). En este síndrome se reconocen mutaciones en los genes MMR MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, que también pueden verse asociados a CaP. En el estudio de Haraldsottir et al. se describe un aumento de casi 5 veces en el riesgo de presentar cáncer de próstata cuando existe diagnóstico de síndrome de Lynch siendo, esto estaría asociado principalmente a la presencia de mutaciones del MSH240,43. Sin embargo, esta asociación no ha sido confirmada<sup>35-42</sup>.

Otro síndrome asociado a mayor riesgo de desarrollar CaP es el

síndrome de cáncer hereditario mama-ovario (Hereditary Breast-Ovarian Cancer syndrome, HBOC) asociado a mutaciones en los genes BRCA1/2. Lo que condujo a a incorporar en la guía de la NCCN "Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial high risk assessment: Breast, Ovarian, and pancreatic" desde el año 2018 la recomendación de realizar screening de cáncer de próstata en hombres de 45 años portadores de mutaciones en BRCA2.

Dada la asociación entre CaP y los síndromes genéticos descritos es importante enfatizar la importancia de evaluar antecedentes familiares y síntomas que orienten la presencia de estos síndromes genéticos.

### 3. Biomarcadores genómicos en CaP comercialmente disponibles<sup>45</sup>

#### 3.1 Estudio en tejido tumoral

##### 3.1.2 Cáncer localizado

En la actualidad se describen 3 grandes escenarios clínicos en CaP localizado donde distintos biomarcadores genómicos pueden ser útiles<sup>47</sup>: 1) Decidir vigilancia activa (VA) en paciente con perfil de riesgo favorable, 2) Determinar uso de radioterapia adyuvante (RT-Ady) o salvataje (RT-S) post prostatectomía radical (PRR) y 3) Guía para seleccionar, ajustar o combinar tratamientos en paciente de riesgo desfavorable.

El fin de éstos es aportar variables genómicas a las herramientas de toma de decisiones que hoy en día se basan solo en variables clínico-patológicas y nomogramas (Ej CAPRA). La guía ASCO para biomarcadores en cáncer localizado<sup>45</sup> aún no los recomienda para su uso rutinario, sin embargo reconoce lo siguiente:

- 1) Podrían mejorar la capacidad pronóstica de los modelos clínicos actuales
- 2) Deberían usarse cuando el resultado del test pudiese cambiar significativamente el tratamiento inicial en CaP localizado o influenciar la elección de terapia adyuvante y de combinar o no terapia de deprivación androgénica (TDA)
- 3) El impacto clínico de recomendar VA basado en los resultados aún no se conoce
- 4) El estudio genético caracteriza mejor a los pacientes de riesgo bajo e intermedio favorable, pero no se ha demostrado que esto mejore los resultados clínicos
- 5) Aún no hay evidencia que correlacione estos test con el PIRADS (RMN), por lo que de momento han de considerarse complementarios.

Los Clasificadores Genómicos (CG) han cumplido con exigentes criterios de calidad, reproducibilidad y precisión analítica<sup>48</sup>. A continuación revisaremos los test más ampliamente disponibles.

##### 3.1.2.1) Decipher:

Es un CG desarrollado para predecir el riesgo de progresión sistémica posterior a tratamiento con intención curativa. Determina la agresividad del tumor mediante el análisis de 22 genes, entregando como resultado un score que va de 0 a 1 que se desglosa de la siguiente manera: bajo riesgo: 0-0.45; riesgo intermedio:0.46-0.6; y alto riesgo: 0.61-1. Existen 2 categorías del test, una para pacientes post prostatectomía radical (PRR) considerados candidatos a RT-Ady o RT-S, y otra en pacientes post biopsia de CaP localizado de reciente diagnóstico. Se ha visto que es un predictor independiente de sobrevida libre de metástasis (MFS), mortalidad cáncer específica (CSM), sensibilidad a Radioterapia (RT) post cirugía y probabilidad de que el paciente presente factores desfavorables post PRR. Un estudio de Spratt et al. del 2018, mostró que Decipher® modificaría el grupo de riesgo de la NCCN en un 67% de los casos<sup>49</sup>. Otros autores reportaron que aque-

llos pacientes con CaP de bajo riesgo, pero con CG alto riesgo, presentaron mayor recidiva bioquímica (RB)<sup>50</sup>. Un interesante estudio del grupo del Princess Margaret Cancer Center<sup>51</sup>, mostró que dentro del grupo de pacientes riesgo intermedio desfavorable, Decipher® predijo recidiva bioquímica (AUC 0.78) y mejoró la predicción de metástasis a 5 años. Últimamente se están llevando a cabo numerosos análisis post-hoc (SPARTAN, RTOG 99-02, STAMPEDE, CHARTED<sup>46</sup>) y prospectivos, para validar este CG en relación a tratamiento con terapia de privación androgénica (ADT). Una reciente revisión sistemática de Spratt et al publicada en el *European Urology* (2021) valida este clasificador genómico como un predictor independiente de falla bioquímica, metástasis, supervivencia cáncer específica y supervivencia global, cambiando la conducta en pacientes candidatos a VA (NNT: 9) y también post prostatectomía (NNT: 1,5-4).

Algunos autores ya han presentado nuevas formas de categorización en grupos de riesgo combinado los factores tradicionales clínico-patológicos con el score de Decipher<sup>49</sup>.

### 3.1.2.2 Oncotype Dx Prostate®

Este CG fue desarrollado para los pacientes con riesgo intermedio. Analiza 12 genes relacionados con CaP y 5 genes constitutivos, en tejido obtenido por biopsia prostática por punción, y entrega un Genomic Prostate Score (GPS) que va de 0 a 100. Ha demostrado ser un predictor independiente de que la muestra post PRR presente factores desfavorables (pT3, ISUP  $\geq$  3). Varios estudios<sup>54-56</sup> han validado su rol predictivo para CSM en comparación con modelos clínico-patológicos. Destaca un estudio multicéntrico<sup>57</sup> que evaluó 1200 pacientes, en el que Oncotype® fue predictivo de factores desfavorables en la biopsia quirúrgica post prostatectomía, con un OR DE 2,2 por cada 20 GPS, incluso ajustando por variables como GS, estadio clínico y APE. Finalmente se concluye que su mayor utilidad es posterior a biopsia prostática, en paciente de riesgo muy bajo, bajo e intermedio favorable, con expectativa de vida igual a mayor a 10 años, y que son candidatos a VA o tratamiento definitivo.

### 3.1.2.3 Prolaris®

Este es un test pronóstico, diseñado para estimar el riesgo de progresión de pacientes con CaP localizado de riesgo bajo e intermedio. A través del análisis de un total de 46 genes entrega un score de 0 a 10. Se ha asociado, como factor independiente, a recidiva bioquímica (RB), metástasis y CSM<sup>58-60</sup>. Cada un punto en Prolaris® casi dobla la probabilidad de RB y metástasis<sup>59,60</sup>. También, predice resultados post RDT. A diferencia de lo observado en los test anteriores, Prolaris® aún no ha demostrado ser mejor que los nomogramas de riesgo estándar. Hay por lo menos 2 estudios clínicos en marcha analizando esto: NCT03152448 (P-PROVE) y NCT02454595 (URO-006).

### 3.1.2.4 ProMark®

Estudio proteico que evalúa ocho proteínas mediante inmunofluorescencia en tejido de biopsia prostática. Entrega un score de riesgo de 0 a 1 que predice resultados adversos post prostatectomía (ISUP  $\geq$  2 y  $\geq$  T3b). Es aplicable a pacientes post biopsia que clasifican como riesgo bajo o muy bajo, potencialmente candidatos a VA versus tratamiento activo. Un valor  $>$  0.8 tendría un valor predictivo positivo de un 76,9% para factores desfavorables en espécimen post PRR<sup>61</sup>. Si bien no es un estudio genético, funciona en el mismo sentido que los anteriormente mencionados, sin embargo requiere de nuevos estudios clínicos que validen su rol pronóstico.

## 3.3 CaP metastásico

### 3.3.1 Detección de mutaciones en genes de reparación del DNA:

Cada vez hay más avances en la relación entre CaP avanzado y mutaciones somáticas y germinales, principalmente de alteraciones de los genes relacionadas con la reparación del DNA (MMR y HRR ver punto 2.2 para más detalles). Se ha visto que estos tendría un interesante rol predictivo de respuesta a tratamientos con i-PARP, quimioterapia basada en platino e inhibidores Checkpoint. Un estudio del año 2016<sup>18</sup> informó en CaP metastásico sin selección por predisposición familiar un 11.8% de mutaciones, que se distribuyeron así: BRCA2 (5.3% del total), BRCA1 (1.9%), CHEK2 (1.9%), ATM (1.6%), RAD51D (0.4%) y PALB2 (0.4%). Cada vez es más frecuente encontrar test de diagnóstico genético en formato "product-to-consumer" (o sea del comercio al paciente sin asesoría médica de por medio), pero estos no tienen la misma capacidad para detectar mutaciones que los test clínicos. Los más reconocidos en el ámbito clínico: son Invitae (panel prostático que analiza 12 genes), Myriad (panel general de 35 genes, que incluye otros cánceres), Ambry (panel prostático de 14 genes) y GeneDx (panel prostático de 16 genes). Un valor agregado es que están dirigidos a buscar mutaciones germinales, por lo que no requieren tejido tumoral para análisis y basta una muestra de sangre o saliva según el test. El análisis de estas mutaciones gana cada vez más fuerza en CPRCm por las cualidades pronósticas que están mostrando y su asociación con mejor respuesta a ciertas terapias<sup>62</sup>. Como se mencionó anteriormente, cuando se realiza un estudio de mutaciones somáticas la recomendación es que sea con NGS. Otros genes asociados a tumores y CaP, que aún no tienen mayores implicancias en el manejo de nuestros pacientes, son: TMRSS2-ETS, PTEN y RB. Existen estudios en curso que buscan acumular mayor información en este sentido (NCT01251861, NCT02525068, NCT02215096 y NCT02407054). En el caso particular del PTEN, cuya mutación se puede ver hasta en un 40% de los CaP avanzados, tiene evidencia aún en desarrollo de respuesta a terapia target con la combinación de Abiraterona + Prednisona/Prednisolona + Ipatasertib (inhibidor de AKT).

## 4. Biomarcadores Genómicos en el manejo del CaP

### 4.1 Diagnóstico precoz

El Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019<sup>17</sup> promueve la búsqueda de mutaciones de línea germinal en pacientes sin diagnóstico de CaP cuando se desee identificar algún síndrome genético hereditario, o para informar y/o discutir respecto de tamizaje de CaP. Para tal efecto determina las siguientes premisas:

1) **Recomendar** si existe historia familiar de cáncer de próstata, definida como:

- Familiar de primer grado (hermano ó padre), ó
- 2 o más familiares diagnosticados de CaP antes de los 60 años, ó
- Cualquier familiar fallecido por CaP, ó
- Cualquier familiar con CaP metastásico.

2) **Considerar** si 2 o más familiares del mismo lado de la familia con tumores del espectro HBOC o Sd. De Lynch, especialmente si eran menores de 50 años al diagnóstico.

En caso de realizar el testeo se **recomienda** buscar mutaciones en BRCA2, HOXB13 y genes específicos según antecedentes familiares. Adicionalmente se debe **considerar**: BRCA1, ATM, mutaciones de MMR.

¿Qué hago con los resultados?

Las mutaciones en líneas germinales se asocian a desarrollo de cáncer a edad más temprana y en forma más agresiva<sup>17,33</sup>, por lo que tanto las guías de la NCCN y EAU recomiendan a pacientes **portadores de mutación en BRCA2 screening de CaP desde los 40 años**. Para el resto de los resultados las guías no son categóricas y la consejería genética es el camino.

#### 4.2 Cáncer localizado

Históricamente, los sistemas de clasificación de riesgo (p.e. CAPRA, D'Amico) han utilizado parámetros clínico-patológicos para encasillar a los pacientes en un grupo determinado de riesgo, intentar predecir su comportamiento clínico y, consecuentemente, ofrecer recomendaciones para guiar su manejo. En el último tiempo se han desarrollado múltiples biomarcadores que buscan predecir de mejor manera el comportamiento de un paciente dado y apoyar la elección del tratamiento ideal.

##### 4.2.1 Estudio de líneas germinales:

La guía NCCN 2021 lo **recomienda** en CaP localizado (independiente del grupo de riesgo del paciente), en las siguientes situaciones.

1. Siempre que haya **historia familiar de cáncer de próstata** (descrito previamente)
2. *3 o más familiares del mismo lado de la familia diagnosticados antes de los 50 años con cáncer de: mama, vía biliar, colorectal, endometrio, gástrico, riñón, melanoma, ovario, páncreas, próstata (excepto CaP localizado ISUP 1), intestino delgado o urotelial)*
3. Antecedente familiar de mutaciones de alto riesgo en líneas germinales (ej. BRCA1/2).
4. Siempre en casos de **alto y muy alto riesgo**.
5. En casos de riesgo intermedio si la histología informa carcinoma intraductal/cribiforme
6. Todo paciente con CaP de origen judío Ashkenazi.

Las guías NCCN recomiendan analizar: BRCA1/2, ATM, PALB2, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.

##### 4.2.2 Estudio de mutaciones somáticas:

La NCCN 2021 sugiere **considerarlo** cuando la expectativa de vida de los pacientes es mayor o igual a 10 años en los grupos bajo, intermedio y alta.

La guía ASCO 2019<sup>45</sup> para biomarcadores en CaP localizado, define 4 roles donde podrían ser útiles: 1) Identificar pacientes candidatas a VA, 2) Identificar pacientes con mayor riesgo de progresión y metástasis y 3) Definir si RT-Ady o RT-S post PRR. Las conclusiones al respecto son:

##### 4.2.2.1) Identificar paciente que se beneficiaría de VA:

Lo mejor estudiado a la fecha en mutaciones somáticas, son los test enumerados en el punto 3.1.2, que corresponden a 3 clasificadores genómicos basados en muestras de biopsias (Decipher®, OncotypeDx® y Prolaris®) y uno basado en análisis de proteínas (Promark®). Los trabajos son consistentes en demostrar que proporcionan información pronóstica adicional a los modelos clínicos estándar<sup>49,54,55,60,65,66</sup>. No existen estudios comparativos entre estos. Spratt et al. elaboraron una clasificación clínico-genómica en base a algunos de estos trabajos, pendiente aún de validación. Los resultados son muy prometedores, y en trabajos que analizan cómo estos test cambian la conducta de los tratados, se ha visto un notable impacto. Sin embargo, aún faltan estudios fase 3 que definan el real impacto de estos estudios en mejorar variables oncológicas. Algunos ejemplos donde podrían resultar útiles serían aquellos casos pacientes de bajo riesgo o intermedio favorable, pero

con algún carácter discordante, como por ejemplo un paciente ISUP 2 sin otros factores de riesgo intermedio según NCCN, o paciente candidato a VA según guías actuales pero con densidad de APE elevada.

##### 4.2.2.2) Identificar pacientes con mayor riesgo de progresión y metástasis:

Se ha estudiado el potencial pronóstico de ciertos test (Decipher®, OncotypeDx® y Prolaris® y Promark®), para orientar en el tratamiento local. Por ejemplo, para ayudar en la decisión de agregar hormonoterapia a radioterapia en el tratamiento de un paciente con CaP localizado de riesgo intermedio desfavorable. Hay que destacar que la capacidad de éstos para mejorar resultados como calidad de vida o MFS, no ha sido estudiada de forma prospectiva. Por ahora, la incorporación de estos marcadores no excluye que deban seguir usándose los factores de clasificación clásicos.

##### 4.2.2.3) Definir el uso radioterapia post prostatectomía radical:

En este grupo de pacientes, solo Decipher® ha sido analizado adecuadamente, sin embargo aún no se recomienda su uso de rutina. Su aplicabilidad radica en que un score alto apoya el uso de terapia adyuvante, o, si la terapia adyuvante ya estaba decidida, adicionar hormonoterapia. Este grupo de pacientes conforma un grupo de particular interés debido al uso creciente en el último tiempo de la radioterapia de rescate precoz por sobre el tratamiento adyuvante, incluso en pacientes con patología adversa (ISUP 3-5, T3 y/o márgenes positivos)<sup>68-70</sup>, dado que un 60% de estos pacientes estará libre de metástasis a 10 años sin radioterapia post operatoria. De esta manera podemos elegir de mejor manera en quienes podemos evitar el sobre-tratamiento. De momento no existe evidencia contundente que recomiende su uso en todos los casos, sin embargo hay estudios en marcha que buscan definir mejor su rol (NCT00767286, NCT00005044, NCT00002597, NCT00002874).

*En conclusión, el estudio genómico en CaP localizado se vislumbra muy prometedor, a la luz de evidencia principalmente de estudios retrospectivos, para personalizar el manejo de aquellos pacientes que, en base a clasificaciones clínico-patológicas, quedan en una zona gris. Sin embargo, deben usarse criteriosamente, no de rutina, sólo cuando vayan a afectar el manejo de los pacientes, y siempre en conjunción con los parámetros clásicos.*

#### 4.3 Cáncer metastásico

El estudio genómico en CaP metastásico ha crecido vertiginosamente el último tiempo, impulsado por sus implicancias terapéuticas, existiendo por lo menos 3 terapias personalizadas aprobadas por la FDA.

##### 4.3.1 Estudio de líneas germinales:

La guía de la NCCN 2021 **recomienda** estudio germinal a cualquier CaP con metástasis regionales (N1) y cualquier CaP metastásico (M1). Por su parte el Consenso de Philadelphia 2019<sup>17</sup>, **recomienda** estudio genético en CaP metastásico tanto sensible como resistente a la castración, con: panel germinal amplio que por lo menos incluya BRCA1/2, mutaciones en MMR y dirigidos según antecedentes familiares, y sugieren considerar ATM.

##### 4.3.2 Estudio somático:

En CaP N(+) la NCCN sugiere **considerar** estudio de mutaciones en genes homólogos de recombinación (HRR) y/o deficiencias en los reparadores de apareamiento erróneo (MMR, incluye los MSI-H). Mientras que en cáncer metastásico **recomiendan** el estudio de HRR y **considerar** los MMR/MSI. Por su parte el Consenso de Philadelphia 2019 **recomienda** next-generation sequencing a todo CaP metastásico y en aquellos con mutaciones somáticas confirmadas, realizar

estudio germinal BCRA2 (recomendado) y BCRA1, MMR y ATM (considerar). Por su parte, la European Society of Medical Oncology (ESMO) también recomienda estudio con NGS (por lo menos para identificar BRCA1/2) en CaP avanzado, si es que hay acceso a la terapia target correspondiente. Incluso propone considerar estudio de PTEN en vista de análisis preliminares del estudio fase 3 en marcha en este escenario. Por último agrega que si se va a ampliar el panel genético deben incorporarse los HRR, MMR y MSI-H.

## 5. Terapia personalizada en CaP metastásico, medicina de precisión:

### 5.1 Mutaciones BRCA1/2 y HRR

Varios estudios han analizado la respuesta de estos pacientes a distintas terapias llevando a su inclusión en las guías (NCCN y consenso de Philadelphia).

#### a) **Inhibidores de la Poli ADP Ribosa Polimerasa (i-PARP):**

2 fármacos ya han sido aprobados por la FDA y otros 2 están en desarrollo (Niraparib (GALAHAD trial) y Talazoparib (TALAPRO-1 trial) en el escenario de CPRCm con mutaciones en genes HRR que progresan luego de hormonoterapia con Abiraterona o Enzalutamida, independiente del uso previo o no de Docetaxel. Estos son Olaparib<sup>13,74-77</sup> y Rucaparib. El estudio más importante de **Olaparib es el PROfound**<sup>77</sup> que demostró una mayor progresión radiológica libre de enfermedad (r-PFS) con un HR de 0.49 y mejor supervivencia global (OS) con un HR de 0.69. **Puede usarse ante mutaciones en cualquiera de los siguientes genes: BRCA1/2, ATM, BARD, CDK12, CHEK1/2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D o RAD54L. En cuanto a Rucaparib**<sup>78,79</sup>, el estudio más relevante hasta hoy es el TRITON2<sup>78</sup> que demostró un 43% de respuesta objetiva y una mediana en r-PFS de 9 meses. Sin embargo este **solo puede usarse en presencia de mutaciones BRCA1/2**, y cabe destacar que recibió aprobación acelerada por la FDA, actualmente está en marcha el estudio TRITON3, del cual depende la aprobación formal de la FDA.

**b) Quimioterapia basada en platino:** Algunos autores han reportado respuestas favorables con platinos en pacientes con mutaciones en los HRR<sup>12,14,80</sup>, sin embargo la información actual no es consistente, y, aún cuando la guía de la NCCN menciona el uso de carboplatino dentro de sus recomendaciones en CPRCm, no está orientado a este grupo de alteraciones genéticas en particular.

### 5.2 Mutaciones en MMR o MSI

**a) Pembrolizumab:** También recibió aprobación acelerada por la FDA, inicialmente (2017) para el manejo de “**tumores sólidos irreseccables o metastásicos con MSI-High o mutaciones en MMR que han progresado pese tratamientos previos y no tienen otra alternativa satisfactoria**”. Estas recomendaciones se basaron en estudios realizados en pacientes con tumores no prostáticos, sin embargo varios estudios en CPRCm<sup>44,81-85</sup> han mostrado respuestas favorables CPRCm con MSI-H/MMR. Surge así la recomendación acotada a CaP en el contexto de CPRCm con alteraciones MSI-H/MMR que progresa a pesar de alguna terapia sistémica de primera línea para CPRCm. La presencia de mutaciones en los MMR/MSI-H en CaP se ha reportado entre 2-3%.

### 5.3 Mutaciones en PTEN

a) Ipatasertib + Abiraterona + Prednisona: Aún en estudio, cuenta ya con un trabajo fase 2 y otro en fase 3 en marcha (IPATential 150). En análisis preliminares muestra mejoría en PFS en CPRCm con alteración del PTEN. Aún no cuenta con aprobación por FDA.

## 6. Conclusiones:

La relación entre CaP y factores hereditarios familiares ha sido bien documentada, y la presencia de ciertas mutaciones de líneas germinales (**especialmente BRCA 2**) confiere un riesgo aumentado de tumores de distintas estirpes, tanto para el paciente como sus familiares, dando paso a la consejería genética y el testeo en cascada (testear a los familiares de pacientes con mutaciones germinales).

El uso de clasificadores genómicos en CaP localizado es prometedor. El rol pronóstico que se les atribuye puede ayudar en la toma de decisiones en situaciones en que la información clínica de un paciente dado genera interrogantes en su manejo, como el paciente candidato a vigilancia activa o radioterapia post prostatectomía.

En relación CaP metastásico, se incorporan nuevas alternativas terapéuticas bajo el alero de mutaciones genéticas reconocidas. **Olaparib es formalmente aprobado por la FDA para pacientes con CPRCm que progresan luego de tratamiento con enzalutamida o abiraterona, siempre que alguna mutación en genes de HRR esté presente. En el mismo escenario Rucaparib recibe aprobación acelerada de la FDA para pacientes con mutaciones en BRCA1/2.** El abanico de quimioterapias para CaP, se amplía ahora con la quimioterapia basada en platinos, restringida a pacientes con mutaciones en HRR. Pembrolizumab también recibe aprobación acelerada para pacientes con MSI-H o mutaciones en MMR.

El CaP es una entidad clínica muy frecuente y altamente diversa. El desarrollo de la genómica en oncología prostática está permitiendo caracterizar mejor la biología propia del cáncer de cada paciente, abriendo la puerta para la medicina de precisión. Diversos clasificadores genómicos para mutaciones somáticas y paneles genéticos para mutaciones germinales han sido aprobados en base a estudios que demuestran sus resultados. La incorporación de éstos en la práctica clínica habitual queda a la espera de estudios prospectivos que permitan dilucidar en forma definitiva su actual rol prometedor.

## Bibliografía

1. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer Statistics, 2021. *CA. Cancer J. Clin.* 71, 7–33 (2021).
2. Lynch, H. T. et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int. J. Cancer* 138, 2579–2591 (2016).
3. Ewing, C. M. et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N. Engl. J. Med.* 366, 141–149 (2012).
4. Nyberg, T. et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur. Urol.* 77, 24–35 (2020).
5. Castro, E. et al. Germline BRCA Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* 31, 1748–1757 (2013).
6. Castro, E. et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 68, 186–193 (2015).
7. Gallagher, D. J. et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 16, 2115–2121 (2010).
8. Na, R. et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur. Urol.* 71, 740–747 (2017).
9. Giri, V. N., Hyatt, C. & Gomella, L. G. Germline Testing for Men With Prostate Cancer: Navigating an Expanding New World of Genetic Evaluation for Precision Therapy and Precision Management. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 37, 1455–1459 (2019).
10. Cheng, H. H., Sokolova, A. O., Schaeffer, E. M., Small, E. J. & Higano, C. S. Germline and Somatic Mutations in Prostate Cancer for the Clinician. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 17, 515–521 (2019).
11. Morgans, A. K. & Szymaniak, B. M. Genetically-informed treatment for advanced and metastatic prostate cancer. *Can. J. Urol.* 26, 54–56 (2019).
12. Cheng, H. H., Pritchard, C. C., Boyd, T., Nelson, P. S. & Montgomery, B. Biallelic Inactivation of BRCA2 in Platinum-sensitive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 69, 992–995 (2016).
13. Mateo, J. et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 373, 1697–1708 (2015).
14. Pomerantz, M. M. et al. The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer* 123, 3532–3539 (2017).
15. Griffiths, A. J., Miller, J. H., Suzuki, D. T., Lewontin, R. C. & Gelbart, W. M. Somatic versus germinal mutation. *Introd. Genet. Anal.* 7th Ed. (2000).
16. Cheng, H. H. The resounding effect of DNA repair deficiency in prostate cancer. *Urol. Oncol.* 36, 385–388 (2018).
17. Giri, V. N. et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 38, 2798–2811 (2020).
18. Pritchard, C. C. et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 375, 443–453 (2016).
19. Nicolosi, P. et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol.* 5, 523–528 (2019).
20. Isaacsson Velho, P. et al. Intraductal/ductal histology and lymphovascular invasion are associated with germline DNA-repair gene mutations in prostate cancer. *The Prostate* 78, 401–407 (2018).
21. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 91, 1310–1316 (1999).
22. Agalliu, I., Gern, R., Leanza, S. & Burk, R. D. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 15, 1112–1120 (2009).
23. Ford, D., Easton, D. F., Bishop, D. T., Narod, S. A. & Goldgar, D. E. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet Lond. Engl.* 343, 692–695 (1994).
24. Kirchoff, T. et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 10, 2918–2921 (2004).
25. Liede, A., Karlan, B. Y. & Narod, S. A. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22, 735–742 (2004).
26. van Asperen, C. J. et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J. Med. Genet.* 42, 711–719 (2005).
27. Mersch, J. et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer* 121, 269–275 (2015).
28. Moran, A. et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam. Cancer* 11, 235–242 (2012).
29. Mitra, A. et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br. J. Cancer* 98, 502–507 (2008).
30. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18577985/>.
31. Thorne, H. et al. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev. Res. Phila. Pa* 4, 1002–1010 (2011).
32. Tryggvadóttir, L. et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 99, 929–935 (2007).
33. Page, E. C. et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur. Urol.* 76, 831–842 (2019).
34. Markowski, M. C. & Antonarakis, E. S. Germline genetic testing in prostate cancer – further enrichment in variant histologies? *Oncoscience* 5, 62–64 (2018).
35. Dowty, J. G. et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum. Mutat.* 34, 490–497 (2013).
36. Aarnio, M. et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int. J. Cancer* 81, 214–218 (1999).
37. Haraldsdóttir, S. et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 16, 553–557 (2014).
38. Ryan, S., Jenkins, M. A. & Win, A. K. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 23, 437–449 (2014).
39. Raymond, V. M. et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 31, 1713–1718 (2013).
40. Engel, C. et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 30, 4409–4415 (2012).
41. Win, A. K. et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. *J. Natl. Cancer Inst.* 104, 1363–1372 (2012).
42. Rosty, C. et al. High prevalence of mismatch repair deficiency in prostate cancers diagnosed in mismatch repair gene mutation carriers from the colon cancer family registry. *Fam. Cancer* 13, 573–582 (2014).
43. Møller, P. et al. Cancer risk and survival in path\_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 67, 1306–1316 (2018).
44. Le, D. T. et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 372, 2509–2520 (2015).
45. Eggener, S. E. et al. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 38, 1474–1494 (2020).

46. López-Campos, F. et al. Genetic testing for the clinician in prostate cancer. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 20, 933–946 (2020).
47. Cooperberg, M. R. et al. The State of the Science on Prostate Cancer Biomarkers: The San Francisco Consensus Statement. *Eur. Urol.* 76, 268–272 (2019).
48. Canfield, S. E. et al. A guide for clinicians in the evaluation of emerging molecular diagnostics for newly diagnosed prostate cancer. *Rev. Urol.* 16, 172–180 (2014).
49. Spratt, D. E. et al. Development and Validation of a Novel Integrated Clinical-Genomic Risk Group Classification for Localized Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 36, 581–590 (2018).
50. Cooperberg, M. R. et al. The Diverse Genomic Landscape of Clinically Low-risk Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 74, 444–452 (2018).
51. Berlin, A. et al. Genomic Classifier for Guiding Treatment of Intermediate-Risk Prostate Cancers to Dose-Escalated Image Guided Radiation Therapy Without Hormone Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 103, 84–91 (2019).
52. Marascio, J. et al. Prospective study to define the clinical utility and benefit of Decipher testing in men following prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 23, 295–302 (2020).
53. Spratt, D. E. et al. Individual Patient-Level Meta-Analysis of the Performance of the Decipher Genomic Classifier in High-Risk Men After Prostatectomy to Predict Development of Metastatic Disease. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 35, 1991–1998 (2017).
54. Van Den Eeden, S. K. et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score as a Predictor of Metastases and Prostate Cancer Death in Surgically Treated Men with Clinically Localized Disease. *Eur. Urol.* 73, 129–138 (2018).
55. Cullen, J. et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score Predicts Recurrence After Radical Prostatectomy and Adverse Surgical Pathology in a Racially Diverse Population of Men with Clinically Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 68, 123–131 (2015).
56. Kornberg, Z. et al. A 17-Gene Genomic Prostate Score as a Predictor of Adverse Pathology in Men on Active Surveillance. *J. Urol.* 202, 702–709 (2019).
57. Eggener, S. et al. A 17-gene Panel for Prediction of Adverse Prostate Cancer Pathologic Features: Prospective Clinical Validation and Utility. *Urology* 126, 76–82 (2019).
58. Cooperberg, M. R. et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 31, 1428–1434 (2013).
59. Cuzick, J. et al. Validation of an RNA cell cycle progression score for predicting death from prostate cancer in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br. J. Cancer* 113, 382–389 (2015).
60. Cuzick, J. et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 12, 245–255 (2011).
61. Blume-Jensen, P. et al. Development and Clinical Validation of an In Situ Biopsy-Based Multimarker Assay for Risk Stratification in Prostate Cancer. *Clin. Cancer Res.* 21, 2591–2600 (2015).
62. Castro, E. et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 37, 490–503 (2019).
63. Beltran, H. & Rubin, M. A. New Strategies in Prostate Cancer: Translating Genomics into the Clinic. *Clin. Cancer Res.* 19, 517–523 (2013).
64. Jamaspishvili, T. et al. Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer. *Nat. Rev. Urol.* 15, 222–234 (2018).
65. Klein, E. A. et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur. Urol.* 66, 550–560 (2014).
66. Bishoff, J. T. et al. Prognostic utility of the cell cycle progression score generated from biopsy in men treated with prostatectomy. *J. Urol.* 192, 409–414 (2014).
67. Carter, H. B. et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 75, 743–749 (2019).
68. Thompson, I. M. et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J. Urol.* 181, 956–962 (2009).
69. Bolla, M. et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet Lond. Engl.* 380, 2018–2027 (2012).
70. Wiegel, T. et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur. Urol.* 66, 243–250 (2014).
71. Olivier, J. et al. Immunohistochemical biomarker validation in highly selective needle biopsy microarrays derived from mpMRI-characterized prostates. *The Prostate* 78, 1229–1237 (2018).
72. Salmasi, A. et al. A 17-Gene Genomic Prostate Score Assay Provides Independent Information on Adverse Pathology in the Setting of Combined Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Fusion Targeted and Systematic Prostate Biopsy. *J. Urol.* 200, 564–572 (2018).
73. Leapman, M. S. et al. Association between a 17-gene genomic prostate score and multi-parametric prostate MRI in men with low and intermediate risk prostate cancer (PCa). *PLOS ONE* 12, e0185535 (2017).
74. Kaufman, B. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 33, 244–250 (2015).
75. Clarke, N. et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 19, 975–986 (2018).
76. Mateo, J. et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 21, 162–174 (2020).
77. Bono, J. de et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMoa1911440.
78. Abida, W. et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 38, 3763–3772 (2020).
79. Abida, W. et al. Non-BRCA DNA Damage Repair Gene Alterations and Response to the PARP Inhibitor Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis From the Phase II TRITON2 Study. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 26, 2487–2496 (2020).
80. Mota, J. M. et al. Platinum-Based Chemotherapy in Metastatic Prostate Cancer With DNA Repair Gene Alterations. *JCO Precis. Oncol.* 4, 355–366 (2020).
81. Graff, J. N. et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 7, 52810–52817 (2016).
82. Hansen, A. R. et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 29, 1807–1813 (2018).
83. Tucker, M. D. et al. Pembrolizumab in men with heavily treated metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Med.* 8, 4644–4655 (2019).
84. Marabelle, A. et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 38, 1–10 (2020).
85. Antonarakis, E. S. et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 38, 395–405 (2020).