

DOI: <https://doi.org/10.56712/latam.v4i6.1526>

Desde el laboratorio hasta la próstata: Explorando los recientes avances en pruebas diagnósticas para el cáncer

From the laboratory to the prostate: Exploring recent advances in cancer diagnostic tests

Roxana Elizabeth Baquerizo Herrera

roxanabaquerizo28@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3985-8237>
Universidad de Guayaquil
Guayaquil – Ecuador

Jessica Stefania Jordán Álvarez

drajessica.jordn@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0004-0820-6449>
Universidad de Guayaquil
Guayaquil – Ecuador

Fiorella Iveth Castillo Cruz

fcastillocczs5@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-6639-4474>
Universidad de Guayaquil
Guayaquil – Ecuador

Marlon Vicente Moreira Morán

marlonmor2@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-4024-386X>
Universidad de Guayaquil
Guayaquil – Ecuador

Jessica Virginia Jambay Castro

jessicajambay@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4678-4472>
Universidad de Guayaquil
Guayaquil – Ecuador

Artículo recibido: 11 de diciembre de 2023. Aceptado para publicación: 27 de diciembre de 2023.
Conflictos de Interés: Ninguno que declarar.

Resumen

La investigación sobre los avances diagnósticos del cáncer de próstata (ADCP) ha experimentado un crecimiento significativo en las últimas décadas. Los investigadores han dedicado esfuerzos para comprender mejor la biología del cáncer de próstata (CAP), identificar factores de riesgo, desarrollar métodos de detección más sensibles y específicos, así como evaluar la eficacia de las opciones de tratamiento disponible. El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión general actualizada de las estrategias diagnósticas de laboratorio más relevantes utilizadas en la evaluación del CAP, destacando que esta revisión se centra específicamente en los ADCP y no abordará en detalle los aspectos terapéuticos del CAP. Resultados: Los biomarcadores representan un avance significativo en el campo de la detección y el tratamiento del CAP, con la introducción de pruebas más sofisticadas que evalúan las variantes del PSA ha mejorado la precisión de los métodos de detección del CAP. Estas pruebas combinadas, como el PHI y el 4KScore, ofrecen una evaluación más completa de los niveles de PSA y ayudan a reducir la posibilidad de falsos positivos y negativos. Es importante

destacar que estudios como los miARN urinarios, MiARN en sedimento urinario la expresión aberrante de las proteínas App1, Sortilin y Syndecan, así como la nanomedicina para el diagnóstico del CAP aún se encuentra en etapas de investigación y desarrollo. Se requieren estudios adicionales para evaluar la eficacia, la seguridad y la viabilidad clínica de estas tecnologías. Sin embargo, los avances actuales ofrecen un gran potencial para mejorar el diagnóstico del CAP.

Palabras clave: cáncer de próstata, diagnóstico, detección temprana, técnicas de laboratorio, biomarcadores

Abstract

Research on advances in the diagnosis of prostate cancer (ADCP) has experienced significant growth in recent decades. Researchers have dedicated efforts to better understand the biology of prostate cancer (CAP), identify risk factors, develop more sensitive and specific detection methods, and evaluate the effectiveness of available treatment options. The aim of this review is to provide an updated overview of the most relevant laboratory diagnostic strategies used in the evaluation of CAP, highlighting that this review specifically focuses on ADCP and will not address the therapeutic aspects of CAP in detail. Results: Biomarkers represent a significant advancement in the field of CAP detection and treatment, with the introduction of more sophisticated tests that assess PSA variants improving the accuracy of CAP detection methods. These combined tests, such as PHI and 4KScore, offer a more comprehensive evaluation of PSA levels and help reduce the possibility of false positives and negatives. It is important to note that studies such as urinary miRNAs, miRNAs in urinary sediment, aberrant expression of App1, Sortilin, and Syndecan proteins, as well as nanomedicine for CAP diagnosis, are still in the research and development stages. Additional studies are needed to evaluate the efficacy, safety, and clinical feasibility of these technologies. However, current advancements offer great potential to improve the diagnosis of CAP.

Keywords: prostate cancer, diagnosis, early detection, laboratory techniques, biomarkers

Todo el contenido de LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades, publicados en este sitio está disponibles bajo Licencia Creative Commons 

Cómo citar: Baquerizo Herrera, R. E., Jordán Álvarez, J. S., Castillo Cruz, F. I., Moreira Morán, M. V., & Jambay Castro, J. V. (2023). Desde el laboratorio hasta la próstata: Explorando los recientes avances en pruebas diagnósticas para el cáncer. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades* 4(6), 1327 – 1340. <https://doi.org/10.56712/latam.v4i6.1526>

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CAP) es una de las enfermedades más comunes entre los hombres, y representa una importante carga de salud a nivel mundial. Conforme la esperanza de vida aumenta y la población envejece, la incidencia de esta patología continúa en ascenso, siendo diagnosticados el 90% de los casos en pacientes con edades superiores a los 65 años, convirtiéndose en un desafío para la salud pública y la comunidad médica en general (Pérez et al., 2020) la causa exacta del problema no está completamente comprendida, aunque se reconoce que está asociada con el estilo de vida, antecedentes familiares, exposiciones ambientales, y factores genéticos. La detección temprana y el diagnóstico preciso son fundamentales para mejorar los resultados del tratamiento y la supervivencia de los pacientes con CAP.

En el ámbito académico y científico, la investigación sobre los avances diagnósticos del cáncer de próstata (ADCP) ha experimentado un crecimiento significativo en las últimas décadas. Los investigadores han dedicado esfuerzos para comprender mejor la biología del CAP, identificar factores de riesgo, desarrollar métodos de detección más sensibles y específicos, así como evaluar la eficacia de las opciones de tratamiento disponibles. Estos avances han permitido una mejor comprensión de la enfermedad y han llevado a mejoras significativas en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados (Hernández et al., 2022).

El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión general actualizada de las estrategias diagnósticas de laboratorio más relevantes utilizadas en la evaluación del CAP. Se pretende informar a los profesionales de la salud, investigadores y académicos sobre los avances recientes, así como destacar las áreas que requieren mayor investigación y desarrollo. Además, se busca concienciar a la sociedad sobre la importancia de la detección temprana y el diagnóstico preciso en la lucha contra esta enfermedad.

En el contexto de esta revisión, se utilizaron palabras claves relacionadas con el tema, se prestará especial atención a los avances más recientes en estas áreas y a su aplicación en el diagnóstico del CAP. La revisión se centra en los ADCP en los últimos 5 años, abarcando desde el año 2019 hasta la actualidad. Se revisarán y analizarán estudios científicos, revisiones sistemáticas, guías clínicas y otras fuentes relevantes que hayan contribuido significativamente al conocimiento actual en este campo.

Es importante destacar que esta revisión se centra específicamente en los ADCP y no abordará en detalle los aspectos terapéuticos del CAP. Se espera ofrecer una visión completa y actualizada de los avances diagnósticos del cáncer de próstata, proporcionando una base sólida para futuras investigaciones y contribuyendo al desarrollo de estrategias de detección y diagnóstico más precisas y efectivas.

METODOLOGÍA

Se realizaron búsquedas en bases de datos científicas relevantes, utilizando los siguientes términos clave: cáncer de próstata, diagnóstico, detección temprana, técnicas de laboratorio, biomarcadores y medicina molecular. Se limitó la búsqueda a estudios publicados en los últimos cinco años y en los idiomas inglés y español. Se incluyeron estudios relevantes sobre ADCP, con alta calidad científica, excluyendo aquellos estudios que no cumplieran con estos criterios. Se evaluó de forma crítica la calidad de los estudios seleccionados, considerando aspectos como el diseño del estudio, la muestra, la metodología y la validez de los resultados, utilizando una síntesis narrativa para presentar los resultados de manera clara.

RESULTADOS

Biomarcadores

En los últimos años, se han descubierto nuevos indicadores biológicos que tienen el potencial de ser utilizados en la detección y tratamiento del CAP. Estos avances se han logrado gracias al desarrollo de la medicina molecular, en particular en áreas como la genómica, proteómica, transcriptómica y lipidómica. Además de los indicadores moleculares que se pueden analizar en muestras de orina, suero y tejido, también se han identificado biomarcadores (BM) en vesículas extracelulares (EV), ADN circulante (ctDNA) células tumorales circulantes (CTC), y ADN libre de células (cfDNA). Estos BM, junto con los ácidos ribonucleicos no codificantes (lncRNA), se están convirtiendo en prometedores indicadores para el CAP.

Estos BM tienen como objetivo mejorar la detección del cáncer, ayudar en la toma de decisiones previas a la biopsia, evaluar el riesgo de cáncer y orientar las estrategias terapéuticas para el manejo del CAP. Además, se utilizan calculadoras de riesgo en combinación con estos BM para identificar el riesgo de CAP de cada individuo, lo que reduce la necesidad de realizar biopsias innecesarias. Por lo tanto, las pautas para el tratamiento del CAP recomiendan el uso de estas pruebas junto con los métodos de detección actuales del CAP.

Estos indicadores biológicos incluyen diferentes variantes del antígeno prostático específico (PSA), como el Índice de Salud de la Próstata (PHI), aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), que combina el PSA total (PSA-T), el PSA libre (PSA-L) y el proPSA, así como el Four-Kallikrein (4KScore), que consta de peptidasa 2 relacionada con calicreína (hK2), PSA, PSA-L y PSA-T.

Antígeno prostático específico

Una de las principales mejoras en las pruebas diagnósticas es la introducción de pruebas de sangre más sofisticadas, como el dosaje del PSA y sus variantes. Estas pruebas permiten medir los niveles de PSA en la sangre, una proteína producida por la próstata, y evaluar cualquier cambio anormal que pueda indicar la presencia de cáncer. Además, se han desarrollado métodos más sensibles y específicos para interpretar los resultados de estas pruebas, reduciendo la posibilidad de falsos positivos y negativos (Narain et al., 2022).

La detección temprana del CAP es un desafío, dado que los síntomas no se manifiestan en las etapas iniciales. Sin embargo, el descubrimiento del PSA en 1979 transformó significativamente el diagnóstico y los planes de tratamiento de CAP. El PSA, una serina proteasa, se expresa en las células epiteliales de las lesiones malignas e hiperplásicas benignas de la próstata. Aunque la introducción de la prueba de PSA ha reducido la mortalidad y la detección tardía de CAP, su uso ha generado preocupaciones sobre el sobrediagnóstico y el tratamiento excesivo de CAP de crecimiento lento o indolente (Sekhoacha et al., 2022). Además, los niveles de PSA pueden aumentar en condiciones benignas y pueden variar con la edad y la raza, lo que puede conducir a resultados falsos positivos y a procedimientos de diagnóstico innecesarios y costosos.

Antígeno prostático específico libre

Las células cancerosas liberan formas inmaduras de PSA, que existen en la sangre formando complejos con varios inhibidores de la proteasa, aunque su cantidad disminuye en pacientes con CAP (Narain et al., 2022). Estudios han demostrado que el uso de un punto de corte del 25% para el PSA-L para hombres con PSA de 4 a 10 ng/mL reduce significativamente el número de biopsias innecesarias y tiene un mejor desempeño que la edad y el PSA-T. La FDA ha aprobado el uso del % PSA-L para la detección y el diagnóstico en esta cohorte de pacientes (Malode et al., 2022).

Índice de salud de la próstata

En 2012, la FDA aprobó el PHI, una prueba que incorpora tres BM individuales basados en PSA en una ecuación matemática (Loeb & Catalona, 2014). Esta prueba se desarrolló para predecir mejor la probabilidad de presencia de CAP y dirigir las biopsias en pacientes mayores de 50 años con un PSA de 4 a 10 ng/mL (Montoro, 2019). Se ha demostrado que el PHI supera tanto al PSA-L como al PSA-T en términos de sensibilidad y especificidad. Además, se han validado varios nomogramas que utilizan PHI junto con la edad, los hallazgos del tacto rectal y el volumen de la próstata, que han demostrado tener un valor predictivo mucho mayor que el PSA solo. Por lo tanto, el PHI ha demostrado ser superior al PSA como herramienta de detección inicial, para la estratificación del riesgo, para decidir la necesidad de una biopsia y para la detección de CAP clínicamente significativo. Además, se ha demostrado que el PHI se correlaciona fuertemente con características patológicas adversas después de las prostatectomías radicales y con la recurrencia bioquímica. La Asociación Europea de Urología (EAU) recomienda firmemente el uso de calculadoras de riesgo como PHI para evitar biopsias innecesarias en pacientes con un tacto rectal normal y PSA de 2 a 10 ng/ml.

Puntuación 4K

La puntuación 4K, un ensayo disponible comercialmente, combina cuatro proteínas de calicreína derivadas de la próstata: PSA-T, PSA-L, PSA intacto y calicreína 2 humana (hK2). Este modelo también tiene en cuenta la edad, los hallazgos del examen digital rectal (DRE) y los resultados de biopsias anteriores, y proporciona información sobre la probabilidad de detectar CAP de alto grado (Duffy, 2020). Varios estudios han demostrado que la puntuación 4K puede ayudar a decidir qué pacientes deben someterse a una biopsia y cuáles pueden continuar con la detección y posponer la biopsia hasta que haya pruebas más sólidas de malignidad (Chan et al., 2022). Aunque la puntuación 4K aún no ha sido aprobada por la FDA para su uso, la EAU recomienda su uso para evitar biopsias innecesarias en pacientes con un DRE y PSA de 2 a 10 ng/ml.

Arn largos no codificantes

Los lncRNA, que son transcripciones de ARN de más de 200 nucleótidos y no codifican proteínas, han demostrado tener una expresión anormal en varios tipos de cáncer, incluyendo el CAP. En el CAP, la mayoría de los lncRNA están sobre expresados en tejidos tumorales y células cancerosas, lo que contribuye a la proliferación, invasión y metástasis de los tumores. Sin embargo, solo un pequeño número de lncRNA están regulados negativamente y pueden funcionar como supresores de tumores, además de sus funciones como reguladores de la transcripción y oncogenes. Estas características únicas hacen que los lncRNA sean prometedores como BM de pronóstico y como blancos terapéuticos para el diagnóstico, detección, pronóstico y progresión del CAP.

Investigaciones recientes han demostrado que lncRNA como PCA3, GAS5 y HOTAIR están asociados con el desarrollo y progresión del CAP. PCA3 es uno de los lncRNA más estudiados y muestra una mayor especificidad y sensibilidad en comparación con la prueba de sangre del PSA. Combinar la prueba de PCA3 con el PSA u otros BM mejora significativamente la sensibilidad, especificidad y precisión en la detección y diagnóstico del CAP. Por ejemplo, utilizar PCA3 junto con el ensayo TMPRSS2-ERG puede reducir la necesidad de realizar biopsias innecesarias y mejorar la precisión del diagnóstico.

Otro posible BM diagnóstico para el CAP es el lncRNA MALAT1, cuya expresión aumentada se ha asociado con niveles elevados de PSA, puntuaciones de Gleason y estadio del tumor, así como con el riesgo de cáncer de próstata recurrente CAPRC. En un estudio realizado por Hu y colaboradores, se investigaron los polimorfismos de un solo nucleótido de MALAT1, y se encontró que los rs619586 y rs1194338 se asociaron significativamente con la susceptibilidad al CAP, así como con un mayor grado

de Gleason y metástasis ganglionar. Li y su equipo desarrollaron y validaron un ensayo no invasivo de orina posterior al tacto rectal DRE basado en la combinación de los lncRNA PCA3 y MALAT1 para el diagnóstico temprano del CAP y tumores de alto grado. Sin embargo, según algunos investigadores, la prueba de PCA3 se ve influenciada por la variabilidad dentro de un mismo individuo, lo que dificulta su capacidad para diferenciar entre tumores de alto y bajo grado (Montoro, 2019). Por lo tanto, se requieren más datos para determinar la aplicabilidad de PCA3 en el diagnóstico del CaP. Además de MALAT1 y PCA3, se ha demostrado que los lncRNA TMPO-AS1 y FALEC tienen una potencial utilidad como BM para el diagnóstico y la progresión del CAP. En un estudio realizado por Zhao y colaboradores, se examinó el papel biológico de FALEC en líneas celulares de CAP y se comparó su perfil de expresión con tejidos histológicamente normales. Se encontró que en 85 pacientes, los tejidos clínicos de CAP mostraron una expresión significativamente mayor de FALEC en comparación con los tejidos normales adyacentes.

Se ha observado que la regulación negativa del FALEC puede inhibir la proliferación, migración e invasión de células en un entorno de laboratorio. Estos hallazgos sugieren que el FALEC podría ser un objetivo valioso tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de pacientes con CAP. En otro estudio realizado por Li y sus colegas, se investigó la expresión, el valor pronóstico y el papel funcional del lncRNA BDNF-AS en el CAP. Los autores también correlacionaron la expresión de BDNF-AS con los factores clínico-patológicos de los pacientes. Los resultados revelaron el potencial uso de BDNF-AS como BM pronóstico en pacientes con CAP de mal pronóstico y menor supervivencia general, ya que su expresión se encontraba regulada negativamente. Además, se ha observado que los lncRNA pueden utilizarse para predecir la recurrencia de eventos bioquímicos. Por ejemplo, el lncRNA SChLAP1 se expresa en niveles elevados en tejidos de CAP, y esto se correlaciona significativamente con la recurrencia bioquímica, la progresión clínica y la mortalidad específica del CAP. Un aspecto importante es que el SChLAP1 se puede detectar fácilmente en muestras de orina, lo cual es una característica relevante para el desarrollo de un ensayo de SChLAP1 orientado a la terapia. Dado el papel de los lncRNA en el CAP, será crucial desarrollar fármacos específicos que interfieran con las redes de señalización malignas en las que participan estos lncRNA, sobre todo en las células cancerosas de próstata. Sin embargo, aún no se comprende completamente cómo funcionan exactamente los lncRNA a nivel molecular.

Biomarcadores urinarios

En mayo de 2021, se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre biosensores urinarios para la detección del CAP. Se identificaron 14 artículos relevantes que demostraron una buena capacidad de discriminación entre pacientes con CAP y controles (Chan et al., 2022). Sin embargo, se requieren ensayos a gran escala para validar estos enfoques y determinar si pueden distinguir entre cánceres agresivos e indolentes. En general, se necesita una combinación adecuada de BM en plataformas de biosensores múltiples para obtener pruebas de diagnóstico precisas.

La orina es una muestra biológica fácilmente accesible que contiene BM extracelulares. Actualmente, se utilizan pruebas como PCA3 y TMPRSS2-ERG en combinación con el análisis de PSA para el diagnóstico adicional del CAP. Sin embargo, ninguna de estas pruebas supera significativamente a la prueba de PSA (Juracek et al., 2022). Los miARN presentes en la orina han mostrado potencial como herramientas diagnósticas en la práctica clínica. Estos miARN no solo tienen características biológicas favorables, sino que también se destacan por su excepcional estabilidad y buen rendimiento analítico.

MiARN libres de células urinarias:

Al buscar nuevos BM, los estudios de cribado a gran escala son considerados altamente valiosos, seguidos de una o más etapas de validación. Estas investigaciones exploratorias proporcionan una base sólida para la selección de BM, pero también son costosas y requieren una cantidad significativa

de recursos. En un estudio realizado por Byun et al., se evaluó una firma urinaria basada en miARN en el sobrenadante de orina de pacientes con CAP. De un subconjunto de 12 miARN que mostraron diferencias significativas entre las muestras de CAP y la hiperplasia prostática benigna (BPH), se realizó un análisis de proporción. Los niveles urinarios de miARN regulados positivamente se compararon con los niveles de miARN-3659 regulados negativamente (Duffy, 2020). Para la validación posterior, se seleccionó la proporción urinaria de miARN-1913 a miARN-3659, la cual resultó significativamente mayor en CAP que en BPH. Esta proporción demostró un mejor poder de diagnóstico, incluso en la zona gris del PSA con un área bajo la curva (AUC) de 0,82.

En los últimos cinco años, se han llevado a cabo varios estudios innovadores y a gran escala que están interconectados entre sí. Uno de estos estudios pioneros fue realizado por un equipo de investigadores en Aarhus, Dinamarca, donde se identificaron nuevos BM de CAP basados en miARN presentes en la orina libre de células. Utilizando una técnica personalizada de PCR en tiempo real inversa (RT-qPCR), se analizó el perfil de miARN en más de 200 muestras de orina de una cohorte única. En lugar de validar únicamente los miARN que mostraban una desregulación significativa (14 miARN regulados positivamente y 30 regulados negativamente), los autores utilizaron la misma tecnología en una nueva cohorte independiente. Lograron validar con éxito seis miARN regulados positivamente y 22 miARN regulados negativamente. Además, desarrollaron modelos de índices de diagnóstico que evaluaron todas las combinaciones posibles de dos miARN.

En 2018, se realizó un estudio utilizando un panel personalizado de qPCR para detectar miARN de alta capacidad. Los datos fueron normalizados utilizando el método de relación de pares y se recopilaron todas las posibles combinaciones de pares de miARN. Estas combinaciones se compararon entre pacientes con CAP), HPB y donantes sanos, y se resaltaron las combinaciones significativas mediante un algoritmo basado en Random Forest. Como resultado, dos pares de miARN, miR-107-miR-26b-5p y miR-375-3p-miR-26b-5p, mostraron una buena eficacia diagnóstica al distinguir a los pacientes con PCa de los donantes sanos, con un área bajo la curva (AUC) de 0,93 y 0,83, respectivamente. Posteriormente, los miARN identificados como potencialmente diagnósticos se validaron en un estudio de seguimiento. Se analizó un subconjunto de 12 miARN en orina clarificada, VE de orina y plasma sanguíneo. Nuevamente, los miARN se combinan en proporciones y se compararon entre los diferentes materiales biológicos mencionados.

Aunque varias combinaciones de miARN en el sobrenadante de orina pudieron distinguir entre CAP y donantes sanos (1 par), CAP y BPH (9 pares) y BPH y donantes sanos (2 pares), la mayoría de los pares de miARN expresados de manera significativamente diferencial se originaron en VE de orina. Se observó un alto potencial diagnóstico en los pares miR-125b/miR-30e, miR-200/miR-30e, miR-205/miR-30e, miR-31/miR-30e, miR-660/miR-30e y miR-19b/miR-92a, los cuales detectaron a los pacientes con PCa con una sensibilidad y especificidad del 100%.

MiARN en sedimento urinario

Se ha observado que las mediciones realizadas en el sedimento de orina pueden revelar niveles más altos de ciertos miARN, que son importantes en la regulación de genes. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos niveles pueden variar en condiciones patológicas. En un estudio realizado por Hasanoğlu en 2021, se llevó a cabo un análisis detallado de los perfiles de miARN en muestras de suero y sedimento de orina de pacientes con CAP en comparación con individuos sanos. Como resultado, se identificaron 49 miARN que mostraron regulación diferencial en los pacientes con CAP. Sin embargo, solo se validó que el miR-320a fuera un BM útil en el diagnóstico temprano del CAP. En otro estudio piloto realizado por Guelfi y colaboradores, se analizaron miARN en células exfoliadas en el sedimento de orina de pacientes con CAP. Utilizando un método de secuenciación de ARN pequeño, se identificaron 236 miARN, los cuales posteriormente fueron sometidos a un análisis funcional computacional. A partir de este análisis, se descubrieron varias vías biológicas en las que los miARN

detectados estaban involucrados, y se identificaron genes específicos, como Ras, PTEN y ciclina D1, que desempeñan un papel en la señalización del CAP. Para validar el potencial diagnóstico de estos miARN, se seleccionaron y analizaron miembros de la familia let-7 en individuos con cáncer de próstata y en individuos sanos de la misma edad.

Los resultados de este estudio revelaron una regulación negativa significativa de todos los miembros de la familia let-7 en pacientes con CAP, lo que confirma que las células prostáticas exfoliadas en la orina pueden ser una muestra biológica prometedora para la detección de CAP.

Otros estudios se centran en validar resultados previamente publicados, aprovechando la gran cantidad de datos de expresión ya disponibles en repositorios de bases de datos. En un estudio realizado por Ghorbanmehr y colaboradores, se evaluaron los niveles urinarios de los miARN miR-21-5p, miR-141-3p y miR-205-5p en pacientes con cáncer de vejiga (BCa), cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna y controles sanos (Berenguer et al., 2023). Estos miARN oncogénicos seleccionados mostraron una regulación positiva significativa en muestras relacionadas con el cáncer, con niveles más altos en el CAP en comparación con el cáncer de vejiga. A pesar de que estos miARN se seleccionaron originalmente en estudios de perfiles de cáncer de vejiga, demostraron tener buenas capacidades de discriminación en el diagnóstico de CAP, con una sensibilidad similar a la del PSA, pero una mayor especificidad.

En base a investigaciones previas en el campo, Nayak y colaboradores seleccionaron miR-182 y miR-187 como posibles marcadores de diagnóstico y pronóstico del CAP. Aunque estos miARN mostraron diferencias significativas en los tejidos de pacientes con CAP en comparación con el grupo de control, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sedimento urinario de los mismos pacientes, y tampoco mostraron correlación con las características clínico-patológicas del CAP.

En otro estudio realizado por Borkowetz y colaboradores, se analizaron 12 miARN en el sedimento de orina que previamente se había demostrado que estaban desregulados en el CAP, con el objetivo de confirmar su capacidad diagnóstica. Sin embargo, sólo miR-16 y miR-195 mostraron una desregulación significativa en pacientes con CAP (Wei et al., 2023). Sorprendentemente, estos pequeños ARN no codificantes superaron las pruebas del PSA en suero, y cuando se combinaron (ya sea individualmente o de forma simultánea) con la densidad de PSA (PSAD), demostraron un mejor poder diagnóstico. Las combinaciones miR-16/PSAD, miR-195/PSAD y miR-16/miR-195/PSAD mostraron áreas bajo la curva (AUC) de 0,834, 0,801 y 0,849 respectivamente, lo que indica una mejora en la capacidad de diagnóstico en comparación con el uso de PSA solo.

Otros Biomarcadores

Biomarcadores de biopsia líquida

La biopsia líquida (BL) ha surgido como un enfoque complementario a la biopsia de tejido invasivo en el campo de la oncología para guiar tanto el diagnóstico como el tratamiento del cáncer. Este método se basa en la detección de BM específicos presentes en fluidos corporales fácilmente accesibles, como la sangre, el suero o la orina (Crocetto et al., 2022). Los BM de la BL más comunes incluyen las EV, las CTC, el ADN tumoral circulante ctDNA y el ADN libre de células cfDNA, los cuales proporcionan información valiosa basada en sus características intrínsecas. Las CTC son células cancerosas derivadas de tumores primarios o metastásicos que se liberan en la sangre y se propagan por el cuerpo, formando sitios de metástasis en otros tejidos. Estas células solo son detectables en pacientes con cáncer y su presencia puede indicar la existencia de la enfermedad (Kshirsagar et al., 2022). El ctDNA consiste en fragmentos cortos de ADN derivados de tumores que se encuentran en la sangre, y refleja alteraciones genéticas relacionadas con el cáncer. Su detección y análisis proporcionan información importante sobre el perfil genético de la enfermedad. El cfDNA o cfRNA son pequeños fragmentos de

ácido nucleico que circulan en la sangre y se liberan después de la muerte celular. Estos fragmentos son detectables en muestras de sangre y orina de pacientes con cáncer, y su análisis permite evaluar mutaciones genéticas, polimorfismos, metilación y pérdida de integridad del ADN, lo cual contribuye a un mejor entendimiento de la enfermedad.

Se ha demostrado en numerosos estudios la importancia de las BL en el cribado del CAP. El ADN libre de células, cfDNA y las EV parecen tener una aplicación más efectiva en el diagnóstico y pronóstico del CAP en comparación con las células tumorales circulantes (CTC). Esto se debe a que los pacientes con CAP localizado o en etapa temprana tienen muy pocas CTC, y su uso resulta más efectivo en las etapas avanzadas de la enfermedad.

Hasta ahora, la única prueba de BL aprobada por la FDA para el CAP, llamada CellSearch, se basa en la detección de CTC. Sin embargo, no existen pruebas sólidas de una amplia implementación clínica de esta tecnología en la práctica médica. Los exosomas (EXS) también pueden ser utilizados como vehículos para transportar fármacos o ácidos nucleicos con efectos antineoplásicos. El enfoque de los EXS puede mejorar la sensibilidad de los BM del CAP dado que la capa lipídica de los EXS protege a las biomoléculas, lo que resulta en una mayor concentración de BM de CAP dentro de los EXS.

La orina es el fluido corporal más utilizado para la detección de BM en EXS obtenidos a través de BL en el CAP. Además, los microARN (miARN) exosomales están surgiendo como BM prometedores para el pronóstico de los pacientes con CAP resistente a la castración metastásico (CRPCa). La concentración de BM basados en ARN, especialmente los miARN, es mayor en los EXS en comparación con las CTC presentes en muestras de orina. Sin embargo, la aplicación de los miARN como marcadores de diagnóstico ha sido limitada debido a su falta de especificidad. Por lo tanto, se han llevado a cabo numerosos estudios para investigar el ARN mensajero (ARNm) de los EXS como BM de diagnóstico y pronóstico para el tratamiento del PCA.

McKiernan et al., desarrollaron una firma de expresión génica basada en EXS de orina, utilizando la normalización de PCA3 y ARN ERG, que predice los resultados iniciales de la biopsia en pacientes con CAP. Los EXS presentes en la orina posterior a un examen digital rectal en pacientes con CAP contienen tanto PCA3 como ARNm de TMPRSS2:ERG.

A pesar de las propiedades beneficiosas de los EXS en el diagnóstico del CAP, su aplicación clínica aún enfrenta algunos desafíos. Los EXS son liberados por todas las células del cuerpo, lo que dificulta determinar cuáles de ellos se derivan de tumores. Por lo tanto, es necesario desarrollar nuevas tecnologías que permitan la detección y el aislamiento específicos de los EXS derivados de tumores. Recientemente, se han desarrollado tecnologías de aislamiento de EXS mejoradas, con el objetivo de mejorar el rendimiento, la pureza, la usabilidad, los procedimientos prácticos y el tiempo de procesamiento.

Proclarix

Un BM reciente es Proclarix, desarrollado para hombres con niveles de PSA entre 2 y 10 ng/mL, con un tacto rectal normal y un volumen prostático mayor o igual a 35 cm³. Proclarix ha demostrado ser más eficaz que el PSA-L para detectar el CAP clínicamente significativo, aunque se requieren más estudios para validar su utilidad en hombres con sospecha de CAP antes y después de la resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI) (Campistol et al., 2022). En paralelo, se han desarrollado BM moleculares combinando técnicas de imagenología con perfiles genéticos y proteicos. Estos BM, que incluyen variantes del PSA como el PHI y el Four-Kallikrein score, han mejorado la detección del CAP y la toma de decisiones para la biopsia, pero aún se enfrentan a desafíos como la heterogeneidad tumoral y la complejidad de las redes de señalización celular.

Además, los ácidos ribonucleicos largos no codificantes (lncRNA) han surgido como potenciales BM de CAP, con varios lncRNA mostrando sobreexpresión en tejidos tumorales y células cancerosas. Entre estos, PCA3 es uno de los lncRNA más estudiados y ha demostrado mayor especificidad y sensibilidad que la prueba de PSA. Sin embargo, aún se requieren más datos para determinar su aplicación en el diagnóstico de CAP.

Expresión aberrante de proteínas de Ap11, Sortilin y Syndecan

Este estudio se centró en desarrollar BM que definan con precisión la biología del cáncer de próstata al distinguir características patológicas específicas que permiten una interpretación confiable de la patología para una clasificación Gleason precisa de los pacientes. Los resultados del estudio sugieren que el uso de un nuevo panel de BM puede mejorar la fiabilidad de la evaluación patológica y reducir la subjetividad en la interpretación de la morfología del tejido del CAP (Martini et al., 2023).

Avances actuales de la nanomedicina para el diagnóstico del CAP

La nanotecnología, que puede combinar el tratamiento con herramientas de diagnóstico por imágenes, está emergiendo como una modalidad de tratamiento prometedora en la terapia del CAP. Las nanopartículas pueden favorecer su acumulación en el sitio patológico mediante técnicas de focalización pasiva para mejorar la permeabilidad y retención, a la vez que proporcionan ventajas adicionales para la focalización activa mediante el uso de varios ligandos (Zhao et al., 2022). Esta propiedad puede resultar en una dosis reducida del fármaco para lograr el efecto deseado, una mayor duración de acción dentro del tumor y menos efectos secundarios en los tejidos sanos.

Además, la nanotecnología puede crear una sinergia efectiva con la radioterapia, la termoterapia, la quimioterapia, la terapia génica y la terapia fotodinámica para potenciar sus efectos terapéuticos y reducir la resistencia del CAP. Esto significa que la nanomedicina podría ofrecer una nueva vía para el tratamiento del CAP, mejorando la eficacia del tratamiento y reduciendo los efectos secundarios.

DISCUSIÓN

Los BM han revolucionado el campo de la detección y el tratamiento del CAP en los últimos años. Estos indicadores biológicos ofrecen nuevas posibilidades para mejorar la precisión de los métodos de detección, evaluar el riesgo individual y personalizar las estrategias terapéuticas del CAP. Gracias a los avances en la medicina molecular, se han identificado numerosos BM que pueden ser analizados en diferentes tipos de muestras. La detección temprana del CAP es fundamental para mejorar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes. Los BM ofrecen la posibilidad de mejorar la precisión de los métodos de detección actuales, como el PSA. Al combinar el PSA con otros BMs, como proteínas específicas, ácidos nucleicos o lípidos, se puede aumentar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas diagnósticas.

Además de la detección, los BM también pueden desempeñar un papel importante en la toma de decisiones previas a la biopsia. La biopsia de próstata es un procedimiento invasivo y costoso, y se estima que una proporción significativa de las biopsias realizadas son innecesarias. El uso de BM puede ayudar a identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de tener CAP, lo que permite una selección más precisa de los candidatos a biopsia.

Otro aspecto prometedor de los BM en el CAP es su capacidad para evaluar el riesgo individual de cáncer y orientar las estrategias terapéuticas. Al analizar los BM específicos de un paciente, se puede obtener información sobre la agresividad del cáncer, la probabilidad de progresión y la respuesta probable a diferentes tratamientos. Esto permite una medicina más personalizada y precisa, evitando tratamientos innecesarios o ineficaces.

Además, se están desarrollando calculadoras de riesgo combinado que utilizan múltiples BM para estimar el riesgo individual de CAP. Estas herramientas ayudan a los médicos a identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de desarrollar cáncer y, por lo tanto, reducen la necesidad de realizar biopsias innecesarias en aquellos con bajo riesgo.

En respuesta a estas preocupaciones, se han desarrollado variantes más sofisticadas del PSA que buscan mejorar la precisión de las pruebas diagnósticas. Estas variantes, como el PSA-T, el PSA-L y el pro PSA, han sido combinadas en pruebas como el índice de salud prostática (PHI) y el Four-Kallikrein (4KScore). Estas pruebas combinadas tienen como objetivo proporcionar una evaluación más precisa de los niveles de PSA y ayudar a diferenciar entre el cáncer de próstata y condiciones benignas.

El PSA-L (PSA libre) es una variante del antígeno prostático específico (PSA) que ha demostrado ser útil en la detección y diagnóstico del cáncer de próstata. Las células cancerosas liberan formas inmaduras de PSA que existen en la sangre formando complejos con inhibidores de proteasas. Se ha observado que la cantidad de PSA-L disminuye en pacientes con cáncer de próstata.

Estudios han demostrado que el uso de un punto de corte del 25% para el PSA-L en hombres con niveles de PSA en el rango de 4 a 10 ng/mL reduce significativamente el número de biopsias innecesarias y tiene un mejor desempeño que el uso de la edad y el PSA total (PSA-T) como indicadores. La FDA ha aprobado el uso del porcentaje de PSA-L para la detección y diagnóstico en esta cohorte de pacientes.

Por otro lado, la puntuación 4K es un ensayo comercialmente disponible que combina cuatro proteínas derivadas de la próstata: PSA-T, PSA-L, PSA intacto y hK2. Este modelo también tiene en cuenta la edad del paciente, los hallazgos del examen digital rectal (DRE) y los resultados de biopsias anteriores. La puntuación 4K proporciona información sobre la probabilidad de detectar cáncer de próstata de alto grado.

El PHI y el 4KScore son pruebas aprobadas por la FDA que utilizan diferentes variantes del PSA, junto con otras proteínas, para calcular puntajes que indican el riesgo de tener CAP. Estas pruebas tienen como objetivo reducir la posibilidad de falsos positivos y negativos, lo que a su vez ayuda a tomar decisiones más informadas sobre la necesidad de realizar una biopsia.

Varios estudios han demostrado que la puntuación 4K puede ayudar a tomar decisiones sobre qué pacientes deben someterse a una biopsia y cuáles pueden continuar con la detección y posponer la biopsia hasta que haya pruebas más sólidas de malignidad. Aunque la puntuación 4K aún no ha sido aprobada por la FDA para su uso, la EAU recomienda su uso para evitar biopsias innecesarias en pacientes con un DRE y niveles de PSA en el rango de 2 a 10 ng/mL.

Es importante destacar que, si bien estas pruebas mejoradas han demostrado ser útiles en la detección y el diagnóstico del CAP, no son definitivas. En muchos casos, se requerirá una biopsia para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, el uso de estas pruebas puede ayudar a seleccionar mejor a los pacientes que se someterán a una biopsia, evitando procedimientos innecesarios y costosos en aquellos con bajo riesgo.

Con respecto a los BM urinarios, mostraron un rendimiento analítico prometedor para distinguir entre el CAP y la HPB. Estos miARN se encontraron en concentraciones más altas en las muestras de CAP en comparación con las muestras de BPH. Además, se encontró que marcador urinario basado en miARN tenía una mayor sensibilidad y especificidad que la prueba de PCA3, que es una prueba de diagnóstico adicional utilizada actualmente en la práctica clínica. Esto sugiere que los miARN en la orina podrían ser BM prometedores para mejorar la detección y el diagnóstico del cáncer de próstata.

Una ventaja importante de los miARN como BM urinarios es su estabilidad. Los miARN son moléculas pequeñas y resistentes que pueden resistir la degradación en la orina. Esto los convierte en candidatos

ideales para su uso como BM, ya que pueden ser detectados y cuantificados de manera confiable. Sin embargo, es importante destacar que, aunque estos resultados son alentadores, aún se necesita más investigación y validación para confirmar la utilidad clínica de los miARN urinarios en el diagnóstico del CAP. Se requieren estudios adicionales en cohortes más grandes y diversificadas de pacientes para evaluar la precisión y la reproducibilidad de estos BM.

Los BM de BL, como las CTC, las EV, el ctDNA y el cfDNA, tienen el potencial de mejorar el diagnóstico y el manejo del cáncer de próstata. Su detección en muestras de sangre y orina puede proporcionar información valiosa sobre el estado tumoral y la respuesta al tratamiento. Sin embargo, se necesita más investigación para validar y establecer su utilidad clínica antes de que puedan implementarse de manera generalizada en la práctica clínica.

La detección de la expresión aberrante de *Appl1*, *Sortilin* y *Syndecan* se ha mostrado prometedora para mejorar la precisión y la objetividad en la evaluación patológica del cáncer de próstata. Al utilizar estos BM en combinación con otras características patológicas, como el patrón de Gleason, se puede obtener una clasificación más precisa de los pacientes.

La nanomedicina también ha mostrado avances prometedores. Las nanopartículas pueden ser diseñadas para llevar agentes de contraste o BM específicos para la detección temprana y precisa del cáncer de próstata.

Por ejemplo, se han desarrollado nanopartículas que pueden detectar y unirse a BM específicos presentes en el cáncer de próstata, como el PSA o proteínas sobre expresadas en las células cancerosas. Estas nanopartículas pueden ser visualizadas mediante técnicas de imagenología, como la resonancia magnética o la tomografía por emisión de positrones (PET), lo que permite una detección más precisa y sensible del cáncer de próstata.

Además, las nanopartículas también pueden ser utilizadas para la obtención de muestras de tejido mediante biopsias líquidas. Las nanopartículas pueden llevar BM específicos del cáncer de próstata y ser aisladas de muestras de sangre u orina para su análisis posterior. Esto puede proporcionar una alternativa menos invasiva y más precisa a las biopsias tradicionales.

REFERENCIAS

- Berenguer, C. V., Pereira, F., Câmara, J. S., & Pereira, J. A. M. (2023). Underlying Features of Prostate Cancer-Statistics, Risk Factors, and Emerging Methods for Its Diagnosis. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 30(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/curroncol30020178>
- Bílek, R., Dvořáková, M., Grimmichová, T., & Jiskra, J. (2020). Iodine, thyroglobulin and thyroid gland. *Physiological Research*, 69(Suppl 2), Article Suppl 2. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934514>
- Campistol, M., Morote, J., Regis, L., Celma, A., Planas, J., & Trilla, E. (2022). Proclarix, A New Biomarker for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 26(3), Article 3. <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00584-4>
- Chan, K. M., Gleadle, J. M., O'Callaghan, M., Vasilev, K., & MacGregor, M. (2022). Prostate cancer detection: A systematic review of urinary biosensors. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 25(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00480-8>
- Crocetto, F., Russo, G., Di Zazzo, E., Pisapia, P., Mirto, B. F., Palmieri, A., Pepe, F., Bellevicine, C., Russo, A., La Civita, E., Terracciano, D., Malapelle, U., Troncone, G., & Barone, B. (2022). Liquid Biopsy in Prostate Cancer Management-Current Challenges and Future Perspectives. *Cancers*, 14(13), Article 13. <https://doi.org/10.3390/cancers14133272>
- Duffy, M. J. (2020). Biomarkers for prostate cancer: Prostate-specific antigen and beyond. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(3), 326-339. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0693>
- Duntas, L. H. (2018). Thyroid Function in Aging: A Discerning Approach. *Rejuvenation Research*, 21(1), 22-28. <https://doi.org/10.1089/rej.2017.1991>
- Hernández, M., Vásquez, P., & . (2022). Biomarcadores y diagnóstico de patologías prostáticas en Latinoamérica | Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS. <https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/168>
- Juracek, J., Madrzyk, M., Stanik, M., & Slaby, O. (2022). Urinary microRNAs and Their Significance in Prostate Cancer Diagnosis: A 5-Year Update. *Cancers*, 14(13), Article 13. <https://doi.org/10.3390/cancers14133157>
- Kshirsagar, P., Seshacharyulu, P., Muniyan, S., Rachagani, S., Smith, L. M., Thompson, C., Shah, A., Mallya, K., Kumar, S., Jain, M., & Batra, S. K. (2022). DNA-gold nanoprobe-based integrated biosensing technology for non-invasive liquid biopsy of serum miRNA: A new frontier in prostate cancer diagnosis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 43, 102566. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2022.102566>
- Loeb, S., & Catalona, W. J. (2014). The Prostate Health Index: A new test for the detection of prostate cancer. *Therapeutic Advances in Urology*, 6(2), 74-77. <https://doi.org/10.1177/1756287213513488>
- Malode, S. J., Shetti, N. P., & . (2022). New generation biomarkers for the detection of prostate cancer. *Biosensors and Bioelectronics: X*, 12, 100250. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2022.100250>
- Martini, C., Logan, J. M., Sorvina, A., Gordon, C., Beck, A. R., Ung, B. S.-Y., Caruso, M. C., Moore, C., Hocking, A., Johnson, I. R. D., Li, K. L., Karageorgos, L., Hopkins, A. M., Esterman, A. J., Huzzell, C., Brooks, R. D., Lazniewska, J., Hickey, S. M., Bader, C., ... Brooks, D. A. (2023). Aberrant protein expression of App11, Sortilin and Syndecan-1 during the biological progression of prostate cancer. *Pathology*, 55(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2022.08.001>

Montoro, A. (2019). Análisis de nuevos biomarcadores en el cáncer de próstata [Http://purl.org/dc/dcmitype/Text, Universitat de València]. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=255783>

Narain, T., Sooriakumaran, P., & . (2022). Beyond Prostate Specific Antigen: New Prostate Cancer Screening Options. *The World Journal of Men's Health*, 40(1), Article 1. <https://doi.org/10.5534/wjmh.210076>

Pérez, L. Á. I., Reséndiz, J. I. M., Hernández, A. R., Ledezma, J. C. R., Medina, A. B., Rodríguez, M. G. B., González, A. Y., Gómez, M. R., Sánchez, R. C. J., & Vázquez, J. R. (2020). Epidemiología del cáncer de próstata, sus determinantes y prevención. *Journal of Negative and No Positive Results*, 5(9), Article 9. <https://www.redalyc.org/journal/5645/564569569008/html/>

Ross, D. S. (2022). Treating hypothyroidism is not always easy: When to treat subclinical hypothyroidism, TSH goals in the elderly, and alternatives to levothyroxine monotherapy. *Journal of Internal Medicine*, 291(2), Article 2. <https://doi.org/10.1111/joim.13410>

Sekhoacha, M., Riet, K., Motloun, P., Gumenu, L., Adegoke, A., & Mashele, S. (2022). Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(17), Article 17. <https://doi.org/10.3390/molecules27175730>

Wei, J. T., Barocas, D., Carlsson, S., Coakley, F., Eggener, S., Etzioni, R., Fine, S. W., Han, M., Kim, S. K., Kirkby, E., Konety, B. R., Miner, M., Moses, K., Nissenberg, M. G., Pinto, P. A., Salami, S. S., Souter, L., Thompson, I. M., & Lin, D. W. (2023). Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part I: Prostate Cancer Screening. *Journal of Urology*, 210(1), Article 1. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003491>

Zhao, J., Zhang, C., Wang, W., Li, C., Mu, X., & Hu, K. (2022). Current progress of nanomedicine for prostate cancer diagnosis and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 155, 113714. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113714>