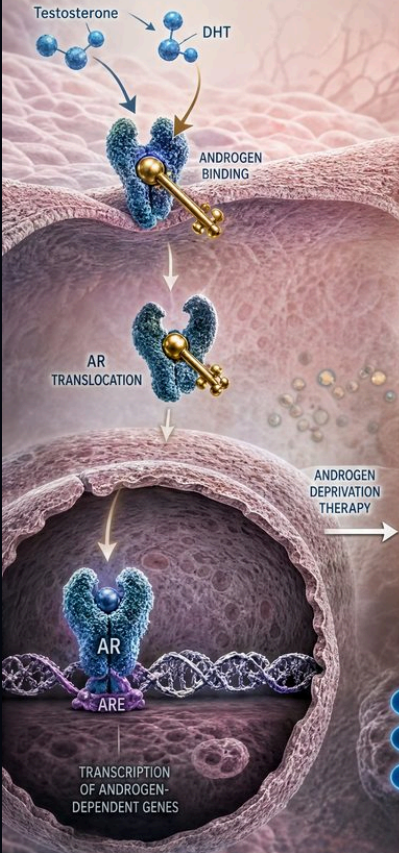


ANDROGEN-DEPENDENT PROSTATE CANCER

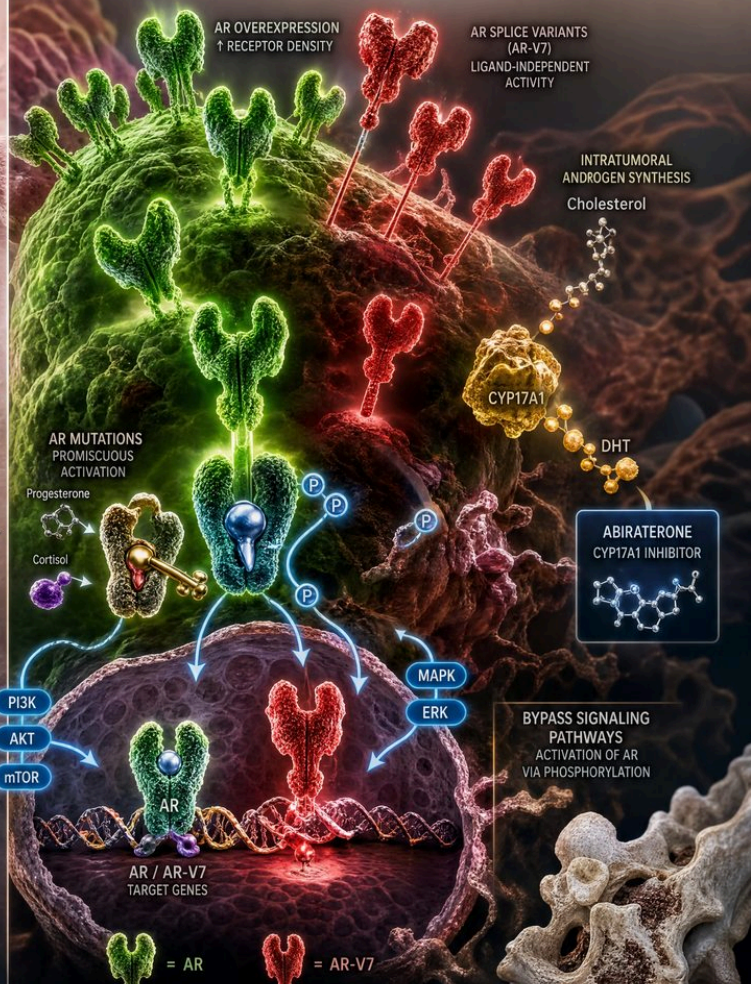
ANDROGEN SIGNALING



SENSITIVE TO CASTRATION THERAPY

CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (CRPC)

MULTIPLE RESISTANCE MECHANISMS



ENZALUTAMIDE
AR ANTAGONIST
Prevents AR nuclear translocation and DNA binding

ABIRATERONE
CYP17A1 INHIBITOR
Blocks androgen biosynthesis

OLAPARIB
PARP INHIBITOR
Synthetic lethality in BRCA2-mutant cells

PARP

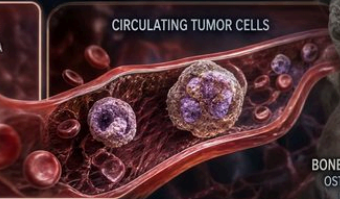
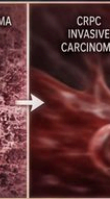
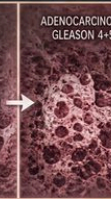
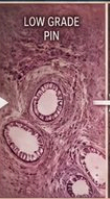
BRCA2 MUTATION

DNA DAMAGE

LUTETIUM-177-PSMA-617
RADIOLIGAND THERAPY
Targets PSMA-expressing cells with beta radiation

¹⁷⁷Lu

COMBINATION STRATEGIES
Multimodal targeting of resistance pathways



BONE METASTASES
OSTEOBLASTIC LESIONS

MANUAL DE URO-ONCOLOGÍA AVANZADA:

Manejo del Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC): Del Estado del Arte a las Fronteras de la Biología Molecular AVISO: Este material está diseñado con fines educativos para profesionales de la salud. La información aquí contenida es un resumen del conocimiento actual y en investigación, y no sustituye el juicio clínico, las guías de práctica clínica vigentes, ni constituye un consejo médico individual para un paciente específico. El manejo del CPRC debe ser siempre individualizado y realizado por un equipo multidisciplinario experto.

1. RESUMEN EJECUTIVO

El Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC) representa una fase avanzada de la enfermedad en la que el tumor progresa a pesar de niveles de testosterona sérica en rango de castración (< 50 ng/dL), obtenidos mediante terapia de privación androgénica (TDA). Históricamente considerado "hormono-refractario", hoy entendemos que el CPRC permanece fundamentalmente dependiente de la señalización del receptor de andrógenos (RA) a través de múltiples y complejos mecanismos de escape. Este manual revisa la fisiopatología de esta resistencia, detalla el estado del arte en su manejo basado en la evidencia (Nivel I), explora las terapias emergentes en investigación clínica y, finalmente, postula hipótesis razonadas sobre futuras estrategias de tratamiento basadas en mecanismos biológicos aún no explotados clínicamente.

2. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA RELEVANTE (BREVE)

La próstata es una glándula túbulo-alveolar cuya supervivencia,

crecimiento y función dependen de los andrógenos, principalmente la testosterona (T) y su metabolito intracelular más potente, la dihidrotestosterona (DHT). La producción de T es regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. El 90-95% de la T es de origen testicular, y el 5-10% de origen adrenal. La T se convierte en DHT dentro de la célula prostática por la enzima 5-alfa-reductasa. La DHT se une al Receptor de Andrógenos (RA), un factor de transcripción nuclear. El complejo DHT-RA se transloca al núcleo, se dimeriza y se une a los Elementos de Respuesta a Andrógenos (ARE) en el ADN, regulando la transcripción de genes implicados en la proliferación y supervivencia celular. La TDA, piedra angular del tratamiento del cáncer de próstata avanzado, busca anular este eje.

3. FISIOPATOLOGÍA DEL CPRC: LA PERSISTENCIA DEL EJE DEL RA

El CPRC no es la pérdida de dependencia del RA, sino la adaptación del tumor para reactivar esta vía a pesar de la ausencia de andrógenos testiculares. Los mecanismos clave son:

Sobreexpresión del RA: Aumenta la sensibilidad de la célula a niveles ínfimos de andrógenos. Mutaciones del RA: Alteran el dominio de unión al ligando, permitiendo que sea activado por otros esteroides (ej. progesterona, cortisol) o incluso en ausencia de ligando. Variantes de Splicing del RA (ej. AR-V7): Generan una proteína constitutivamente activa al carecer del dominio de unión al ligando, siendo insensible a los inhibidores de segunda generación. Síntesis de Andrógenos Intratumoral (de novo): El tumor sobreexpresa enzimas (ej. CYP17A1) para sintetizar su propia DHT a partir de precursores como el colesterol o esteroides adrenales. Activación del RA por Vías Alternas (Bypass): Otras vías de señalización (PI3K/Akt/mTOR, MAPK) pueden fosforilar y activar el RA o sus coactivadores en ausencia de andrógenos.

4. ESTADO DEL ARTE: TRATAMIENTOS ESTABLECIDOS (2024)

A. Terapias dirigidas a la vía del RA (Inhibidores de la Señal del RA - ARSIs):

Abiraterona Acetato (+ Prednisona):

Mecanismo: Inhibidor irreversible de la enzima CYP17A1, bloqueando la síntesis de andrógenos a nivel testicular, adrenal e intratumoral. Nivel de Evidencia: 1 (Estudios COU-AA-301 y COU-AA-302). Guía de Referencia: AUA/EAU/NCCN. Indicado en CPRC metastásico (CPRCm) pre y post-quimioterapia.

Enzalutamida:

Mecanismo: Inhibidor del RA de segunda generación. Bloquea la unión del andrógeno al RA, impide la translocación nuclear del RA y la unión del RA al ADN. Nivel de Evidencia: 1 (Estudios AFFIRM y PREVAIL). Guía de Referencia: AUA/EAU/NCCN. Indicado en CPRCm pre y post-quimioterapia.

Apalutamida y Darolutamida:

Mecanismo: Similares a Enzalutamida, con perfiles de penetración en barrera hematoencefálica y efectos secundarios potencialmente diferentes. Nivel de Evidencia: 1 (Estudios SPARTAN/TITAN para Apalutamida; ARAMIS/ARASENS para Darolutamida). Guía de Referencia: AUA/EAU/NCCN. Indicados principalmente en CPRC no metastásico (M0) de alto riesgo y expandiéndose al escenario metastásico sensible a hormonas (CPSCm).

B. Quimioterapia:

Docetaxel (+ Prednisona):

Mecanismo: Taxano que estabiliza los microtúbulos, inhibiendo la

mitosis celular. También parece tener efectos sobre la señalización del RA. Nivel de Evidencia: 1 (Estudio TAX 327). Guía de Referencia: AUA/EAU/NCCN. Estándar de tratamiento para CPRCm sintomático o de alto volumen.

Cabazitaxel:

Mecanismo: Taxano de segunda generación, activo en tumores resistentes a Docetaxel. Es un mal sustrato para la bomba de eflujo P-glicoproteína. Nivel de Evidencia: 1 (Estudio TROPIC). Guía de Referencia: AUA/EAU/NCCN. Indicado en CPRCm tras progresión a Docetaxel.

C. Radiofármacos y Terapias Dirigidas a Hueso:

Sipuleucel-T:

Mecanismo: Inmunoterapia celular autóloga. Las células presentadoras de antígeno del paciente se activan ex-vivo con un antígeno prostático (Fosfatasa Ácida Prostática) y se reinfunden. Nivel de Evidencia: 1 (Estudio IMPACT). Guía de Referencia: AUA/NCCN. Indicado en CPRCm asintomático o mínimamente sintomático, sin metástasis viscerales.

Radio-223 (Alpharadin):

Mecanismo: Radiofármaco emisor de partículas alfa. Mimetiza al calcio y se dirige selectivamente a las metástasis óseas, induciendo roturas de doble cadena en el ADN de las células tumorales. Nivel de Evidencia: 1 (Estudio ALSYMPCA). Guía de Referencia: AUA/EAU/NCCN. Indicado en CPRCm con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

D. Terapia Dirigida Molecular (Medicina de Precisión):

Inhibidores de PARP (Olaparib, Rucaparib):

Mecanismo: Bloquean la enzima Poli(ADP-ribosa) polimerasa, crucial para la reparación de roturas de cadena simple del ADN. En tumores con mutaciones en genes de reparación por recombinación homóloga (HRR), como BRCA1/2, la inhibición de PARP conduce a la letalidad sintética. Nivel de Evidencia: 1 (Estudios PROfound para Olaparib; TRITON2 para Rucaparib). Guía de Referencia: AUA/NCCN. Indicados en CPRCm con mutaciones deletéreas en genes HRR (principalmente BRCA2), tras progresión a un ARSI.

Pembrolizumab (Inhibidor de PD-1):

Mecanismo: Inmunoterapia de checkpoint. Reactiva la respuesta inmune anti-tumoral. Nivel de Evidencia: 2 (Aprobación agnóstica de la FDA). Guía de Referencia: NCCN. Indicado para tumores con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficiencia de Mismatch Repair (dMMR), lo cual es raro en cáncer de próstata (<3-5%).

5. TERAPIAS EMERGENTES Y EN INVESTIGACIÓN (ENSAYOS FASE I-III)

PROBADO (EXPERIMENTAL AVANZADO):

Terapia con Radioligandos (RLT) - Lutetium-177-PSMA-617:

Mecanismo: Un ligando (PSMA-617) que se une con alta afinidad al Antígeno de Membrana Específico de Próstata (PSMA), sobreexpresado en >85% de los CPRC, se acopla a un isótopo radiactivo emisor de partículas beta (Lutetium-177). Es una "radioterapia molecular dirigida". Estado: Aprobado por FDA y EMA. (Estudio VISION, Fase III) demostró mejoría en supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con CPRCm PSMA-positivo pre-tratados

intensivamente. Se investiga su uso en líneas más tempranas.

Inhibidores de la vía PI3K/Akt (Ipatasertib):

Mecanismo: Bloqueo de una vía de bypass clave. La pérdida del gen supresor de tumores PTEN (común en CPRC) causa hiperactivación de esta vía. Estado: Resultados mixtos. (Estudio IPATential150, Fase III) mostró beneficio en supervivencia libre de progresión radiográfica en el subgrupo de pacientes con pérdida de PTEN cuando se combinó con Abiraterona, pero no alcanzó el objetivo de supervivencia global. La investigación continúa.

Degradadores del RA (PROTACs):

Mecanismo: Moléculas bifuncionales que, en lugar de inhibir el RA, lo marcan para su destrucción por el proteasoma de la célula. Teóricamente, podrían eliminar también las variantes de splicing como AR-V7. Estado: Fase I/II. Moléculas como ARV-110 (Bavdegalutamid) han mostrado actividad en pacientes con CPRCm muy pre-tratados, incluso con mutaciones del RA.

6. FRONTERAS E HIPÓTESIS RAZONADAS (AÚN NO PROBADAS)

HIPÓTESIS 1: "Re-sensibilización" a la Terapia Hormonal mediante la Manipulación del Metaboloma Tumoral.

(a) Mecanismo Justificativo: Las células del CPRC adaptan su metabolismo para sobrevivir. Una adaptación clave es el aumento del metabolismo lipídico para obtener energía y precursores para la síntesis de andrógenos y membranas celulares. La enzima Ácido Graso Sintasa (FASN) está sobreexpresada y su actividad es promovida por la señalización del RA. Se crea un ciclo de retroalimentación positiva. (b) Por qué podría funcionar: La inhibición farmacológica de FASN (con moléculas como TVB-2640) podría "matar de hambre" a la célula tumoral,

privándola de lípidos esenciales. Esta disrupción metabólica podría generar un estrés celular que re-sensibilice a las células a la acción de los ARSIs (Abiraterona/Enzalutamida), rompiendo el ciclo vicioso y retrasando la aparición de resistencia. (c) Ensayo Clínico para Validación: Un ensayo Fase II, aleatorizado, en pacientes con CPRCm que inician un ARSI de segunda línea. Brazo A: ARSI estándar. Brazo B: ARSI + un inhibidor de FASN. El objetivo primario sería la supervivencia libre de progresión radiográfica. Se requeriría biopsia líquida seriada para monitorizar marcadores de estrés metabólico y de señalización del RA. HIPÓTESIS 2: Erradicación de Células Persistentes mediante Terapia de Inducción de Ferroptosis.

(a) Mecanismo Justificativo: La ferroptosis es una forma de muerte celular programada dependiente del hierro y caracterizada por la peroxidación lipídica masiva. Las células de cáncer de próstata, especialmente las que han desarrollado resistencia a la terapia y se encuentran en un estado de transición epitelio-mesénquima (EMT), muestran una vulnerabilidad aumentada a la ferroptosis al tener alterada la expresión de la enzima GPX4, el principal guardián contra la peroxidación lipídica. (b) Por qué podría funcionar: Las terapias actuales seleccionan una población de células "persistentes" o "durmientes" que son las responsables de la recaída. Estas células a menudo tienen un fenotipo mesenquimal. La aplicación de un inductor de ferroptosis (como Erastin o RSL3, o fármacos ya aprobados con esta capacidad como la Sulfasalazina) podría eliminar selectivamente esta población celular resistente que es insensible a las terapias que actúan sobre la proliferación. (c) Ensayo Clínico para Validación: Un ensayo "en ventana de oportunidad" (window-of-opportunity) en pacientes con CPRCm candidatos a quimioterapia de segunda línea. Semana 1-2: Administración de un inductor de ferroptosis oral. Semana 3 en adelante: Inicio de la quimioterapia estándar. Se realizarían biopsias líquidas antes y después para medir marcadores de peroxidación lipídica (MDA) y para cuantificar la

reducción de Células Tumorales Circulantes (CTCs) con fenotipo mesenquimal. El objetivo sería demostrar la eliminación de la subpoblación resistente antes de iniciar el tratamiento citotóxico.

7. CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

El manejo del CPRC ha pasado de ser una secuencia lineal de tratamientos a un complejo algoritmo multidimensional. El futuro inmediato reside en la optimización del uso de las terapias existentes mediante biomarcadores predictivos (ej. estado de HRR, expresión de PSMA, AR-V7) y en la secuenciación y combinación inteligente de fármacos. Las fronteras de la investigación se alejan de la mera inhibición del RA para adentrarse en la explotación de vulnerabilidades metabólicas, epigenéticas e inmunológicas del tumor resistente. La erradicación de subpoblaciones celulares persistentes y la prevención de la evolución clonal son, y seguirán siendo, los objetivos últimos de nuestra investigación.

8. REFERENCIAS (EJEMPLO DE FORMATO)

De Bono, J. S., Logothetis, C. J., et al. (2011). Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 364(21), 1995–2005. (COU-AA-301) Scher, H. I., Fizazi, K., et al. (2012). Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 367(13), 1187–1197. (AFFIRM) Tannock, I. F., de Wit, R., et al. (2004). Docetaxel plus Prednisone for the Treatment of Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 351(15), 1502–1512. (TAX 327) De Bono, J., Mateo, J., et al. (2020). Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(22), 2091–2102. (PROfound) Sartor, O., de Bono, J., et al. (2021). Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 385(12), 1091–1103. (VISION)

Aviso: documento de divulgación científica e hipótesis de investigación del Dr. Alexander Figueredo. No describe tratamientos disponibles ni constituye consejo médico individual. Consulta siempre a tu médico.