

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Una mirada general a los biomarcadores para la tamización y el diagnóstico temprano del cáncer de próstata



Luisa María Esquivel Parra^a, Ana María Caicedo Bolaños^a,
Juan Manuel Guaitarilla Soto^a y Herney Andrés García Perdomo^{b,*}

^a Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Cali, Colombia

^b Profesor Asistente, Universidad del Valle–Universidad Libre, Director Grupo Asociado Cochrane y Grupo de Investigación UROGIV, Cali, Colombia

Recibido el 8 de junio de 2016; aceptado el 31 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Biomarcadores;
Cáncer de próstata;
Revisión

Resumen El antígeno prostático específico y el tacto rectal son herramientas diagnósticas que en la actualidad se quedan cortas al momento de diferenciar entre procesos malignos como el cáncer prostático y procesos benignos como la hiperplasia prostática.

Nuevos biomarcadores con altas sensibilidades en el diagnóstico de procesos malignos prostáticos han entrado a desempeñar un papel significativo en la determinación temprana de cáncer de próstata (CP).

El gen de cáncer de próstata 3 está implicado en la supervivencia de la célula cancerígena; puede identificarse en orina y permite diferenciar entre cáncer y prostatitis crónica/hiperplasia prostática. Por otro lado, la b2-microglobulina es una proteína que forma complejos con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I de la célula cancerígena prostática, y gracias a esta interacción hace parte de procesos moleculares que terminan generando metástasis ósea; sus niveles séricos pueden ser determinados por medio de exámenes de laboratorio, y de esta forma se puede hacer una diferenciación entre procesos benignos y cáncer. Las calicreínas (test 4K score), las mucinas (MUC1), la proteína LRPPRC, el ADN circulante del tumor, la alfa metilacil coenzima a racemasa y las células madre prostáticas son moléculas prometedoras, tanto en el diagnóstico temprano del CP como en el pronóstico y respuesta al tratamiento.

La importancia del hallazgo de nuevos biomarcadores con especificidades y sensibilidades altas para el diagnóstico precoz del CP no solo podrá reducir la mortalidad por esta enfermedad, sino también propiciará nuevos campos de investigación en busca de dianas terapéuticas más efectivas en el tratamiento del mismo.

© 2016 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Herney.garcia@correounivalle.edu.co (H.A. García Perdomo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.uroco.2016.10.010>

0120-789X/© 2016 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Biomarkers;
Prostate neoplasm;
Review

A general overview of biomarkers for the screening and early diagnosis of prostate cancer

Abstract Prostate specific antigen and digital rectal examination are diagnostic tools that currently fall short when differentiating between malignant processes, such as prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. New biomarkers with high sensitivity in the diagnosis of prostate malignancies have come to play a significant role in the early identification of prostate cancer (PC). Prostate cancer gene 3 is involved in cancer cell survival. It can be identified in urine and used to differentiate between cancer and chronic prostatitis/. Furthermore, b2-microglobulin is a protein that complexes with major histocompatibility complex type 1 prostate cancer cell, and through this interaction is part of the molecular processes that end up generating bone metastases. Serum levels can be determined by laboratory tests and as such can be used to differentiate between benign processes and cancer. Kallikreins (4K score test), mucins, the leucine rich pentatricopeptide repeat containing protein, circulating tumour DNA, the alpha methyl acyl coenzyme A racemase, and Stem Cells are promising molecules, both for the early diagnosis of PC, as well as for the prognosis and response to treatment. The importance of the discovery of new biomarkers with high sensitivity and specificity for early diagnosis of PC not only can reduce mortality from this disease, but will also foster new fields of research for more effective treatment in the same therapeutic targets.

© 2016 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En la actualidad, el antígeno prostático específico en conjunto con el tacto rectal constituyen los métodos de tamización principalmente usados en la clínica para detectar el cáncer de próstata, sin embargo, estos tienen bajo rendimiento diagnóstico, tanto individualmente como en conjunto.

La importancia de encontrar nuevos biomarcadores, que sean más sensibles y específicos para tamización y diagnóstico temprano del cáncer de próstata, se ha visto especialmente reforzada por la falencia del PSA. El hecho que este último se eleve en una condición benigna como la hiperplasia prostática y también en condiciones de malignidad¹, ha generado que se soliciten biopsias costosas e innecesarias a pacientes que no lo requerían desde un comienzo¹. Como consecuencia de esto, se han explorado otras técnicas y moléculas para hacer un diagnóstico más específico, tales como el PCA3, la microglobulina y las mucinas, entre otros.

El objetivo del presente trabajo fue describir algunos de los nuevos biomarcadores involucrados en la tamización y el diagnóstico temprano del cáncer de próstata.

Epidemiología

El cáncer de próstata (CP) es el segundo tipo de cáncer más común en la población masculina del mundo². Se estima que uno de cada 7 hombres será diagnosticado a lo largo de su vida con CP, y uno de cada 38 hombres morirá como consecuencia de este. De igual manera, en Estados Unidos 6 de cada 10 hombres diagnosticados con cáncer de próstata son mayores de 65 años³. Es el tipo de cáncer que con mayor frecuencia se diagnostica como consecuencia de la

introducción en 1980 del test de antígeno prostático específico (PSA) como herramienta diagnóstica³. Se estima que para el año 2030 haya 1,7 millones de casos nuevos de CP en el mundo, con una mortalidad esperada de 499.000 casos (29,3%)⁴.

Durante la última década se ha observado una notable disminución en la mortalidad por CP en países desarrollados. El estudio GLOBOCAN 2012 notifica que la incidencia del CP es variable en el contexto mundial: las tasas son más altas en países como Australia/Nueva Zelanda, América del Norte (ASR —por sus siglas en inglés— 111,6 y 97,2 por 100.000 respectivamente) y en Europa Occidental y del Norte, debido a que la tamización con PSA y posterior biopsia se realizan de forma rutinaria⁵. En países de América del Norte (Estados Unidos y Canadá) la mortalidad por CP ha disminuido a 4,3% y 3,1% respectivamente, y en países como Dinamarca, Noruega y Suecia (Europa del Norte) las tasas de mortalidad han venido en descenso desde el año 2000 hasta 3,1% por año⁶; sin embargo, en países en vías de desarrollo la mortalidad por este se ha visto en aumento (aunque hay tendencias hacia el incremento en el diagnóstico, la mortalidad ha aumentado en países como Colombia —3,4% por año—, Costa Rica —3,4% por año—, Chile —2,8% por año— y Cuba —5,5% por año—)^{4,6}. Con respecto al contexto mundial, Colombia cuenta con una de las incidencias de CP más bajas de Latinoamérica, y una proporción de 28% entre incidencia y mortalidad por el mismo, muy cercano al promedio mundial de 28,6% e inferior a países como Ecuador (40,41%), Perú (37,74%) y Cuba (46,65%)⁶.

Finalmente, en Colombia la tasa de mortalidad por CP ha disminuido en los últimos 4 años⁴ y el mayor número de casos reportados se origina en ciudades como Bogotá, Valle y Antioquia (las regiones más pobladas y con mayor cantidad de urólogos)⁴.

Biomarcadores en el diagnóstico del cáncer de próstata

¿Qué teníamos?

Antígeno prostático específico

Los antecedentes de uso del PSA (*prostatic specific antigen*) datan de la década de 1980, cuando era utilizado en el seguimiento de pacientes diagnosticados con CP⁷, posteriormente, para el año 1994 la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos aprobó el uso del PSA junto con el tacto rectal como métodos de tamización para CP⁸.

El PSA, también llamado calicreína III, es una glucoproteína de 34KDA producida casi exclusivamente por las células epiteliales de la glándula prostática, la cual circula unida a alfa-1-antitripsina y la alfa-2-macroglobulina, y su deber es la de dividir la semenogelina I y II en polipéptidos de menor tamaño, evitando así formación del coágulo seminal⁸⁻¹². En condiciones normales una pequeña cantidad, menos de 4 ng/ml, es liberada al torrente sanguíneo, pero en un proceso neoplásico estos niveles se elevan⁸. Por tal motivo se considera realizar biopsia de próstata a aquellos hombres con un nivel de PSA sérico mayor a 4 ng/ml⁸. Sin embargo, el PSA también se ha encontrado elevado en otras enfermedades como cáncer de mama, carcinoma de células renales, cáncer de ovario y neoplasia suprarrenal¹³. De igual forma, en hiperplasia prostática benigna (HPB), prostatitis, cistitis, traumatismo perineal y cirugía del tracto urinario reciente podría encontrarse elevada^{8,14}.

El PSA puede transitar en el suero libremente (fPSA) o acompañado de inhibidores de proteasa (cPSA) con el fin de evitar proteólisis. Al sumar el fPSA y PSA acompañado de inhibidores de la proteasa se obtiene como resultado el PSA sérico total (tPSA), gran parte de este, alrededor del 70-90% puede estar ligado a alfa-1-antitripsina, en menor proporción a la alfa-2-macroglobulina, alfa-1 antitripsina o a un inhibidor de la proteína C¹². Consecuentemente, cerca de un 10-30% del PSA total (tPSA) circula libremente (fPSA), esta forma libre del PSA se caracteriza por asumir 3 formas moleculares específicas¹⁵. Una de ellas se encuentra predominantemente en la zona de transición de la próstata en pacientes con HPB y se denomina BPSA¹⁶, la segunda representación se llama PSA intacto (iPSA) y por último se tiene el proPSA, hallado en su mayoría en la zona periférica de la glándula prostática, el cual se asocia a CP¹⁷.

Según la *American Cancer Society*, la sensibilidad del PSA para valores de referencia de 4 ng/ml y 3 ng/ml para el diagnóstico de cáncer es del 21% y 32% respectivamente. Una especificidad de 91% para valores de corte de 4 ng/ml y de 85% para valores de 3 ng/ml de PSA¹⁸.

En EE. UU. se llevó a cabo el estudio (PLCO) para evaluar la incidencia de cáncer de ovario, colorrectal, pulmonar y de próstata. En el caso de CP se evaluaron hombres entre los 55-74 años, a quienes se le realizó tamización anual con PSA durante 13 años, y como resultado se obtuvo que realizar tamización con PSA no lleva a disminución de la incidencia de CP (RR: 1,09, IC 95%: 0,87-1,36)¹⁹. Otro gran estudio fue el *The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), donde se realizó tamización con PSA durante 11 años a hombres de ciertos países europeos, evaluando la mortalidad por CP; los resultados indicaron una

reducción relativa en las tasas de mortalidad de un 21% (RR: 0,79, IC 95%: 0,68 a 0,91)²⁰.

Un metaanálisis de Cochrane realizado en 2011 resumió los resultados de 5 experimentos poblacionales, con un total de 341.351 participantes, y mostró que realizar tamización con PSA es efectivo para la detección de cáncer de próstata (RR: 1,35; IC 95%: 1,06-1,72), sin embargo esta prueba no disminuyó la mortalidad (RR: 0,95; IC 95%: 0,85-1,07)²¹. Otro metaanálisis del año 2010 obtuvo resultados similares; tenía como objetivo mostrar evidencia de los beneficios de la tamización con el PSA, para lo cual se tomaron resultados de 6 experimentos con un total de 387.286 participantes. Los resultados mostraron que la tamización con PSA se relaciona con una probabilidad aumentada de diagnosticar cáncer de próstata (RR: 1,46, IC 95%: 1,21-1,77), pero al igual que en el estudio anterior no se observa disminución en la mortalidad por CP (RR: 0,88, IC 95%: 0,71-1,09)²², de manera tal que en la actualidad no se recomienda realizar tamización poblacional de CP.

Lo anterior nos sugiere la importancia de determinar otros biomarcadores más específicos, que lleven a una disminución de biopsias innecesarias, al igual que a una detección precoz del CP, y así mejorar la supervivencia de los pacientes.

¿Qué hay más reciente?

Gen de cáncer de próstata 3

El *Long non-coding RNA prostate cancer associated 3 gene test* (PCA3) se ha visto implicado en un número importante de investigaciones que reflejan el fundamento para el estudio del CP²³. Este se encuentra implicado en la supervivencia de la célula cancerígena; este efecto lo logra en parte modulando la señalización al receptor de andrógenos y ejerce su función principal en el núcleo y en la fracción microsómica de la célula²⁴.

Tomar este test requiere que el proceso se divida en 2 grandes partes; primero debe realizarse un masaje prostático y luego se obtiene la muestra de orina, esto facilitará la aparición del biomarcador en la orina²⁴.

Los estudios han mostrado resultados promisorios, pero controvertidos a la vez por distintas causas. Son promisorios porque se ha encontrado que la medición de este biomarcador puede diferenciar entre cáncer y prostatitis crónica/HPB¹. En parte el motivo para que esto sea posible se relaciona con la alta expresión de la molécula en tejido cancerígeno de 60 a 100 veces más que en tejido inflamado, pero sin neoplasia, y cabe resaltar también que esto se observó en el 95% de los pacientes²³. Christos et al.¹ mencionan que este biomarcador es útil para diferenciar entre HBP del cáncer localizado, sin embargo, sugieren que el uso de la molécula para tamización no debe ser única, sino más bien debería ser un panel de nuevos biomarcadores que provean mayor precisión diagnóstica²³. Se menciona además el uso de la beta 2 microglobulina (B2M) y mucina intestinal (MUC3) asociados al PCA3¹. Se conoció en este estudio que los valores tenidos en cuenta para decir si es relevante el aumento de PCA3 son: 195 DU (con este valor de referencia se mejora la precisión diagnóstica hasta en un 77%)¹.

Si bien las ventajas del uso de PCA3 para el diagnóstico de CP han sido dilucidadas y se ha apoyado la idea de

usarlo en programas terapéuticos como un apoyo²³, hay una contraparte que discute la validez clínica de los hallazgos encontrados en los diferentes estudios. Esta controversia se basa en el hecho de que existan pocos estudios que provean un mayor conocimiento del biomarcador, y a los que existen actualmente se les critica que hayan usado muestras poblacionales pequeñas que hacen menos fidedigno el resultado final. Se necesitan más estudios que incluyan una proporción mayor de pacientes y a los cuales se les haga un seguimiento en el tiempo más prolongado²³. Producto de lo mencionado anteriormente se ha encontrado que hay un fallo para demostrar que las asociaciones entre PCA3 y cáncer de próstata tienen alguna relevancia en el pronóstico del paciente²⁴. De acuerdo a este estudio, usando de esta manera los biomarcadores, se incrementa el valor predictivo de la prueba y es posible diferenciar entre condiciones inflamatorias benignas de aquellas que requieren un seguimiento especial, como lo sería la neoplasia²⁴.

β2-microglobulina

La β2-microglobulina (B2M) es un polipéptido de bajo peso molecular (11.815 D), sintetizado por células nucleadas y que forma complejos con el complejo mayor de histocompatibilidad I²⁵ (por lo cual se asume que desempeña un rol en la respuesta inmune). Fue identificado inicialmente en la orina de pacientes con enfermedad tubular renal²⁶ y posteriormente en pacientes con cáncer de mama²⁷ y cáncer gástrico²⁸.

Se ha reportado que la B2M estimula el crecimiento e incrementa la expresión de genes que codifican para la osteocalcina y la sialoproteína ósea en las células cancerígenas del CP mediante la activación de la cascada enzimática de la proteína quinasa A dependiente de AMP cíclico. De este modo, cuando hay una sobreexpresión de B2M en células cancerígenas prostáticas, se genera un aumento en la codificación de genes que en última instancia serán los responsables de generar metástasis, tales como la osteocalcina, sialoproteína ósea, ciclina A, ciclina D1 y factor de crecimiento endotelial vascular. Estas vías génicas sugieren que la señalización mediada por B2M podría ser un target terapéutico para el tratamiento de CP con metástasis ósea (fig. 1)²⁹⁻³¹. Igualmente, otra vía molecular en la que se ha visto involucrada la B2M es en la interacción con la homeostasis del hierro. Cuando la B2M interactúa con la proteína hemocromatosis (HFE) (que actúa como su receptor), se produce una modulación en la homeostasis del hierro y una posterior transdiferenciación epitelio-mesenquimal (EMT), que termina promoviendo el crecimiento, la invasión y la metástasis hacia huesos y tejidos blandos (fig. 2)³².

En estudios realizados por Zhang et al. se demostró que el marcador B2M sérico podría ser usado como un marcador diagnóstico de CP y útil en la diferenciación entre procesos malignos e HPB al encontrar que los niveles en suero de B2M se notaban significativamente elevados en pacientes con CA de próstata, a diferencia de los niveles del mismo marcador en pacientes con HPB o de los pacientes del grupo control. Sin embargo, no se encontró una diferencia marcada entre los niveles del B2M entre los pacientes con HPB y los del grupo control.

Así mismo, pacientes con niveles de PSA mayores (≥ 20 mg/ml) tienen niveles de B2M mayores y viceversa³³.

Por lo tanto, los niveles de B2M se asocian con mayor agresividad clínica³³.

La B2M puede, por lo tanto, ser un biomarcador eficiente para el diagnóstico clínico, seguimiento y pronóstico del CP y a su vez un blanco terapéutico posiblemente eficaz para revertir la EMT y, de esta manera, evitar la progresión metastásica³⁴.

Examen 4K (panel 4-calicleínas séricas)

El 4K score test (por su descripción en inglés), como su nombre indica, combina los valores plasmáticos de 4 calicleínas usadas como marcadores prostáticos: PSA total (tPSA), PSA libre (fPSA), PSA intacto (iPSA) y la calicleína-2 (hK2)³⁵. En su mayoría el PSA en plasma se encuentra unido a inhibidores de proteasas y una pequeña cantidad se encuentra libremente (fPSA), este PSA libre asume 3 formas moleculares: iPSA, pro-PSA y BPSA. Un menor valor de fPSA en proporción con tPSA se relaciona más con CP, mientras que un mayor valor se asocia con enfermedad benigna. La calicleína-2 se ha encontrado aumentada en pacientes con CP de alto grado. Adicionalmente, en el 4K test se toman datos como la edad de la persona, hallazgos al tacto rectal (nódulos) y antecedente de biopsia previa³⁵.

En diferentes estudios: Gothenburg ERSPC³⁶, ProtecT³⁷, Rotterdam ERSPC³⁸, Braun et al.³⁹ y Parekh et al.⁴⁰, entre otros, se ha concluido que el uso del 4K test reduce prácticamente a la mitad la práctica de biopsias en aquellos pacientes con PSA en zona gris (4-10 ng/ml), ya que permite identificar a aquellos individuos susceptibles a desarrollar cáncer clínicamente relevante de aquellos con enfermedad no maligna.

En conclusión, el panel 4K permite individualizar la predicción de CP aun si previamente no se le ha realizado al paciente la prueba de tamización o una biopsia. Este panel disminuye alrededor de 41-71% de biopsias practicadas innecesariamente³⁵. Sin embargo, existen limitaciones en cuanto a la disponibilidad del panel en el escenario clínico cotidiano. Actualmente solo se encuentra disponible en los Estados Unidos y el costo para los pacientes oscila alrededor de 1.185 dólares americanos³⁵.

Mucinas

Las mucinas son proteínas glucosiladas de elevado peso molecular, presentes en la mayoría de tejidos epiteliales, incluidos el tracto urinario y el aparato reproductor⁴¹.

En la actualidad se conocen un total de 21 genes codificantes de mucinas, estos han sido divididos en 2 grupos: MUC1, MUC3 y MUC4 codificantes para mucinas de membrana, siendo estas necesarias en la interacción célula-célula, mientras que los genes MUC2, MUC5AC, MUC5B y MUC6 codifican para mucinas secretoras de moco⁴².

La función de las mucinas en general es la de proteger e hidratar el epitelio. Sin embargo, en procesos neoplásicos se ha visto afectada su función⁴³.

MUC1 ha sido la más estudiada en el desarrollo de diferentes cánceres, entre ellos CP, donde se ha visto implicada en la angiogénesis, proliferación y transducción de señales tumorales, así como también en la invasión y metástasis del tumor⁴³, ya que aminora la respuesta inmune y promueve la propagación tumoral a otros tejidos, al perderse las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular⁴¹.

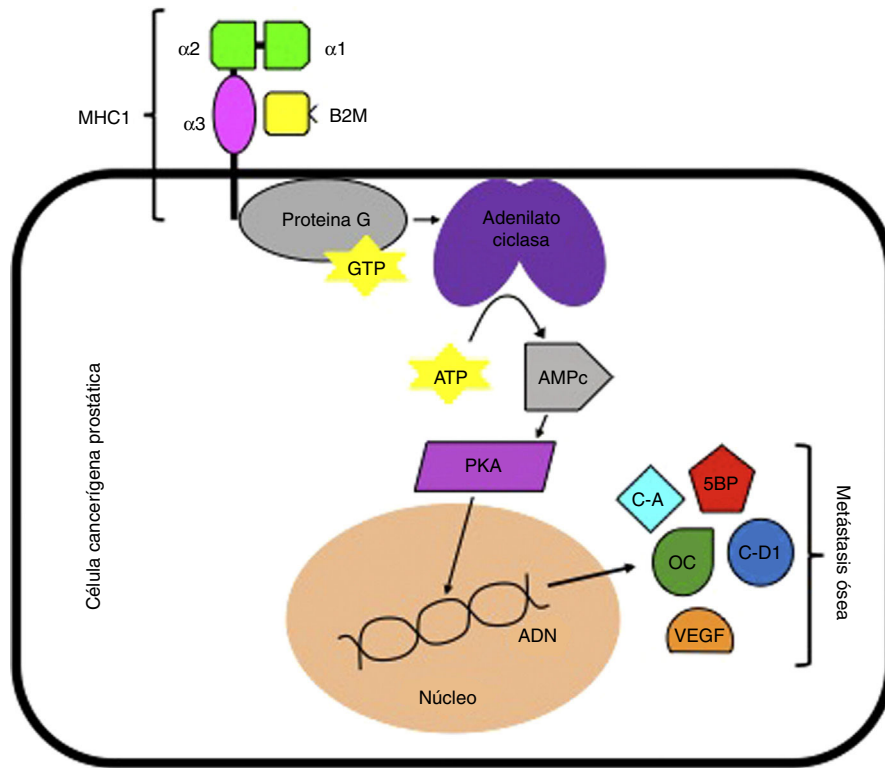


Figura 1 Señalización mediada por B2M. ADN: ácido desoxirribonucleico; AMPc: adenosín monofosfato c; ATP: adenosín trifosfato; B2M: beta 2 microglobulina; C-A: ciclina A; C-D1: ciclina D1; GTP: guanósín trifosfato; MHC I: complejo mayor de histocompatibilidad 1; OC: osteocalcina; PKA: proteína quinasa A; SBP: sialoproteína ósea; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

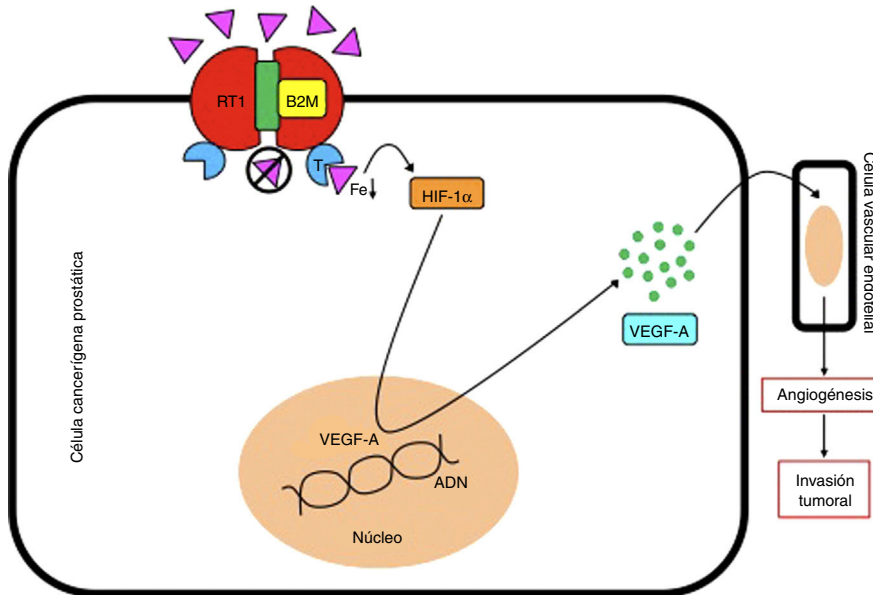


Figura 2 La beta 2 microglobulina (B2M) regula directamente los niveles de hierro (Fe) celular al formar complejos con la proteína hemocromatosis (HFE), que bloquean el receptor de transferrina 1 (RT1) y previenen la entrada de hierro a la célula, y como consecuencia una disminución de su concentración intracelular. Este fenómeno promueve la expresión del factor inductor de hipoxia 1α (HIF-1α), que actuará sobre el núcleo celular para generar la síntesis del factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGF-A), que inducirá el proceso de angiogénesis en las células vasculares endoteliales, y como consecuencia un crecimiento, invasión y metástasis tumoral.

ADN: ácido desoxirribonucleico; T: transferrina.

En tejido prostático maligno, mediante microarreglos tisulares, se ha reportado una sobreproducción de MUC1, junto con una distribución aberrante y alteraciones en la glucosilación de esta mucina^{41,43}. Adicionalmente, en estudios realizados por Cozzi et al., se demostró la sobreexpresión de MUC1 en el 58% de las muestras de tejido prostático neoplásico y en el 90% de los nodos linfáticos metastásicos, mientras que en tejido libre de cáncer no se evidenció lo anteriormente mencionado⁴².

Otros biomarcadores

Recientemente ha habido un interés sobre proteínas involucradas con la autofagia mitocondrial, pues estas pueden estar asociadas a carcinogénesis⁴⁴. Dichas proteínas pueden ser vistas como nuevos biomarcadores diagnósticos y pronósticos en el cáncer de próstata. Sin embargo, no son los únicos biomarcadores nuevos sobre los cuales se ha centrado la atención, pues se ha visto que al realizar un perfilamiento genético del cáncer, y también al observar la presencia de células madre en el tejido neoplásico, se pueden obtener nuevos marcadores de la enfermedad. A continuación se mencionan 4 de ellos:

Leucine-rich pentatricopeptide repeat motif-containing protein

La proteína leucine-rich pentatricopeptide repeat motif-containing (LRPPRC) estabiliza el oncogén BCL-2 y bloquea la autofagia, alterando así los mecanismos reguladores de muerte celular⁴⁴. En la comparación de la inmunohistoquímica de la expresión de LRPPRC que realizan Mancini et al. entre tejido neoplásico y HBP se encuentra que esta proteína efectivamente se expresó más en el tejido con cáncer⁴⁴. Este hallazgo confirma que la LRPPRC puede ser vista como un nuevo biomarcador diagnóstico y la mitocondria como un objetivo terapéutico⁴⁴.

Perfilamiento genético del cáncer de próstata: ADN circulante del tumor

El análisis de fragmentos de ADN circulante del tumor supone la posibilidad de poder encontrar dichos pedazos de ADN libres en fluidos corporales y en el plasma de los pacientes con tumores sólidos⁴⁴. La ventaja de estas secuencias es que contienen la información genética completa del tumor, lo que permitiría analizarlo para determinar el pronóstico y la respuesta al tratamiento⁴⁴. Además de los beneficios mencionados anteriormente, el ctDNA permite realizar análisis no invasivo, pues no sería necesario obtener una biopsia como tal⁴⁴. Finalmente, el ctDNA permite identificar mutaciones *de novo*, lo que en último término impacta el curso del tratamiento.

Células madre

Estudios recientes han demostrado la presencia de células madre en la próstata y su posible rol en la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento⁴⁴. Lo que se ha observado es que a partir de estas células de origen algunas neoplasias, y su presencia podría constituir un factor predictor pronóstico⁴⁴. Algunos biomarcadores asociados a células madre podrían en un futuro ser usados como ayuda en el enfoque a la terapia personalizada del CP⁴⁴.

Alfa metilacil coenzima A racemasa

La alfa metilacil CoA racemasa, o también llamada P504S, es una enzima peroxisomal y mitocondrial necesaria para la producción de ácidos biliares y la beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena ramificada⁴⁵. En cáncer de próstata es usada como marcador molecular, puesto que mediante microarreglos de ADN se ha detectado una expresión elevada de alfa metilacil CoA racemasa en el tejido prostático afectado, comparado con tejido prostático benigno^{46,47}.

Como se puede notar, existen diferentes biomarcadores que en la actualidad se encuentran en investigación para determinar su rendimiento diagnóstico en pacientes con CP. Cabe anotar que los descritos no son todos los biomarcadores en desarrollo en la actualidad, y aún es muy temprano para tomar estas herramientas, pues faltan estudios con mayor tamaño de muestra, validez y confiabilidad, que nos permitan trabajar con certeza sobre nuestra población masculina, sin embargo es claro que el presente y futuro debe estar enfocado en la investigación de éste tipo de biomarcadores en cáncer de próstata, así como en otros tipos de tumores.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kontos CK, Adamopoulos PG, Scorilas A. Cancer prognostic and predictive biomarkers in prostate cancer. 2015;7159:1-10.
2. Ouyang H, Zhou Y, Zhang L, Shen G. Diagnostic value of microRNAs for urologic cancers: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1272.
3. Survival rates for prostate cancer [Internet]. American Cancer Society. [consultado 5 May 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-survival-rates>
4. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*. 2012;61:1079-92.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Int Agency Res Cancer [Internet]. 2013. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
6. Luis J, Matiz P, Julián N, Reyes A, Paula M, Becerra S. Evolución de la mortalidad por cáncer de próstata en Colombia: estudio ecológico. *Urol Colom*. 2014;23:3-10.
7. Hoffman RM. Screening for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:1-7.
8. Saini S. PSA and beyond: Alternative prostate cancer biomarkers. *Cell Oncol [Internet]*. 2016;39:97-106.
9. Potenziani, J. PSA (antígeno prostático específico) Enfoque 2012. *Vitae*. 2012;51:1-21.
10. García HA, Carbonell J. Urología en pocas palabras. Primera Edición. Cali: Editorial Universidad del Valle; 2011, p. 210-221.
11. Ortiz Sanchez JM. La eficiencia del índice de PSA libre en el diagnóstico de cáncer de próstata [Internet]. 2014. [consultado 1 Jun 2016]. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3829/1/Ortiz_sj.pdf
12. Salman J, Schoots I, Carlsson S, Jenster G, Roobol M. Prostate specific antigen as a tumor marker in prostate cancer: Biochemical and clinical aspects. *Adv Cancer Biomarkers*. 2015;9:3-114.

13. Chadha KC, Miller A, Nair BB, Schwartz SA, Trump DL, Underwood W. New serum biomarkers for prostate cancer diagnosis. *Clin cancer Investig J*. 2015;3:72–9.
14. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;1:CD004720.
15. Balk SP. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*. 2003;21:383–91.
16. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Marks LS, et al. BPSA, a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2000;55:41–5.
17. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Marks LS, Song W, et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res*. 2000;60:756–9.
18. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, Amico Vd A, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer. Update 2010. *Cancer J*. 2010;60:70–98.
19. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: Mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:125–32.
20. Schroder F, Hugosson J, Roobol M, Tammela T, Ciatto S. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012;366:981–90.
21. Ilic D, Connor DO, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: An updated Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2011;107:882–91.
22. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B. Screening for prostate cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c4543, 1–9.
23. Wei W, Leng J, Shao H, Wang W. High PCA3 scores in urine correlate with poor-prognosis factors in prostate cancer patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:16606–16612.
24. Jedinak A, Curatolo A, Zurakowski D, Dillon S, Bhasin MK, Libermann TA, et al. Novel non-invasive biomarkers that distinguish between benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:259.
25. Pedersen LO, Hansen AS, Olsen AC, Gerwien J, Nissen MH, Buus S. The interaction between beta 2-microglobulin and purified class-I major histocompatibility (MHC) antigen. *Scand J Immunol*. 1994;39:64–72.
26. Berggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight B2-globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem*. 1968;243:4095–103.
27. Klein T, Levin I, Niska A, Joren R, Gal R, Schater J. Correlation between tumour and serumP2m. *Eur J Immunogenet*. 1996;1:417–23.
28. Auer I, Watzel C, Greulich M. The plasma concentration of b2-microglobulin in the diagnosis of malignancy of the gastrointestinal tract. *Med Klin*. 1979;74:1581–3.
29. Huang W, Wu D, Xie Z, Pohl J, Hsieh C, Weitzmann MN, et al. β 2-microglobulin is a signaling and growth-promoting factor for human prostate cancer bone metastasis. *Cancer Res*. 2006;66:9108–16.
30. Rowley DR, Dang TD, McBride L, Gerdes MJ, Lu B. β -2 microglobulin is mitogenic to pc-3 prostatic carcinoma cells and antagonistic to transforming growth factor β 1 action microglobulin is mitogenic to pc-3 prostatic carcinoma cells and antagonistic to transforming growth factor flu action1. *Cancer Res*. 1995;55:781–6.
31. Yang J, Qian J, Wezeman M, Wang S, Lin P, Wang M, et al. Targeting B2-microglobulin for induction of tumor apoptosis in human hematological malignancies. *Cancer Cell*. 2006;10:295–307.
32. Josson S, Nomura T, Lin JT, Huang WC, Wu D. B2-microglobulin induces epithelial to mesenchymal transition and confers cancer lethality and bone metastasis in human cancer cells. *Cancer Res*. 2011;71:2600–10.
33. Zhang YX, Wang L, Ji PY, Zhao GG, Zhong GP, Wang ZP. Correlation of serum β 2-microglobulin levels with prostate-specific antigen, gleason score, clinical stage, tumor metastasis and therapy efficacy in prostate cancer. *Arch Med Res*. 2013;44:259–65.
34. Huang WC, Zhau H. B2-microglobulin signaling blockade inhibited androgen receptor axis and caused apoptosis in human prostate cancer cells. *Clin Cancer Res*. 2008;14:5341–7.
35. McDonald ML, Parsons JK. 4-Kallikrein test and kallikrein markers in prostate cancer screening. *Urol Clin NA*. 2016;43:39–46.
36. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Puihl C-G, Becker C, Pettersson K, et al. Impact of recent screening on predicting the outcome of prostate cancer biopsy in men with elevated PSA: Data from the European randomized study of prostate cancer screening in Gothenburg, Sweden. *Cancer*. 2010; 116:2612–2620.
37. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT Study. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107:1–6.
38. Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Savage CJ, Pettersson K, Scardino PT, et al. A four-kallikrein panel predicts prostate cancer in men with recent screening: data from the European randomized Study of Prostate Cancer Screening. *Rotterdam*. 2010;16:3232–9.
39. Braun K, Sjoberg DD, Vickers AJ, Lilja H, Bjartell AS, Catto J. A four-kallikrein panel predicts high-grade cancer on biopsy: Independent validation in a community cohort. *Eur Urol*. 2015:1–7.
40. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4K score accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68:464–70.
41. O'Connor JC, Julian J, Lim SD, Carson DD. MUC1 expression in human prostate cancer cell lines and primary tumors. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2005;8:36–44.
42. Cozzi PJ, Wang J, Delprado W, Perkins AC, Allen BJ, Russell J, et al. *Clin Exp Metastasis*. 2006;22:565–73.
43. Li Y, Cozzi PJ. MUC1 is a promising therapeutic target for prostate cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2007;7:259–71.
44. Mancini M, Zazzara M, Zattoni F. Stem cells, biomarkers and genetic profiling: approaching future challenges in urology. *Riv Urol V*. 2016:4–13.
45. Ananthanarayanan V, Deaton RJ, Yang XJ, Pins MR, Gann PH. Alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR) expression in normal prostatic glands and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): Association with diagnosis of prostate cancer. *Prostate*. 2005;63:341–6.
46. Alinezhad S, Väänänen R-M, Ochoa NT, Vertosick EA, Bjartell A, Boström PJ, et al. Global expression of AMACR transcripts predicts risk for prostate cancer—a systematic comparison of AMACR protein and mRNA expression in cancerous and noncancerous prostate. *BMC Urol*. 2016;16:10.
47. Jiang Z, Woda BA, Wu CL, Yang XJ. Discovery and clinical application of a novel prostate cancer marker: Alpha-methylacyl CoA racemase (P504S). *Am J Clin Pathol*. 2004;122:275–89.