

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Avances en el manejo del cáncer de riñón, vejiga y próstata

## *Advances in the management of kidney, bladder, and prostate cancer*

Leonardo Rojas<sup>1</sup>, Jairo Zuluaga<sup>1</sup>, Carlos Vargas<sup>2</sup>

1. Unidad Funcional Clínica Urología Oncológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer (CTIC) Luis Carlos Sarmiento Angulo, Bogotá, Colombia.
2. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada al Cáncer (FICMAC), Bogotá, Colombia.

### Resumen

Los tumores genitourinarios son diversos en su cuadro clínico, prevalencia y mortalidad. Ha habido avances significativos en el tratamiento de estos tumores con combinaciones conocidas (p. ej. inhibidores del punto de control inmunitario, inhibidores de la tirosina quinasa), y también con fármacos más nuevos (p. ej. anti-TIGIT, anti-LAG3, belzutifan, enfortumab vedotin y sacituzumab govitecan) y nuevas combinaciones. Han surgido datos sólidos sobre el papel de la inmunoterapia en el carcinoma de células renales y en el cáncer de vejiga y cómo superar la resistencia. Datos recientes aclararon el papel de la intensificación de la terapia de primera línea en el cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, específicamente para aquellos con enfermedad de alto volumen. También hay evidencia creciente para el uso de la terapia con radioligandos, con un perfil de seguridad más amplio que inspira nuevas combinaciones de investigación.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata; Carcinoma de células renales; Cáncer urotelial; Anticuerpos conjugados con medicamentos; Cáncer de vejiga; Oncología genitourinaria; Inmunoterapia; Terapia radioligando.

**Recibido:**  
Noviembre 1, 2023

**Aceptado:**  
Noviembre 15, 2023

**Correspondencia:**  
lrojas@fctic.org

**DOI:** 10.56050/01205498.2309

## Abstract

Genitourinary cancers are diverse in their clinical picture, prevalence, and mortality. There have been significant advances in the treatment of those cancers with known combinations (eg, immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors), but also with newer drugs (e.g., anti-TIG-IT, anti-LAG3, belzutifan, enfortumab vedotin and sacituzumab govitecan) and newer combinatory approaches. Robust data emerged about immunotherapy' role in renal cell carcinoma and bladder cancer and how to overcome resistance. Recent data has clarified the role of intensification of front-line therapy in metastatic castrate-sensitive prostate cancer, specifically for those with high-volume disease. There is also growing evidence for the use of the radioligand therapy, with a broader safety profile that inspires new research combinations.

**Keywords:** Prostate cancer; Renal cell carcinoma; Urothelial cancer; Antibody drug conjugate; Bladder cancer; Genitourinary oncology; Immune therapy; Radioligand therapy.

## Avances en el manejo del cáncer renal

El manejo del carcinoma de células renales (CCR) ha tenido enormes avances en las últimas dos décadas. Pasó de ser una enfermedad con pocas opciones de tratamiento más allá de la cirugía y algunas terapias complementarias con baja efectividad e importante toxicidad, a ser hoy día una patología con una amplia variedad de tratamientos que incluyen la inhibición de la vía de señalización dependiente de VEGF a través de inhibidores tirosina cinasa (VEGFR-TKIS) o terapias anti-VEGF como bevacizumab, la inhibición de la vía mTOR y los inhibidores del punto de control inmunológico (ICIs) (1). Actualmente, las combinaciones de ICIs (con otro ICI o con un VEGFR-TKI) son el estándar de tratamiento en pacientes con CCR metastásico, con una demostrada efectividad y aceptable tolerancia (2, 3).

## Venciendo la resistencia la inmunoterapia

La mayoría de los pacientes con CCR desarrollan desafortunadamente resistencia a la primera línea de tratamiento basada en ICI. Algunos pacientes podrían tener beneficio de una reexposición a agentes anti-PD-1, sin embargo, la mayoría de pacientes no tendrán una respuesta duradera a esta terapia de rescate (4). Diversas alternativas han surgido buscando vencer esta resistencia a la inmunoterapia.

Algunos inhibidores nuevos de los puntos de control inmunológico están siendo probados solos o en combinación con los anti-PD1 tradicionales. Por ejemplo, MK-7684, un anticuerpo anti-TIGIT (inmunoglobulina de célula T y dominio ITIM), una proteína relacionada con la inhibición funcional directa e indirecta del linfocito T, se encuentra actualmente en estudios en pacientes con CCR en combinación con pembrolizumab (NCT02964013) (5). En este mismo escenario, otros inhibidores de señales represoras del sistema inmunológico, como terapias anti-LAG3 o an-

ti-TIM-3, han mostrado resultados promisorios en estudios tempranos (6,7). En la misma línea, el desarrollo las terapias que estimulen el sistema inmunológico están siendo probadas. Utomilumab, un anticuerpo agonista 4-1BB combinado con pembrolizumab, ha mostrado efectividad y adecuada tolerancia en estudios tempranos en pacientes con diversos tumores, incluyendo CCR (8). Otros agonistas como OX40 también han mostrado efectividad (9).

Previo a la era de las terapias dirigidas y los ICI, el tratamiento con altas dosis de IL-2 tenía efectividad en pacientes seleccionados con respuestas sostenidas a costa de una alta toxicidad que limitaba su uso (10). NKTR-214 es una forma pegilada de IL-2 que permite la activación del sistema inmunológico utilizando menores dosis de IL-2, lo que reduce la toxicidad (11). Un estudio de NKTR-214 en combinación con nivolumab en pacientes con CCR mostró tasas de respuesta objetiva (TRO) del 54% con una adecuada tolerancia (12). Actualmente se encuentra en curso con estudio fase III que compara la combinación de NKTR-214 y nivolumab contra cabozantinib o sunitinib (NCT03729245). Otras interleuquinas, como IL-12, también están en estudio con algunas limitaciones por su toxicidad (13). NHS-IL12, un medicamento que fusiona IL-12 con un anticuerpo contra complejos de histonas del DNA, ha mostrado actividad antitumoral en pacientes con CCR, tanto solo como en combinación con otros medicamentos como avelumab, con una tolerancia aceptable (14). Otros agonistas o antagonistas del sistema inmunológico distintos a citoquinas proinflamatorias también están siendo estudiados en el tratamiento del CCR refractarios a ICI o TKIS-VEGFR. X4P-001, un inhibidor de la vía CXCR4-CXCL12, en combinación con axitinib en pacientes con CCR politratados demostró una TRO hasta del 29% (15).

Una forma alternativa de vencer la resistencia a los ICI es modificar las vías metabólicas del sistema inmunológico. Los inhibidores de IDO, una enzima implicada en el catabolismo del triptófa-

no (evento que genera anergia en el linfocito T), mostraron efectividad en estudios iniciales en combinación con pembrolizumab en pacientes con CCR (16). Sin embargo, el estudio de fase III (NCT03260894) con epacadostat, un inhibidor IDO1, en combinación con pembrolizumab para pacientes con CCR fue detenido considerando los resultados negativos de esta combinación en pacientes con melanoma (17). Otros inhibidores más potentes de IDO, como el linrodostat o de acción más prolongada como KHK2455, se encuentran en desarrollo (18).

Otras vías metabólicas implicadas en las funciones del sistema inmunológico se encuentran en estudio como blancos terapéuticos. Por ejemplo, ciforadenant, un inhibidor de A2AR (un receptor de adenosina), ha mostrado efectividad antitumoral en pacientes con CCR con tasas de control de la enfermedad de hasta el 17% en monoterapia y hasta del 39% en combinación con atezolizumab (19).

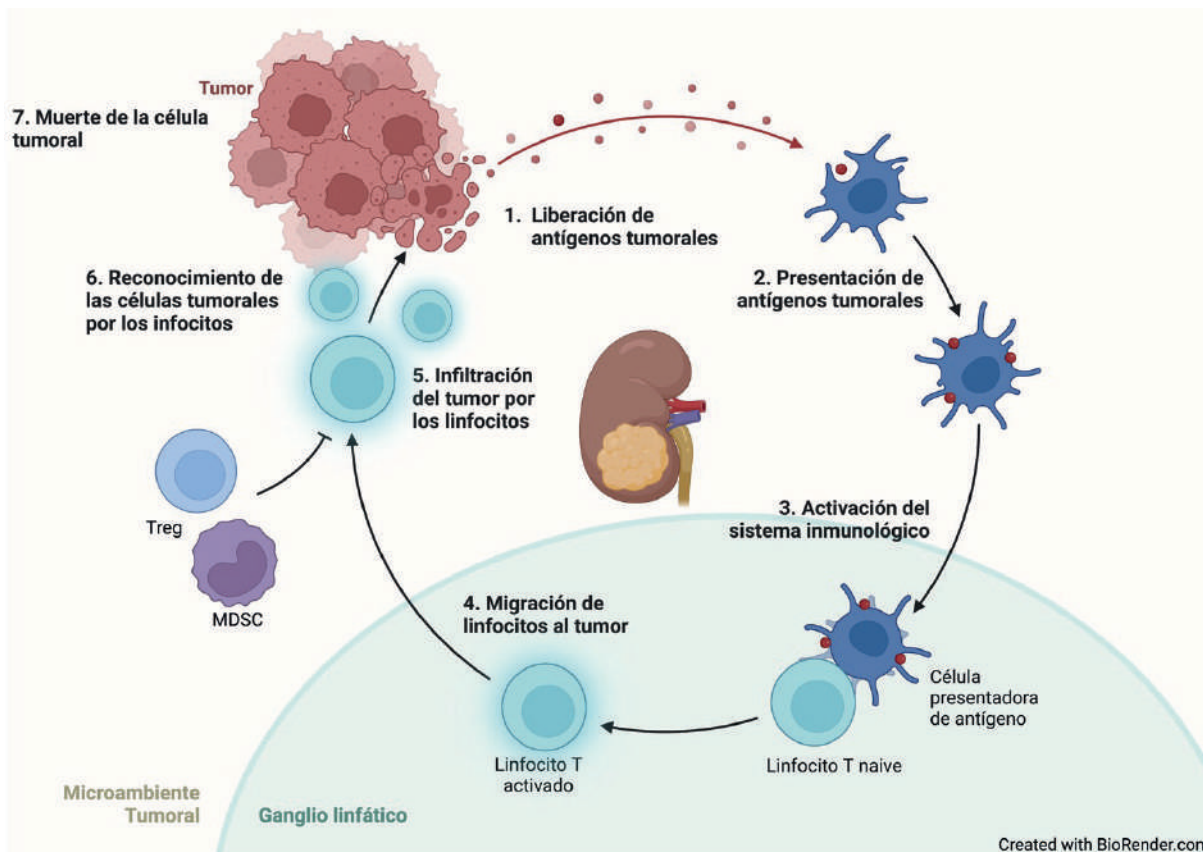
La **Figura 1** representa una visión esquemática del ciclo inmune en el CCR y la **Tabla 1** algunas de las nuevas opciones de tratamiento que están en desarrollo y en qué fase del ciclo pueden ejercer su efecto.

## Inmunoterapia dirigida o de precisión

De alguna manera la inmunoterapia desarrollada hasta el momento con los ICIs consiste en una estrategia que “libera los frenos” del sistema inmunológico, lo cual genera una destrucción de células tumorales, pero también de células sanas, representando así una estrategia no específica (20). La inmunoterapia denominada de precisión o dirigida busca enfocar el sistema inmunológico a la destrucción de la célula tumoral exclusivamente.

## Células CAR-T

Los primeros estudios con células CAR-T en CCR utilizaron para la construcción del CAR un frag-



**Figura 1.** Inmunología del cáncer de riñón.

Treg=Linfocito T regulador; MDSC= Células supresoras mieloide-derivadas

mento de cadena variable de un anticuerpo (girentuximab) contra la anhidrasa carbónica IX (AC-IX) y lo combinaron con IL-2, estos estudios presentaron limitaciones por toxicidad, principalmente hepática, que no permitieron continuar a fases más avanzadas (21). Actualmente están en desarrollo otras CAR-T que utilizan blancos nuevos como HLA-G, dominios co-estimuladores o blancos duales como anhidrasa carbónica IX y CD70 (22,23).

## Terapias basadas en anticuerpos

Girentuximab, un anticuerpo contra AC-IX, no logró demostrar efectividad como tratamiento adyuvante en un estudio fase III para pacientes

con CCR con alto riesgo de recurrencia llevados a cirugía, aunque en algunos subgrupos (pacientes con alta expresión por inmunohistoquímica de AC-IX) tuvo beneficio en supervivencia libre de enfermedad (SLE) (24). Se han desarrollado algunos anticuerpos conjugados con medicamentos (ADC) como SGN-CD70 o CDX-014 y AGS que han mostrado alguna efectividad en estudios fase I, pero en estudios más avanzados no han logrado demostrar beneficio o han tenido limitaciones de uso por toxicidad (25,26).

## Terapias con células T

Las terapias con células T o linfocitos infiltrantes del tumor (TILS), los cuales son modificados

Fase del Ciclo	Medicamento	Mecanismo Acción	Referencia (NCT)
Fase 2	NEOVAX	Vacuna	NCT02950766
Fase 3	R07198457	Vacuna	NCT03289962
	Altas dosis de IL-2	Crecimiento de LT	NCT02989714
	MK-7684	Ab anti-TIGIT	NCT02964013
Fase 4	Mavorixafor	Inhibidor CXCR4	NCT02667886
Fase 5	Mavorixafor	Inhibidor CXCR4	NCT02667886
Fase 6	Altas dosis de IL-2	Crecimiento de LT	NCT02989714
	Células CAR T anti-hCD70	Reconocimiento y destrucción de células que expresen CD70	NCT02830724
Fase 7	Terapia celular con TILS	Reconocimiento de antígenos tumorales restringidos a HLA	NCT02926053
	MK-7684	Ab anti TIGIT	NCT02964013
	Utomilumab	Agonista anti-4-1BB	NCT02179918
	Ciforadenant	Inhibidor A2AR	NCT02655822
	Linrodostat	Inhibidor IDO-1	NCT03192943

**Tabla 1.** Fármacos en desarrollo para CCR de acuerdo a fase del ciclo inmunológico.

LT=Linfocito T; Ab= Anticuerpo; A2AR= receptor adenosine A2A; IDO1= indoleamina 2,3- dioxygenasa 1; TIGIT= T célula inmunoreceptora con inmunoglobulina y dominio; TILs=, Linfocitos T infiltrantes de tumor.

ex-vivo y luego re-infundidos al paciente, han tenido algunos avances en CCR. Estudios iniciales han mostrado algunas respuestas, aunque es un área aún en desarrollo (27). Existe un interés especial en terapias con TILS en las cuales se realizan modificaciones por ingeniería genética del TCR que reconoce antígenos específicos del CCR, como por ejemplo, HERV-E (20). Un estudio clínico fase I está evaluando actualmente la administración de células T autólogas con TCR que reconocen HERV-E en pacientes con CCR metastásico (NCT03354390). Una limitación importante de este tipo de terapias es la toxicidad, dado que resulta particularmente difícil la selección de antígenos (o epítopes) que sean exclusivos o únicos del

tumor y es frecuente que estos epítopes se expresen en células normales aún en concentraciones bajas, lo que finalmente genera daño o destrucción de estas células por los linfocitos T modificados (20).

## Vacunas terapéuticas

En CCR se han desarrollado varias vacunas terapéuticas que desafortunadamente no han logrado los resultados esperados. Por ejemplo, una vacuna que contiene 10 antígenos tumorales (llamada IMA901) mostró resultados preliminares llamativos, pero en el estudio fase III (estudio IMPRINT) la combinación de esta vacuna con sunitinib no logró demostrar beneficio en supervivencia libre

de progresión (SLP) ni supervivencia global (SG) comparado con sunitinib (28). De igual forma, en el estudio fase III ADAPT rocapuldencel- T (una vacuna desarrollada a partir de RNA tumoral) en combinación con sunitinib no demostró beneficio en SLP ni SG cuando se comparó con sunitinib (29). Se ha planteado si estos resultados negativos resultan de una mala selección de los antígenos tumorales para desarrollar la vacuna o si las terapias dirigidas contra VEGFR, seleccionadas para acompañar la vacuna, pueden inhibir el cebado o 'priming' del linfocito T o la capacidad de generar linfocitos T CD8<sup>+</sup> de memoria (20). Teniendo en cuenta estas experiencias, actualmente se están desarrollando estudios de combinaciones de vacunas con inmunoterapia, como ipilimumab y atezolizumab, con resultados iniciales promisorios (NCT02950766).

## Biomarcadores pronósticos o predictivos

Hasta el momento no se ha logrado validar para uso regular en la práctica clínica ningún biomarcador pronóstico o predictivo que permita guiar el tratamiento en CCR (30). PDL-1 y carga mutacional tumoral (TMB, por su sigla en inglés), biomarcadores muy frecuentemente usados en otros tipos tumorales, no han demostrado en CCR una adecuada selección de pacientes que permita diferenciar, basado en sus resultados, la mejor terapia (30). Los paneles genómicos desarrollados en CCR han diferenciado aquellos pacientes que se benefician más de terapias antiangiogénicas o de inmunoterapia. No obstante, deben validarse en estudios más amplios y que incluyan combinaciones de mayor uso en la actualidad (31).

Otros biomarcadores como la evaluación del microambiente tumoral (TME), microbioma o compuestos orgánicos volátiles, presentan resultados promisorios, pero aún requieren evaluaciones más amplias y prospectivas. A este respecto, el estudio BIONIKK, el primer estudio prospectivo en biomarcación en CCR, demostró que es factible la se-

lección del tratamiento basado en perfiles del TME y transcriptómica (32).

Por ahora, la selección basada en criterios clínicos, como la escala IMDC o la presencia de componente sarcomatoide en la patología, puede ayudar al clínico a seleccionar la terapia, aunque están lejos de ser ideales y tratan de agrupar subtipos tumorales que son completamente diferentes desde la biología tumoral (30). Actualmente se desarrollan diversos estudios que combinan o complementan estos criterios tradicionales con biomarcadores basados en características moleculares o genómicas, lo cual se considera una estrategia más adecuada y podría realmente llevar a la terapia personalizada en CCR (30).

## Avances en el manejo del cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga (CV) se sitúa en el décimo lugar en cuanto a su frecuencia a nivel mundial, con más de 500.000 casos anuales y aproximadamente 213.000 muertes al año. En Colombia se registran alrededor de 1.700 casos y 600 fallecimientos anuales. (33). El CV exhibe una gran heterogeneidad tanto morfológica como molecular. A pesar de los significativos avances en la caracterización molecular y el descubrimiento de numerosos blancos moleculares potenciales, el éxito de las terapias dirigidas o específicas para el CV sigue siendo limitado (34).

El CV se clasifica en dos categorías: no musculoinvasor (CVNMI) y musculoinvasor (CVMI). A continuación se presentan algunos avances en el tratamiento de los dos espectros de esta enfermedad.

## Avances en el tratamiento del cáncer de vejiga no musculoinvasor

El tratamiento para el cáncer de vejiga no musculoinvasor (CVNMI) generalmente incluye la resección transuretral del tumor, seguida frecuentemente de la aplicación de diferentes sustancias como la BCG,

con el objetivo de reducir la recurrencia o progresión de la enfermedad (35). Uno de los avances más prometedores es el desarrollo de sistemas o mecanismos que permitan una entrega más uniforme de la terapia intravesical, de manera que las células vesicales ubicadas en la luz de la vejiga sean expuestas de manera más efectiva al tratamiento. Se han desarrollado varios sistemas para la liberación intravesical de gemcitabina e hidrogeles de quimioterapia con este propósito, algunos de los cuales ya cuentan con la aprobación de la FDA (Federal Drug Administration, por su sigla en inglés) para su uso clínico (35).

Otro avance importante es el desarrollo de la terapia fotodinámica, que ha mostrado ser bien tolerada y efectiva. Actualmente se llevan a cabo estudios de fase II para evaluar su eficacia (35). Los pacientes que no responden a la terapia con BCG representan un desafío significativo, y muchos de ellos terminan sometidos a una cistectomía radical. Los ICIs son una alternativa novedosa en el manejo del CVNMI resistente a BCG. El tratamiento con pembrolizumab ha mostrado una tasa de respuesta completa del 46 % en pacientes con CVNMI refractario a BCG que no son candidatos para una cistectomía radical, actualmente está aprobado por la FDA para esta indicación (36). Se realizan diversos estudios de fase II y III que evalúan el uso de ICIs, ya sea en combinación con BCG o en casos de resistencia a esta terapia, posiblemente se conviertan en el estándar de tratamiento en el futuro, especialmente en casos de refractariedad a la BCG (35).

## Cáncer de vejiga musculoinvasor

El CVMI es comúnmente tratado con quimioterapia basada en platinos. Para el caso de la enfermedad metastásica, los esquemas de quimioterapia MVAC (metrotexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) o GC (gemcitabina, cisplatino/carboplatino) ofrecen una TRO del 60 al 70% y SG de 14 a 15 meses, con una SG a 5 años entre el 13 y el 15% (37). En pacientes que no responden a este tratamiento, los resultados de la quimioterapia de segunda línea, como los taxanos o la vinflunina,

son modestos, con una TRO del 5 al 29% y una mediana de SG de 6.9 meses (37). En el contexto de la enfermedad no metastásica, estos mismos esquemas se utilizan como estrategia neoadyuvante.

Hasta ahora no se ha definido un biomarcador que permita realizar una selección adecuada del paciente que se beneficiará más de la quimioterapia. Algunos biomarcadores propuestos incluyen la evaluación de la expresión de genes relacionados con la reparación del ADN. Por ejemplo, se ha observado que una baja expresión de ERCC1 o las mutaciones de ERCC2 se asocian con una mejor respuesta al cisplatino (38, 39). De manera similar, las mutaciones en genes relacionados con la reparación del ADN por recombinación homóloga (HRR), como BRCA1/2 (presentes como mutaciones somáticas en hasta el 19% y germinales en hasta el 4%), se asocian con una mejor respuesta a la quimioterapia (40). También se han encontrado otras mutaciones en genes relacionados con HRR, como ATM, RB1 o FANCC, que parecen tener un papel más pronóstico que predictivo (40).

El CVMI es conocido por tener un alto TMB, lo que lo convierte en un objetivo atractivo para los ICIs (35). Los ICI se consideran el estándar de tratamiento para pacientes que han mostrado una respuesta inicial a la quimioterapia, tanto como estrategia de mantenimiento, como en segunda línea después de la falla a la quimioterapia (41). También representan una alternativa para pacientes que no son elegibles para recibir terapia con platino, aunque los resultados en estos casos son modestos (41). Se desarrollan estudios clínicos que combinan los ICI con terapias dirigidas, como dasatinib, especialmente con ADC, estas combinaciones muestran resultados iniciales prometedores (35).

## Terapias dirigidas

Sin duda, los inhibidores de FGFR han experimentado un notable desarrollo como terapia dirigida en el CV. Las alteraciones más comunes se encuentran como mutaciones de FGFR2/3, presentes en hasta un 20% de los casos de CVMI, seguidas por

fusiones y amplificaciones (42). Erdafinib fue el primer fármaco aprobado para pacientes con alteraciones en FGFR, específicamente para mutaciones y fusiones de FGFR2/3 (43). Esta terapia ha sido probada principalmente en pacientes que han fallado a la inmunoterapia, es decir, en segunda o tercera línea de tratamiento. Aún no se ha definido la secuencia ideal de tratamiento (39).

El estudio THOR, un ensayo clínico de fase III, está en curso para evaluar la secuencia de tratamiento más adecuada en pacientes con CVMI metastásico que presentan mutaciones en FGFR. Los pacientes son aleatorizados para recibir quimioterapia, inmunoterapia o erdafinib, con el objetivo de establecer cuál podría ser la secuencia óptima de tratamiento en este grupo (NCT03390504). Otros inhibidores de FGFR, como infigratinib, también se están probando en estudios de fase III (35). Se ha descrito la presencia de resistencia primaria o secundaria a los inhibidores de FGFR, principalmente mutaciones en el bolsillo de unión a ATP, activación de vías alternas en RAS/MAPK, PI3K/AKT, entre otros mecanismos, por lo cual están en desarrollo terapias que busquen vencer esta resistencia (39). Existen otras alteraciones genómicas en CV potencialmente modulables. Her2 se encuentra amplificado en porción de pacientes con carcinomas uroteliales y está asociado a pobre pronóstico, sin embargo, hasta el momento las terapias antiHer2 no han mostrado beneficio en este tipo de tumores (39). En presencia de mutaciones de genes relacionados con HRR se han ensayado algunos inhibidores PARP que tampoco han demostrado beneficios clínicos (44). El Ramucirumab, un anticuerpo contra VEGFR-2, en combinación con docetaxel, logró demostrar mejoría en SLP pero no en SG en pacientes con cáncer urotelial metastásico que habían recibido tratamiento previo (45).

## Anticuerpos unidos o conjugados con medicamentos (ADC)

Sin duda, una área de gran desarrollo en CV y el cáncer urotelial en general es la terapia con ADCs.

En un futuro cercano es posible que estos se conviertan en las terapias de elección en diversos escenarios, tanto en la enfermedad metastásica como en la enfermedad localmente avanzada. Un ejemplo destacado es el efortumab vedotin, un anticuerpo monoclonal específico contra la Nectina-4 conjugado con monometil auristatina E (MMAE), un agente antimicrotúbulo. Actualmente, este tratamiento se considera el estándar para pacientes con carcinoma urotelial metastásico que no han respondido a la quimioterapia y a la inmunoterapia (46). Recientemente se aprobó su uso, incluso en pacientes sin tratamiento previo que no son elegibles para recibir platino en combinación con inmunoterapia (47). Diversos estudios clínicos evalúan este medicamento en diferentes escenarios.

Otro ADC prometedor es el sacituzumab govitecan, que combina un anticuerpo contra la proteína Trop-2 y un inhibidor de la topoisomerasa I (SN-38). Este presentó beneficio en pacientes con carcinoma urotelial que fallaron al tratamiento con quimioterapia e inmunoterapia (48). También se estudian combinaciones de este medicamento con inmunoterapia, utilizando pembrolizumab o avelumab en líneas previas de tratamiento (39).

## Avances en el manejo del cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CP) es la segunda causa de cáncer más común en el hombre, con un estimado de 1.4 millones de casos nuevos y alrededor de 375.000 muertes globalmente para el año 2020. En Colombia constituye la primera causa de cáncer en el hombre, con más de 14.000 casos por año y explican más de un cuarto del total de los casos de cáncer (33). En los últimos años la evidencia clínica de alta calidad ha redefinido el tratamiento del CP con una serie de tratamientos que cambiaron el estándar de práctica clínica.



## Enfermedad temprana

Recientemente se han alcanzado avances en la detección temprana y tratamiento del CP localizado, no obstante, persisten controversias en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad. Una estratificación incompleta o deficiente del riesgo conduce a un tratamiento equívoco, aunque guías internacionales recomiendan la evaluación de características clínico-patológicas como el PSA (Prostatic Specific Antigen, por su sigla en inglés) basal, la estadificación clínica, definición histológica del Grado Grupo, así como otras características de la biopsia para definir la estratificación del riesgo y tratamiento. Recientemente se publicaron los datos de largo plazo de un estudio realizado en alrededor de 1.600 hombres con cáncer de próstata localizado (principalmente de riesgo bajo), demostrando un incremento en el riesgo de desarrollo de enfermedad metastásica en aquellos asignados a vigilancia activa comparada con cirugía o radioterapia, y con tasas de mortalidad bajas, independiente del tratamiento elegido (menor o igual a 3,1%), por lo que es de suma importancia tener en consideración la larga historia natural de esta enfermedad al evaluar los avances terapéuticos (49).

La resonancia magnética multiparamétrica y la biopsia prostática dirigida reducen el sobrediagnóstico al reducir la probabilidad de identificar una enfermedad indolente; en el mismo sentido, clasificadores de expresión génica disponibles comercialmente, se correlacionan fuertemente con el riesgo biológico de la enfermedad y asisten de forma eficiente en la toma de decisiones (50). Con el advenimiento de la medicina de precisión en cáncer de próstata, las imágenes de nueva generación contrastadas con moléculas pequeñas radiomarcadas que se unen con gran afinidad al antígeno de membrana prostático específico (PSMA) permiten una precisión diagnóstica superior a las imágenes convencionales (51); se encuentran en curso estudios que evalúan el impacto de la intensificación de la radioterapia guiada por los hallazgos PET/PSMA (52).

## Terapia con radioligandos (RLT)

El PSMA ha sido sujeto de numerosos estudios, no solo como estrategia diagnóstica, sino también como terapia dirigida (teranóstica), y ha tenido un impacto profundo en el manejo del cáncer de próstata al permitir la entrega de partículas radioactivas de forma selectiva contra las células de PC que expresan PSMA en pacientes seleccionados a partir de imágenes funcionales para confirmar la unión con el radionúclido. El Lutecio-177 (Lu-177), primera RLT aprobada internacionalmente al demostrar superioridad en el desenlace de SG comparado con el estándar de cuidado (SoC) definido por el investigador en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) que recibieron tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor androgénico (AR) y quimioterapia basada en taxanos (53) se comparó también con cabazitaxel en un estudio fase II (TheraP), demostrando mayores tasas de respuesta de PSA y mayor proporción de SLP a los 12 meses, sin encontrar diferencias en SG (54), y está siendo evaluada en combinación con terapias sistémicas como Pembrolizumab (NCT03805594), así como en escenarios clínicos más tempranos como el mCRPC previo a terapia con docetaxel (NCT04663997), el cáncer de próstata sensible a hormonas oligometastásico metacrónico como única intervención (NCT04443062), alternado con Ra-223 (estudio DUET) o en adición al estándar de cuidado (NCT04720157), como terapia de rescate en CP radio recurrente local (NCT05230251). Adicionalmente, se están recalibrando los criterios de elegibilidad para maximizar la selección de pacientes por medio de la realización del PET con la administración de dos trazadores (NCT04085991).

## Intensificación de terapia en cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo

La mayoría de los hombres que mueren por CP no tienen enfermedad metastásica al diagnóstico.

Características como el compromiso ganglionar regional o en pacientes sin compromiso ganglionar, al menos 2 de 3 características (T3 o T4, Grado Grupo 4 o mayor, PSA inicial  $\Rightarrow$  40 ng/mL) así como una recaída con características de alto riesgo, definen una población de pacientes con peor pronóstico (55).

El análisis conjunto de dos estudios fase III de la plataforma STAMPEDE estableció el beneficio de la adición de abiraterona/prednisolona (AAP) por 2 años a la terapia estándar con radioterapia y terapia de deprivación androgénica por 3 años en esta población de pacientes, con mejoría en la supervivencia libre de metástasis a 6 años (69 vs. 82%; HR, 0,53 (95% CI, 0,44 - 0,64) y la SG (77% vs. 86%; HR 0,6 (95% CI, 0,48-0,73) (56).

## Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mCSPC)

Más data emergente respecto a la intensificación de la terapia en primera línea del mCSPC ha representado un avance significativo y ha favorecido un cambio en el estándar de cuidado respecto a la terapia secuencial. Dos estudios fase III publicados recientemente demostraron el beneficio de la terapia triple en este escenario clínico. El estudio PEACE-1 comparó con un diseño factorial de 2x2 (1:1:1:1) en pacientes con enfermedad metastásica sincrónica, el estándar de cuidado (ADT +/- Docetaxel), con SoC + radioterapia, SoC más AAP, o SoC + radioterapia más abiraterona. El estudio evaluó la eficacia de AAP en la población general y también en la población de interés (aquella que recibió docetaxel), demostrando un beneficio estadístico y clínicamente significativo de la tripleta respecto a los desenlaces de supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS) de 2,0 a 4,5 años (HR 0,50, 99% CI 0,34-0,71;  $p < 0,0001$ ) y SG (no alcanzada (NR.) vs. 4,4 años (HR 0,75, 95,1% CI 0,59-0,95;  $p 0,017$ ) a favor de AAP (57). En el análisis de sensibilidad, el beneficio de ambos desenlaces solo fue significativo en el subgrupo de pacientes con

enfermedad de alto volumen, de acuerdo con los criterios del estudio CHARTEED (58). El estudio ARASENS evaluó la tripleta de ADT, docetaxel + darolutamida en pacientes con mCSPC (86% con metástasis sincrónica) y demostrar una reducción del riesgo de muerte en el 32,5% a favor del grupo de intervención (no alcanzada vs. 48,9 meses, HR 0,68; 95% CI, 0,57-0,80;  $p < 0,001$ ) (59).

Es llamativo que los estudios que demostraron beneficios significativos sobre los desenlaces de supervivencia son los que administraron de forma concurrente la quimioterapia citotóxica con los agentes antihormonales de siguiente generación (NHA), por lo que se debe ser cauto al extrapolar el beneficio de la tripleta en las moléculas que lo han evaluado de forma secuencial como en el estudio ARCHER y TITAN (enzalutamida y apalutamida, respectivamente). Futuros estudios definirán el beneficio incremental del docetaxel sumado a la dupleta de ADT más NHA (60).

## Terapia de precisión en cáncer de próstata

Ocurren alteraciones en los genes involucrados en el reparo de la recombinación homóloga, incluido BRCA1/2, en cerca de un quinto de los pacientes con CP avanzado (61). Una variedad de estudios demuestran beneficio en rPFS (62, 63) y SG (64) con el uso de diferentes inhibidores de la poli(A-DP-ribosa) polimerasa (PARPi) como monoterapia en pacientes con mCRPC y deficiencia HRR pretratados. En años recientes, diversos estudios están evaluando el uso concurrente de (PARPi) en diferentes escenarios clínicos del CP. El estudio TALAPRO-2, un estudio fase III aleatorizado, evaluó en más de 800 pacientes con mCRPC, independiente del estado HRR, que fue definido prospectivamente tanto en tejido (100%) como en plasma (14%), la combinación de enzalutamida y supresión androgénica más talazoparib o placebo. Tras una mediana de seguimiento de 25 meses, el talazoparib mostró una mejoría estadísticamente significativa en la rPFS (NR vs. 21,9 meses) con un incremento

en la toxicidad significativa grado 3 o mayor (59 *vs.* 18%). Aunque este beneficio fue más importante en pacientes con HRR alterado (HR 0,46; 0,30 - 0,70;  $p=0,0003$ ), también fue observado en pacientes con estado HRR no deficiente o desconocido (HR 0,66; 0,49 - 0,91;  $p=0,0092$ ) **(65)**.

El PROpel, otro estudio fase III con una muestra similar de pacientes con mCRPC independiente del estado HRR, examinó la adición de AAP con otro PARPi (olaparib) *vs.* placebo. La adición de olaparib demostró una mejoría significativa en la rPFS respecto a placebo (24,8 *vs.* 16,6 meses, HR 0,66; 95% IC, 0,54-0,81) **(66)**.

Existe evidencia preclínica que la inhibición del receptor androgénico en CP sin alteraciones HRR resulta en una regulación a la baja de HRR, en consecuencia, la coinhibición del receptor androgénico y la vía PARP, independiente de las alteraciones HRR, impone un bloqueo más duradero de ambas vías **(67)**. Es necesario contextualizar los resultados de estos estudios clínicos dada la falta de madurez de las cohortes para evaluar el desenlace de SG, el incremento en la toxicidad clínica y económica asociada al tratamiento de los pacientes con mCRPC. Adicionalmente, aún queda por definir cuál es la mejor aproximación terapéutica en pacientes con alteraciones HRR, respecto a la coinhibición concurrente o la secuenciación de las terapias **(68)**, y si en pacientes con mCRPC/ HRR proficientes, el beneficio reportado en los estudios fase III es debido a la sinergia farmacológica o a la inclusión no intencionada de tumores HRR deficientes en la cohorte HRR no mutada, por limitaciones en el análisis de biomarcadores **(69)**. Para complicar más la toma de decisiones, actualmente la mayoría de pacientes con CP metastásico reciben NHA en etapas más tempranas, por lo que el beneficio de la combinación de estos agentes con PARPi en mCRPC (resistentes también a NHA) aún es incierto. Múltiples estudios que en la actualidad se encuentran en fase de reclutamiento, como el AMPLITUDE (NCT04497844) y el TALAPRO-3 (NCT04821622), develarán el rol de la terapia coinhibitoria al inicio de la terapia antihormonal.

## Nuevos blancos terapéuticos potenciales y terapia futura

TDRD1, un gen específico de células germinales, es expresado de forma aberrante en más de la mitad de los CP. Un elegante estudio reciente describe sus interacciones intracelulares y lo sugiere como una diana terapéutica potencial **(70)**. Existe un cuerpo de evidencia creciente de estudios negativos de terapia con ICIs como monoterapia o con diversas combinaciones de terapia en pacientes con cáncer de próstata **(71)**, destacándose la importancia de la identificación de biomarcadores que favorezcan la respuesta a la terapia con ICIs en lugar de realizar estudios en poblaciones de pacientes no seleccionados.

La utilidad de la inmunoterapia con células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), aún se encuentra en fase exploratoria para una variedad de tumores sólidos, incluido el CP, particularmente por el entorno inmunosupresor del TME en el mCRPC dominado por altos niveles de factor de crecimiento transformante-beta.

Una mirada de estudios están evaluando el rol de la terapia CAR-T con diferentes combinaciones en CP avanzado (NCT05022849, NCT01140373, NCT05805371). La tecnología basada en moléculas quiméricas orientadas a proteólisis (PROTAC) es un desarrollo tecnológico reciente que facilita la ubiquitinación de ciertas proteínas con potencial antitumoral **(72)**. ARV-110 ha mostrado resultados entusiastas en estudios clínicos tempranos de pacientes con CP y se encuentra en evaluación en estudios fase Ib-II (NCT05177042, NCT03888612).

## Referencias

1. McKay RR, Bosse D, Choueiri TK. Evolving Systemic Treatment Landscape for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;JCO2018790253.
2. Powles T, [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org) EGCEa. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):422-3.
3. Ingels A, Campi R, Capitanio U, Amparore D, Bertolo R, Carbonara U, et al. Complementary roles of surgery and systemic treatment in clear cell renal cell carcinoma. *Nature Reviews Urology*. 2022;19(7):391-418.
4. Ravi P, Mantia C, Su C, Sorenson K, Elhag D, Rathi N, et al. Evaluation of the Safety and Efficacy of Immunotherapy Rechallenge in Patients With Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2020;6(10):1606-10.
5. Rodriguez-Abreu D, Johnson ML, Hussein MA, Cobo M, Patel AJ, Secen NM, et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15\_suppl):9503.
6. Harding JJ, Patnaik A, Moreno V, Stein M, Jankowska AM, Mendizabal NVd, et al. A phase Ia/Ib study of an anti-TIM-3 antibody (LY3321367) monotherapy or in combination with an anti-PD-L1 antibody (LY3300054): Interim safety, efficacy, and pharmacokinetic findings in advanced cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(8\_suppl):12.
7. Brignone C, Escudier B, Grygar C, Marcu M, Triebel F. A phase I pharmacokinetic and biological correlative study of IMP321, a novel MHC class II agonist, in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2009;15(19):6225-31.
8. Tolcher AW, Sznol M, Hu-Lieskovan S, Papadopoulos KP, Patnaik A, Rasco DW, et al. Phase Ib Study of Utomilumab (PF-05082566), a 4-1BB/CD137 Agonist, in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(18):5349-57.
9. Glisson BS, Leidner RS, Ferris RL, Powderly J, Rizvi NA, Keam B, et al. Safety and Clinical Activity of MEDI0562, a Humanized OX40 Agonist Monoclonal Antibody, in Adult Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2020;26(20):5358-67.
10. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer*. 2008;113(2):293-301.
11. Charych DH, Hoch U, Langowski JL, Lee SR, Addepalli MK, Kirk PB, et al. NKTR-214, an Engineered Cytokine with Biased IL2 Receptor Binding, Increased Tumor Exposure, and Marked Efficacy in Mouse Tumor Models. *Clin Cancer Res*. 2016;22(3):680-90.
12. Diab A, Tykodi SS, Daniels GA, Maio M, Curti BD, Lewis KD, et al. Bempegaldesleukin Plus Nivolumab in First-Line Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(26):2914-25.
13. Fallon J, Tighe R, Kradjian G, Guzman W, Bernhardt A, Neuteboom B, et al. The immunocytokine NHS-IL12 as a potential cancer therapeutic. *Oncotarget*. 2014;5(7):1869-84.
14. Strauss J, Vugmeyster Y, Sznol M, Pachynski RK, Trang K, Chennoufi S, et al. 1224P - Phase Ib, open-label, dose-escalation study of M9241 (NHS-IL12) plus avelumab in patients (pts) with advanced solid tumours. *Annals of Oncology*. 2019;30:v500-v1.
15. McDermott DF, Vaishampayan U, Matrana M, Rha SY, Saavedra AZ, Ho T, et al. 1186PD - Safety and efficacy of the oral CXCR4 inhibitor X4P-001 + axitinib in advanced renal cell carcinoma patients: An analysis of subgroup responses by prior treatment. *Annals of Oncology*. 2019;30:v482-v3.
16. Lara P, Bauer TM, Hamid O, Smith DC, Gajewski T, Gangadhar TC, et al. Epcadostat plus pembrolizumab in patients with advanced RCC: Preliminary phase I/II results from ECHO-202/KEYNOTE-037. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15\_suppl):4515.
17. Long GV, Dummer R, Hamid O, Gajewski TF, Caglevic C, Dalle S, et al. Epcadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2019;20(8):1083-97.
18. Labadie BW, Bao R, Luke JJ. Reimagining IDO Pathway Inhibition in Cancer Immunotherapy via Downstream Focus on the Tryptophan-Kynurenine-Aryl Hydrocarbon Axis. *Clin Cancer Res*. 2019;25(5):1462-71.
19. Fong L, Hotson A, Powderly JD, Sznol M, Heist RS, Choueiri TK, et al. Adenosine 2A Receptor Blockade as an Immunotherapy for Treatment-Refractory Renal Cell Cancer. *Cancer Discov*. 2020;10(1):40-53.

20. Braun DA, Bakouny Z, Hirsch L, Flippot R, Van Allen EM, Wu CJ, et al. Beyond conventional immune-checkpoint inhibition — novel immunotherapies for renal cell carcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2021;18(4):199-214.
21. Lamers CH, Sleijfer S, van Steenbergen S, van Elzakker P, van Krimpen B, Groot C, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity. *Mol Ther*. 2013;21(4):904-12.
22. Li H, Ding J, Lu M, Liu H, Miao Y, Li L, et al. CAIX-specific CAR-T Cells and Sunitinib Show Synergistic Effects Against Metastatic Renal Cancer Models. *J Immunother*. 2020;43(1):16-28.
23. Loustau M. 36P - First CAR-T cell immunotherapy against HLA-G: Targeting a unique ICP and TAA. *Annals of Oncology*. 2019;30:xi12.
24. Chamie K, Donin NM, Klopfer P, Bevan P, Fall B, Wilhelm O, et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(7):913-20.
25. Pal SK, Forero-Torres A, Thompson JA, Morris JC, Chhabra S, Hoimes CJ, et al. A phase I trial of SGN-CD70A in patients with CD70-positive, metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2019;125(7):1124-32.
26. McGregor BA, Gordon M, Flippot R, Agarwal N, George S, Quinn DI, et al. Safety and efficacy of CDX-014, an antibody-drug conjugate directed against T cell immunoglobulin mucin-1 in advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drugs*. 2020;38(6):1807-14.
27. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, Vogelzang NJ, Novick AC, Lange P, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2521-9.
28. Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, Kogan M, Shkolnik M, Oudard S, et al. IMA901, a multipeptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1599-611.
29. Figlin RA, Tannir NM, Uzzo RG, Tykodi SS, Chen DYT, Master V, et al. Results of the ADAPT Phase 3 Study of Rocabpudencel-T in Combination with Sunitinib as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(10):2327-36.
30. Rosellini M, Marchetti A, Mollica V, Rizzo A, Santoni M, Massari F. Prognostic and predictive biomarkers for immunotherapy in advanced renal cell carcinoma. *Nature Reviews Urology*. 2023;20(3):133-57.
31. Motzer RJ, Banchereau R, Hamidi H, Powles T, McDermott D, Atkins MB, et al. Molecular Subsets in Renal Cancer Determine Outcome to Checkpoint and Angiogenesis Blockade. *Cancer Cell*. 2020;38(6):803-17 e4.
32. Vano YA, Elaidi R, Bennamoun M, Chevreau C, Borchiellini D, Pannier D, et al. Nivolumab, nivolumab-ipilimumab, and VEGFR-tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment for metastatic clear-cell renal cell carcinoma (BIONI-KK): a biomarker-driven, open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):612-24.
33. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
34. Guercio BJ, Iyer G, Rosenberg JE. Developing Precision Medicine for Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(3):633-53.
35. Tran L, Xiao J-F, Agarwal N, Duex JE, Theodorescu D. Advances in bladder cancer biology and therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2021;21(2):104-21.
36. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguié M, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):919-30.
37. Gómez De Liaño A, Duran I. The continuing role of chemotherapy in the management of advanced urothelial cancer. *Therapeutic Advances in Urology*. 2018;10(12):455-80.
38. Urun Y, Leow JJ, Fay AP, Albiges L, Choueiri TK, Bellmunt J. ERCC1 as a prognostic factor for survival in patients with advanced urothelial cancer treated with platinum based chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017;120:120-6.
39. Mohanty SK, Lobo A, Mishra SK, Cheng L. Precision Medicine in Bladder Cancer: Present Challenges and Future Directions. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(5):756.
40. Tomi J, Jonathan A, Matthew DG. Biomarkers for therapy selection in metastatic urothelial cancer. *Biomarkers for therapy selection in metastatic urothelial cancer: J Cancer Metastasis Treat*. 2022;8:1.

41. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer—An International Collaborative Multistakeholder Effort†. *European Urology*. 2020;77(2):223-50.
42. di Martino E, Tomlinson DC, Knowles MA. A Decade of FGF Receptor Research in Bladder Cancer: Past, Present, and Future Challenges. *Advances in Urology*. 2012;2012:429213.
43. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(4):338-48.
44. Grivas P, Loriot Y, Feyerabend S, Morales-Barrera R, Teo MY, Vogelzang NJ, et al. Rucaparib for recurrent, locally advanced, or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Results from ATLAS, a phase II open-label trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(6\_suppl):440.
45. Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, Drakaki A, Sternberg CN, Nishiyama H, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):105-20.
46. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-35.
47. Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, Friedlander TW, Bilen MA, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(1):22-31.
48. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Kalebastiy AR, Loriot Y, Fléchon A, et al. TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(22):2474-85.
49. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(17):1547-1558.
50. Vince JR RA, Jiang R, Qi J, et al. Impact of Decipher Biopsy testing on clinical outcomes in localized prostate cancer in a prospective statewide collaborative. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022;25(4):677-683.
51. Hofman MS, Lawrenschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395(10231):1208-1216.
52. Petit C, Delouya G, Taussky D, et al. PSMA-PET/CT-Guided Intensification of Radiation Therapy for Prostate Cancer (PSMAgRT): Findings of Detection Rate, Effect on Cancer Management, and Early Toxicity From a Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023;116(4):779-787.
53. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103.
54. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10276):797-804.
55. Roy S, Morgan SC. Who dies from prostate cancer? An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019; 31:630-36.
56. Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomized controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet* 2022; 399:447-60
57. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2022;399(10336):1695-1707.
58. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.
59. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1132-1142.
60. Riaz IB, Naqvi SAA, He H, et al. First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2023;9(5):635-645.
61. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161:1215-28

62. de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALA-PRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1250-1264.
63. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(8):719-732.
64. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2345-2357.
65. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10398):291-303.
66. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin AT, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med. Evid* 2022; 1 (9).
67. Asim M, Tarish F, Zecchini HI, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun.* 2017 Aug 29;8(1):374
68. Fallara G, Robesti D, Raggi D, et al. Contextualizing Olaparib and Abiraterone in the Current Treatment Landscape for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci.* 2023;52:40-43.
69. Abida W, Attard G. Combining next-generation hormonal therapy with PARP inhibition in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Lancet.* 2023;402(10398):266-267.
70. Kim H, Barua A, Huang L, et al. The cancer testis antigen TDRD1 regulates prostate cancer proliferation by associating with the snRNP biogenesis machinery. *Oncogene.* 2023;42(22):1821-1831.
71. Yu ET, Park S, Goh J, et al. 1362MO Pembrolizumab + Olaparib vs abiraterone or enzalutamide for patients with previously treated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): randomized open-label phase III KEYLYNK-010 study. *Ann Oncol.* 2022;33S1163-S1164.
72. Qi SM, Dong J, Xu ZY, et al. PROTAC: An Effective Targeted Protein Degradation Strategy for Cancer Therapy. *Front Pharmacol.* 2021;12:692574.