

<https://doi.org/10.69639/arandu.v12i4.1851>

Mutaciones de los genes BRCA1 Y BRCA2 como marcadores pronósticos en el cáncer de próstata en adultos y adultos mayores: una revisión sistemática

BRCA1 and BRCA2 gene mutations as prognostic markers in prostate cancer in adults and older adults: a systematic review

Edisson Homero Bravo Barbecho

bravoedisson593@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-1109-4098>

Universidad Católica de Cuenca
Ecuador – Cuenca

Jonnathan Gerardo Ortiz Tejedor

jonnathan.ortiz@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-6770-2144>

Universidad Católica de Cuenca
Ecuador – Cuenca

Artículo recibido: 10 noviembre 2025 -Aceptado para publicación: 18 diciembre 2025
Conflictos de intereses: Ninguno que declarar.

RESUMEN

El cáncer de próstata (CaP) presenta una marcada heterogeneidad clínica. Entre los genes de reparación del ADN, BRCA1/2 han sido vinculados con formas más agresivas de la enfermedad; sin embargo, su peso pronóstico comparado y su influencia en los desenlaces clínicos requieren síntesis crítica. El objetivo de esta revisión fue evaluar la asociación entre mutaciones germinales y/o somáticas en BRCA1/2 y el pronóstico del CaP en adultos y adultos mayores. Se condujo una revisión sistemática conforme a PRISMA 2020 en PubMed, Scopus y ProQuest. Tras la búsqueda inicial (1.226 registros), se eliminaron 239 duplicados con Rayyan y se cribaron 987 referencias; se evaluaron 153 textos completos y se incluyeron 28 estudios. La evidencia fue consistente en mostrar que BRCA2 se asocia con mayor agresividad (incremento de Gleason ≥ 8), más compromiso ganglionar y mayor frecuencia de metástasis, así como con peores desenlaces de supervivencia; en estudios poblacionales, las medianas de supervivencia global en portadores de BRCA2 oscilaron entre 2,1 y 12,4 años, inferiores a las de no portadores. El papel pronóstico de BRCA1 fue menos uniforme. La heterogeneidad metodológica y el reporte limitado de ciertos desenlaces (calidad de vida, mortalidad específica) restringieron comparaciones cuantitativas amplias. En conjunto, los resultados apoyan a BRCA2 como marcador pronóstico adverso y respaldan la incorporación sistemática de la evaluación genética en algoritmos de estratificación

y toma de decisiones. Se requieren estudios prospectivos multicéntricos con desenlaces estandarizados y mayor representación por ascendencia.

Palabras clave: BRCA 1, BRCA 2, prostate neoplasms, prostate cancer, prognostic factor

ABSTRACT

Prostate cancer (PCa) exhibits marked clinical heterogeneity. Among DNA repair genes, BRCA1/2 have been linked to more aggressive forms of the disease; however, their comparative prognostic weight and influence on clinical outcomes require critical synthesis. The objective of this review was to evaluate the association between germline and/or somatic BRCA1/2 mutations and PCa prognosis in adults and older adults. A systematic review was conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines using PubMed, Scopus, and ProQuest. After the initial search (1,226 records), 239 duplicates were removed with Rayyan and 987 references were screened; 153 full texts were assessed and 28 studies were included. The evidence consistently showed that BRCA2 is associated with greater aggressiveness (increased Gleason score ≥ 8), higher lymph node involvement, and increased frequency of metastases, as well as poorer survival outcomes. In population-based studies, median overall survival among BRCA2 carriers ranged from 2.1 to 12.4 years, lower than that of non-carriers. The prognostic role of BRCA1 was less consistent. Methodological heterogeneity and limited reporting of certain outcomes (quality of life, cancer-specific mortality) restricted broad quantitative comparisons. Overall, the results support BRCA2 as an adverse prognostic marker and endorse the systematic incorporation of genetic testing into stratification algorithms and clinical decision-making. Prospective multicenter studies with standardized outcomes and greater representation by ancestry are needed.

Keywords: BRCA1, BRCA2, prostate neoplasms, prostate cancer, prognostic factor

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) representa en la actualidad uno de los mayores retos en oncología, ya que constituye la neoplasia más frecuente en varones y la segunda en incidencia a nivel mundial. Se ubica además entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta población (1–3). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2020 se notificaron alrededor de 1,41 millones de nuevos diagnósticos de CaP, situándolo en el cuarto lugar entre todas las neoplasias malignas reportadas a nivel global (1).

En los últimos años, la investigación molecular ha puesto de relieve el papel de los genes BRCA1 y BRCA2, tradicionalmente asociados con cáncer de mama y ovario, en la biología del cáncer de próstata. Estas secuencias participan en la reparación del ADN, y las mutaciones que las afectan se han vinculado con una evolución más agresiva de la enfermedad, una supervivencia global reducida y mayor propensión al desarrollo de metástasis (4–6). Dentro de este escenario, las alteraciones en BRCA2 son especialmente relevantes, pues incrementan hasta en cinco veces el riesgo de desarrollar CaP en comparación con individuos sin dichas mutaciones, además de asociarse con un curso clínico menos favorable (5,7,8).

La creciente evidencia en torno a estas mutaciones ha impulsado su consideración como biomarcadores pronósticos de gran utilidad, capaces de orientar la estratificación del riesgo y apoyar las decisiones terapéuticas personalizadas. En este sentido, resulta fundamental reunir y analizar de manera sistemática la información disponible. Por ello, el presente trabajo tiene como objetivo identificar y evaluar las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 que actúan como predictores pronósticos en el cáncer de próstata en adultos y adultos mayores, con el fin de aportar evidencia sólida para la práctica clínica y el diseño de estrategias terapéuticas más precisas.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Esta investigación se llevó a cabo como una revisión sistemática siguiendo las directrices establecidas en la guía PRISMA 2020 (9). La revisión fue registrada en la plataforma PROSPERO con el código de identificación CRD42025629826. El objetivo principal de esta revisión sistemática fue evaluar el impacto de las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 en el pronóstico del cáncer de próstata en adultos y adultos mayores. Para la estructuración de la pregunta de investigación, se empleó la estrategia PFO (Population, Prognostic Factors, Outcome), definida de la siguiente manera:

- P (Población): Adultos y adultos mayores diagnosticados con cáncer de próstata.
- F (Factores pronósticos): Presencia de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2.
- O (Desenlace): Impacto de estas mutaciones en el pronóstico de la enfermedad.

A partir de esta estructura, se procedió a formular la pregunta de investigación: ¿En adultos y adultos mayores con cáncer de próstata, cómo afectan las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 el pronóstico de la enfermedad? Esta pregunta sirvió de base para generar la estrategia de búsqueda, selección y análisis de los estudios que serían incluidos en la revisión.

Estrategia de búsqueda

Los criterios de elegibilidad fueron: estudios publicados en los 5 últimos años ya sean en inglés o español y que incluyan adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de CaP, evaluaciones de mutaciones en BRCA1 y/o BRCA2 como factores pronósticos, estudios de cohorte, casos y controles, ensayos clínicos con datos relevantes como supervivencia global, respuesta al tratamiento, desarrollo de metástasis, etc. Conjuntamente se excluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de casos, cartas al editor y estudios en animales.

Se llevó a cabo una búsqueda avanzada en tres bases de datos principales: PubMed, Scopus y ProQuest. Las sentencias de búsqueda incluyeron:

Scopus y PubMed (13/12/2024, 5:20 PM)

((BRCA1 Genes OR BRCA2 Genes) AND (OR Prostate Cancer OR Prostatic Cancer OR Cancer of Prostate) AND (Adults OR Elderly))

ProQuest (15/12/2024, 8:27 AM)

("BRCA1 Genes" OR "BRCA2 Genes") AND ("Prostate Neoplasms" OR "Prostate Cancer") AND ("Prognostic Markers" OR "Prognostic Factors") AND (Adult OR Elderly))

Procesamiento y análisis

Los resultados se organizaron y gestionaron con utilización del software Rayyan para el cribado de títulos, resúmenes y análisis de textos completos. Se utilizó el diagrama de flujo PRISMA para documentar el proceso de selección realizado, el cual se llevó a cabo en varias etapas: inicialmente, se realizó la búsqueda y descarga de artículos en las bases de datos PubMed, Scopus y ProQuest, utilizando las sentencias de búsqueda predefinidas. Los estudios obtenidos fueron descargados en formatos compatibles con el software Rayyan y posterior fueron cargados en la misma para su posterior análisis y cribado. Se eliminaron los estudios duplicados de manera automatizada mediante la herramienta que brinda el software Rayyan. A continuación, dos investigadores realizaron el cribado por títulos y resúmenes, clasificando los artículos como “incluir”, “excluir” o “tal vez”, con base en los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente, los artículos preseleccionados fueron sometidos a una evaluación de texto completo para confirmar su pertinencia e inclusión en el estudio. En caso de discrepancias entre los revisores, se resolvieron mediante consenso.

Síntesis y presentación de resultados

Para organizar y presentar la información de una manera estructurada, se elaboró una tabla donde se presenta la síntesis de resultados, donde se incluyó las siguientes variables:

- Variables bibliométricas: Autor, revista, año de publicación y país.
- Variables de calidad: Base de datos de indexación y cuartil de la revista.
- Variables de contenido: Aspectos clave relacionados con los objetivos específicos del estudio, tales como supervivencia global, supervivencia libre de progresión, respuesta al tratamiento, desarrollo de metástasis, grado de agresividad tumoral, calidad de vida y mortalidad específica por cáncer de próstata.

Análisis de sesgo

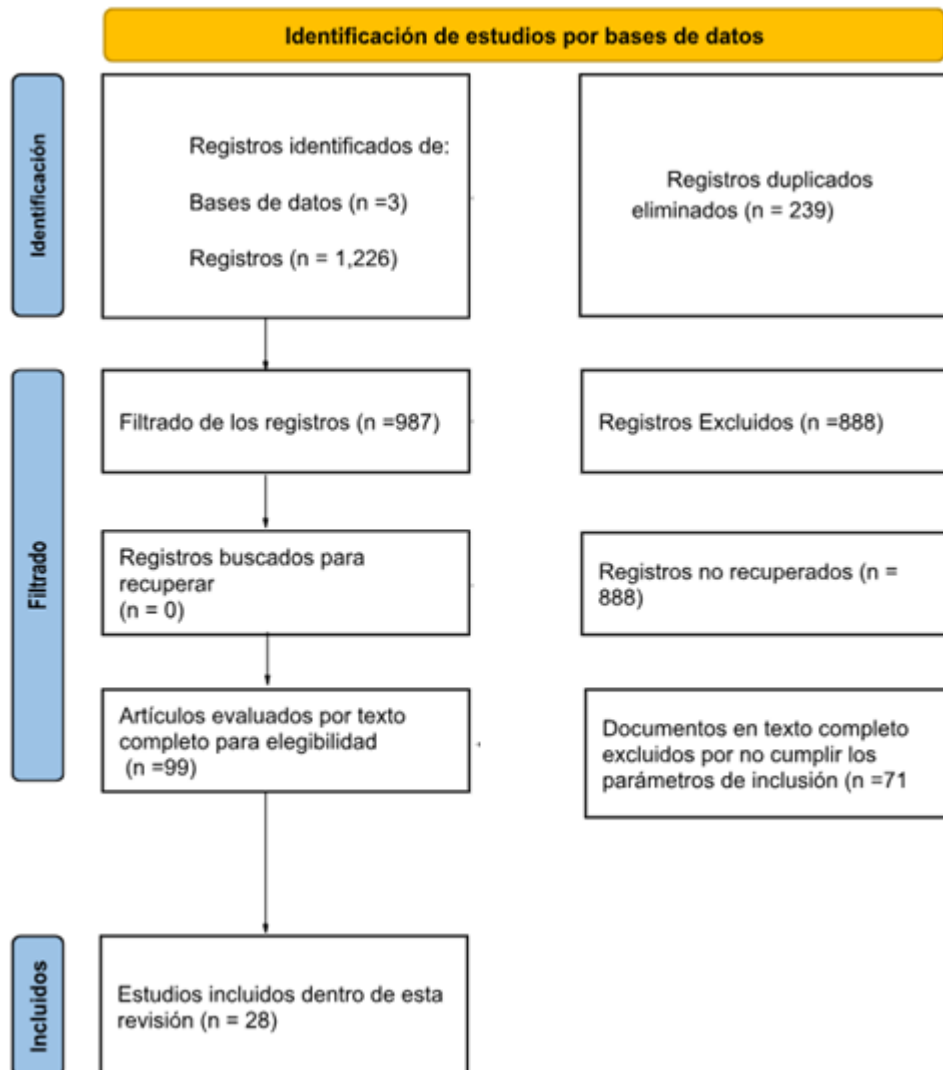
Se evaluó el riesgo de sesgo de cada estudio incluido mediante el uso de la herramienta QUIPS (Quality In Prognosis Studies), especialmente diseñada para estudios de tipo pronóstico. Esta herramienta evalúa seis áreas clave: (1) la participación del estudio, (2) la deserción, (3) la medición del factor pronóstico, (4) la medición del desenlace, (5) el control de confusores y (6) el análisis estadístico y la presentación de los resultados. Cada dominio se calificó como bajo, moderado o alto riesgo de sesgo, lo que permitió obtener una valoración integral de la calidad metodológica de cada uno de los estudios incluidos. Dos revisores independientes realizaron las evaluaciones, resolviendo los desacuerdos mediante discusión o con intervención de un tercer revisor. Los resultados del análisis de sesgo se emplearon para guiar la síntesis de datos y asegurar la solidez de las conclusiones de la presente revisión.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos durante el proceso de selección de artículos se presentan mediante el flujograma PRISMA (Figura 1), el cual detalla las diferentes etapas de identificación, selección, elegibilidad e inclusión de estudios. En primer lugar, se muestra la cantidad total de artículos identificados en tres bases de datos (PubMed, Scopus y ProQuest) tras la búsqueda inicial, resultando en 1,226 registros. Posteriormente, se eliminaron 239 duplicados mediante la herramienta Rayyan, quedando 987 referencias únicas. A continuación, se realizó un cribado inicial basado en la revisión de títulos y resúmenes, lo que llevó a la exclusión de 888 registros que no cumplían los criterios de inclusión, dejando 153 referencias posiblemente relevantes para su evaluación. En la fase de evaluación a texto completo, se excluyeron 125 estudios por no ajustarse a los parámetros de exclusión preestablecidos, de modo que finalmente 28 estudios se incluyeron en la revisión.

Figura 1

Flujograma PRISMA



Metodología de identificación PRISMA usada para la identificación, selección y clasificación de estudios realizados.

Siguiendo los criterios PRISMA 2020 descritos anteriormente, se incluyeron 28 estudios de cohortes y análisis retrospectivos que incluyan pacientes adultos y adultos mayores con CaP, evalúen mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, con universos que oscilaron desde pequeñas series de casos familiares hasta grandes cohortes multicéntricas de más de 6 000 sujetos. Todos los artículos incluidos en la Tabla 1 detallan la prevalencia de mutaciones, mostrando consistentemente la presencia de una mayor frecuencia de alteraciones en el gen BRCA2. Sin embargo, únicamente seis estudios reportaron de manera cuantitativa datos de supervivencia libre de progresión y cinco estudios documentaron la supervivencia global, lo que limita la comparación de estas variables. Dieciséis estudios indicaron la presencia de metástasis y diseminación linfática en los pacientes, pero solamente ocho estudios proporcionaron cifras

exactas, evidenciando así una asociación marcada presente en los portadores de mutaciones. La agresividad tumoral, evaluada mediante los puntajes Gleason, demostraron un incremento bastante significativo de Gleason ≥ 8 en pacientes que presentan mutaciones del gen BRCA2, mientras que ninguno de los estudios incluyó de forma sistemática algún indicador sobre la calidad de vida y solamente siete investigaciones reportaron mortalidad específica, lo cual revela una importante falta en la evaluación integral de los resultados clínicos

Los hallazgos observados en la Tabla 1 demuestran que los portadores de mutaciones en el gen BRCA2 presentan un pronóstico más desfavorable, con medianas de supervivencia global que varían entre 2.1 y 12.4 años en estudios de tipo poblacional frente a cifras superiores en pacientes que no presentan mutaciones. Pese a la heterogeneidad en los diseños y la forma de reportar los datos de los estudios analizados, la tendencia hacia peores desenlaces y una agresividad mayor sustenta el papel de BRCA2 como mejor factor pronóstico clave en el CaP. Estos resultados demuestran la necesidad de incluir la detección de mutaciones en los genes BRCA1/2 en algoritmos que estratifiquen el riesgo y ayuden en la toma de decisiones terapéuticas, tal como plantean los objetivos específicos del presente estudio para evaluar supervivencia, metástasis, agresividad, calidad de vida y mortalidad específica. La ausencia de datos uniformes sobre la calidad de vida y mortalidad específica de los pacientes con CaP evidencia la necesidad de realizar estudios que incorporen variables que evalúen la salud global y de calidad de vida para optimizar la atención personalizada en esta población.

Tabla 1

Resumen del análisis de 28 estudios incluidos

Título del Artículo	Autor (año)	Revista	País u Origen	Base de datos	Diseño y tipo de estudio	Universo y muestra	Mutación y genes	Supervivencia libre de progresión	Supervivencia global	Metástasis	Grado de agresividad tumoral	Calidad de vida	Mortalidad específica
Analysis of BRCA Germline Mutations in Chinese Prostate Cancer Patients	Chen et al. (2022)	Frontiers in Oncology	China	Scopus	Estudio retrospectivo; análisis de secuenciación de tejido tumoral.	Cohorte multicéntrica, en 172 pacientes chinos	Se analizan mutaciones en BRCA1 y BRCA2, se reportó mayor frecuencia en BRCA2.	NR - los datos de progresión no se especifican.	No se reporta.	NR - sin datos detallados sobre metástasis.	NR	NR - el estudio no evaluó calidad de vida.	NR: Sin datos específicos.
An Emerging Landscape for Canonical and Actionable Molecular Alterations in Primary and Metastatic Prostate Cancer	Dawson et al. (2020)	Molecular Cancer Therapeutics	Principalmente EE. UU.	PubMed	Retrospectivo; se realizó un perfilado genómico mediante NGS en muestras primarias y metastásicas de CaP.	1,027 pacientes con CaP avanzado, incluyendo muestras primarias y metastásicas.	Evaluación de alteraciones en el contexto de defectos DDR, incluyendo alteraciones en BRCA2 (entre otros).	NR: No se enfoca en supervivencia libre de progresión.	NR: no analiza supervivencia global.	Reporta que la frecuencia de alteraciones es mayor en muestras metastásicas.	Se infiere un perfil más agresivo en subgrupos con defectos en BRCA2.	NR - No se evaluó calidad de vida en este estudio.	NR – No se reportan diferencias en desenlaces de mortalidad.
BRCA mutation in Vietnamese prostate cancer patients: a mixed cross-sectional study and case series	Pham et al. (2024)	Oncologie	Vietnam	Scopus	Estudio mixto: análisis transversal y serie de casos.	60 pacientes con CaP con historia familiar, reclutados en Vietnam.	Se detectan mutaciones germinales, principalmente en BRCA2; no se hallaron mutaciones en BRCA1.	NR – No se informa de tiempos de progresión.	NR – No se reportan datos de supervivencia global.	Se observa mayor frecuencia de linfadenopatías y metástasis en el grupo mutado.	Se reportan altos puntajes Gleason y características de alta agresividad en pacientes portadores.	NR – No se evalúan parámetros de calidad de vida.	NR – No se informan datos de mortalidad específica.

BRCA mutation rate and characteristics of prostate tumor in breast and ovarian cancer families: analysis of 6,591 Italian pedigrees	Cortesi et al. (2021)	Cancer Biology & Medicine	Italia	Pub Med	Retrospectivo, basado en análisis familiar y pedigrees.	6,591 familias oncológicas ; 580 familias identificadas con casos de CaP con Gleason ≥ 7 .	Se analizan mutaciones en BRCA1 y BRCA2 (predominio en BRCA2), y en un caso se detecta el gen CHEK2.	NR – No se reportan datos en estos análisis familiares.	Se sugiere una tendencia a peor pronóstico en portadores de BRCA2, pero no se detallan cifras precisas.	NR – No se detalla información cuantitativa sobre metástasis.	Altos puntajes de Gleason (Gleason $\geq 8-10$) en portadores, lo que indica mayor agresividad.	NR – No se evalúa calidad de vida.	NR – No se proporcionan datos de mortalidad específica.
BRCA2, ATM, and CDK12 Defects Differentially Shape Prostate Tumor Driver Genomics and Clinical Aggression	Warner et al. (2021)	Clinical Cancer Research	Canadá (multicéntrico)	Pub Med	Retrospectivo; análisis mediante ctDNA con panel de genes en pacientes con CaP.	879 pacientes con cáncer de próstata metastásico , analizados mediante 1,615 muestras de cfDNA.	Se analizan defectos tanto en BRCA2 como ATM y CDK12; se enfatiza que los defectos en BRCA2 y CDK12 se asocian con mayor agresividad .	Los hallazgos sugieren que la supervivencia libre de progresión es peor en portadores de defectos en BRCA2/CDK12, aunque no se indica en cifras específicas.	NR – No se reportan datos globales precisos.	Todas las muestras corresponden a enfermedad metastásica.	Los perfiles moleculares indican una alta agresividad en defectos de BRCA2/CDK12.	NR – No se evaluó la calidad de vida.	Se asocia con un aumento en la mortalidad (observado en análisis longitudinal).
Characteristics of BRCA2 Mutated Prostate Cancer at Presentation	Han et al. (2022)	International Journal of Molecular Sciences	Corea del Sur	Scopus	Retrospectivo; análisis de secuenciación en tejidos de CaP avanzado.	126 muestras de CaP avanzado obtenidas en Corea del Sur.	Mutaciones analizadas exclusivamente en BRCA2.	NR – No se reportan datos específicos.	NR – No se presentan datos de supervivencia global.	En el subgrupo metastásico (M1) se destaca que se encontraron diferencias en niveles de PSA, pero no se detallan	Los tumores no difieren en TNM o Gleason respecto a cáncer silvestre, salvo una mayor carga mutacional.	NR – No se informa información de calidad de vida.	NR – Sin datos específicos de mortalidad.

										cifras de progresión.			
Characteri- zation of the Cancer Spectrum in Men With Germline BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants	Silvestri et al. (2020)	JAMA Oncology	Multinaci- onal (33 países)	Scop- us	Cohorte retrospecti- va; análisis de datos de genética clínica a nivel internacio- nal.	6,902 hombres portadores de variantes patogénicas en BRCA1/B- RCA2, proveniente s de 33 países.	Se analizan variantes en BRCA1 y BRCA2; se destaca la asociación de BRCA2 con cánceres más agresivos.	NR – Este estudio se centra en el espectro de cánceres..	NR – No se presentan datos de supervivenc- ia global.	No se detalla específicam- ente el componente metastásico para CaP.	Se informa mayor agresividad en ciertos cánceres (incluyendo CaP) en portadores de BRCA2.	NR – No se informa sobre calidad de vida.	Se observa aumento de riesgo, pero sin cifras precisas de mortalidad para CaP.
Genomic Landscape in Prostate Cancer in a Latin American Population	Martín Angel et al. (2024)	JCO Global Oncology	Latinoam- érica (varios países)	Pub Med	Retrospec- tivo, multicéntr- ico; análisis genómico mediante NGS.	349 pacientes con cáncer de próstata, con énfasis en el subgrupo mCRPC (233 evaluados).	Se evalúan alteracione- s en BRCA1/2 junto con otros genes; se reporta que algunas alteracione- s están asociadas a una mayor agresividad .	En el subgrupo mCRPC, la mediana de PFS en pacientes mutados es “NR” (intervalo conf.) comparado con cifras mayores en no mutados (con tendencia a menor PFS en mutados).	NR – No se indica mediana de supervivenc- ia global.	Se reporta presentació- n metastásica tanto de novo como en mCRPC.	Los perfiles genómicos sugieren agresividad en ciertos subgrupos con mutaciones.	NR – No se informa de calidad de vida.	NR – No se reportan datos de mortalidad específica.
Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutiona- ry trajectorie- s	Taylor et al. (2017)	Nature Communica- tions	Multinaci- onal (Australia , Canadá, etc.)	Pub Med	Retrospec- tivo; caracteriz- ación molecular comparati- va mediante WGS y análisis de heterogenei- dad.	14 casos de cáncer de próstata en portadores de mutación germinal BRCA2, de instituciones en Australia y Canadá.	Se analizan exclusivam- ente mutaciones en BRCA2.	NR – No se reporta supervivenc- ia libre de progresión, aunque se discuten característic- as evolutivas.	NR – No se informan tiempos de supervivenc- ia global.	Se identifican característic- as de diseminació- n asociadas (como presencia de intraductal carcinoma).	Los perfiles muestran alta inestabilidad y agresividad similar a mCRPC.	NR – No se evaluó impacto en calidad de vida.	Se infiere que la agresividad se correlaciona con peores desenlaces (sin cifras exactas).

Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death	Na et al. (2017)	European Urology	Multinacional (europeo, africano, chino)	Pub Med	Retrospectivo, con diseño caso-case.	799 pacientes con CaP (313 letales vs. 486 de bajo riesgo) reclutados en varios centros.	Se analizan mutaciones en BRCA1, BRCA2 y ATM.	NR – No se reportan cifras específicas de PFS; se analizan tiempos de progresión y resistencia a castración.	Se informa que la supervivencia es peor en el grupo letal, pero los datos globales se presentan en función de riesgo.	No se detalla cuantitativamente, pero la asociación se enfatiza en casos letales.	Los hallazgos indican que los portadores (especialmente de BRCA2 y ATM) presentan características agresivas.	NR – No se reporta calidad de vida.	Se asocia mayor riesgo de muerte y menor edad al fallecer en portadores.
Germline Mutations in Patients With Early-Onset Prostate Cancer	Tang et al. (2022)	Frontiers in Oncology	China (colaboración internacional)	Scopus	Retrospectivo; estudio dirigido con secuenciación de 139 genes.	24 pacientes con CaP de inicio temprano (<63 años) en China.	Se identificaron mutaciones germinales en BRCA2 (20.8%), BRCA1 (~8.3%) y otros genes.	NR – No se reportan datos.	NR – No se presentan datos de supervivencia global.	NR – No se informa sobre metástasis de forma cuantitativa.	Se asocia con altos puntajes de Gleason y estadios avanzados en algunos casos.	NR – No se abordan aspectos de calidad de vida.	NR – No se reporta mortalidad específica.
Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12366 Controls	Momoza et al. (2020)	JNCI	Japón	Pub Med	Estudio retrospectivo; caso-control mediante panel multigénico.	7,636 pacientes con cáncer de próstata y 12,366 controles en Japón.	Se evalúan variantes en BRCA2, HOXB13, ATM, entre otros.	NR – Este estudio se centra en la prevalencia y riesgo.	NR – No se presentan datos de supervivencia global.	NR – No se informa detalladamente sobre metástasis.	NR – Los resultados se centran en riesgo y prevalencia, sin evaluar la agresividad tumoral directamente.	NR – No se evaluó calidad de vida.	NR – No se reporta mortalidad específica en esta parte del estudio.

Homologous recombination repair gene mutations in Chinese localized and locally advanced prostate cancer patients	Jiang et al. (2021)	Pathology – Research and Practice	China	Pub Med	Retrospectivo; análisis de NGS en tejidos de pacientes.	74 pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado en Beijing.	Se identificaron mutaciones en genes HRR (BRCA2, CDK12, ATM, ATR, PALB2, RAD51C, entre otros).	NR – No se ofrecen datos sobre PFS.	NR – No se informa supervivencia global.	NR – No se aportan datos específicos, pero se relaciona con riesgo mayor.	Los portadores muestran mayor Gleason y riesgo “muy alto” según criterios clínicos.	NR – No se evalúa calidad de vida.	NR – Sin datos específicos de mortalidad.
Imaging-based prostate cancer screening among BRCA mutation carriers – results from the first round of screening	Segal et al. (2020)	Annals of Oncology	Israel	Pub Med	Estudio prospectivo de cribado; uso combinado de PSA y mpMRI.	188 hombres portadores de BRCA (108 BRCA1, 80 BRCA2) de 40 a 70 años en Israel.	Todos los participantes son portadores conocidos de mutaciones en BRCA1/BRCA2.	NR – No se reportan tiempos de progresión, dado que es cribado inicial.	NR – No se reporta supervivencia global en la fase de cribado.	La detección de CaP a través de biopsia se realizó en casos sospechosos, con 8.5% de diagnóstico.	La evaluación de agresividad se basa en la clasificación de riesgo (44% de los tumores son de riesgo intermedio/alto).	NR – No se evaluó calidad de vida en esta fase de cribado.	NR – No se reportaron resultados de mortalidad por este estudio de cribado.

Impact of Pathogenic Germline DNA Damage Repair alterations on Response to Intense Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy in High-risk Localized Prostate Cancer	Berchuck et al. (2021)	European Urology	Multicéntrico (principalmente EE. UU.)	Pub Med	Retrospectivo; análisis en ensayos clínicos neoadyuvantes.	201 hombres con CaP localizado de alto riesgo, de estudios multicéntricos (principalmente EE. UU.).	Se analizan alteraciones germinales en genes DDR (incluyendo BRCA2 – 3.0%, ATM – 2.0%, entre otros).	En términos de recurrencia bioquímica, la tasa a 3 años fue de 45% en portadores versus 55% en no portadores (sin diferencia estadística significativa).	NR – No se reportan datos de supervivencia global; el enfoque es en respuesta patológica y recurrencia.	Los parámetros quirúrgicos (p.ej., pT3, linf nodales) fueron similares entre grupos.	NR – No se informan diferencias notables en la agresividad tumoral a nivel histológico.	NR – No se evaluó calidad de vida en este contexto; se centró en respuesta patológica y recurrencia.	NR – Sin diferencias significativas en datos de mortalidad a 3 años.
Investigation of Clinically Significant Molecular Aberrations in Patients with Prostate Cancer: Implications for Personalized Treatment, Prognosis and Genetic Testing	Fountzilas et al. (2023)	Int. J. Mol. Sci.	Grecia/Chipre (multinacional)	Pub Med	Retrospectivo; perfilado molecular de aberraciones clínicas mediante paneles genómicos.	Cohorte de pacientes con CaP (tamaño no especificado)	Se evalúan aberraciones en genes incluyendo aquellos relacionados con BRCA.	NR – El estudio se enfoca en aberraciones moleculares globales.	NR – No se reporta supervivencia global de manera directa.	NR – No se centra en la información sobre metástasis.	Se identifican subgrupos moleculares con firmas que pueden inferir agresividad.	NR – No se evaluó calidad de vida de manera sistemática.	NR – No se reporta mortalidad específica en este análisis.

Mutations in ATM, NBN and BRCA2 predispose to aggressive prostate cancer in Poland	Wokółczyk et al. (2020)	International Journal of Cancer	Polonia	Pub Med	Retrospectivo; estudio caso-control en CaP familiar mediante exoma completo.	390 hombres con CaP familiar comparados con 308 controles en Polonia.	Se identifican mutaciones en BRCA2, ATM y NBN (además de CHEK2 y HOXB13), enfatizando la relación con agresividad.	NR – No se reportan datos precisos de PFS.	NR – La supervivencia global no se cuantifica en este estudio.	Se observa que el 56% de los portadores de mutaciones (BRCA2, ATM, NBN) presentan tumores de alto grado, comparado con un 21% en no portadores.	Alta agresividad, evaluada mediante puntajes de Gleason elevados (Gleason 8-10).	NR – No se evalúa calidad de vida.	NR – No se proporcionan cifras exactas de mortalidad, aunque se infiere peor pronóstico.
Next-generation sequencing of BRCA1 and BRCA2 genes in Moroccan prostate cancer patients with positive family history	Salmi et al. (2021)	PLOS ONE	Marruecos	Pub Med	Retrospectivo; análisis mediante NGS de regiones codificantes e intrón/exón.	30 pacientes con CaP de historia familiar en Marruecos.	Se identificaron mutaciones germinales: 1 en BRCA1 y 2 en BRCA2.	NR – No se reporta PFS.	NR – No se informan datos de supervivencia global.	NR – No se informan datos de metástasis.	NR – Sin evaluación de agresividad tumoral detallada.	NR – No se evalúan aspectos de calidad de vida.	NR – No se reporta mortalidad.

Prevalence and clinical impact of tumor BRCA1 and BRCA2 mutations in patients presenting with localized or metastatic hormone-sensitive prostate cancer	Martinez Chanza et al. (2021)	Prostate Cancer and Prostatic Diseases	Multicéntrico	Scopus	Retrospectivo; estudio multicéntrico en dos cohortes (localizada y de novo metastásica) mediante secuenciación tumoral.	399 pacientes (258 localizados; 141 metastásicos) de centros clínicos internacionales.	Se evaluaron mutaciones tumorales en BRCA1/BRCA2.	En la cohorte localizada, la mediana de EFS fue 18.1 meses en mutados vs. 57 meses en no mutados.	En la cohorte metastásica, fue similar (64 vs. 60 meses).	NR – No se detalla cuantitativamente la frecuencia de metástasis.	NR – No se informan diferencias en parámetros de agresividad tumoral, salvo la tendencia en EFS.	NR – No se evaluó calidad de vida.	Los datos sugieren mayor riesgo de recaída en localizados, pero sin impacto en OS en metastásicos.
Prognostic significance of pathogenic variants in BRCA1, BRCA2, ATM and PALB2 genes in men undergoing hormonal therapy for advanced prostate cancer	Kimura et al. (2022)	British Journal of Cancer	Japón	Scopus	Retrospectivo; cohorte de PC avanzado con secuenciación germinal de 27 genes.	549 hombres japoneses con CaP metastásico (con análisis complementario en 80 biopsias tisulares).	Se identifican variantes patogénicas en BRCA2 (más frecuentes), además de BRCA1, ATM, PALB2 y HOXB13.	Los portadores presentan un tiempo hasta resistencia a la castración significativamente menor.	La supervivencia global es significativamente menor en portadores (HR ≈2.36).	NR – No se reportan datos específicos sobre metástasis; se asume alta diseminación en CaP avanzado.	Se asocia un fenotipo clínico agresivo (con correlación a resistencia hormonal).	NR – No se informó evaluación de calidad de vida.	Se evidenció mayor mortalidad en portadores de variantes patogénicas.
Prostate cancer in BRCA2 germline	Edwards et al. (2010)	British Journal of Cancer	Reino Unido	Pub Med	Retrospectivo; comparación de	Cohortes de hombres con CaP, incluyendo	Se analizan mutaciones germinales	NR – No se reportan datos específicos.	La mediana de supervivencia fue de 4.8	NR – No se reporta cuantitativa	Los estudios muestran que los	NR – No se abordó	Aumento significativo de mortalidad

mutation carriers is associated with poorer prognosis					supervivencia entre portadores y controles, utilizando cohortes familiares y validación clínica.	un grupo de jóvenes; se analizan 6 casos mutantes y 15 adicionales en validación.	en BRCA2.		años en portadores vs. 8.5 años en controles.	mente metástasis.	portadores presentan enfermedad con estadio y grado elevados (indicativo de alta agresividad).	calidad de vida.	en portadores de BRCA2.
Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype	Mitra et al. (2008)	British Journal of Cancer	Reino Unido	Pub Med	Retrospectivo; estudio comparativo histopatológico emparejado con controles.	20 hombres portadores de mutaciones (BRCA1 y BRCA2) comparados con controles emparejados en edad, estadio y PSA en Reino Unido.	Se evalúan mutaciones en BRCA1 y BRCA2 (sin desagregación específica de cada gen).	NR – No se informan tiempos de progresión.	NR – La supervivencia global no se reporta.	NR – No se cuantifica la presencia de metástasis.	Los portadores presentan Gleason scores significativamente más altos (8–10) en comparación con los controles, indicando un fenotipo más agresivo.	NR – No se evalúa calidad de vida.	NR – No se reporta mortalidad, pero se infiere peor pronóstico por agresividad.
Prostate Cancer Progression and Survival in BRCA2 Mutation Carriers	Tryggvadóttir et al. (2007)	JNCI	Islandia	Pub Med	Retrospectivo poblacional; análisis de datos del Cancer Registry islandés, con control emparejado.	527 pacientes identificados en un registro poblacional, de los cuales 30 portadores de la mutación BRCA2 999del5 (~5.7%).	Se analiza BRCA2	NR – No se reporta de forma cuantificada.	La mediana de supervivencia es de 2.1 años en portadores vs. 12.4 años en no portadores.	Los portadores tienen mayor proporción de enfermedad en etapas 3–4 (79.3% vs. 38.6%).	Los tumores en portadores presentan grados altos (84% vs. 52.7%).	NR – No se evalúa calidad de vida.	La mortalidad es significativamente mayor (HR ajustado de 2.35–3.42).

Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study	Nyberg et al. (2020)	European Urology	Reino Unido / Irlanda	Pub Med	Cohorte prospectiva; seguimiento de portadores en centros de genética clínica.	376 portadores de BRCA1 y 447 portadores de BRCA2 en Reino Unido/Irlanda, seguidos durante aproximadamente 5–6 años.	Se estudian mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2.	NR – No se reportan específicamente	Para BRCA2, el riesgo absoluto se estima en 27% a los 75 años y 60% a los 85 años.	NR – No se detalla cuantitativamente metástasis.	Los portadores de BRCA2 presentan tumores más agresivos (con mayor Gleason) que los de BRCA1.	NR – No se recopilan datos sobre calidad de vida.	Se observa un aumento en la mortalidad por cáncer de próstata en portadores de BRCA2; la asociación en BRCA1 es menos marcada.
Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation	Narod et al. (2008)	British Journal of Cancer	Canadá / Internacional	Pub Med	Retrospectivo; análisis de supervivencia comparativo en familias registradas (BRCA2 vs. BRCA1).	182 hombres con PCa de familias con mutación BRCA2 comparados con 119 hombres de familias con mutación BRCA1 (datos de herencia familiar).	Se analizan exclusivamente mutaciones en BRCA2 (comparativo con BRCA1).	NR – No se reportan datos, pero se informa diferencia en supervivencia.	La mediana de supervivencia es de 4.0 años en portadores de BRCA2 frente a 8.0 años en BRCA1.	NR – No se detallan datos de metástasis.	Se asocia con tumores de alto grado y agresividad significativa en portadores de BRCA2.	NR – No se evalúa calidad de vida en este análisis.	Se evidencia aumento significativo de mortalidad en portadores de BRCA2.
Rare germline genetic variants and risk of aggressive prostate cancer	Nguyen-Dumont et al. (2020)	International Journal of Cancer	Australia (colaboración internacional)	Pub Med	Caso-case; estudio comparativo entre 787 hombres con CaP agresiva y 769 con CaP no agresiva mediante panel	787 pacientes con CaP agresiva y 769 con CaP no agresiva, analizados en colaboración internacional, principalmente	Se evalúan variantes patogénicas en BRCA2, BRCA1 y ATM, entre otros.	NR – No se especifican tiempos de progresión.	NR – No se reporta supervivencia global; el estudio se centra en riesgo agresivo.	NR – No se indican cifras de metástasis.	Los portadores de variantes en BRCA2 y ATM se asocian con mayor riesgo agresivo (con OR significativos).	NR – No se evalúa calidad de vida.	NR – No se reportan cifras de mortalidad, aunque se asocia riesgo agresivo.

					multigénico.	nte Australia.							
Rare Germline Pathogenic Variants Identified by Multigene Panel Testing and the Risk of Aggressive Prostate Cancer	Nguyen-Dumont et al. (2021)	Cancers	Australia	Scopus	Caso-control; estudio de secuenciación con panel multigénico en 837 hombres con CaP agresiva vs. 7261 controles.	837 hombres con CaP agresiva y 7,261 controles, analizados en un gran estudio de riesgo en Australia.	Se identifican variantes patogénicas en BRCA2, BRCA1, ATM, entre otros.	NR – sin datos específicos de.	NR – No se reporta supervivencia global en el estudio.	NR – No se detallan datos sobre metástasis.	Se reportan OR elevados para riesgo agresivo: BRCA2 (5.8), BRCA1 (5.5) y ATM (3.8).	NR – No se evalúa calidad de vida.	NR – No se ofrecen datos sobre mortalidad específica.
Whole exome germline sequencing in early-onset prostate cancer patients: Genomic findings and clinical outcomes	Siegelmann-Danieli et al. (2023/2024)	The Prostate	Israel	Pub Med	Retrospectivo; estudio de cohorte de CaP de inicio temprano mediante WES.	134 pacientes con CaP de inicio temprano (≤ 65 años) reclutados a través de un biobanco en Israel.	Se detectaron variantes en genes DDR: BRCA1 (2 casos), BRCA2 (2 casos), además de HOXB13, ATM, MUTYH y MYH7.	En este estudio, el 24% de los pacientes presentaron recurrencia bioquímica durante un seguimiento mediano de 7 años.	NR – No se reporta supervivencia global en forma detallada.	NR – No se aporta información específica sobre metástasis.	Los hallazgos muestran una incidencia moderada de variantes en genes de reparación, con tendencias hacia mayor agresividad en algunos casos.	NR – No se evaluó de forma sistemática la calidad de vida en esta cohorte.	En este grupo reducido, no se reportaron muertes durante el seguimiento.

El análisis del riesgo de sesgo se realizó mediante la utilización de la herramienta QUIPS (Quality In Prognosis Studies) en los 28 estudios, permitiendo una evaluación completa de los aspectos metodológicos. La Figura 2 resume la calificación asignada para cada estudio a través de seis dominios: (D1) Participación del estudio, (D2) Deserción, (D3) Medición del factor pronóstico, (D4) Medición del desenlace, (D5) Control de confusores y (D6) Análisis estadístico y presentación de resultados. Cada dominio se calificó como “Bajo”, “Moderado” o “Alto” riesgo de sesgo, y el juicio global se asignó en función de la predominancia de las evaluaciones individuales.

El juicio global (overall) de cada estudio se basó en la integración de los resultados de los seis dominios. Se consideraron estudios de bajo riesgo cuando la mayoría de los dominios (al menos cuatro de seis) fueron evaluados como bajos, mientras que los que se observaron evaluaciones moderadas en dominios críticos (control de confusores o la deserción), se clasificaron como riesgo moderado. No se identificó estudios con riesgo alto global.

En conclusión, el análisis de sesgo revela que, de manera general, los estudios incluidos en la presente revisión sistemática poseen una calidad metodológica aceptable, lo cual se ve reflejado en el Figura 3 (resumen ponderado) respaldando la interpretación de las conclusiones sobre la utilidad de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 como marcadores pronósticos en el cáncer de próstata en adultos y adultos mayores.

Figura 2

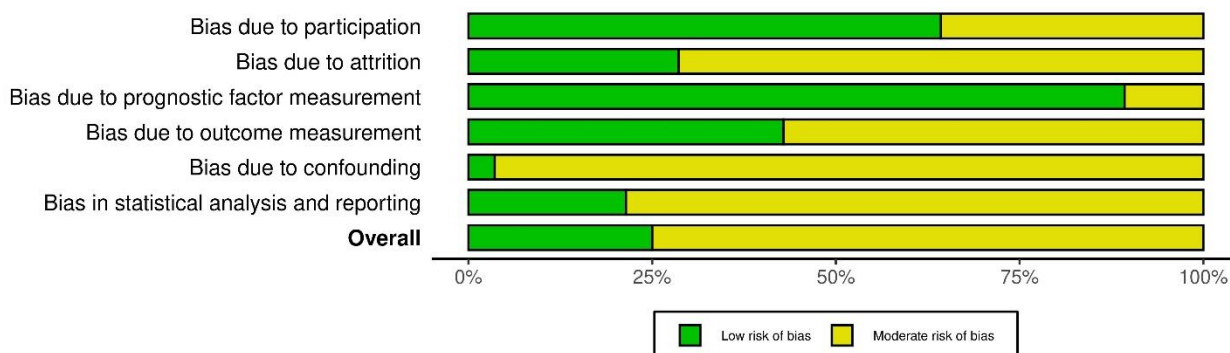
Gráfico semáforo del riesgo de sesgo (QUIPS) de los estudios incluidos

	Risk of bias domains						
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Overall
BRCA2, ATM, and CDK12 Defects Differentially Shape Prostate Tumor Driver Genomics and Clinical Aggression	+	+	+	+	+	+	+
Characteristics of BRCA2 Mutated Prostate Cancer	+	+	+	+	+	+	+
Characterization of the Cancer Spectrum in Men With Germline BRCA1/2 Pathogenic Variants (CIMBA)	+	+	+	+	+	+	+
Genomic Landscape in Prostate Cancer in a Latin American Population	+	+	+	+	+	+	+
Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories	+	+	+	+	+	+	+
Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer	+	+	+	+	+	+	+
An Emerging Landscape for Canonical and Actionable Molecular Alterations in Primary and Metastatic Prostate Cancer	+	+	+	+	+	+	+
Analysis of BRCA Germline Mutations in Chinese Prostate Cancer Patients	+	+	+	+	+	+	+
BRCA mutation in Vietnamese prostate cancer patients: mixed cross-sectional study and case series	+	+	+	+	+	+	+
BRCA mutation rate and characteristics of prostate tumor in breast and ovarian cancer families (Italian pedigrees)	+	+	+	+	+	+	+
Imaging-based prostate cancer screening among BRCA mutation carriers – first round screening	+	+	+	+	+	+	+
Impact of Pathogenic Germline DNA Damage Repair alterations on Response to Neoadjuvant ADT in High-risk Localized PCa	+	+	+	+	+	+	+
Investigation of Clinically Significant Molecular Aberrations in Prostate Cancer: Implications for Treatment and Prognosis	+	+	+	+	+	+	+
Mutations in ATM, NBN and BRCA2 predispose to aggressive prostate cancer in Poland	+	+	+	+	+	+	+
Next-generation sequencing of BRCA1/2 in Moroccan prostate cancer patients with positive family history	+	+	+	+	+	+	+
Prevalence and clinical impact of tumor BRCA1/2 mutations in localized or metastatic hormone-sensitive PCa	+	+	+	+	+	+	+
Prognostic significance of pathogenic variants in BRCA1, BRCA2, ATM and PALB2 in men on hormonal therapy for advanced PCa	+	+	+	+	+	+	+
Germline Mutations in Patients With Early-Onset Prostate Cancer	+	+	+	+	+	+	+
Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12366 Controls	+	+	+	+	+	+	+
Homologous recombination repair gene mutations in Chinese localized and locally advanced PCa patients	+	+	+	+	+	+	+
Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation	+	+	+	+	+	+	+
Rare germline genetic variants and risk of aggressive prostate cancer	+	+	+	+	+	+	+
Rare Germline Pathogenic Variants Identified by Multigene Panel Testing and the Risk of Aggressive PCa	+	+	+	+	+	+	+
Whole exome germline sequencing in early-onset prostate cancer patients: Genomic findings and clinical outcomes	+	+	+	+	+	+	+
Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis	+	+	+	+	+	+	+
Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype	+	+	+	+	+	+	+
Prostate Cancer Progression and Survival in BRCA2 Mutation Carriers	+	+	+	+	+	+	+
Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study	+	+	+	+	+	+	+

Domains: D1: Bias due to participation, D2: Bias due to attrition, D3: Bias due to prognostic factor, D4: Bias due to outcome measurement, D5: Bias due to confounding, D6: Bias in statistical analysis and judgement

Figura 3

Gráfico de resumen ponderado en seis dominios de riesgo de sesgo



DISCUSIÓN

La evidencia sintetizada confirma que BRCA2 es el marcador pronóstico más consistente de peor desenlace en cáncer de próstata (CaP) frente a BRCA1. A través de cohortes históricas y contemporáneas se observa mayor agresividad clínica y patológica, con progresión más rápida, mayor mortalidad y supervivencias globales más cortas en portadores de BRCA2 (y en menor medida BRCA1), lo que respalda su valor para estratificación de riesgo y decisiones terapéuticas individualizadas [10–14,15–17].

En términos de agresividad tumoral, múltiples series reportan mayor proporción de Gleason ≥ 8 , volumen tumoral alto y fenotipos clínicos más severos en portadores de BRCA2, coherente con la biología de defecto en recombinación homóloga (HRR). Este patrón se reproduce desde series fundacionales hasta análisis más recientes que comparan perfiles genómicos y clínicos, reforzando un rol pronóstico adverso sostenido de BRCA2 en distintos contextos de atención [10–12,16,17,25,27].

Respecto a sobrevida y progresión, los portadores de BRCA2 muestran mediana de supervivencia global menor y progresión acelerada; estas diferencias persisten aun ajustando por variables clínicas y se observan también en el tiempo a castración-resistencia bajo terapia hormonal avanzada [10–14,17].

La propensión a metástasis y a presentación avanzada también es mayor en portadores de alteraciones HRR. Estudios de familias italianas con historia de cáncer de mama/ovario, series con pacientes latinoamericanos metastásicos y análisis asiáticos de CaP localizado/locorregional muestran mayor carga de enfermedad y diseminación en subgrupos con BRCA (principalmente BRCA2), alineado con la biología de reparación de ADN comprometida [11,18,21,22,25,31].

Las diferencias entre poblaciones (por origen genético y entorno geográfico) explican variaciones en la frecuencia y el tipo de mutaciones. Cohortes chinas, japonesas, vietnamitas,

marroquíes y polacas muestran prevalencias distintas y, en algunos casos, variantes recurrentes propias; aun así, el riesgo y la agresividad asociada a BRCA2 se mantienen con magnitud clínicamente significativa, con diagnósticos a edades menores y patrones de enfermedad más agresivos [18–24,33,37].

En inicio temprano (early-onset), los estudios de panel multigénico y de secuenciación de exoma completo documentan que variantes raras de alta penetrancia—incluyendo BRCA2—se concentran en los casos agresivos y contribuyen al fenotipo temprano y letal. Estos datos justifican la evaluación genética sistemática en pacientes jóvenes y de alto riesgo para orientar tamizaje familiar y manejo oncológico oportuno [19,20,24,27].

A nivel genómico, trabajos que comparan defectos en BRCA2, ATM y CDK12 muestran perfiles de impulsores y trayectorias evolutivas distintas asociadas con mayor agresividad y resistencia terapéutica. La caracterización de HRR y otros drivers (p. ej., TP53, PTEN) en CaP avanzado respalda el uso de perfilamiento genómico para seleccionar terapias dirigidas e identificar subgrupos con peor pronóstico que requieren intensificación terapéutica [15,25–27,28,29,36].

En el entorno clínico real latinoamericano, con alta proporción de casos metastásicos de novo, se han documentado tasas de alteraciones HRR (incluyendo BRCA1/2) y tendencias a resultados menos favorables en mCRPC con BRCA, reforzando la necesidad de integrar pruebas somáticas y germinales en algoritmos regionales de atención y acceso a terapias dirigidas [25].

En cuanto a respuesta terapéutica, los portadores de alteraciones HRR (BRCA1/2, ATM, PALB2) muestran tiempos más cortos a castración-resistencia y menor duración de respuesta a inhibidores del eje androgénico; esto subraya la conveniencia de estrategias de intensificación (combinaciones tempranas y PARP en contextos seleccionados) y de considerar el estado BRCA al planificar la secuencia de tratamientos [17,31].

Por último, más allá del pronóstico y tratamiento, la detección y tamizaje en portadores asintomáticos BRCA1/2 con esquemas combinados (PSA + mpMRI) ha mostrado rendimientos diagnósticos útiles con proporción relevante de tumores de riesgo intermedio/alto, lo que apoya la inclusión de estas estrategias en programas de vigilancia dirigidos a familias con predisposición genética [26].

La heterogeneidad de diseños, la falta de indicadores de calidad de vida y la variabilidad en el reporte de mortalidad específica limitan metanálisis formales; sin embargo, la consistencia direccional de los hallazgos en múltiples contextos y poblaciones sostiene que BRCA2 opera como marcador pronóstico clave en CaP y debe integrarse en algoritmos de estratificación y toma de decisiones clínicas [10–37].

CONCLUSIONES

La evidencia integrada muestra que BRCA2 se asocia de manera consistente con peor pronóstico en cáncer de próstata: mayor agresividad histológica (Gleason elevado), mayor compromiso ganglionar y frecuencia de metástasis, y supervivencias más cortas frente a no portadores; en contraste, el efecto de BRCA1 es menos uniforme y depende del diseño y la población estudiada. Estos hallazgos respaldan incorporar el estatus BRCA1/2 —germinal y, cuando corresponda, somático— a los algoritmos de estratificación de riesgo y a la toma de decisiones terapéuticas, favoreciendo un seguimiento más estrecho en portadores de BRCA2 y la evaluación individualizada de estrategias de intensificación o elegibilidad para terapias dirigidas y ensayos clínicos.

Persisten brechas que limitan comparaciones cuantitativas y metanálisis formales —heterogeneidad de diseños, mezcla de mutaciones germinales y somáticas, y escasez de datos sobre calidad de vida y mortalidad específica—, por lo que se priorizan estudios prospectivos multicéntricos que separen gBRCA de tBRCA, estandaricen desenlaces (OS, MFS/PFS, tiempo a resistencia a castración) e integren indicadores centrados en el paciente. La variabilidad por ancestría y región, incluida Latinoamérica, refuerza la necesidad de ampliar el acceso a pruebas genéticas y considerar tamizaje dirigido (p. ej., PSA + mpMRI en portadores), con el fin de optimizar la detección y la atención personalizada.

REFERENCIAS

1. OMS. Cáncer [Internet]. [citado el 01 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. American Cancer Society. Facts & Figures 2024[Internet]. [01 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8997.00.pdf>
3. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev.* el 1 de septiembre de 2018;32(17–18):1105–40.
4. American Cancer Society. Pruebas para diagnosticar y determinar la etapa del cáncer de próstata [Internet]. [01 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-prostata/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
5. Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl.* mayo de 2012;14(3):409–14.
6. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* el 10 de mayo de 2013;31(14):1748–57.
7. Instituto Nacional del Cáncer. Mutaciones en el gen BRCA: el riesgo de cáncer y las pruebas genéticas [Internet]. 2021 [01 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa-brca>
8. Edwards SM, Evans DGR, Hope Q, Norman AR, Barbachano Y, Bullock S, et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br J Cancer.* el 7 de septiembre de 2010;103(6):918–24.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* el 1 de septiembre de 2021;74(9):790–9.
10. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a. *Br J Cancer.* 2008; doi:10.1038/sj.bjc.6604132.
11. Cancer of the prostate ranks second highest among cancers in. *J Natl Cancer Inst.* 2007; doi:10.1093/jnci/djm005.
12. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2. *Br J Cancer.* 2008; doi:10.1038/sj.bjc.6604453.

13. Platinum Priority – Prostate Cancer – Editor’s Choice. *Eur Urol.* 2019; doi:10.1016/j.eururo.2019.08.025.
14. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated. *Br J Cancer.* 2010; doi:10.1038/sj.bjc.6605822.
15. CLINICAL CANCER RESEARCH | PRECISION MEDICINE AND IMAGING. *Clin Cancer Res.* 2025; doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-3708.
16. Presentation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23,. *Int J Mol Sci.* 2022; doi:10.3390/ijms232113426.
17. Prognostic significance of pathogenic variants in BRCA1, BRCA2,. *Br J Cancer.* 2022; doi:10.1038/s41416-022-01915-2.
18. Wei Chen 1, Wei Xia 2, Song Xue 3, Hang Huang 1, Qi Lin 1, Yi Liu 4, Tongtong Liu 5,. *Front Oncol.* 2022; doi:10.3389/fonc.2022.746102.
19. Tang Tang 1†, Xintao Tan 1†, Ze Wang 1, Shuo Wang 1, Yapeng Wang 1, Jing Xu 1,. *Front Oncol.* 2022; doi:10.3389/fonc.2022.826778.
20. Whole exome germline sequencing in early-onset prostate. *The Prostate.* 2023; doi:10.1002/pros.24622.
21. Mutations in ATM, NBN and BRCA2 predispose to aggressive. *Int J Cancer.* 2020; doi:10.1002/ijc.33272.
22. Fatiha SalmiID1*, Fatima Maachi2, Amal Tazzite1, Rachid Aboutaib3, Jamal Fekkak4,. *PLoS One.* 2021; doi:10.1371/journal.pone.0254101.
23. Phuong Cam Pham, Thai Van Pham*, Long Doan Dinh, Loi Thuan Nguyen, Nam Viet Le, Mai Bich Bui,. *The Prostate.* 2024; doi:10.1515/oncologie-2023-0556.
24. Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With. *J Natl Cancer Inst.* 2019; doi:10.1093/jnci/djz124.
25. Original Reports | Genetic Testing for Cancer. *JCO Glob Oncol.* 2024; doi:10.1200/GO.24.00072.
26. Imaging-based prostate cancer screening among BRCA mutation. *Ann Oncol.* 2020; doi:10.1016/j.annonc.2020.06.025.
27. Received 26 Jul 2016 | Accepted 20 Oct 2016 | Published 9 Jan 2017. *Nat Commun.* 2017; doi:10.1038/ncomms13671.
28. MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS | CANCER BIOLOGY AND TRANSLATIONAL STUDIES. *Cancers (Basel).* 2025; doi:10.1158/1535-7163.MCT-19-0531.
29. Investigation of Clinically Significant Molecular Aberrations in. *Int J Mol Sci.* 2023; doi:10.3390/ijms241411834.

30. Prevalence and clinical impact of tumor BRCA1 and BRCA2 mutations. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021; doi:10.1038/s41391-021-00397-2.
31. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for. Eur Urol. 2018; doi:10.1016/j.eururo.2016.11.033.
32. Rare Germline Pathogenic Variants Identified by Multigene. Cancers (Basel). 2021; doi:10.3390/cancers13071495.
33. Rare germline genetic variants and risk of aggressive. Int J Cancer. 2020; doi:10.1002/ijc.33024.
34. Characterization of the Cancer Spectrum in Men. Cancers (Basel). 2020; doi:10.1001/jamaoncol.2020.2134.
35. Cancer Biol Med 2021. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0481. The Prostate. 2021; doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0481.
36. Pathology - Research and Practice 224 (2021) 153507. Pathol Res Pract. 2021; doi:10.1016/j.prp.2021.153507.
37. Ancestry-Specific DNA Damage Repair Gene Mutations and. The Prostate. 2025; doi:10.3390/cancers17040682.