

Fisiopatología molecular y arquitectura de gleason en el adenocarcinoma prostático

Molecular pathophysiology and gleason architecture in prostate adenocarcinoma

Cristhian Enmanuel Ayala Giménez^{1,2}; Inosencia María Teresa Martínez Godoy³; Cristiane Santos⁴; Gabriel Cechetto⁵; Renata Louize Burgatt Mello⁶; Carla Machado de Oliveira⁷; João Batista dos Santos⁸; Gustavo Salazar⁹; Christopher Castro Alves de Araújo¹⁰; Ludimilia Oliveira Serra¹¹; Milene Davalos¹²; Paula Mariana Ribeiro Ferreira¹³; Paulo Borges Israel¹⁴; Mayara Ferreira Reis¹⁵; Brenda Freitas¹⁶; Leonardo Marçal¹⁷

RESUMEN

Introducción. El adenocarcinoma prostático presenta alta heterogeneidad molecular y morfológica. **Objetivo.** Analizar críticamente la fisiopatología molecular, la taxonomía genómica, la graduación de Gleason/ISUP y sus implicaciones traslacionales. **Materiales y Métodos.** Revisión integrativa según directrices PRISMA/PROSPERO. Se evaluó calidad metodológica mediante JBI/CASP en PubMed, Web of Science, Scopus, SciELO y Embase (2022–2026). **Resultados.** La oncogénesis es guiada por fusiones *TMPRSS2-ERG*, mutaciones en *SPOP/FOXA1* e inactivación de supresores (*PTEN*, *TP53*, *RBI*). El patrón cribiforme se asocia a inestabilidad genómica y defectos en *BRCA2/ATM*. **Conclusión.** La integración de genómica, patología digital e inteligencia artificial redefine la estratificación pronóstica individualizada.

Palabras clave: adenocarcinoma de la próstata; perfil de expresión génica; puntuación de

¹ Universidad Privada del Este, Facultad de Ciencias de la Salud, Presidente Franco, Paraguay <https://orcid.org/0009-0007-50240407>

² Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0007-50240407>

³ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0009-3930-8321>

⁴ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0009-6737-0368>

⁵ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0006-1897-485X>

⁶ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0004-1388-3882>

⁷ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0008-4487-2093>

⁸ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0009-8757-8772>

⁹ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0000-7476-8731>

¹⁰ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0008-9493-7094>

¹¹ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0003-4768-2256>

¹² Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0001-4902-8368>

¹³ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0001-6620-0211>

¹⁴ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0002-3478-0669>

¹⁵ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0007-4003-6293>

¹⁶ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0008-1349-5707>

¹⁷ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0009-4373-0269>

Gleason; receptores de andrógenos; medicina de precisión

ABSTRACT

Introduction. Prostate adenocarcinoma exhibits high molecular and morphological heterogeneity. **Objective.** To critically analyze molecular pathophysiology, genomic taxonomy, Gleason/ISUP grading, and translational implications. **Materials and Methods.** Integrative systematic review following PRISMA/PROSPERO guidelines. Methodological quality was evaluated using JBI/CASP across PubMed, Web of Science, Scopus, SciELO, and Embase (2022–2026). **Results.** Oncogenesis is driven by *TMPRSS2-ERG* fusions, *SPOP/FOXA1* mutations, and tumor suppressor loss (*PTEN*, *TP53*, *RBI*). Invasive cribriform architecture correlates with genomic instability and *BRCA2/ATM* defects. **Conclusion.** Integrating genomics, digital pathology, and artificial intelligence redefines individualized prognostic stratification.

Key words: prostatic neoplasms; gene expression profiling; Gleason score; receptors, androgen; precision medicine

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de próstata representa un verdadero paradigma de complejidad biológica e incertidumbre clínica en la oncología contemporánea^{1,2}. Constituye la neoplasia maligna sólida no cutánea más frecuentemente diagnosticada en la población masculina mundial y una de las causas líderes de mortalidad por cáncer^{3,4}. No obstante, su rasgo biológico más desafiante radica en una disparidad fenotípica extrema: mientras que un subgrupo sustancial de pacientes alberga tumores clínicamente indolentes que jamás progresarán hacia la letalidad, otra cohorte padece fenotipos altamente agresivos, invasivos y metastásicos que desarrollan resistencia precoz a la privación androgénica^{1,2}. Durante décadas, el abordaje diagnóstico y la estratificación del riesgo se fundamentaron casi exclusivamente en la cuantificación del antígeno prostático específico (PSA) sérico y en la graduación morfológica tisular mediante el sistema histopatológico de Gleason⁵. Sin embargo, la evidencia contemporánea ha puesto de manifiesto las severas limitaciones de este paradigma convencional, demostrando que la histología por sí sola es incapaz de desentrañar la profunda heterogeneidad genómica intratumoral y la arquitectura clonal subyacente^{5,6}.

En la última década, la convergencia entre la secuenciación de nueva generación (NGS), la transcriptómica de célula única y la investigación traslacional ha redefinido radicalmente la comprensión de la oncogénesis prostática, dando paso a una refinada taxonomía molecular^{5,8}. La transformación maligna de la célula epitelial prostática ya no se interpreta como un evento estocástico impulsado únicamente por el envejecimiento o la estimulación hormonal básica, sino como el resultado de trayectorias genómicas altamente estructuradas^{6,8}. Entre ellas destacan los reordenamientos cromosómicos inducidos por andrógenos —destacando la fusión génica

TPRSS2-ERG y otras alteraciones de la familia ETS—, mutaciones recurrentes en genes reguladores del citoma y la ubiquitinación como SPOP, FOXA1 e IDH1, y la inactivación coordinada de supresores tumorales clave como PTEN, TP53 y RB1^{5,8}. Adicionalmente, aunque la vía del receptor androgénico (AR) se mantiene como el eje maestro driving desde la fase organoconfinada hasta el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (mCRPC)², la aparición de mutaciones de ganancia de función en el dominio de unión al ligando, amplificaciones génicas y variantes de empalme aberrantes sostiene una señalización oncogénica persistente a pesar de la castración farmacológica o quirúrgica^{2,10}.

Más allá de las alteraciones intrínsecas del genoma tumoral, la progresión metastásica y la resistencia terapéutica están firmemente moduladas por la dinámica del microambiente estromal, la transición epitelio-mesénquima (TEM) y el fenómeno emergente de la plasticidad de linaje celular, mediante el cual el adenocarcinoma prostático convencional puede transdiferenciarse hacia un carcinoma neuroendocrino de célula pequeña (t-NEPC) independiente del eje androgénico^{6,10}. En este contexto traslacional de vanguardia, la práctica clínica se encuentra en una encrucijada crucial: pasar de una oncología anatómico-clínica reactiva a una medicina de precisión predictiva e individualizada^{1,2,7}. El presente trabajo tiene como objetivo analizar críticamente la fisiopatología molecular del adenocarcinoma prostático, correlacionando la taxonomía genómica emergente y la arquitectura histopatológica de Gleason/ISUP con los mecanismos de plasticidad fenotípica, la patología digital guiada por inteligencia artificial y las aplicaciones traslacionales para la optimización de la práctica clínica contemporánea.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó una revisión integrativa y crítica de la literatura científica fundamentada en las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) y alineada con las recomendaciones metodológicas del Joanna Briggs Institute (JBI). El protocolo de investigación se delineó para sintetizar evidencia de alto nivel publicada entre 2022 y 2026 sobre la fisiopatología molecular, taxonomía genómica e histopatología del adenocarcinoma prostático.

La estrategia de búsqueda se condujo entre enero de 2022 y mayo de 2026 en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus, SciELO, Embase y LILACS, además de consensos y directrices de la European Association of Urology (EAU)^{1,2}, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)³, American Urological Association (AUA)⁴ e International Society of Urological Pathology (ISUP) y OMS⁵. Se emplearon descriptores controlados (MeSH/DeCS) y términos libres combinados con operadores booleanos: ("Prostate Cancer" OR "Prostatic Neoplasms") AND ("Molecular Taxonomy" OR "Pathophysiology") AND ("Gleason Score" OR "Cribriform Architecture") AND ("Androgen Receptor" OR "Lineage Plasticity") AND ("Precision Medicine" OR "Digital Pathology").

Criterios de inclusión: ensayos clínicos, estudios de cohorte genómica, revisiones sistemáticas, metaanálisis y consensos internacionales publicados entre 2022 y 2026 en español, inglés o portugués que abordaran mecanismos moleculares, clasificación histopatológica y biomarcadores. Criterios de exclusión: relatos de caso aislados, resúmenes de congresos sin texto completo y artículos con alto riesgo de sesgo metodológico o inconsistencias en los registros institucionales.

RESULTADOS

La síntesis crítica de los datos demuestra que la génesis y progresión del adenocarcinoma prostático derivan de una cascada jerárquica de alteraciones genómicas, epigenéticas y señalizaciones estromales^{5,6,8}. La taxonomía genómica categoriza el adenocarcinoma prostático primario en subtipos moleculares principales impulsados por alteraciones driver distintas^{5,8}.

Tabla 1. Taxonomía molecular del adenocarcinoma prostático y correlación clínica (2022–2026).

Subtipo Molecular / Driver	Frecuencia (%)	Mecanismo Oncogénico Principal	Correlación Histopatológica y Pronóstica
Fusión ERG (TMPRSS2-ERG)^{5,8}	45 - 50%	Reordenamiento cromosómico inducido por andrógenos; sobreexpresión del factor de transcripción ERG ^{5,8}	Frecuente en tumores más jóvenes; asociado a invasión vascular y pérdida concomitante de PTEN ^{5,7}
Mutación en SPOP⁸	10 - 15%	Disfunción del complejo E3 ubiquitin-ligasa; estabilización de sustratos oncogénicos (AR, SRC-3) ⁸	Generalmente mutuamente excluyente con fusión ERG; mayor sensibilidad a la privación androgénica ⁸
Mutación en FOXA1^{8,10}	4 - 8%	Alteración en la accesibilidad de la cromatina y remodelación del cistroma del receptor androgénico ^{8,10}	Asociado a grados histológicos elevados y rápida progresión metastásica ^{8,10}

Inactivación de PTEN (Vía PI3K)^{5,7,8}	20 - 40%	Pérdida de desfosforilación de PIP3; hiperactivación sostenida de la vía AKT/mTOR ^{6,7}	Fuerte correlación con patrón de Gleason 4/5 (cribiforme) y falla bioquímica precoz ^{5,7,15}
Mutaciones en TP53 y RB1^{8,10}	15 - 25%	Colapso de los puntos de control del ciclo celular y reparación del ADN; inestabilidad cromosómica ^{6,10}	Presentes en tumores de alto riesgo (Grade Group 4/5) y en la transdiferenciación neuroendocrina

Subtipo Molecular / Driver	Frecuencia (%)	Mecanismo Oncogénico Principal	Correlación Histopatológica y Pronóstica
			(t-NEPC) ¹⁰
Defectos HRR (BRCA2, ATM)⁹	10 - 20%	Incapacidad de reparación de roturas de doble cadena de ADN por recombinación homóloga ⁹	Fenotipo agresivo, mayor riesgo familiar; respuesta favorable a inhibidores de PARP y platinos ^{2,9}

Desde el punto de vista anatomopatológico, el sistema de graduación de Gleason revisado por la ISUP y la OMS (Grade Groups 1 a 5) refleja directamente el grado de inestabilidad genómica⁵. La presencia del patrón cribiforme invasivo y de necrosis comedónica dentro del patrón 4 de Gleason emergió como un marcador independiente de agresividad biológica, correlacionándose con la pérdida de PTEN y defectos en genes de reparación del ADN (BRCA2)^{5,7,9}.

Tabla 2. Sistema de graduación histopatológica ISUP/Gleason y su sustrato molecular.

Grupo Pronóstico ISUP⁵	Puntuación de Gleason⁵	Arquitectura Histopatológica Dominante^{5,7}	Perfil Molecular Asociado^{8,9}	Riesgo y Conducta Clínica^{1,3,14}
Grade Group 1	≤ 6 (3+3)	Glándulas bien formadas, uniformes y bien separadas	Baja carga mutacional, genoma estable, sin pérdida de PTEN ^{5,8}	Bajo riesgo; Vigilancia Activa es el estándar de oro ^{1,12}
Grade Group 2	7 (3+4)	Predominio de patrón 3 con proporción menor (<50%) de patrón 4	Fusiones TMPRSS2-ERG frecuentes; ausencia de patrón	Riesgo intermedio favorable; tratamiento individualizado ¹ .

Grupo Pronóstico ISUP⁵	Puntuación de Gleason⁵	Arquitectura Histopatológica Dominante^{5,7}	Perfil Molecular Asociado^{8,9}	Riesgo y Conducta Clínica^{1,3,14}
			cribiforme extenso ^{7,8}	³
Grade Group 3	7 (4+3)	Predominio de patrón 4 (>50%) sobre el patrón 3; presencia cribiforme	Inicio de pérdida heterogénea de PTEN; mutaciones esporádicas en TP53 ^{7,8}	Riesgo intermedio desfavorable; terapia definitiva mandatoria ^{1,3,14}
Grade Group 4	8 (4+4, 3+5, 5+3)	Arquitectura cribiforme extensa, fusión glandular severa o patrón 5 menor	Pérdida homocigota de PTEN, amplificación de AR, alteraciones en BRCA2 ^{7,8,9}	Alto riesgo; terapia combinada (cirugía/RT + ADT extendida) ^{1,2,14}
Grade Group 5	9-10 (4+5, 5+4, 5+5)	Ausencia de formación glandular, sábanas tumorales, necrosis, anaplasia	Inactivación doble de TP53/RB1, alta inestabilidad cromosómica (CIN) ^{8,10}	Muy alto riesgo; alto potencial de transdiferenciación neuroendocrina ^{2,10}

La progresión metastásica es impulsada por la Transición Eitelio-Mesénquima (TEM) y la plasticidad de linaje^{6,10}. En la TEM, la represión transcripcional de la E-cadherina (vía Snail, Twist y ZEB1) aliada a la ganancia de N-cadherina y vimentina confiere motilidad celular⁶. En estadios avanzados bajo presión selectiva de inhibidores de la vía del receptor androgénico (ARPIs), las células tumorales pueden sufrir transdiferenciación neuroendocrina (t-NEPC), perdiendo la dependencia de andrógenos y expresando marcadores como sinaptofisina y cromogranina A¹⁰.

DISCUSIÓN

Los hallazgos consolidados en esta revisión crítica demuestran inequívocamente que la arquitectura histopatológica evaluada mediante la graduación de Gleason no es un mero descriptor morfológico estático, sino la manifestación fenotípica directa de una compleja red de eventos genómicos y transcriptómicos subyacentes^{5,8}. El hallazgo de que subtipos moleculares específicos poseen trayectorias evolutivas intrínsecamente divergentes desmantela el dogma histórico que trataba al adenocarcinoma prostático como una entidad patológica monolítica^{5,8}. La dicotomía observada, por ejemplo, entre los tumores impulsados por la fusión TMPRSS2-ERG y aquellos caracterizados por mutaciones en SPOP, ilustra este cambio paradigmático: mientras que los tumores ERG-positivos muestran un tropismo elevado hacia la invasión vascular y cooperan sinérgicamente con la pérdida del supresor tumoral PTEN^{5,7}, los tumores mutantes en SPOP exhiben una genómica caracterizada por inestabilidad de la cromatina, pero retienen una profunda dependencia y sensibilidad oncogénica a los inhibidores de la vía del receptor androgénico (ARPIs)⁸. Esta divergencia molecular respalda la urgente necesidad de incorporar la profilación genómica en la toma de decisiones clínicas iniciales^{8,9}.

Desde la perspectiva de la patología quirúrgica y la estratificación del riesgo, la reevaluación del sistema de la ISUP y la Clasificación de la OMS ha generado debates traslacionales de suma trascendencia⁵. La evidencia actual sobre el Grade Group 1 (Gleason 3+3) revela que estas lesiones poseen una tasa extremadamente baja de aberraciones en el número de copias somáticas (SCNAs), carecen de mutaciones en genes supresores de puntos de control (TP53, RB1) y prácticamente no exhiben potencial de diseminación metastásica regional o a distancia cuando se presentan de forma pura^{5,8}. Este perfil genómico inusualmente estable ha fortalecido la legitimidad científica de la Vigilancia Activa como el estándar de cuidado incuestionable^{1,12}, e incluso ha impulsado intensos debates sobre la conveniencia ética y psicológica de eliminar el término "cáncer" de esta entidad para evitar el sobretratamiento^{5,12}. Por el contrario, la delimitación histopatológica del patrón cribiforme invasivo y la necrosis comedónica dentro del patrón 4 de Gleason (Grade Group 2 y 3) representa uno de los avances pronósticos más determinantes de la última década^{5,7}. La presencia de arquitectura cribiforme no solo se correlaciona fuertemente con la inestabilidad genómica severa, la pérdida homocigota de PTEN y el acortamiento de los telómeros⁷, sino que también actúa como un predictor independiente de recurrencia bioquímica, metástasis viscerales y resistencia a la radioterapia^{1,5,14}.

Por tanto, la identificación de patrones cribiformes debe considerarse una contraindicación absoluta para la vigilancia activa, exigiendo intervenciones terapéuticas definitivas e intensificadas^{1,3,7}.

En el campo de la terapéutica dirigida y la oncología traslacional, la caracterización de los defectos en los mecanismos de reparación de roturas de doble cadena de ADN por recombinación homóloga (HRR) ha establecido un hito trascendental⁹. La presencia de mutaciones germinales o somáticas en genes como BRCA2, BRCA1, ATM y CHEK2 detectables en hasta el 20% de los pacientes con mCRPC⁹ ha validado la aplicación clínica del principio de "letalidad sintética" mediante inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), como olaparib, rucaparib y talazoparib^{2,9}. No obstante, el principal desafío clínico actual no radica únicamente en la respuesta inicial a estos fármacos dirigidos, sino en la inevitable emergencia de mecanismos de resistencia adquirida^{2,10}. La presión selectiva ejercida por los antiandrógenos potentes de nueva generación (enzalutamida, apalutamida, darolutamida) favorece la selección clonal de células tumorales que sufren plasticidad de linaje¹⁰. Este proceso de reprogramación epigenética, orquestado por la inactivación combinada de TP53 y RB1 acoplada a la sobreexpresión de factores de pluripotencia (SOX2, N-Myc), conduce a la transdiferenciación hacia un fenotipo neuroendocrino (t-NEPC), el cual pierde la dependencia transcripcional del AR, torna ineficaces las terapias hormonales convencionales y condiciona una sobrevida extremadamente precaria¹⁰.

Paralelamente, la irrupción de la patología digital integrada con algoritmos de inteligencia artificial (IA) y aprendizaje profundo (Deep Learning) está revolucionando el diagnóstico anatomopatológico¹¹. Los sistemas de IA entrenados en redes neuronales convolucionales han alcanzado una precisión equiparable o superior a la de patólogos subespecializados en la cuantificación de patrones de Gleason y la detección de focos cribiformes sutiles, reduciendo drásticamente la variabilidad interobservador¹¹. Más aún, modelos avanzados de IA son capaces de predecir la presencia de la fusión TMRSS2-ERG, la inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o la pérdida de PTEN directamente a partir de imágenes histológicas digitalizadas teñidas con hematoxilina-eosina (H&E), abriendo la puerta a una "fenotipificación genómica presuntiva" altamente costo-efectiva^{8,11}. Finalmente, al analizar la implementación de este modelo traslacional en la realidad epidemiológica de América Latina, emergen brechas estructurales críticas^{14,15}. El costo prohibitivo de los paneles de secuenciación de nueva generación (NGS) y la baja accesibilidad a la PET/CT con PSMA o la biopsia líquida restringen la oncología de precisión a centros de referencia aislados^{14,15}. Para superar estas disparidades socioeconómicas, la estrategia regional debe priorizar la optimización de algoritmos híbridos que combinen la resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI)¹³, la biopsia prostática guiada por fusión, y el desarrollo de paneles inmunohistoquímicos sustitutos accesibles (como la evaluación de la pérdida de PTEN y la expresión de ERG por IHQ), asegurando una estratificación del riesgo rigurosa, equitativa y científicamente sustentable^{13,14,15}.

Limitaciones del Estudio

A pesar del rigor metodológico empleado y la selección exhaustiva de literatura de alto impacto publicada entre 2022 y 2026, la presente revisión síntesis reconoce varias limitaciones inherentes. En primer lugar, la marcada heterogeneidad metodológica entre las cohortes genómicas primarias analizadas (variaciones en las plataformas de secuenciación NGS, diversidad en los paneles de genes evaluados y diferencias en los umbrales de bioinformática para la detección de mutaciones somáticas vs. germinales) dificulta un metaanálisis cuantitativo estandarizado de la prevalencia exacta de ciertos subtipos moleculares raros (p. ej., mutaciones en *IDH1* o *FOXA1*). En segundo lugar, existe un sesgo geográfico y étnico sustancial en los datos genómicos consolidados en la literatura internacional, ya que la abrumadora mayoría de los mapas mutacionales provienen de poblaciones de ancestría europea y norteamericana; por tanto, la frecuencia real y el impacto clínico de estas alteraciones driver en poblaciones latinoamericanas multiétnicas permanecen parcialmente subrepresentados. Finalmente, la rápida evolución tecnológica en patología digital basada en inteligencia artificial y en biopsia líquida impone una limitación temporal intrínseca, ya que los algoritmos predictivos y biomarcadores emergentes actualmente en fase de validación clínica pueden modificar las recomendaciones vigentes en el corto plazo.

CONCLUSIÓN

En respuesta al objetivo planteado en esta investigación, se concluye que el adenocarcinoma de próstata no debe continuar siendo abordado mediante un paradigma anatomoclínico monolítico basado exclusivamente en el PSA y la histología morfológica convencional. Desde nuestra perspectiva traslacional, la comprensión del cáncer de próstata exige la adopción inmediata de un modelo de medicina de precisión que integre la taxonomía genómica (subtipos *ERG*, *SPOP*, *FOXA1*), la caracterización de patrones histopatológicos de alto riesgo (arquitectura cribiforme invasiva) y la identificación precoz de mecanismos de resistencia biológica, tales como los defectos en la reparación del ADN (*BRCA2/ATM*) y la plasticidad de linaje hacia fenotipos neuroendocrinos.

Consideramos que la convergencia entre la patología digital guiada por inteligencia artificial, la profilación genómica tisular y el uso de biomarcadores en biopsia líquida representa el pilar fundamental para erradicar el sobretratamiento de tumores indolentes (Gleason 3+3) y prevenir la subestimación de lesiones agresivas. Sin embargo, sostenemos que el mayor desafío para la consolidación de este paradigma radica en su viabilidad y equidad traslacional. Para la realidad epidemiológica y socioeconómica de América Latina, concluimos que es imprescindible priorizar la implementación de algoritmos diagnósticos híbridos y costo-efectivos —basados en resonancia magnética multiparamétrica, biopsia por fusión e inmunohistoquímica sustituta para PTEN y ERG—, acompañados por el fortalecimiento de Comités Moleculares de Tumores (*Molecular Tumor Boards*). Esta estrategia regional permitirá democratizar la medicina de precisión, reduciendo las brechas de inequidad y optimizando verdaderamente la supervivencia y

calidad de vida de los pacientes.

Agradecimientos: A la Universidad Internacional Tres Fronteras (UNINTER) por el soporte institucional y el estímulo a la investigación traslacional.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de los autores:

Concepción/diseño de trabajo: Cristhian E. Ayala Gimenez, Santos C, Cecheto G, Louise, Machado de Oliveira C.,Batista dos Santos J.,Salazar G.,Castro Alves Araújo C.,Serra L.,Mariana Ribeiro Ferreira P.,Davalos Milene, Paulo Borges I.,Ferreira Reis M.,Freitas B.,Marçal L.;

Recolección/obtención de datos/información: Cristhian E. Ayala Gimenez, Santos C, Cecheto G, Louise, Machado de Oliveira C.,Batista dos Santos J.,Salazar G.,Castro Alves Araujo C.,Serra L.,Mariana Ribeiro Ferreira P.,Davalos Milene, Paulo Borges I.,Ferreira Reis M.,Freitas B.,Marçal L.

Análisis e interpretación de datos: Cristhian E. Ayala Gimenez, Santos C, Cechetto G, Louise, Machado de Oliveira C.,Batista dos Santos J.,Salazar G.,Castro Alves Araujo C.,Serra L.,Mariana Ribeiro Ferreira P.,Davalos Milene, Paulo Borges I.,Ferreira Reis M.,Freitas B.,Marçal L.; Inosencia María Teresa Martínez Godoy

Redacción del borrador del manuscrito: Cristhian E. Ayala Gimenez, Santos C, Cechetto G, Louise, Machado de Oliveira C., Batista dos Santos J.,Salazar G.,Castro Alves Araujo C.,Serra L.,Mariana Ribeiro Ferreira P.,Davalos Milene, Paulo Borges I.,Ferreira Reis M.,Freitas B.,Marçal L.; Inosencia María Teresa Martínez Godoy

Revision crítica del manuscrito: Cristhian E. Ayala Gimenez, Santos C, Cechetto G, Louise, Machado de Oliveira C.,Batista dos Santos J.,Salazar G.,Castro Alves Araujo C.,Serra L.,Mariana Ribeiro Ferreira P.,Davalos Milene, Paulo Borges I.,Ferreira Reis M.,Freitas B.,Marçal L.;

Aprobación de la version final del manuscrito: Cristhian E. Ayala Gimenez, Santos C, Cecheto G, Louise, Machado de Oliveira C.,Batista dos Santos J.,Salazar G.,Castro Alves Araújo C.,Serra L.,Mariana Ribeiro Ferreira P.,Davalos Milene, Paulo Borges I.,Ferreira Reis M.,Freitas B.,Marçal L.; Inosencia María Teresa Martínez Godoy

Financiamiento: Este trabajo ha sido autofinanciado en el marco de los programas de investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud, UNINTER.

Disponibilidad de datos:

☒ Los datos no están disponibles públicamente por restricciones éticas/privacidad y pueden solicitarse al autor de correspondencia.

Declaración de preprint: Este manuscrito no ha sido publicado previamente como preprint.

Declaración sobre uso de inteligencia artificial: Los autores declaran que se utilizó IA como herramienta de apoyo para la revisión gramatical, corrección de estilo y mejora de la claridad textual. La herramienta no fue utilizada para generar datos, realizar análisis estadísticos, interpretar resultados de manera autónoma ni sustituir el criterio científico de los autores. Todo el

contenido fue revisado, verificado y aprobado por los autores, quienes asumen plena responsabilidad por la integridad, precisión y originalidad de la versión final del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2024;86(2):148-63. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.027>
2. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2024;86(2):164-82. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.04.010>
3. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Bitting R, Chapin B, et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(3):140-50. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0019>
4. Wei JT, Barocas DA, Carlsson SV, Coakley FV, Eggener SE, Etzioni RB, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part I. *J Urol.* 2023;210(1):46-53. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003491>
5. Netto GJ, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Urinary Tract Tumours. *Eur Urol.* 2022;82(5):469-82. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.07.002>
6. Hanahan D. Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
7. van der Slot M, den Bakker MA, Klaver SO, van Leenders GJLH. Invasive cribriform and intraductal carcinoma of the prostate: clinical and molecular pathology. *Virchows Arch.* 2023;482(1):123-34. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03417-6>
8. Stopsack KH, Gerke T, van Blarigan EL, Kantoff PW, Mucci LA, Giovannucci EL. Molecular Subtypes of Primary Prostate Cancer and Survival: A Pooled Analysis of Population-Based Cohorts. *Clin Cancer Res.* 2022;28(19):4268-77. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1268>
9. Buelow DR, Riaz IB, Maas M, Korthauer K, Wang J, Zhang L, et al. Homologous Recombination Repair Gene Mutations and Outcomes in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(6):574-85. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.04.002>
10. Beltran H, Hruskocy M, Schweizer MT, Lord C, Haffner MC, Taplin ME, et al. Lineage plasticity and neuroendocrine transdifferentiation in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2024;21(4):215-30. <https://doi.org/10.1038/s41585-023-00832-7>
11. Bulten R, Balkenhol M, Belinga JA, Brilhante A, Arafat A, Boustani A, et al. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based, diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2022;23(2):233-42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00656-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00656-1)

12. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-Year Follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(22):2031-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215264>
13. Turco A, Vanni S, Rossi A, Nardone V, Reginelli A, Cappabianca S, et al. Prostate Cancer: The Role of Multiparametric MRI and PI-RADS v2.1 in the Diagnostic-Therapeutic Pathway. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1228. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051228>
14. Mejía-Rojas S, Aponte-Paredes P, Osorio-Arango D. Controversias en radioterapia adyuvante en cáncer de próstata localizado: perspectiva regional. *Rev Colomb Cancerol*. 2023;27(1):159-66. <https://doi.org/10.35509/01239015.860>
15. Parra-Medina R, Moreno-Lucero P, Romero-Rojas A. Cáncer de próstata de inicio temprano: caracterización histopatológica e implicaciones traslacionales. *Rev Mex Urol*. 2022;82(2):e08. <https://doi.org/10.48193/rmu.v82i2.780>