



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## GRADO EN MEDICINA

### TRABAJO FIN DE GRADO

Utilidad del estudio inmunohistoquímico de PTEN en pacientes con cáncer de próstata en vigilancia activa.

Utility of the immunohistochemical study of PTEN in patients with prostate cancer under active surveillance.

Autor/a: Patricio Gallar Lorenzo

Director/es: Ainara Azueta Etxebarria  
Roberto Ballesterro Diego

Santander, Junio de 2022

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>CÁNCER DE PRÓSTATA</b>	<b>6</b>
<b>1.1. Epidemiología del cáncer de próstata</b>	<b>6</b>
<b>1.2. Etiología</b>	<b>7</b>
<b>1.2.1. Cáncer de próstata hereditario</b>	<b>7</b>
a) Mutaciones y el cáncer de próstata	7
<b>1.2.2. Factores de riesgo</b>	<b>8</b>
a) Síndrome metabólico	8
b) Diabetes y Metformina	9
c) Colesterol	9
d) Obesidad	9
e) Factores dietéticos	10
f) Medicación hormonal	12
g) Otros posibles factores de riesgo	12
<b>1.3. Presentación clínica</b>	<b>13</b>
<b>1.4. Patología</b>	<b>13</b>
<b>1.5. Clasificación</b>	<b>14</b>
<b>1.5.1. Histología</b>	<b>14</b>
a) Carcinoma intraductal	14
b) Adenocarcinoma infiltrante	14
<b>1.5.2. Sistema de Gleason y de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP)</b>	<b>15</b>
<b>1.5.3. Estadiaje</b>	<b>17</b>
<b>1.6. Genética del cáncer de próstata</b>	<b>19</b>
<b>1.6.1. Familia de genes ETS</b>	<b>20</b>
<b>1.6.2. Pérdida de PTEN</b>	<b>21</b>
<b>1.7. Diagnóstico</b>	<b>22</b>
<b>1.7.1. Cribado</b>	<b>22</b>
<b>1.7.2. Diagnóstico clínico</b>	<b>23</b>
a) Tacto rectal	23
b) Antígeno prostático específico	23
c) Técnicas de imagen	24
d) Biopsia	25
<b>1.8. Marcadores en el cáncer de próstata</b>	<b>26</b>
<b>1.8.1. Biomarcadores en sangre</b>	<b>26</b>
a) PSA	26
b) Índice de salud de la próstata (phi)	26
c) 4KScore	27
d) Células tumorales circulantes (CTC) y ADN de células tumorales libres (ct)	27
e) Panel de proteínas séricas	27
<b>1.8.2. Biomarcadores en orina</b>	<b>28</b>
a) Antígeno del cáncer de próstata (PCA3)	28

<b>1.8.3. Análisis múltiple de biomarcadores</b>	<b>28</b>
a) SelectMDX	28
b) ExoDx Prostate (IntelliScore) (EPI)	28
<b>1.9. Tratamiento</b>	<b>29</b>
<b>1.9.1. Vigilancia activa</b>	<b>29</b>
<b>1.9.2. Prostatectomía radical</b>	<b>29</b>
<b>1.9.3. Radioterapia</b>	<b>30</b>
<b>1.9.4. Braquiterapia</b>	<b>30</b>
<b>1.9.5. Terapia hormonal</b>	<b>30</b>
<b>1.9.6. Otros tratamientos</b>	<b>31</b>
<b>1.10. Tratamiento del CaP localizado</b>	<b>32</b>
<b>1.11. Pronóstico del cáncer de próstata</b>	<b>32</b>
<b>VIGILANCIA ACTIVA</b>	<b>32</b>
<b>1.12. Protocolos y resultados oncológicos de pacientes en VA</b>	<b>33</b>
a) Protocolo PRIAS	33
<b>1.13. Calidad de vida en pacientes con vigilancia activa</b>	<b>36</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>37</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>37</b>
<b>3.1. Diseño del estudio</b>	<b>37</b>
<b>3.2. Recogida de datos</b>	<b>38</b>
<b>3.3. Estudio inmunohistoquímico</b>	<b>38</b>
<b>3.4. Análisis estadístico</b>	<b>39</b>
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>39</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>42</b>
<b>6. LIMITACIONES</b>	<b>43</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>44</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>45</b>
<b>9. AGRADECIMIENTOS</b>	<b>54</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de próstata tiene una gran importancia a nivel mundial debido a su gran prevalencia en hombres de más de 70 años. Se puede clasificar en carcinoma intraductal y en adenocarcinoma infiltrante. Con los diferentes patrones histológicos, grado de Gleason, podemos clasificar el cáncer de próstata en grupos pronósticos. El cáncer de próstata se puede tratar de varias formas, una de ellas se denomina vigilancia activa. La vigilancia activa consiste en permanecer bajo una vigilancia estrecha a través de programas estructurados con un seguimiento regulado.

**Objetivos:** Valorar si el estudio inmunohistoquímico del gen PTEN en pacientes con adenocarcinoma acinar de próstata en vigilancia activa sirve como criterio para iniciar tratamiento activo.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes que habían sido diagnosticados de adenocarcinoma acinar de próstata entre 2012 y 2021. Se tomó como controles a los pacientes que iniciaron vigilancia activa y aún continuaban con ella, y como casos a pacientes que finalizaron vigilancia activa y recibieron un tratamiento.

**Resultados:** Solo uno de los pacientes en el grupo de casos dio positivo para mutación en el gen PTEN, lo cual corresponde a un 6,6% del total de ese grupo.

**Conclusiones:** No hemos podido determinar si la mutación del gen PTEN en pacientes con adenocarcinoma acinar de próstata en vigilancia activa puede ser utilizado como criterio para iniciar tratamiento.

**Palabras clave:** *adenocarcinoma, vigilancia activa, PTEN*

## ABSTRACT

**Introduction:** Prostate cancer is of great importance worldwide due to its high prevalence in men over 70. It can be classified into intraductal carcinoma and invasive adenocarcinoma. With the different histological patterns, Gleason score, we can classify prostate cancer into prognostic groups. Prostate cancer can be treated in several ways, one of which is called active surveillance. Active surveillance consists on staying under close surveillance through structured programs with regulated monitoring.

**Goals:** To assess whether the immunohistochemical study of the PTEN gene in patients with acinar adenocarcinoma of the prostate under active surveillance serves as criteria to start active treatment.

**Material and methods:** A retrospective case-control study was carried out in patients who had been diagnosed with acinar adenocarcinoma of the prostate between 2012 and 2021. Patients who began active surveillance and still continued with it were used as controls, and patients who started active surveillance and eventually received treatment were the cases.

**Results:** Only one of the patients in the cases group was positive for mutation in the PTEN gene, which corresponds to 6.6% of the total of that group.

**Conclusion:** We have not been able to determine if the mutation of the PTEN gene in patients with acinar adenocarcinoma of the prostate in active surveillance can be used as criteria to start treatment.

**Key words:** *adenocarcinoma, active surveillance, PTEN*

## 1. INTRODUCCIÓN

### CÁNCER DE PRÓSTATA

#### 1.1 Epidemiología del cáncer de próstata.

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo cáncer más diagnosticado a nivel mundial en el varón (constituyendo un 14,1% del total), con un número estimado de 1.414.259 casos nuevos en el mundo en 2020 [1]. Una revisión sistemática de estudios de autopsias informó de una prevalencia de CaP en < 30 años del 5% (IC del 95%: 3-8%), aumentando un 1,7% (1,6-1,8) por década, llegando a una prevalencia del 59% (48-71%) en > 79 años [2].

La incidencia del diagnóstico de CaP varía ampliamente entre diferentes áreas geográficas, siendo más alta en Europa Occidental y del Norte (tasas estandarizadas por edad [ASR] por 100.000 habitantes de 77,6 y 83,4, respectivamente) [1], en gran parte debido al uso sistemático de pruebas de antígeno prostático específico (PSA) y al envejecimiento de la población.

La incidencia de esta patología en España es muy elevada, representando en el último año el 12,3% del total de tumores en el hombre (34.613 de 282.421), siendo el cáncer más prevalente en el hombre [1].

La mortalidad es del 5,1%, lo que corresponde a unas 5.798 muertes en el último año. Por lo que, a pesar de ser un cáncer muy común, su mortalidad no es muy elevada [1].

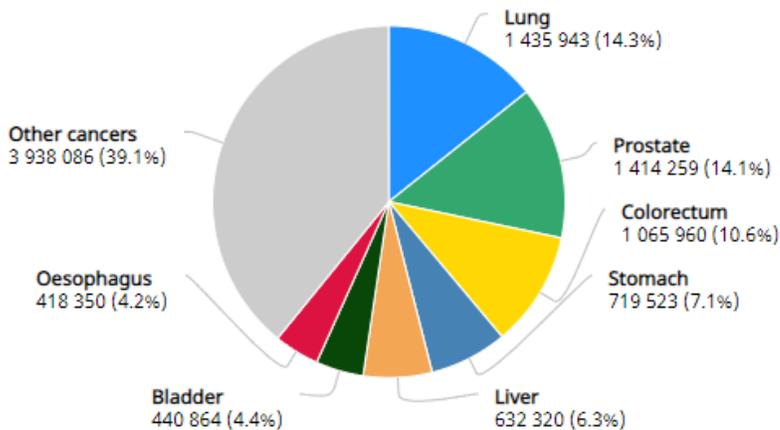


Gráfico 1. Número estimado de casos nuevos de cáncer en hombres a nivel mundial en 2020 [1]

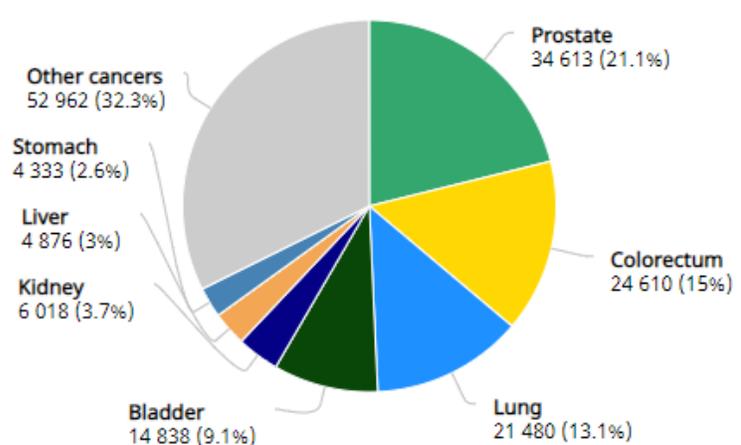


Gráfico 2. Número estimado de casos nuevos de cáncer en hombres en España en 2020 [1]

## **1.2 Etiología**

### **1.2.1 Cáncer de próstata hereditario**

La historia familiar y la raza se asocian a una mayor incidencia de CaP. Un 10-20% de los casos esperados ocurren en un contexto hereditario o familiar, lo que sugiere una predisposición genética <sup>[3,4]</sup>. El cáncer de próstata hereditario (CaPH) se asocia con un inicio de la enfermedad de seis a siete años antes, pero la agresividad de la enfermedad y el curso clínico no parecen diferir en otros aspectos <sup>[3,5]</sup>. El cáncer de próstata hereditario se produce cuando los cambios en genes o las mutaciones se transmiten dentro de una familia de una generación a otra.

#### *a) Mutaciones y el cáncer de próstata*

Los antecedentes familiares de CaP, especialmente a una edad temprana, son un factor de riesgo importante. Sin embargo, a pesar de una extensa investigación, el mecanismo genético detrás de tal susceptibilidad sigue siendo en gran parte desconocido.

Hasta ahora, sólo una serie de genes con penetrancia moderada/alta han sido asociados con un mayor riesgo de padecer CaP. Algunos de estos genes están involucrados en el metabolismo androgénico, incluyendo genes del receptor de andrógenos (*AR*, *SRD5A2* y *CYP17*) <sup>[6]</sup>; y otros están implicados en varios síndromes cancerígenos hereditarios, como los genes del cáncer de mama y ovario hereditario (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* y *PALB2*) y el síndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*) <sup>[4]</sup>. Dentro de estos genes, los más implicados en variantes patogénicas de CaP son *BRCA2* (4.5%), *CHEK2* (2.2%), *ATM* (1.8%), y *BRCA1* (1.1%) <sup>[7]</sup>.

Según el estudio *Identificación de Hombres con Predisposición Genética al Cáncer de Próstata* (IMPACT), que evalúa el cribado de CaP en hombres de 40 a 69 años con mutaciones en *BRCA1/2*, después de 3 años los portadores de la mutación *BRCA2* presentan: una mayor incidencia de CaP, una edad más temprana de diagnóstico y con tumores más clínicamente significativos en comparación con los no portadores <sup>[8]</sup>. La influencia de las mutaciones de *BRCA1* en el CaP sigue sin estar clara.

Teniendo esto en cuenta, el análisis genómico dirigido a genes asociados con un mayor riesgo de CaP podría ofrecer opciones para identificar familias de alto riesgo.

## 1.2.2 Factores de riesgo

En la actualidad, sólo se han establecido tres factores de riesgo no modificables para el cáncer de próstata:

- Edad: La incidencia del cáncer de próstata aumenta considerablemente con la edad. Según las estadísticas del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de los EE. UU. de 2000 a 2008, la tasa de incidencia de cáncer de próstata fue de 9.2/100,000 para los hombres de 40 a 44 años. Esa tasa aumentó drásticamente a 984,8/100.000 en hombres de 70 a 74 años <sup>[1]</sup>.
- Raza: Como ya se comentó anteriormente, las tasas de incidencia de cáncer de próstata son más altas en Europa Occidental y del Norte. A continuación, le siguen países de Asia Oriental como China y Japón (con una media de casos nuevos de 371.225 en 2020). En contraposición, las incidencias más bajas las encontramos en África y Oceanía (con una media de casos de 93.173 y 22.421 respectivamente) <sup>[1]</sup>. La razón por la que existen estas diferencias no está muy clara. Es muy probable que se deba al uso más intenso de pruebas de detección para el cáncer de próstata en algunos países desarrollados, pero también es probable que se deba a otros factores importantes como el estilo de vida y la dieta.
- Antecedentes familiares: La presencia de antecedentes familiares con CaP son un factor de riesgo muy importante. Como ya se explicó anteriormente, los genes más implicados en variantes patogénicas de CaP son *BRCA2* (4.5%), *CHEK2* (2.2%), *ATM* (1.8%), y *BRCA1* (1.1%) <sup>[7]</sup>.

Sin embargo, una gran variedad de factores exógenos han sido asociados a un riesgo de padecer CaP o a ser etiológicamente importantes para la progresión de éste, desde formas latentes a formas clínicas <sup>[9]</sup>.

### a) Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) está asociado con un mayor riesgo de cánceres comunes. Este riesgo depende del sexo, población y de la definición de SM <sup>[10]</sup>.

En el CaP los componentes individuales del SM como hipertensión y circunferencia de la cintura > 102 cm se han asociado con un riesgo significativamente mayor de CaP, pero por el contrario, tener más de 3 componentes de SM se asocia a un riesgo reducido (OR: 0,70, IC del 95%: 0,60–0,82) <sup>[10, 11]</sup>. Por lo tanto, la relación del CaP y el SM es

débil y no concluyente. Sólo componentes como hipertensión y circunferencia de la cintura deberían ser tomados en cuenta.

#### *b) Diabetes y Metformina*

El uso del hipoglucemiante oral Metformina en pacientes diabéticos está asociado a un riesgo disminuido de padecer CaP comparado con pacientes que no lo toman (OR ajustada [ORa]: 0.84; IC 95%: 0.74-0.96). Los diabéticos que no reciben medicación (ORa: 0,98; IC 95%: 0,89-1,09) o que reciben otros hipoglucemiantes orales (ORa: 0,98; IC 95%: 0,86-1,10) no tienen un riesgo reducido de CaP; mientras que los usuarios de insulina tienen un riesgo reducido (ORa: 0,77; IC 95%: 0,64-0,93) <sup>[12]</sup>.

El ensayo clínico en curso STAMPEDE (*Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy*) está evaluando el uso de Metformina en pacientes con CaP avanzado <sup>[13]</sup> y se está viendo que en pacientes con CaP y diabetes este medicamento puede tener un efecto en el crecimiento del CaP y puede ayudar a prevenir algunos de los efectos secundarios del tratamiento hormonal.

#### *c) Colesterol*

Un metaanálisis de 14 estudios prospectivos no mostró ninguna asociación entre el colesterol total en sangre, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y el riesgo de padecer CaP general o CaP de alto grado <sup>[14]</sup>.

#### *d) Obesidad*

En el estudio REDUCE, la obesidad se asoció con un menor riesgo de padecer CaP de bajo grado en análisis multivariados (OR: 0,79), pero un mayor riesgo de padecer CaP de alto grado (OR: 1,28,  $p = 0,042$ ) <sup>[15]</sup>.

Sin embargo, según un estudio prospectivo de 3673 hombres realizado en Estados Unidos, la obesidad está asociada con varios cánceres, incluido el de próstata; y es un factor predictor independiente de CaP (Riesgo Relativo [RR]: 1,7 para IMC > 27,8 kg/m<sup>2</sup> frente a IMC < 23,6 kg/m<sup>2</sup>) <sup>[16]</sup>.

e) Factores dietéticos

Se ha estudiado la asociación entre una amplia variedad de factores dietéticos y el CaP (Tabla 1).

<b>FACTOR</b>	<b>TIPO</b>	<b>EJEMPLO</b>	<b>RIESGO</b>	<b>MECANISMO INVOLUCRADO</b>
<b>GRASA</b>	Grasa total	Carne de animal, mantequilla	Mayor riesgo de CaP	Vía IL-6 / STAT3, infiltración de macrófagos. Vía de señalización IGF. Aumento de andrógenos locales.
	Ácidos grasos insaturados	Pescado, aceite vegetal	Disminución del riesgo de CaP (probable)	Disminución de los receptores de estradiol, testosterona y andrógenos.
<b>PROTEÍNAS</b>	Proteínas totales	Carne animal, soja, productos lácteos	Ninguno	N/A
	Amina heterocíclica	Carne animal bien cocinada	Mayor riesgo de CaP	Mastocitos, infiltración de macrófagos
	Productos lácteos	Leche, queso	Mayor riesgo de CaP (probable)	N/A
<b>CARBOHIDRATOS</b>		Fruta, arroz, patatas, azúcar	Mayor riesgo de CaP (probable)	Vía de señalización IGF

<b>VITAMINAS</b>	Vitamina A	Tomate	Disminución del riesgo de CaP	Disminución del metabolismo de los andrógenos. Efecto antioxidante.
	Vitamina D	Pescado, productos lácteos, champiñones	Disminución del riesgo de CaP (discutible)	Promoción de la diferenciación de células inmunes.
	Vitamina E	Aceite vegetal	Ninguno (discutible)	Efectos antiinflamatorios. Estrés del retículo endoplásmico. Efecto antioxidante.
<b>POLIFENOL</b>	Catequina	Té verde	Disminución del riesgo de CaP	Efectos antiinflamatorios mediados por COX-2. Vía de señalización IGF.
	Isoflavona	Legumbre	Disminución del riesgo de CaP (probable)	Efectos estrogénicos. Efecto antioxidante. Inhibición de la tirosina quinasa. Supresión de NF-κB.

<b>CONSUMO DE ALCOHOL</b>	Alto consumo		Mayor riesgo de CaP	N/A
	Abstención completa		Mayor riesgo de CaP	N/A

Tabla 1. Resumen de nutrientes, patrones dietéticos y evidencia de su asociación con el cáncer de próstata [16].

Existen factores dietéticos relacionados con un mayor riesgo de padecer CaP como la grasa total, algunas proteínas animales, carbohidratos y alcohol; y factores dietéticos relacionados con una disminución del riesgo, como algunas vitaminas y legumbres.

#### f) Medicación hormonal

##### Inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa (5-ARI)

Aunque podría parecer que los 5-ARI tienen el potencial de prevenir o retrasar el desarrollo de CaP, esto debe sopesarse con los efectos secundarios relacionados con el tratamiento, así como con el posible aumento del riesgo de CaP de alto grado [18]. Este posible aumento se podría deber a que los 5-ARI disminuyen los niveles de PSA, lo que podría significar un retraso en el diagnóstico.

Ninguno de los 5-ARI disponibles ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para la prevención del CaP.

##### Testosterona

Los hombres con hipogonadismo que reciben suplementos de testosterona no tienen un mayor riesgo de CaP [19]. Un análisis combinado mostró que los hombres con concentraciones muy bajas de testosterona libre tienen un riesgo por debajo del promedio (OR: 0,77) de CaP [20].

#### g) Otros posibles factores de riesgo

Algunos factores que se han visto relacionados con un aumento en el riesgo de padecer CaP son enfermedades como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII [RR: 4,04]) [21] y la gonorrea (OR: 1.31, IC 95%: 1.14–1.52) [22]. Otros factores como la calvicie [23] y ser fumador activo (RR: 1.24, IC 95%: 1.18–1.31) [24] están relacionados con un aumento en la mortalidad por CaP. El tabaquismo a su vez también está relacionado

con tumores más agresivos y de peor pronóstico, incluso después de dejar de fumar [24].

Un metaanálisis sobre Cadmio (Cd) encontró una asociación positiva entre la alta exposición ocupacional al Cd y el riesgo de CaP, pero no encontró ninguna asociación para la exposición no ocupacional [25]. Los hombres positivos para el virus del papiloma humano 16 (VPH-16) también pueden tener un mayor riesgo [26].

Se han refutado una serie de factores previamente relacionados con un mayor riesgo de CaP, como son la vasectomía [27] y el acné vulgaris [28].

La exposición a radiación ultravioleta parece reduce el riesgo de CaP (RR: 0,91; IC d95%: 0,88-0,95) [29]. Un metaanálisis encontró una pequeña asociación protectora entre estar circuncidado y el CaP [30]. Una mayor frecuencia de eyaculación (> 21 veces al mes frente a 4 a 7 veces) también se ha asociado con un 20% menos de riesgo de CaP [31].

Las asociaciones con CaP identificadas hasta la fecha carecen de evidencia de causalidad. Como consecuencia, no hay datos que sugieran estrategias preventivas efectivas.

### **1.3 Presentación clínica**

A diferencia de otros cánceres, la evolución del cáncer de próstata es muy lenta en la mayoría de los casos. Los síntomas pueden tardar mucho tiempo, incluso años, en manifestarse.

En las fases iniciales puede ser asintomático o acompañarse de síntomas del tracto urinario inferior (STUI) como la incontinencia urinaria, la polaquiuria y la nicturia. En fases más avanzadas de la enfermedad, el paciente puede presentar signos obstructivos del tracto urinario inferior acompañados de hematuria o piuria. También puede presentar lumbalgia y disuria [32].

### **1.4 Patología**

La próstata es la glándula sexual accesoria más grande del tracto reproductivo masculino. Se encuentra en la base de la vejiga y rodea la porción proximal de la uretra, en la que libera el líquido prostático durante la eyaculación [33]. La próstata está formada por dos componentes principales: el epitelio glandular/ductal y el estroma. Las células epiteliales ejercen las funciones secretoras de la glándula; mientras que las células del estroma proporcionan el microambiente y las señales adecuadas para la homeostasis de la glándula, además de constituir el tejido de soporte [34].

## **1.5 Clasificación**

### **1.5.1 Histología**

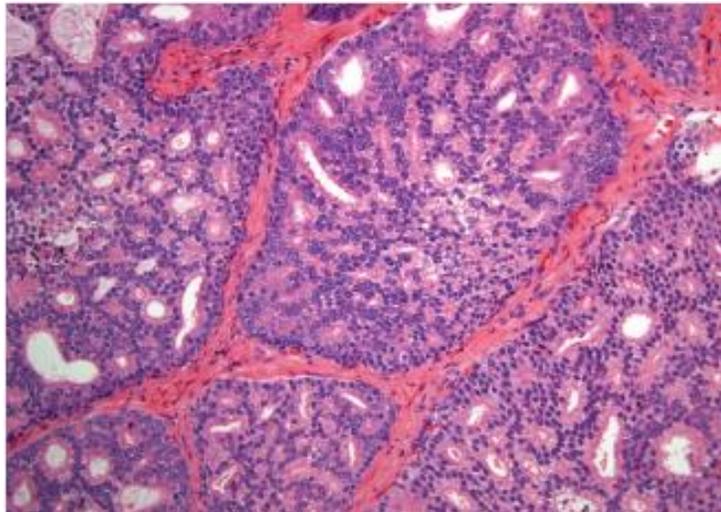
En relación a su infiltración o no en el estroma, el cáncer de próstata se puede clasificar en:

#### *a) Carcinoma intraductal*

El carcinoma intraductal de próstata se define como una proliferación epitelial neoplásica intraacinar y/o intraductal que llena grandes acinos y conductos prostáticos, preservando las células basales; y que se acompaña de formación de patrones cribiformes sólidos o un patrón micropapilar con atipia nuclear marcada o comedonecrosis [35].

Se cree que el carcinoma intraductal representa un evento tardío en la evolución del cáncer de próstata y generalmente se asocia con adenocarcinoma infiltrante de grado alto y estadio alto [36].

La opinión actual es que la mayoría de los casos de carcinoma intraductal representan la diseminación del carcinoma infiltrante de alto grado a conductos y acinos preexistentes. En una minoría de los casos, el carcinoma intraductal podría servir como un precursor de la proliferación [37].



*Imagen 1. Carcinoma intraductal de próstata, con células tumorales que llenan y expanden varios conductos prostáticos [35]*

#### *b) Adenocarcinoma infiltrante*

La base para el diagnóstico histológico del adenocarcinoma de próstata es la evaluación de los tres criterios principales: proliferación glandular, pérdida de células basales y características citológicas de las células del revestimiento glandular [38].

El adenocarcinoma de próstata muestra un patrón glandular arquitectónico anormal con alteración de las relaciones entre el epitelio y el estroma <sup>[39]</sup>.

La pérdida de células basales es el segundo atributo importante que define al adenocarcinoma infiltrante. Las células basales normales separan las células lumbinales secretoras de la membrana basal. Suelen aparecer como células redondeadas u oblongas con pequeños núcleos hiperromáticos y escaso citoplasma. La pérdida de células basales no es absolutamente específica del adenocarcinoma infiltrante, porque algunas glándulas benignas pueden carecer de células basales <sup>[40]</sup>.

La atipia nuclear en forma de agrandamiento nuclear y nucleolar es el tercero de los criterios principales. Una apariencia clásica de un núcleo de adenocarcinoma es un solo núcleo grande con aclaramiento de cromatina y un macronucleolo de tinción profunda. Aunque los macronucleolos son característicos del carcinoma de próstata, no todos los carcinomas de próstata albergan nucleolos prominentes <sup>[40]</sup>.

A parte de estos criterios principales existen unos criterios histológicos menores. Estos no son específicos del carcinoma, pero son útiles para impulsar un estudio en profundidad de las glándulas <sup>[40]</sup>. Estos criterios consisten en:

- Mucina azul intraluminal (secreciones mucinosas basófilas o teñidas de azul).
- Secreciones amorfas rosadas.
- Figuras mitóticas.
- Cristaloides intralumbinales.
- PIN de alto grado adyacente.
- Citoplasma anfófilo.

### **1.5.2 Sistema de Gleason y de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP)**

El actual sistema de clasificación del CaP fue desarrollado entre 1966 y 1974 por Donald Gleason y el Grupo de Investigación Urológica Cooperativa de la Administración de Veteranos. El sistema asignaba patrones histológicos del 1 al 5, agregando los patrones más comunes con puntuaciones que iban del 2 al 10 <sup>[41]</sup>. Sin embargo, el diagnóstico clínico e histológico del CaP fue evolucionado, lo que llevó a la revisión del sistema de Gleason por parte de la ISUP en 2005 y en 2014.

El sistema de clasificación aprobado por la ISUP de 2014 <sup>[39]</sup> limitó el número de grados de CaP, que van de 1 a 5, con el fin de:

1. Alinear la clasificación de CaP con la clasificación de otros carcinomas.
2. Eliminar la anomalía de que los CaP más diferenciados tienen un grado de Gleason (GS) 6.
3. Definir mejor el GS 7, ya que un grado de Gleason 7 podía representar un cáncer en su mayoría bien diferenciado con un componente menor de cáncer menos diferenciado (Gleason 3 + 4 = 7) o un cáncer en su mayoría pobremente

diferenciado con un componente más pequeño de cáncer bien diferenciado (4 + 3 = 7) [42].

En última estancia, en 2014 Jonathan I. Epstein *et al.* revisaron tanto la clasificación de Gleason como las revisiones de la ISUP de 2005 y de 2014 y propusieron un nuevo sistema de clasificación válido para el CaP [41] (Tabla 2).

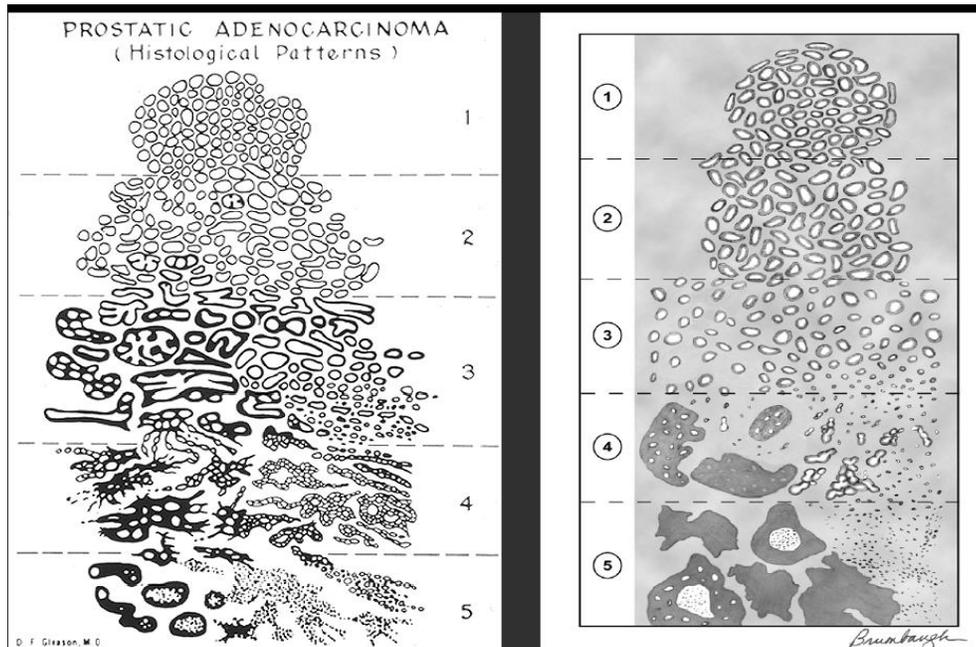


Imagen 2. Esquema de gradación de Gleason, a la izquierda en 1966 y la de 2005 a la derecha [40].

Tabla 2. Clasificación ISUP revisada por Epstein [39].

ISUP	Gleason	Significación histológica
1	6 (3 + 3)	Solo glándulas individuales bien formadas y discretas.
2	7 (3 + 4)	Glándulas predominantemente bien formadas con un componente menor de glándulas mal formadas/ fusionadas/cribiformes.
3	7 (4 + 3)	Predominantemente glándulas mal formadas/fusionadas/cribiformes con un componente menor de glándulas bien formadas.
4	8	Solo glándulas mal formadas/fusionadas/cribiformes o: - Glándulas bien formadas en su mayoría con un componente minoritario en el que hay una falta de formación de glándulas. - Falta de formación de glándulas en su mayoría con un componente minoritario de glándulas bien formadas.
5	9-10	Falta de formación de glándulas con o sin glándulas mal formadas / fusionadas / cribiformes.

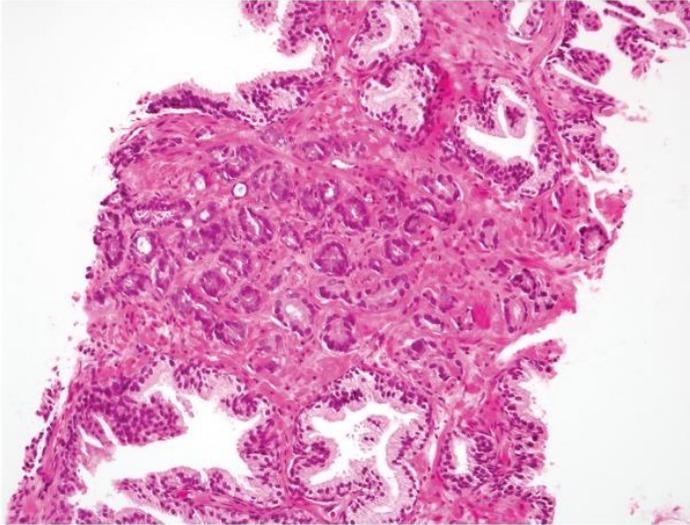


Imagen 3. Adenocarcinoma de próstata, Gleason grado 3 + 3 = 6 (grado grupo 1), con glándulas individuales, separadas y bien formadas.<sup>[40]</sup>

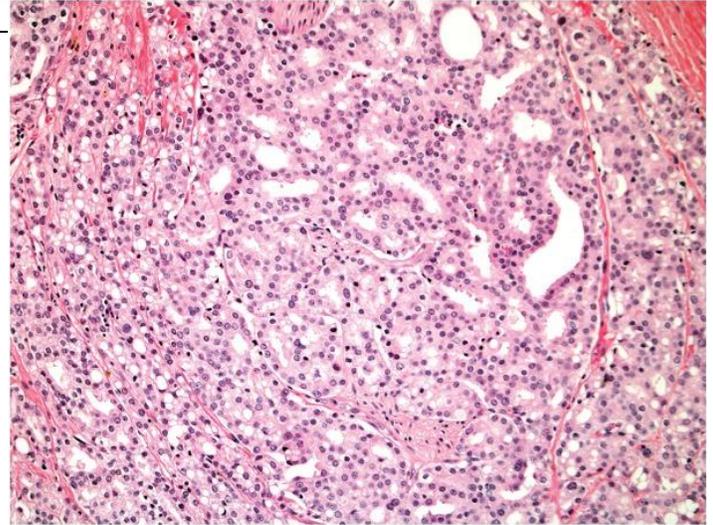


Imagen 4. Adenocarcinoma de próstata, Gleason grado 4 + 4 = 8 (grado grupo 4), con glándulas cribriformes y fusionadas.<sup>[40]</sup>

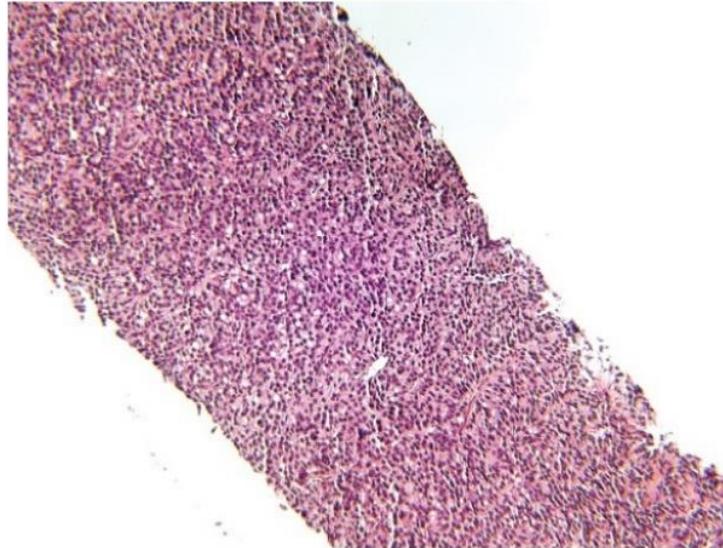


Imagen 5. Adenocarcinoma de próstata, Gleason grado 5 + 5 = 10 (grado grupo 5), con crecimiento sólido en forma de lámina<sup>[40]</sup>

### 1.5.3 Estadiaje

El objetivo de un sistema de clasificación de tumores es combinar pacientes con un resultado clínico similar. Esto permite el diseño de ensayos clínicos en poblaciones de pacientes relativamente homogéneas, la comparación de datos clínicos y patológicos obtenidos de diferentes hospitales en todo el mundo y el desarrollo de recomendaciones para el tratamiento de estas poblaciones de pacientes.

Para estadiar el CaP se utilizan las directrices de la clasificación de tumor, ganglio y metástasis (TNM) de 2017 en su 8ª edición<sup>[43]</sup> (Tabla 3).

<b>CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE PRÓSTATA</b>	
<b>T</b>	<b>Tumor primario (estadio basado únicamente en el tacto rectal [TR])</b>
Tx	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
T1	Tumor clínicamente inaparente que no es palpable.
T1a	Hallazgo histológico incidental del tumor en el 5% o menos del tejido resecado.
T1b	Hallazgo histológico incidental del tumor en más del 5% del tejido resecado.
T1c	Tumor identificado mediante biopsia con aguja (p.ej., debido a un antígeno prostático específico elevado [PSA]).
T2	Tumor palpable y confinado dentro de la próstata.
T2a	El tumor afecta la mitad de un lóbulo o menos.
T2b	El tumor afecta más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
T2c	El tumor afecta ambos lóbulos.
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática.
T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).
T3b	El tumor invade las vesículas seminales.
T4	El tumor se fija o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pélvica.
<b>N</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales (pélvicos)</b>
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.
<b>M</b>	<b>Metástasis a distancia</b>
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Ganglios linfáticos no regionales.

M1b	Hueso(s).
M1c	Otro(s) sitio(s).

Tabla 3. Clasificación TNM del CaP [43].

## 1.6 Genética del cáncer de próstata

El cáncer de próstata, como otros muchos cánceres, es una enfermedad genética debido a una activación de oncogenes e inactivación de los genes supresores.

La mayoría de los cánceres primarios de próstata albergan reordenamientos del gen ETS, más comúnmente fusiones TMPRSS2-ERG. Algunos genes y vías (PI3K, MyC y la vía p53) están alterados en el cáncer de próstata esporádico. Las alteraciones en PI3K ocurren entre un 25-70% del cáncer de próstata con mayor prevalencia en carcinomas metastásicos. Así mismo, deleciones y mutaciones en el gen supresor PTEN se encuentran en hasta el 50% de los cánceres de próstata, más frecuentes en enfermedad avanzada. Las mutaciones en SPOP ocurren en un 10% y son mutuamente excluyentes con los reordenamientos ETS [44].

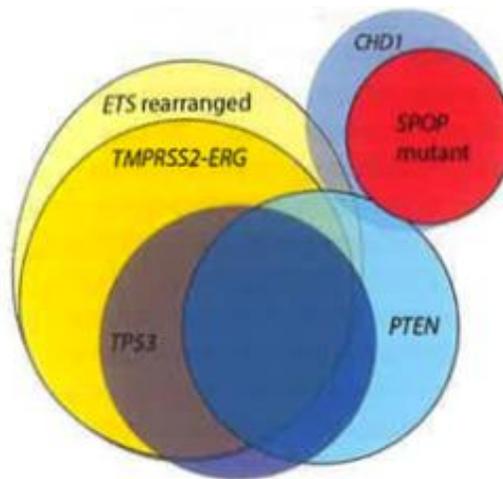


Imagen 6. Clasificación molecular del cáncer de próstata [44]

El desarrollo y la progresión del tumor implican alteraciones en numerosas vías genéticas. Durante las dos últimas décadas nuestro conocimiento sobre estas vías y las alteraciones moleculares clave han ido evolucionando, lo que ha llevado al estudio de diferentes biomarcadores genéticos que podrían tener un papel importante en el estudio del pronóstico de esta enfermedad y como dianas terapéuticas [45].

Estos biomarcadores incluyen marcadores de índice de proliferación (ki67), genes de supresión tumoral (p53, p21, p27, PTEN), oncogenes (Bcl2, c-myc, EZH2), moléculas de adhesión (CD44, E-Cadherina), miembros de la vía PI3K/akt/mTOR, reguladores de la apoptosis (Survivina), el estado del receptor de andrógenos y marcadores específicos

del tejido prostático (PSA, fosfatasa ácida prostática específica, y antígeno de membrana específico de la próstata) [45].

El papel de la expresión de p53 en el pronóstico de CaP ha sido ampliamente estudiado. Brewster *et al* [46] descubrieron que la expresión de p53 y la puntuación de Gleason en biopsia con aguja eran predictores independientes de recurrencia bioquímica después de prostatectomía radical. Estudios retrospectivos que evaluaron muestras de prostatectomía también encontraron que p53 tiene importancia pronóstica independientemente del grado y estadio.

También se ha demostrado que p27 tiene un papel pronóstico en la progresión después de prostatectomía, mientras que para p21 no se ha encontrado evidencia tan sólida.

El estudio de la pérdida de PTEN sola o en combinación con la fusión ERG ha ganado recientemente una relevancia significativa en la práctica de rutina como prueba auxiliar para ayudar mejor a delinear la enfermedad de bajo grado en vigilancia activa.

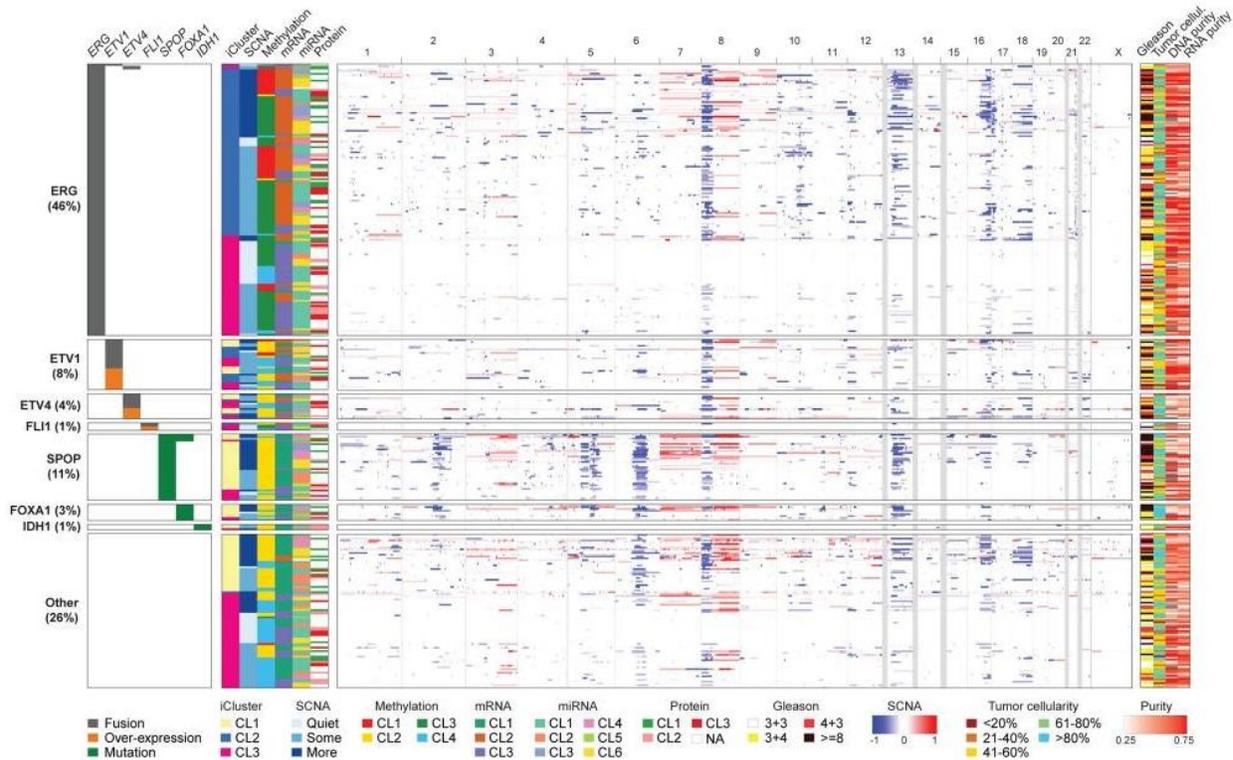


Imagen 7. La taxonomía molecular del cáncer de próstata primario [44]

### 1.6.1 Familia de genes ETS

En 2005, Tomlins *et al* [47, 48] identificaron un reordenamiento cromosómico recurrente en más de la mitad de los casos de CaP que estaban estudiando. Estos reordenamientos llevaron predominantemente a la fusión de los elementos promotores de respuesta androgénica del gen *TMPRSS2* (21q22) a uno de los tres miembros de la familia de factores de transcripción *ETS*: ERG, ETV1 y ETV4.

A pesar de que el papel del reordenamiento *TMPRSS2-ETS* en el pronóstico del CaP no fue abalado por estudios de cohortes bien diseñados, este descubrimiento tuvo grandes implicaciones en nuestro entendimiento de la patogénesis del CaP y aportó un nuevo marcador molecular en el diagnóstico del CaP.

Con el desarrollo comercial de un anticuerpo monoclonal anti-ERG se ha facilitado el uso de la inmunohistoquímica (IHQ) para la evaluación de la expresión de la proteína ERG, y con esto se ha demostrado una fuerte correlación entre la sobreexpresión de ERG en IHQ y el estado de fusión de ERG con una sensibilidad del 86%.

En ciertas ocasiones, la inmunotinción de ERG podría ser de utilidad para establecer el diagnóstico de carcinoma cuando un patólogo se enfrenta a un pequeño foco de glándulas atípicas en biopsia con aguja. En estos casos, la tinción ERG positiva en combinación con otros inmunomarcadores como la racemasa (AMACR), p63 y PTEN podrían ser muy útiles.

### **1.6.2 Pérdida de PTEN**

La vía PI3K/mTOR juega un papel importante en el crecimiento de la célula, en su proliferación y en la oncogénesis del CaP. PTEN es el gran regulador negativo de esta vía. Varios estudios retrospectivos han demostrado que la pérdida de actividad del gen supresor tumoral PTEN está asociada con un mal pronóstico de CaP [46].

La pérdida de PTEN en muestras de tejido de CaP puede ser evaluada mediante FISH para detectar la delección del alelo del gen PTEN, o mediante IHQ. Lotan *et al* [49] comparó el estudio de PTEN mediante FISH e IHQ en el estudio de cohortes de PR más grande que existe con seguimiento clínico (13.665 pacientes) y documentó una alta concordancia entre FISH e IHQ con datos que apoyaban el uso de IHQ y FISH de forma complementaria como herramientas de estudio de la pérdida de PTEN en CaP.

Por lo tanto, la evaluación de la pérdida de PTEN está ganando un papel importante como biomarcador adjunto para estudiar pacientes con enfermedad patológicamente de bajo grado (grado 1 y grado 2 ISUP) que están en consideración para la vigilancia activa. En estos pacientes, la pérdida de PTEN en biopsias con aguja abogarían por una terapia definitiva, en vez de vigilancia activa. Esto se basa en múltiples estudios que demuestran que la pérdida de PTEN está asociada con una mayor probabilidad de evolución del tumor y la presencia de enfermedad fuera del órgano confinada en PR [46].

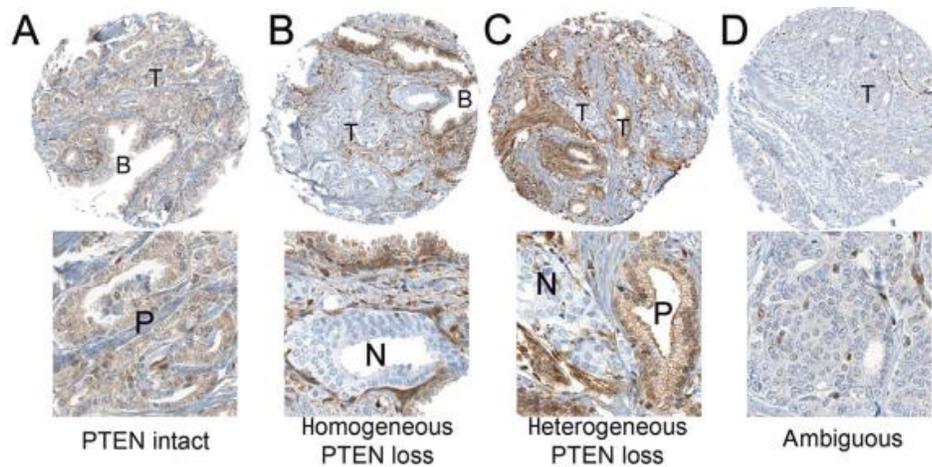


Imagen 8. Inmunohistoquímica de PTEN en CaP. (A): PTEN intacto en las células tumorales 'T', glándulas benignas adyacentes 'B'. Debajo: glándulas tumorales con tinción positiva 'P'. (B): Pérdida homogénea de PTEN en glándulas tumorales 'T', con tinción intacta en glándulas benignas 'B'. Debajo: tinción negativa 'N' de glándulas tumorales. (C): pérdida heterogénea de PTEN con pérdida de tinción en algunas pero no todas las células tumorales 'T'. Debajo: glándulas tumorales con tinción positiva 'P' y tinción negativa 'N'. (D): Tinción no interpretable de PTEN. [49]

## **1.7 Diagnóstico**

### **1.7.1 Cribado**

El cribado poblacional se define como el examen sistemático de hombres asintomáticos en riesgo y suele ser iniciado por las autoridades sanitarias. Los objetivos principales son: la reducción de la mortalidad por CaP y mantener una calidad de vida (CdV) mantenida expresada en años de vida ajustados a la calidad (AVAC).

La realización de un cribado poblacional de cáncer de próstata (CaP) es controvertida. El cribado basado en el PSA ha producido un cambio drástico en el CaP. Esta enfermedad, anteriormente incurable, ha visto una reducción de más del 53% en su tasa de mortalidad, convirtiéndose en una enfermedad mayoritariamente curable. Sin embargo, han surgido preocupaciones con el sobrediagnóstico y el tratamiento de los tumores indolentes detectados por cribado. Por otro lado, la realización de ensayos clínicos aleatorios de calidad variable y la mala interpretación de sus datos han creado una gran confusión en la lectura comparativa de los beneficios y los daños de las pruebas de cribado [50].

Esto condujo a una recomendación contra el cribado por PSA por parte del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. (USPSTF). En 2017, un nuevo análisis de modelos estadísticos de los grandes ensayos de cribado reveló que el cribado produjo una reducción del 25%-31% en la mortalidad por CaP [50].

El USPSTF ha publicado recientemente un borrador de recomendaciones que sugiere una toma de decisiones compartida para el cribado en hombres sanos de 55 a 69 años de edad. Otras consideraciones son necesarias para un cribado más intensivo en

hombres con factores de alto riesgo (p.ej. ascendencia africana, antecedentes familiares importantes, edad > 70 años).

En contraposición a la recomendación por parte del USPSTF, en 2014 se publicaron los resultados del Estudio Aleatorizado Europeo de Detección de Cáncer de Próstata (ERSPC). Este estudio se llevó a cabo en ocho países diferentes en un periodo de 16 años. Los hallazgos corroboraron que la prueba de PSA reduce significativamente la mortalidad por CaP, mostrando un mayor beneficio absoluto con un seguimiento más prolongado y una reducción en el exceso de incidencia <sup>[51]</sup>.

### **1.7.2 Diagnóstico clínico**

El cáncer de próstata se suele sospechar gracias a la realización del tacto rectal (TR) y a los niveles elevados de PSA. El diagnóstico definitivo depende de la confirmación histológica del adenocarcinoma en muestras de biopsia prostática.

#### *a) Tacto Rectal*

La mayoría de los CaP se encuentran en la zona periférica y pueden detectarse mediante TR cuando el volumen es > 0,2 ml. En el 18% de los casos, el CaP se detecta únicamente mediante el tacto rectal sospechoso, independientemente del nivel de PSA <sup>[52]</sup>.

Un TR sospechoso en pacientes con un nivel de PSA < 2 ng/ml tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 5 al 30% <sup>[53]</sup>. Un TR anormal se asocia con un grado ISUP más alto y es indicación de biopsia <sup>[54]</sup>.

#### *b) Antígeno prostático específico*

El uso del antígeno prostático específico (PSA) como marcador sérico revolucionó el diagnóstico de CaP <sup>[50]</sup>. Este antígeno es organoespecífico, pero no específico de cáncer; por lo tanto, puede estar elevado en la hipertrofia benigna de próstata (HPB), la prostatitis y otras afecciones no malignas. Como variable independiente, el PSA es un mejor predictor de cáncer que el TR o la ecografía transrectal (ETR) <sup>[55]</sup>.

No existen criterios definidos para medir el PSA, es un parámetro continuo. Muchos hombres pueden padecer CaP a pesar de tener un PSA sérico bajo y viceversa. En la siguiente tabla se comparan los distintos niveles de PSA sérico con la probabilidad de padecer CaP y que este CaP tenga un grado ISUP igual o mayor de 2. Lo que demuestra una relación lineal entre PSA elevado y mayor riesgo de CaP <sup>[56]</sup>.

Nivel de PSA (ng/mL)	Riesgo de CaP (%)	Riesgo de ISUP $\geq 2$ (%)
0,0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

Tabla 4. Relación entre los niveles de PSA y el riesgo de padecer CaP. [56]

La densidad del antígeno prostático específico (PSAd) es el nivel de PSA sérico dividido por el volumen prostático. Cuanto mayor sea la densidad de PSA, más probable es que el CaP sea clínicamente significativo ( $> 0,13 \text{ ng/mL/cm}^3$ ) [57].

El PSA libre/total (f/t) debe usarse con precaución porque puede verse afectado negativamente por varios factores preanalíticos y clínicos. El PSA f/t no tiene uso clínico si el PSA sérico total es  $> 10 \text{ ng/mL}$  o durante el seguimiento de un CaP conocido. El valor clínico de PSA f/t es limitado a la luz de las nuevas vías de diagnóstico que incorporan RM.

### c) Técnicas de imagen

#### Ecografía transrectal (ETR) y técnicas basadas en ultrasonido

La ETR estándar no es suficiente para detectar CaP y el rendimiento diagnóstico de biopsias adicionales realizadas en lesiones hipoecoicas es insignificante [58]. Las nuevas modalidades ecográficas como el micro-Doppler, la ecografía con contraste de ecoelastografía o la micro-ecografía de alta resolución han proporcionado resultados preliminares prometedores, ya sea solos o combinados con la denominada "ecografía multiparamétrica". Sin embargo, estas técnicas todavía tienen una aplicabilidad clínica limitada debido a la falta de estandarización, a la falta de evaluación a gran escala de la variabilidad entre lectores y a los resultados poco claros en las zonas de transición [59].

#### Resonancia magnética multiparamétrica

La resonancia magnética (RM) es una técnica en auge y con un gran desarrollo en los últimos años. Se ha incorporado al esquema diagnóstico actual del CaP ya que tiene una buena sensibilidad (91% [IC 95% 0,83-0,95]) para la detección y localización de cánceres de grado ISUP  $> 2$ , especialmente cuando su diámetro es mayor de 10mm. Esta técnica es menos sensible para identificar el CaP de grado 1 de ISUP. Identifica menos del 30% de los cánceres de grado 1 de ISUP de menos de  $0,5 \text{ cm}^3$  identificados en muestras de prostatectomía radical mediante análisis histopatológico [60].

La probabilidad de detectar malignidad mediante lesiones identificadas por RM se estandarizó primero mediante el uso de una puntuación Likert de 5 grados, y luego mediante la puntuación PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System), que se ha actualizado varias veces desde su introducción. En esta última, se evalúan los hallazgos en 5 categorías:

PIRADS 1	Muy bajo (es muy poco probable que haya cánceres clínicamente significativos)
PIRADS 2	Bajo (es poco probable que exista cáncer clínicamente significativo)
PIRADS 3	Intermedio (la presencia de cáncer clínicamente significativo es equívoco)
PIRADS 4	Alto (es probable que haya cáncer clínicamente significativo)
PIRADS 5	Muy alto (es muy probable que haya cánceres clínicamente significativos)

Tabla 5. Clasificación PIRADS [61].

#### d) Biopsia

El tacto rectal, el PSA y las técnicas de imagen ayudan en el diagnóstico del CaP, pero el diagnóstico definitivo se obtendrá con la biopsia del tejido prostático.

La biopsia se puede realizar antes de la RM o puede ser guiada con ayuda de la RM (RMBx). Ambas mejoran sustancialmente la detección del CaP > 2 ISUP. Esta mejoría es menos destacable en pacientes sin biopsia en los que la biopsia sistemática conserva un valor agregado más alto, al menos para la detección de cánceres de grado 2 ISUP. RMBx también detecta significativamente menos cánceres ISUP grado 1 que las biopsias sistemáticas [62, 63].

En biopsias basales, donde no se han realizado imágenes previas con RM, o donde la RM no ha mostrado ninguna lesión sospechosa, los sitios de toma de muestra deben ser bilaterales desde el ápice hasta la base, lo más posterior y lateral posible en la glándula periférica. También deben obtenerse cilindros adicionales de las áreas sospechosas identificadas por el TR; las áreas sospechosas en ETR podrían ser consideradas para biopsias adicionales [64]. Se recomiendan al menos 8 biopsias sistemáticas en próstatas con un tamaño de unos 30 cm<sup>3</sup>. En próstatas más grandes, se recomiendan de diez a doce biopsias y > 12 cilindros para que los resultados sean más concluyentes.

Existen dos abordajes para realizar la biopsia de tejido prostático: biopsia transperineal y biopsia transrectal. En la biopsia transperineal la muestra se extrae con una aguja fina que se inserta en la próstata a través de la piel del periné. En la biopsia transrectal se extrae una muestra de tejido de la próstata por medio de una aguja fina que se introduce por el ano, atravesando el recto hasta la próstata. Por lo general, se utiliza la ecografía transrectal para guiar la aguja.

En la biopsia transperineal se pueden tomar de 18 a 24 tomas con una morbilidad aceptable, pero se desconoce si este número mejora la detección de un cáncer

significativo. En la biopsia transrectal, para la detección de cáncer significativo, las tomas deben provenir de la zona periférica posterolateral; pero en la biopsia transperineal también pueden dirigirse más fácilmente a los cuernos anteriores de la zona periférica. En el contexto de una RM positiva con la toma de biopsia dirigida se desconoce el número óptimo de tomas [64, 65].

Tanto la biopsia transperineal como la biopsia transrectal presentan la misma eficiencia en el diagnóstico. La biopsia de próstata transperineal presenta un riesgo significativamente menor de infección (RR 0,26) y sangrado rectal (RR 0,02), pero para realizarla el paciente precisa de anestesia regional raquídea. Sin embargo, la transrectal sólo necesita anestesia local. A pesar del mayor riesgo de dolor después de la biopsia transperineal, se recomienda que los médicos realicen una biopsia de próstata transperineal si es posible [66].

## **1.8 Marcadores en el cáncer de próstata**

Los biomarcadores son moléculas biológicas que se encuentran en fluidos o tejidos corporales cuya presencia es un signo de un proceso normal o anormal, de una afección o de una enfermedad. El biomarcador ideal debe informar sobre la enfermedad y su progresión, identificar a los individuos de alto riesgo, predecir la recurrencia y monitorizar la respuesta al tratamiento. Debe ser económico, no invasivo, de fácil acceso y rápidamente cuantificable [67].

Dentro del cáncer de próstata tenemos marcadores que informan de la enfermedad tanto en sangre como en orina.

### **1.8.1 Biomarcadores en sangre**

#### *a) PSA*

El antígeno prostático específico (PSA) es una serina proteasa de 33 kDa codificada por el gen Kallikrein 3 (KLK3) en el cromosoma 19q 13.3-13.4. Es producido y secretado por el epitelio ductal y acinar de la próstata.

Como ya vimos anteriormente el cribado de PSA ha contribuido significativamente a la detección y el tratamiento tempranos del CaP, lo que ha provocado una disminución de la mortalidad en las últimas tres décadas [68].

#### *b) Índice de salud de la próstata (phi)*

El índice de salud de la próstata (phi) es una prueba en sangre que analiza los niveles de PSA libre (fPSA), PSA total (tPSA) y PSA prematura con 2 aminoácidos como propéptidos en N-terminal (p2PSA) para predecir el riesgo de enfermedad de Gleason  $\geq 7$  en la biopsia. El ensayo phi fue aprobado por la FDA (Food and Drugs Association) en 2012 para distinguir el cáncer de próstata de otras enfermedades benignas en hombres de 50 años con resultados no sospechosos en el TR y con niveles séricos de PSA total que oscilaban entre 4 y 10 ng/mL [69].

### c) *4KScor*

El test *4KScore* proporciona una puntuación que representa una combinación de las cuatro proteínas caliceína: tPSA, fPSA, PSA intacto y hK2. La puntuación del *4KScore*, junto con la información clínica (como la edad y el historial de biopsia negativa previa) proporciona una estimación de la probabilidad de biopsia positiva para CaP.

Un metaanálisis reciente de estudios que evaluaron este test mostró una mejoría estadísticamente significativa del 8% al 10% en la precisión de predecir cáncer de próstata en la biopsia. También se ha demostrado que predice el riesgo de metástasis a distancia de hasta 20 años después a partir de una muestra de sangre en hombres sanos que tienen PSA  $\geq 2$  ng/mL. A pesar de esto, la *4KScore* aún no ha sido aprobada por la FDA [70].

### d) *Células tumorales circulantes (CTC) y ADN de células tumorales libres (ct)*

Las CTC han sido investigadas como biomarcadores en pacientes con CaP avanzado durante mucho tiempo. Numerosos estudios han informado que se pueden detectar células tumorales en la sangre y en la médula ósea de pacientes con CaP. Con el desarrollo de la secuenciación masiva (NGS), las CTC y los ADN de células tumorales libres (ADN-ct) están emergiendo como herramientas prometedoras de biopsia líquida en oncología [71, 72] e incluso ya están siendo utilizadas como diagnóstico en estadios avanzados.

La investigación actual de CTC se centra en la caracterización molecular de las CTC para descubrir biomarcadores para la predicción de la respuesta al tratamiento. Se ha encontrado que el análisis molecular de las CTC es comparable al tejido del tumor primario y/o la metástasis y, por tanto, proporciona una visión general en tiempo real del cáncer de próstata metastásico. Numerosos estudios han explorado el potencial diagnóstico y terapéutico de las CTC, que revelan que las CTC son biomarcadores pronósticos y predictivos prometedores para el resultado clínico y la respuesta al tratamiento en el cáncer de próstata [73, 74, 75].

### e) *Panel de proteínas séricas*

Un estudio reciente evaluó 500 muestras de suero e informó del desarrollo de un nuevo panel de proteínas séricas formado por tres biomarcadores para el CaP: Filamina A, Filamina B y Queratina-19 (FLNA, FLNB y KRT19) utilizando modelos multivariados para la detección y el pronóstico de enfermedades. La combinación de estos biomarcadores de próstata junto con las pruebas de PSA fue mejor que el PSA solo para identificar el CaP y mejoró la predicción de enfermedad de alto riesgo, de bajo riesgo y la predicción de cáncer versus hiperplasia prostática benigna [72, 74].

### 1.8.2 Biomarcadores en orina

#### a) Antígeno del cáncer de próstata (PCA3)

El antígeno 3 del cáncer de próstata (PCA3) se descubrió mediante evaluaciones del transcriptoma de tejidos prostáticos normales y tumorales. La utilidad diagnóstica del ARN de PCA3 en la orina posterior al tacto rectal se ha evaluado ampliamente. El ensayo ProgenSA PCA3 es una prueba de diagnóstico de CaP aprobada por la FDA para su uso en hombres de 50 años o más con PSA sérico elevado y resultados de biopsia negativos previos [75].

Las puntuaciones de PCA3 reflejan la proporción de moléculas de ARN de PCA3 detectadas en la muestra de orina de un paciente después de un tacto rectal. Se ha demostrado que el PCA3 tiene sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) variables, según la puntuación de corte elegida. Una puntuación de PCA3 < 25 se asocia con una menor probabilidad de cáncer de próstata en la posterior repetición de la biopsia. Según varios estudios en grandes cohortes de pacientes, se ha descubierto que el PCA3 en orina es un PSA sérico superior para el diagnóstico de cáncer de próstata [76].

### 1.8.3 Análisis múltiple de biomarcadores

#### a) *SelectMDX*

*SelectMDx* es un ensayo clínico usando PCR en tiempo real realizado en muestras de orina post-TR de pacientes con factores de riesgo clínico de CaP, que están siendo considerados para biopsia. La prueba mide los niveles de ARNm de los genes *DLX1* y *HOXC6*, utilizando la expresión de *KLK3* como referencia interna, para ayudar en la selección de pacientes para biopsia de próstata. También se encontró que un panel de tres genes compuesto por *HOXC6*, *TDRD1* y *DLX1* mejoraba la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo [77].

#### b) *ExoDx Prostate (IntelliScore) (EPI)*

*ExoDx Prostate (Intelliscore)* es un ensayo clínico en orina basado en exosomas que mide ERG y PCA3. La prueba está indicada para hombres de 50 años o más con niveles de PSA de 2 a 10 ng/mL que están siendo considerados para biopsia de próstata inicial. Se utiliza para determinar el riesgo de Gleason 6, Gleason 7 o enfermedad benigna en la biopsia inicial [78].

En resumen, el PSA sigue siendo el biomarcador por excelencia del CaP. El PCA3 es útil en la selección de pacientes candidatos a volver a biopsiar después de un resultado inicialmente negativo, pero su costo-efectividad queda por demostrar.

El uso conjunto de biomarcadores en orina y suero en paneles de biomarcadores múltiples, junto con la caracterización radiológica del CaP, será el escenario que marque el diagnóstico y el perfil pronóstico del CaP en un futuro próximo, obviando biopsias innecesarias, disminuyendo la tasa de sobrediagnóstico y tratamiento [67].

## **1.9 Tratamiento**

Actualmente existen diferentes modalidades de tratamiento para el CaP dependiendo del estadio de la enfermedad en la que se encuentre nuestro paciente. Estas opciones terapéuticas son:

### **1.9.1 Vigilancia activa**

La vigilancia activa (VA) tiene como objetivo evitar o retrasar el tratamiento innecesario en hombres con CaP clínicamente localizado que no requieren tratamiento inmediato (grado 1 de ISUP, estadio T1c, PSA < 10 ng/mL y PSA<sub>d</sub> < 0,15 ng/mL/cm<sup>3</sup>) en ese momento, pero al mismo tiempo, lograr detectar el momento adecuado para iniciar el tratamiento curativo en aquellos pacientes que lo necesiten.

Los pacientes permanecen bajo una vigilancia estrecha a través de programas estructurados con un seguimiento regular que consisten en pruebas de PSA, exámenes clínicos, RM y biopsias de próstata repetidas [79].

El cambio a tratamiento curativo está impulsado por umbrales predefinidos indicativos de una enfermedad potencialmente mortal que todavía es potencialmente curable [79].

El principal riesgo para los hombres con enfermedad de bajo riesgo es el tratamiento excesivo; por lo tanto, se debe considerar la VA para todos estos pacientes teniendo en cuenta la personalidad del paciente puesto que puede generar ansiedad y no ser adecuado para ellos.

### **1.9.2 Prostatectomía radical**

El objetivo de la prostatectomía radical (PR) mediante cualquier enfoque es la erradicación del cáncer y, siempre que sea posible, preservar la función de los órganos pélvicos como la vejiga y la uretra [80].

El procedimiento consiste en la extirpación toda la próstata con su cápsula intacta y las vesículas seminales, seguido de una anastomosis vesicouretral. Los abordajes quirúrgicos se han expandido desde abordajes abiertos perineales y retropúbicos hasta las actuales técnicas laparoscópicas y asistidas por robot.

Siempre que el tumor no esté fijado a la pared pélvica o no haya invasión del esfínter uretral, la PR es una opción razonable en pacientes seleccionados con un volumen tumoral bajo. Los pacientes deben saber antes de la operación que la cirugía puede ser parte de un tratamiento multimodal [81].

### **1.9.3 Radioterapia**

Actualmente, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con radioterapia guiada por imágenes (IGRT) es el mejor enfoque disponible para la radioterapia de haz externo.

Para los pacientes no aptos para terapia de deprivación androgénica (ADT) o que no desean aceptar ADT, el tratamiento recomendado es IMRT (76-78 Gy) o una combinación de IMRT y braquiterapia [82].

Para el CaP localizado de alto riesgo se debe utilizar un enfoque de modalidad combinada que consiste en IMRT más ADT a largo plazo [83, 84].

### **1.9.4 Braquiterapia**

La braquiterapia en los pacientes con CaP se puede realizar mediante la introducción de semillas radiactivas de baja dosis (LDR) implantadas permanentemente en la próstata o mediante la exposición de la próstata a una fuente radiactiva de dosis alta (HDR) para que reciba radiación.

Los pacientes en un estadio entre T1b y T2a N0, M0; con un grado ISUP 1 o en ciertas ocasiones 2 y un PSA inicial < 10 ng/mL serán los que mejor se beneficien de la braquiterapia LDR [85]. La braquiterapia fraccionada HDR puede ser ofrecida a pacientes con una enfermedad de riesgo bajo o intermedio [86].

### **1.9.5 Terapia hormonal**

La privación de andrógenos se puede lograr suprimiendo la secreción de andrógenos testiculares o inhibiendo la acción de los andrógenos circulantes a nivel de su receptor [87].

La orquiectomía bilateral o pulpectomía subcapsular se considera la modalidad de tratamiento primario para la ADT. Es un procedimiento quirúrgico simple, económico y prácticamente libre de complicaciones. Se realiza fácilmente con anestesia local y es la forma más rápida de lograr un nivel de castración que generalmente se alcanza en menos de doce horas [88].

Los antiandrógenos o agonistas androgénicos son compuestos orales que compiten con los andrógenos a nivel de su receptor. Esto conduce a un nivel de testosterona sin cambios o ligeramente elevado. Estos compuestos son derivados sintéticos de hidroxiprogesterona. Sus principales efectos secundarios farmacológicos son secundarios a la castración (la ginecomastia es bastante rara) mientras que los efectos secundarios no farmacológicos son la toxicidad cardiovascular y la hepatotoxicidad [89].

Por último, los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) también forman parte de la ADT. Estos análogos sintéticos de LHRH se administran como inyecciones de depósito cada 1, 2, 3, 6 meses o anualmente y son los más utilizados en la práctica clínica [90].

La ADT no suele estar indicada como monoterapia, sino que forma parte de una modalidad combinada terapéutica acompañando a opciones quirúrgicas o radioterapéuticas.

### 1.9.6 Otros tratamientos

Dentro de la hormonoterapia, se están estudiando nuevos componentes como los inhibidores de la PARP (poli ADP ribosa polimerasa) diseñados para atacar células cancerígenas con la mutación BRCA <sup>[91]</sup>, los cuales han sido aprobados recientemente en adenocarcinoma de próstata metastásico resistente a la castración y con mutación en BRCA. También se están estudiando inhibidores de puntos de control inmunológicos que puedan permitir que las células T induzcan la muerte celular como la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y ligando de muerte programada 1 (PD-L1) <sup>[92]</sup>; y por último inhibidores de la proteína quinasa B (AKT), ya que la señalización del receptor de andrógenos y la vía de AKT presentan una retroalimentación negativa, de forma que la inhibición de una conduce a la regulación positiva de la otra <sup>[93]</sup>.

Otras terapias que se están investigando como posibles opciones para el tratamiento del CaP son:

- Crioterapia: La crioterapia utiliza técnicas de congelación para inducir la muerte celular por deshidratación, lo que resulta en la desnaturalización de las proteínas. Aún no hay datos comparativos suficientes para recomendar la crioterapia de glándula completa como opción de tratamiento curativo en hombres con CaP localizado <sup>[94]</sup>.
- Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU): HIFU consiste en haces de ultrasonido emitidas por un transductor que causan daño tisular por efectos mecánicos y térmicos, así como por cavitación. Al igual que en la criocirugía, la falta de datos comparativos prospectivos a largo plazo sobre los resultados oncológicos impide que el HIFU de glándula completa se considere una alternativa razonable a las opciones de tratamiento curativo establecidas <sup>[94]</sup>.
- Terapia focal: Durante las dos últimas décadas, ha habido una tendencia hacia el diagnóstico más temprano de CaP como resultado de una mayor conciencia pública y profesional. El efecto de esto ha sido que los hombres son diagnosticados en una etapa más temprana de la enfermedad con tumores más pequeños que ocupan solo el 5-10% de la próstata <sup>[95]</sup>. Hasta la fecha, la mayoría de las terapias focales se han logrado con tecnologías ablativas. Dada la falta de datos comparativos sólidos sobre los resultados oncológicos a medio y largo plazo de la terapia focal frente a las intervenciones curativas, persisten importantes incertidumbres con respecto a la terapia focal como alternativa aprobada. En consecuencia, se necesitan ensayos prospectivos sólidos que informen de resultados estandarizados antes de poder hacer recomendaciones en apoyo de la terapia focal para la práctica clínica habitual <sup>[95, 96]</sup>.

## **1.10 Tratamiento del CaP localizado**

El tratamiento de este estadio de CaP está compuesto por <sup>[97]</sup>:

- **Vigilancia activa**: Esta modalidad se ofrece a pacientes con una esperanza de vida > de 10 años y con una enfermedad de bajo riesgo. Los pacientes con histología intraductal y cribiforme en la biopsia deben excluirse de VA. Habrá que realizar análisis de PSA cada 6 meses y examen rectal digital cada 12 meses.
- **Radioterapia**: La braquiterapia de dosis baja se puede recomendar a pacientes con CaP de bajo riesgo sin una resección transuretral reciente de la próstata y con una buena puntuación ISUP. También se puede usar radioterapia de intensidad modulada más radioterapia guiada por imágenes con una dosis total de 74-80 Gy o hipofraccionamiento moderado (60 Gy/20 fx en 4 semanas o 70 Gy/28 fx en 6 semanas), sin terapia de privación de andrógenos.
- **Prostatectomía radical**: El tratamiento quirúrgico se puede ofrecer a pacientes con una enfermedad con riesgo intermedio que tengan una esperanza de vida de más de 10 años y a pacientes con enfermedad de riesgo alto que no presenten el tumor fijado a la pared pélvica o invadiendo en esfínter uretral.
- **Contraindicaciones**: Tanto la terapia hormonal basada en privación de andrógenos como la disección del nódulo linfático pélvico están contraindicadas.

## **1.11 Pronóstico del cáncer de próstata**

A pesar de que el CaP sea uno de los cánceres más comunes y más diagnosticados, presenta un pronóstico bastante bueno.

Aproximadamente un 85% de los pacientes que sufren de cáncer de próstata en España sobreviven más de 5 años. Esto se debe a que la gran mayoría de pacientes son diagnosticados en etapas de fase localizada. Menos del 10% de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas o metastásicas.

En España la mortalidad es del 5,1%, representando la tercera causa de mortalidad por cáncer en hombres <sup>[1]</sup>.

### **VIGILANCIA ACTIVA**

El uso generalizado del cribado de CaP con PSA ha dado lugar al sobrediagnóstico y al posterior sobretratamiento del CaP. El sobrediagnóstico se define como la detección de una enfermedad latente que no se habría diagnosticado durante la vida del paciente en ausencia del cribado de PSA, y que puede generar costos innecesarios y posibles daños si se trata (sobretratamiento) <sup>[98]</sup>.

Por lo tanto, el mayor riesgo en hombres con enfermedad de bajo riesgo es el sobretratamiento. Para prevenir esto contamos con la vigilancia activa (VA) que, como se comentó anteriormente, es un plan de seguimiento que consiste en la observación

minuciosa del estado del paciente sin administrar tratamiento, a menos que cambien los resultados de las pruebas e indiquen que el paciente está empeorando.

Los pacientes permanecen bajo una vigilancia estrecha a través de programas estructurados con un seguimiento regular que consisten en pruebas de PSA, exámenes clínicos, RM y biopsias de próstata repetidas [79].

### **1.12 Protocolos y resultados oncológicos de pacientes en VA**

Existe una gran variedad de protocolos de VA. Un ejemplo de ellos es el estudio DETECTIVE que fue llevado a cabo por el Panel de la Asociación Europea de Urología a través de un estudio colaborativo internacional que involucró a profesionales de la salud y pacientes para desarrollar declaraciones de consenso para el tratamiento diferido con intención curativa del CaP localizado, cubriendo todos los dominios de la VA (Estudio DETECTIVE) [99].

Actualmente en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla el protocolo que se utiliza es el protocolo PRIAS.

#### *a) Protocolo PRIAS*

Varios grupos han descrito criterios para identificar a los pacientes que son los mejores candidatos para la vigilancia activa. Uno de los grupos más grandes es el programa PRIAS (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance) que incluye más de 50 hospitales y casi 2000 pacientes. El objetivo de este estudio fue comparar los hallazgos patológicos después de la prostatectomía radical en pacientes con CaP de bajo riesgo elegibles para PRIAS y no elegibles para PRIAS [100].

Los criterios PRIAS para la vigilancia activa se definen como:

- Adenocarcinoma de la próstata demostrado histológicamente
- Los hombres deben ser aptos para el tratamiento curativo
- Estadio clínico T1c o T2
- Gleason 3+3=6 o Gleason 3+4=7 sin carcinoma cribriforme o intraductal infiltrante
- PSA  $\leq$  10 ng/mL o  $\leq$  20 ng/mL si se usa RM en el diagnóstico o el seguimiento
- Si se realizan biopsias de saturación (ya sea transperineal o transrectal), el 15% de los núcleos pueden ser positivos con un máximo de 4
- PSA<sub>d</sub> < 0,2 ng/mL, aunque una PSA<sub>d</sub> de 0,25 ng/mL es aceptable si la RM es negativa o la biopsia muestra un Gleason 3+3=6 o Gleason 3+4=7 sin carcinoma cribriforme o intraductal invasivo

Los criterios PRIAS tienen como objetivo estratificar a los pacientes con CaP para identificar aquellos con menor riesgo de clasificación errónea o progresión de la enfermedad. Los pacientes de este estudio que cumplieron con todos los criterios de PRIAS tenían menos probabilidades de albergar tumores de riesgo intermedio o alto en comparación con los que no cumplieron con los criterios de PRIAS (41% frente a 56%, respectivamente), lo que indica que los pacientes elegibles para PRIAS tienen menos

riesgo de clasificación errónea de la enfermedad en comparación con los pacientes no elegibles para PRIAS <sup>[101]</sup>.

Desde diciembre de 2021, los criterios de inclusión y exclusión de la vigilancia activa en hospitales de la comunidad de Cantabria son:

Criterios de inclusión:

1. Adenocarcinoma de próstata histológicamente probado.
2. Los hombres deben estar en condiciones de recibir un tratamiento curativo.
3. Nivel de PSA en el momento del diagnóstico  $\leq 10$  ng/mL, o  $\leq 20$  ng/mL si se usa RM en el momento del diagnóstico o durante el seguimiento.
4. Densidad de PSA inferior a 0,2, o si se utiliza una resonancia magnética y es negativa o si las biopsias dirigidas no muestran más de la puntuación de Gleason 3 + 3 o 3 + 4 sin carcinoma cribriforme e intraductal invasivo, se acepta un dPSA de menos de 0,25. Los pacientes con un dPSA  $\geq 0,25$  en el momento de la inclusión pueden seguirse fuera del protocolo PRIAS real.
5. Estadio clínico T1c o T2.
6. Puntuación de Gleason 3 + 3 = 6 o puntuación de Gleason 3 + 4 sin carcinoma cribriforme e intraductal invasivo (CR/IDCi). Número total de núcleos positivos permitidos:
  - Si en el momento de la inclusión se realiza una resonancia magnética, incluidas biopsias dirigidas de las lesiones positivas, no hay límite en el número de núcleos positivos.
  - Si se realizan biopsias de saturación (ya sea transperineal o transrectal), el 15% de los núcleos pueden ser positivos con un máximo de 4.
  - Si más de 2 núcleos de biopsia guiados por TRUS son positivo, se indica una resonancia magnética.
  - Si la resonancia magnética es negativa o si las biopsias dirigidas no muestran más de la puntuación de Gleason 3 + 3 = 6 o 3 + 4 = 7 sin CR/IDCi, la inclusión es posible.
  - Para pacientes con adenocarcinoma Gleason 3 + 4 sin CR/IDCi, el número máximo de núcleos positivos debe ser  $\leq 50\%$ , donde múltiples núcleos positivos de la misma lesión en la RM cuentan para un núcleo positivo.
7. Los participantes deben estar dispuestos a asistir a las visitas de seguimiento.
8. Consentimiento informado firmado.

### Criterios de exclusión:

1. Hombres que no pueden o no quieren ser irradiados u operados.
2. Una terapia anterior para el cáncer de próstata.
3. En el caso de pacientes con una esperanza de vida < 10 años, se prefiere la espera vigilante a la vigilancia activa.

### Criterios de seguimiento para la continuación de la vigilancia activa:

1. Clínico: estadio clínico (cT) < 3
2. Histológico:
  - a) Puntuación de Gleason 3 + 3 = 6 o puntuación de Gleason 3 + 4 = 7 sin CR/IDCi.
  - b) El número permitido de biopsias positivas sigue siendo el mismo que en el momento de la inclusión.
3. Bioquímico:
  - a) Si el PSA-DT es < 10 años, se recomienda una RM anual en los años en que no se recomienda repetir la biopsia estándar. Las biopsias extra dirigidas solo se toman si la RM muestra progresión (la progresión se define como una puntuación PIRADS general más alta de una o más lesiones, más/nuevas lesiones con PIRADS  $\geq 3$  y/o crecimiento de lesiones según la evaluación del radiólogo. Si no se dispone de resonancia magnética previa para evaluar la progresión, se toman biopsias dirigidas de un máximo de 3 lesiones con una puntuación PIRADS  $\geq 3$ ).
  - b) Si el PSA-DT es < 10 años y la resonancia magnética no está disponible, se recomienda repetir las biopsias sistemáticas anualmente.
4. El paciente está conforme con la vigilancia activa.

Los resultados de un programa de VA deben evaluarse en función de su capacidad para evitar el sobretratamiento y, al mismo tiempo, garantizar los mismos resultados oncológicos que el tratamiento activo. Determinar en qué medida se logra evitar el sobretratamiento significa medir el porcentaje de pacientes que permanecen sin tratamiento; mientras que la evaluación de los resultados oncológicos implica la medición de las tasas de supervivencia general y específica del cáncer, la supervivencia sin metástasis y el infraestadiaje. Los objetivos secundarios deben incluir la evaluación del impacto en la calidad de vida del paciente y los costos relacionados con la VA <sup>[102]</sup>.

En la siguiente tabla se comparan los resultados de diferentes programas que siguieron protocolos de VA:

Programa	Pacientes	Seguimiento (años)	Supervivencia sin tratamiento	Mortalidad por cáncer
Tosoian et al. (Johns Hopkins) <sup>[103]</sup>	769	2,7	59% a los 5 años	0
Klotz et al. (University of Toronto) <sup>[104]</sup>	450	6,8	70% a los 70 años	0,3% a los 10 años
Bul et al. <sup>[105]</sup>	2494	1,6	77% a los 2 años	0
Soloway et al. (Miami) <sup>[106]</sup>	230	2,6	85,7% a los 5 años	0
Dall'Era et al <sup>[107]</sup>	321	3,6	67% a los 5 años	0
Selvadurai et al. (Royal Marsden) <sup>[108]</sup>	471	5,7	70% a los 5 años	2% a los 8 años

Tabla 6. Resultados oncológicos asociados con varios protocolos de vigilancia activa <sup>[102]</sup>

La VA parece reducir el sobret ratamiento en pacientes con CaP de bajo riesgo sin comprometer la supervivencia específica del cáncer a los 10 años. Por tanto, la VA es una opción para pacientes seleccionados que quieran evitar los efectos secundarios inherentes a los diferentes tipos de tratamiento inmediato <sup>[102]</sup>.

### **1.13 Calidad de vida en pacientes con vigilancia activa**

En 2016 John W Davis et al <sup>[109]</sup> evaluaron la relación entre la incertidumbre de la enfermedad, la ansiedad, el miedo a la progresión y la calidad de vida en hombres con cáncer de próstata de riesgo favorable sometidos a vigilancia activa. Usando la escala EPIC (Expanded Prostate Cancer Index Composite) para valorar la calidad de vida, encontraron que tras 2,5 años de estudio las puntuaciones generales promedio tanto para la calidad de vida específica en cuanto a la enfermedad y la general permanecieron estables; solo las puntuaciones referidas a la función sexual disminuyeron. La incertidumbre y la ansiedad por la enfermedad fueron predictores significativos de la calidad de vida general. Intervenciones para reducir la incertidumbre y la ansiedad pueden mejorar la calidad de vida de los hombres con cáncer de próstata en VA.

Actualmente, en la comunidad de Cantabria, se recomienda incluir en los protocolos de VA la escala EPIC-26 antes de la inclusión (o si no es posible inmediatamente después de la inclusión), seis meses después de la inclusión y cada año a partir de entonces.

## 2. OBJETIVOS

Se establece como objetivo principal valorar si el estudio inmunohistoquímico del gen PTEN en pacientes con adenocarcinoma acinar de próstata en vigilancia activa sirve como criterio para iniciar tratamiento activo.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes diagnosticados de adenocarcinoma acinar de próstata que se encontraban en un programa de vigilancia activa en la consulta del servicio de Urología en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Como periodo de estudio consideramos el intervalo entre abril de 2012 y noviembre de 2021. Para la selección de pacientes se solicitó al Servicio de Admisión y Documentación Clínica los números de historia clínica de los pacientes intervenidos en dicho periodo.

Tomamos como controles pacientes diagnosticados de adenocarcinoma acinar de próstata entre el 2012 y el 2021 que en la actualidad siguen en vigilancia activa (VA). Y tomamos como casos pacientes diagnosticados de adenocarcinoma acinar de próstata entre el 2012 y el 2021 que empezaron su control con VA pero que a lo largo del seguimiento recibieron un tratamiento activo, la mayoría de ellos mediante realización de prostatectomía radical.

Para definir los criterios de inclusión del estudio seguimos aquellos del protocolo internacional de vigilancia activa PRIAS, que es el que se sigue en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Estos son:

- Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata demostrado histológicamente.
- Pacientes aptos para tratamiento curativo.
- Estadio clínico T1c o T2.
- Gleason 3+3=6 o Gleason 3+4=7 sin carcinoma cribriforme o intraductal.
- Nivel de PSA en el momento del diagnóstico  $\leq 10$  ng/mL, o  $\leq 20$  ng/mL si se usa RM en el momento del diagnóstico o durante el seguimiento.
- PSA<sub>d</sub> < 0,2 ng/mL, aunque una PSA<sub>d</sub> de 0,25 ng/mL es aceptable si la RM es negativa o la biopsia muestra un Gleason 3+3=6 o Gleason 3+4=7 sin carcinoma cribriforme o intraductal.
- Los participantes deben estar dispuestos a asistir a las visitas de seguimiento.
- Consentimiento informado firmado.

También seguimos el protocolo PRIAS para definir los criterios de exclusión, que se definen como:

- Pacientes no aptos a tratamiento activo.
- Pacientes que no deseen tratamiento activo.
- Pacientes que han recibido una terapia anterior para el cáncer de próstata.

- En el caso de pacientes con una esperanza de vida < 10 años, se prefiere la espera vigilante a la vigilancia activa.

### 3.2 Recogida de datos

Se utilizó Microsoft Excel como herramienta de almacenamiento de información. Todos los datos introducidos fueron validados por la Dra. Ainara Azueta Etxebarria, facultativa en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla para evitar cualquier error.

En todos los pacientes se recogieron los siguientes datos:

- Número de historia clínica (NHC).
- Número de la biopsia a estudiar.
- Fecha de nacimiento.
- Fecha de diagnóstico de cáncer de próstata.
- Si el estudio inmunohistoquímico presentaba o no pérdida de expresión inmunohistoquímica de PTEN.

La recogida de datos se realizó mediante la lectura de los evolutivos e informes en la historia clínica electrónica de cada paciente.

### 3.3 Estudio inmunohistoquímico

Se realizó un estudio inmunohistoquímico para PTEN utilizando el anticuerpo DAKO (catálogo M3627, clon 6H2.1) sobre bloques de parafina de las biopsias de todos los pacientes del estudio.

El gen PTEN se encuentra en el citoplasma y el núcleo de la célula, por lo que al teñirlo con técnicas de inmunohistoquímica se ve una tinción marrón tanto en el citoplasma como en los núcleos de las células tumorales.

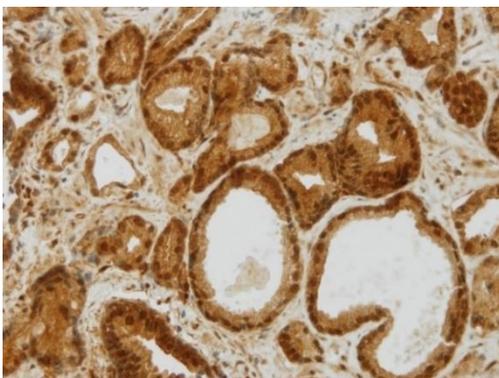


Imagen 9. Imagen inmunohistoquímica PTEN positiva (x40).

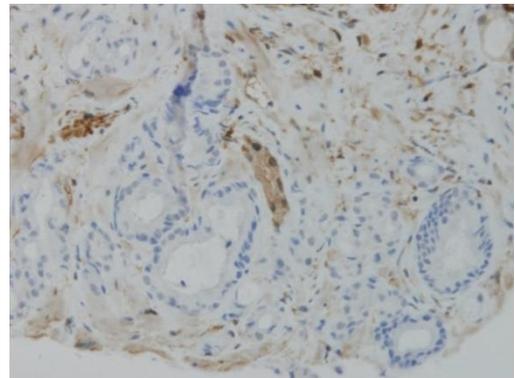


Imagen 10. Pérdida de expresión inmunohistoquímica del gen PTEN en las glándulas prostáticas tumorales.

La positividad o no del gen PTEN mutado en tejido será la variable del estudio. Buscaremos si esta variable existe en los casos, ya que podría significar que la existencia del gen PTEN mutado es un criterio para terminar la VA y empezar tratamiento activo.

En las piezas biológicas con el gen PTEN mutado no se observa la tinción marrón característica de esta técnica, al haber pérdida de expresión del gen PTEN nos encontramos unas glándulas que no están teñidas (Imagen 10).

### 3.4. Análisis estadístico

Para la realización de este estudio y obtener los resultados se utilizó el programa estadístico SPSS versión 23. Se realizó la prueba exacta de Fisher, ya que no se cumplían los requisitos para realizar la Chi Cuadrado.

## 4. RESULTADOS

Tras la realización de la técnica de inmunohistoquímica para el gen PTEN y su posterior valoración, estos fueron los resultados que obtuvimos en cada grupo:

PACIENTES EN VIGILANCIA ACTIVA QUE CONTINÚAN EN VIGILANCIA ACTIVA					
PACIENTE	EDAD	FECHA DE DIAGNÓSTICO	GRADO GLEASON	INICIO DE VIGILANCIA ACTIVA	PTEN MUTADO
1	76	2012	3 + 4	18/04/2012	NO
2	62	2014	3 + 3	18/09/2014	NO
3	74	2013	3 + 3	09/03/2016	NO
4	77	2013	3 + 3	07/08/2013	NO
5	70	2013	3 + 3	15/10/2013	NO
6	79	2014	3 + 3	20/05/2014	NO
7	78	2012	3 + 3	17/04/2013	NO
8	79	2014	3 + 3	04/03/2015	NO
9	64	2014	3 + 3	23/10/2014	NO
10	71	2015	3 + 3	06/10/2015	NO
11	70	2013	3 + 3	29/09/2015	NO
12	72	2015	3 + 3	15/12/2015	NO
13	66	2015	3 + 3	03/12/2015	NO
14	69	2016	3 + 3	20/03/2016	NO
15	77	2016	3 + 3	03/06/2016	NO

Tabla 7. Resultados de la técnica IHQ PTEN en pacientes en VA que siguen en VA.

PACIENTES EN VIGILANCIA ACTIVA QUE PASARON A TRATAMIENTO CURATIVO						
PACIENTE	EDAD	FECHA DE DIAGNÓSTICO	GRADO GLEASON	INICIO DE VIGILANCIA ACTIVA	FINALIZACIÓN DE VIGILANCIA ACTIVA	PTEN MUTADO
16	67	2014	3 + 3	02/10/2014	13/04/2015	NO
17	73	2013	3 + 3	12/02/2013	04/03/2019	NO
18	70	2012	3 + 4	01/08/2012	03/01/2020	NO
19	72	2013	3 + 4	11/02/2014	17/01/2015	NO
20	74	2014	3 + 4	28/10/2014	20/10/2016	NO
21	71	2014	3 + 3	27/05/2014	15/11/2021	NO
22	60	2015	3 + 4	26/02/2015	06/08/2019	SI
23	71	2014	3 + 3	29/04/2015	30/05/2016	NO
24	71	2015	3 + 4	17/12/2015	10/12/2016	NO
25	72	2015	3 + 4	17/09/2015	05/02/2016	NO
26	71	2015	3 + 4	28/06/2016	15/11/2016	NO
27	70	2015	3 + 3	11/12/2015	10/01/2017	NO
28	73	2015	3 + 3	22/12/2015	09/01/2018	NO
29	62	2016	3 + 3	26/02/2016	06/04/2016	NO
30	70	2016	3 + 3	03/03/2016	14/07/2017	NO

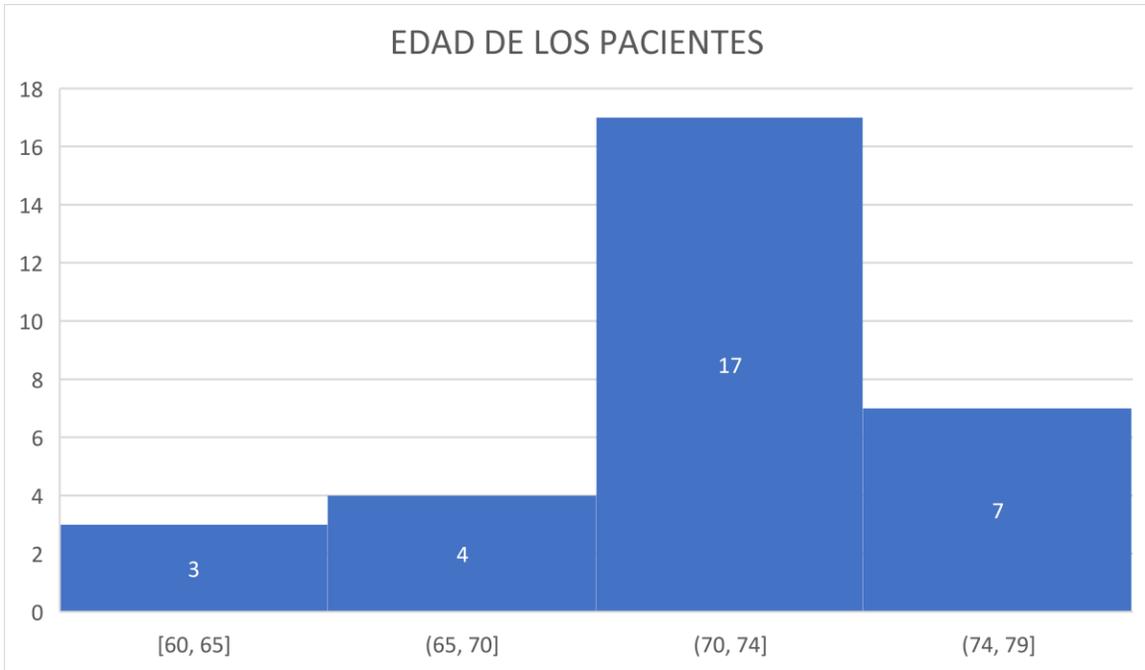
Tabla 8. Resultados de la técnica IHQ PTEN en pacientes que estuvieron en VA y pasaron a tratamiento activo.

Como podemos observar, de los pacientes que recibieron tratamiento activo 1 paciente de 15 (6,7 %; IC: 0,2 – 31,0) presentó expresión inmunohistoquímica de PTEN, mientras que en ninguno de 15 (0 % IC: 0,0 – 21,8) se identificó expresión inmunohistoquímica de PTEN siendo esta diferencia no significativa,  $p= 0,500$  empleando el test exacto de Fisher (Tabla 9).

	CASOS		PTEN MUTADO		Total
			No	Si	
	0	Recuento	15	0	15
		%	100,0%	<b>0,0%</b>	100,0%
	1	Recuento	14	1	15
		%	93,3%	<b>6,7%</b>	100,0%
Total		Recuento	29	1	30
		%	96,7%	3,3%	100,0%

Tabla 9. Tabla cruzada CASOS x PTEN MUTADO.

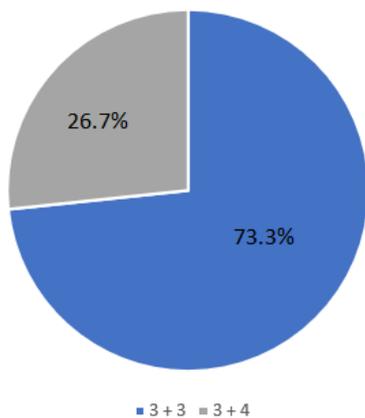
Analizando los resultados observamos que, agrupados por franjas de edad, la mayoría de los pacientes tienen entre 70 y 74 años (Gráfica 3), acorde a la incidencia creciente del cáncer de próstata a medida que aumenta la edad.



Gráfica 3. Histograma en el que se visualiza la distribución de las edades de los pacientes en distintos rangos de edad.

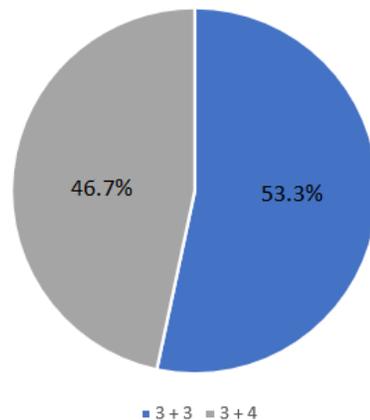
Se observa que el 73,3% del total de los pacientes presenta un adenocarcinoma grado Gleason 3+3. En comparación con el grupo de casos, aquellos que presentan grado Gleason 3+4 representan el 46.6% de su grupo.

GRADO GLEASON EN LOS PACIENTES



Gráfica 4. Gráfico circular que representa la distribución de los diferentes grados histológicos de Gleason en el total de pacientes

GRADO GLEASON EN LOS CASOS



Gráfica 5. Gráfico circular que representa la distribución de los diferentes grados histológicos de Gleason en el grupo de casos.

Otro dato que también puede resultar de interés es que en el grupo que recibió tratamiento activo la media de meses que pasaron en vigilancia activa fue de 28,8 meses, con el máximo de meses siendo 89 y el mínimo 1 mes.

	CONTROLES	CASOS
EDAD MEDIA	72,2	69,8
GLEASON 3+3	14	8
GLEASON 3+4	1	7
MUTACIÓN PTEN	0	1

*Tabla 10. Tabla comparativa de datos entre los dos grupos estudiados.*

Por último, otro dato que se recogió comparando los dos grupos fue que, en el grupo de casos, la media de edad era más joven.

## 5. DISCUSIÓN

La pérdida del gen supresor tumoral PTEN se observa comúnmente en pacientes con cáncer de próstata agresivo y difícil de tratar. Aunque la frecuencia de pérdida de PTEN en pacientes con CaP varía entre los estudios, en gran parte debido a las diferencias en los enfoques metodológicos utilizados, estudios recientes con grandes cohortes de pacientes han indicado que PTEN se pierde en aproximadamente el 15-20 % de los cánceres primarios de próstata <sup>[110]</sup>.

Además, también se ha observado que la presencia de gen PTEN mutado se suele encontrar preferentemente en paciente con grado Gleason 4 de patrón cribiforme en comparación con los Gleason no cribiforme <sup>[111]</sup>.

En nuestro estudio, el caso que resultó positivo representa un 6,6% de los casos. Este dato se encuentra por debajo de la media poblacional <sup>[110]</sup>, esto puede deberse a que el número muestral era pequeño y a que ninguna de nuestras muestras tenía patrón cribiforme.

Otro dato que se observó en nuestro estudio es que el porcentaje de pacientes con un grado Gleason 3+4 era mayor en el grupo que recibió tratamiento activo, lo que nos orienta a que cuanto mayor es el grado tumoral, mayor porcentaje de pacientes recibe tratamiento.

La comparación estadística se realizó con una potencia estadística del 17%. Por este motivo, es preciso aumentar el número muestral para lograr una potencia de al menos el 80%. Para detectar una diferencia significativa asumiendo los resultados del presente estudio (0,0% vs 6,7%) se precisan al menos 113 sujetos por grupo para usar el test de Chi cuadrado o 141 por grupo si se emplea el test de Fisher. Asumiendo una frecuencia entre grupos de 0% vs 20%, se precisan 35 por grupo para el test de Chi cuadrado o 44 por grupo en el caso del test de Fisher, como se muestra en la tabla 10.

<b>Diferencias:</b>	6,7% vs 0,0%	20% vs 0,0%
<b>N para Chi Cuadrado</b>	113 x 2	35 x 2
<b>N para test de Fisher</b>	141 x 2	44 x 2

*Tabla 10. Número muestral necesario para detectar diferencias en función del test estadístico empleado y las diferencias entre los grupos a comparar.*

De todos los biomarcadores inmunohistoquímicos del CaP, la mutación y pérdida del gen PTEN es el que más se asocia a eventos adversos en los pacientes con mayor grado de agresividad, incluidos: la necesidad de recurrir a prostatectomía radical, la recurrencia de la enfermedad después de la cirugía y la progresión a metástasis y muerte <sup>[112]</sup>.

En nuestro estudio, el único paciente que presentó la mutación para PTEN fue tratado con prostatectomía. No podemos determinar que este procedimiento se realizase por la agresividad del tumor ni por el grado de Gleason que presentaba, ya que se realizó por decisión propia del paciente.

A pesar de esto, el estudio de la mutación del gen PTEN en pacientes con cáncer de próstata puede resultar de gran interés, ya que en un estudio con un tamaño muestral adecuado nos podría aportar información sobre el papel de esta mutación en la progresión del cáncer, su necesidad de ser tratado por cirugía y su supervivencia.

## 6. LIMITACIONES

En este estudio nos encontramos con varias limitaciones.

La primera de ellas y la más importante fue contar con un número muestral pequeño. Debido a esto, la potencia estadística también fue pequeña, por lo que el estudio no dio resultados válidos y concluyentes.

Una de las razones por las que dispusimos de un pequeño tamaño muestral fue la limitación económica. Si hubiera habido una mayor financiación económica, podríamos haber realizado más tinciones inmunohistoquímicas en biopsias de más pacientes.

Otra limitación fue el carácter retrospectivo de la serie. Una de las grandes limitaciones fue no saber la razón por la que los pacientes decidieron operarse. Se necesita realizar un estudio prospectivo para mejorar los resultados.

## 7. CONCLUSIONES

En nuestro estudio no hemos podido determinar si la mutación del gen PTEN en pacientes con adenocarcinoma acinar de próstata en vigilancia activa puede ser utilizado como criterio para iniciar tratamiento. Es necesario la realización de estudios con mayor tamaño muestral para poder determinar esta relación.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer by World Health Organization. *Cancer today*. (2020). Recuperado el 15 de noviembre de 2021, desde <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Bell, K., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International Journal Of Cancer*, 137(7), 1749-1757. doi: 10.1002/ijc.29538
3. Hemminki, K. (2011). Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World Journal Of Urology*, 30(2), 143-148. doi: 10.1007/s00345-011-0801-1
4. Brandão, A., Paulo, P., & Teixeira, M. (2020). Hereditary Predisposition to Prostate Cancer: From Genetics to Clinical Implications. *International Journal Of Molecular Sciences*, 21(14), 5036. doi: 10.3390/ijms21145036
5. Randazzo, M., Müller, A., Carlsson, S., Eberli, D., Huber, A., & Grobholz, R. et al. (2015). A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU International*, 117(4), 576-583. doi: 10.1111/bju.13310
6. Heise, M., & Haus, O. (2014). Hereditary prostate cancer. *Postępy Higieny I Medycyny Doświadczalnej*, 68, 653-665. doi: 10.5604/17322693.1104682
7. Giri, V., Hegarty, S., Hyatt, C., O'Leary, E., Garcia, J., & Knudsen, K. et al. (2018). Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *The Prostate*, 79(4), 333-339. doi: 10.1002/pros.23739
8. Page, E., Bancroft, E., Brook, M., Assel, M., Hassan Al Battat, M., & Thomas, S. et al. (2019). Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *European Urology*, 76(6), 831-842. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.019
9. Leitzmann, M., & Rohrmann, S. (2012). Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical Epidemiology*, 1. doi: 10.2147/clep.s16747
10. Esposito, K., Chiodini, P., Colao, A., Lenzi, A., & Giugliano, D. (2012). Metabolic Syndrome and Risk of Cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 35(11), 2402-2411. doi: 10.2337/dc12-0336
11. Blanc-Lapierre, A., Spence, A., Karakiewicz, P., Aprikian, A., Saad, F., & Parent, M. (2015). Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 15(1). doi: 10.1186/s12889-015-2260-x
12. Preston, M., Riis, A., Ehrenstein, V., Breau, R., Batista, J., & Olumi, A. et al. (2014). Metformin Use and Prostate Cancer Risk. *European Urology*, 66(6), 1012-1020. doi: 10.1016/j.eururo.2014.04.027
13. Gillissen, S., Gilson, C., James, N., Adler, A., Sydes, M., & Clarke, N. (2016). Repurposing Metformin as Therapy for Prostate Cancer within the STAMPEDE Trial Platform. *European Urology*, 70(6), 906-908. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.015
14. Esposito, K., Chiodini, P., Capuano, A., Bellastella, G., Maiorino, M., & Parretta, E. et al. (2013). Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer

- risk: Meta-analysis. *Journal Of Endocrinological Investigation*, 36(2), 132-139. doi: 10.1007/bf03346748
15. Freedland, S., Gerber, L., Bañez, L., Moreira, D., Andriole, G., & Rittmaster, R. (2011). 157 OBESITY INCREASES THE RISK FOR HIGH-GRADE PROSTATE CANCER: RESULTS FROM THE REDUCE STUDY. *Journal Of Urology*, 185(4S). doi: 10.1016/j.juro.2011.02.225
  16. Matsushita, M., Fujita, K., & Nonomura, N. (2020). Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. *International Journal Of Molecular Sciences*, 21(4), 1447. doi: 10.3390/ijms21041447
  17. Dickerman, B., Markt, S., Koskenvuo, M., Pukkala, E., Mucci, L., & Kaprio, J. (2016). Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes & Control*, 27(9), 1049-1058. doi: 10.1007/s10552-016-0778-6
  18. Kramer, B., Hagerty, K., Justman, S., Somerfield, M., Albertsen, P., & Blot, W. et al. (2009). Use of 5- $\alpha$ -Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *Journal Of Clinical Oncology*, 27(9), 1502-1516. doi: 10.1200/jco.2008.16.9599
  19. Haider, A., Zitzmann, M., Doros, G., Isbarn, H., Hammerer, P., & Yassin, A. (2015). Incidence of Prostate Cancer in Hypogonadal Men Receiving Testosterone Therapy: Observations from 5-Year Median Followup of 3 Registries. *Journal Of Urology*, 193(1), 80-86. doi: 10.1016/j.juro.2014.06.071
  20. Watts, E., Appleby, P., Perez-Cornago, A., Bueno-de-Mesquita, H., Chan, J., & Chen, C. et al. (2018). Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *European Urology*, 74(5), 585-594. doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.024
  21. Burns, J., Weiner, A., Catalona, W., Li, E., Schaeffer, E., & Hanauer, S. et al. (2019). Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Prostate Cancer. *European Urology*, 75(5), 846-852. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.039
  22. Lian, W., Luo, F., Song, X., Lu, Y., & Zhao, S. (2015). Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Medical Science Monitor*, 21, 1895-1903. doi: 10.12659/msm.893579
  23. Zhou, C., Levine, P., Cleary, S., Hoffman, H., Graubard, B., & Cook, M. (2016). Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *American Journal Of Epidemiology*, 183(3), 210-217. doi: 10.1093/aje/kwv190
  24. Brookman-May, S., Campi, R., Henríquez, J., Klatte, T., Langenhuijsen, J., & Brausi, M. et al. (2019). Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *European Urology Focus*, 5(5), 756-787. doi: 10.1016/j.euf.2018.02.007
  25. Ju-Kun, S., Yuan, D., Rao, H., Chen, T., Luan, B., & Xu, X. et al. (2016). Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer. *Medicine*, 95(6), e2708. doi: 10.1097/md.0000000000002708
  26. Russo, G., Calogero, A., Condorelli, R., Scalia, G., Morgia, G., & La Vignera, S. (2018). Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and

- meta-analysis. *The Aging Male*, 23(2), 132-138. doi: 10.1080/13685538.2018.1455178
27. Bhindi, B., Wallis, C., Nayan, M., Farrell, A., Trost, L., & Hamilton, R. et al. (2017). The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer. *JAMA Internal Medicine*, 177(9), 1273. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.2791
  28. Cremers, R., Aben, K., Vermeulen, S., den Heijer, M., van Oort, I., & van de Kerkhof, P. et al. (2014). Self-reported acne is not associated with prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars And Original Investigations*, 32(7), 941-945. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.02.019
  29. Lin, S., Wheeler, D., Park, Y., Cahoon, E., Hollenbeck, A., Freedman, D., & Abnet, C. (2012). Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *International Journal Of Cancer*, 131(6), E1015-E1023. doi: 10.1002/ijc.27619
  30. Pabalan, N., Singian, E., Jarjanazi, H., & Paganini-Hill, A. (2015). Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer And Prostatic Diseases*, 18(4), 352-357. doi: 10.1038/pcan.2015.34
  31. Rider, J., Wilson, K., Sinnott, J., Kelly, R., Mucci, L., & Giovannucci, E. (2016). Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *European Urology*, 70(6), 974-982. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.027
  32. Lee, C., Akin-Olugbade, O., & Kirschenbaum, A. (2011). Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America*, 40(3), 565-575. doi: 10.1016/j.ecl.2011.05.012
  33. Aaron, L., Franco, O., & Hayward, S. (2016). Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urologic Clinics Of North America*, 43(3), 279-288. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.012
  34. Alshahrani, S., McGill, J., & Agarwal, A. (2013). Prostatitis and male infertility. *Journal Of Reproductive Immunology*, 100(1), 30-36. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.004
  35. Robinson, B., Magi-Galluzzi, C., & Zhou, M. (2012). Intraductal Carcinoma of the Prostate. *Archives Of Pathology & Laboratory Medicine*, 136(4), 418-425. doi: 10.5858/arpa.2011-0519-ra
  36. Robinson, B., & Epstein, J. (2010). Intraductal Carcinoma of the Prostate Without Invasive Carcinoma on Needle Biopsy: Emphasis on Radical Prostatectomy Findings. *Journal Of Urology*, 184(4), 1328-1333. doi: 10.1016/j.juro.2010.06.017
  37. Haffner, M., Weier, C., Xu, M., Vaghasia, A., Gürel, B., & Gümüşkaya, B. et al. (2015). Molecular evidence that invasive adenocarcinoma can mimic prostatic intraepithelial neoplasia ( PIN ) and intraductal carcinoma through retrograde glandular colonization. *The Journal Of Pathology*, 238(1), 31-41. doi: 10.1002/path.4628
  38. Moch, H., Cubilla, A., Humphrey, P., Reuter, V., & Ulbright, T. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Urology*, 70(1), 93-105. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029
  39. Epstein, J., Egevad, L., Amin, M., Delahunt, B., Srigley, J., & Humphrey, P. (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus

- Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *American Journal Of Surgical Pathology*, 40(2), 244-252. doi: 10.1097/pas.0000000000000530
40. Humphrey, P. (2017). Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine*, 7(10), a030411. doi: 10.1101/cshperspect.a030411
  41. Epstein, J., Zelefsky, M., Sjoberg, D., Nelson, J., Egevad, L., & Magi-Galluzzi, C. et al. (2016). A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European Urology*, 69(3), 428-435. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046
  42. Kane, C., Eggen, S., Shindel, A., & Andriole, G. (2017). Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2–3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *European Urology Focus*, 3(4-5), 487-497. doi: 10.1016/j.euf.2016.10.010
  43. Brierley, J., Gospodarowicz, M., & Wittekind, C. (2016). *TNM classification of malignant tumours* (8th ed.). Wiley-Blackwell.
  44. Moch, H., Humphrey, P., & Ulbright, T. (2016). *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press.
  45. Netto, G., Eich, M., & Varambally, S. (2017). Prostate Cancer: An Update on Molecular Pathology with Clinical Implications. *European Urology Supplements*, 16(12), 253-271. doi: 10.1016/j.eursup.2017.10.001
  46. Brewster, S., Oxley, J., Trivella, M., Abbott, C., & Gillatt, D. (1999). Preoperative p53, bcl-2, CD44 and E-Cadherin immunohistochemistry a predictors of biochemical relapse after radical prostatectomy. *The Journal Of Urology*, 1238-1243. doi: 10.1097/00005392-199904000-00058
  47. Tomlins, S., Rhodes, D., Perner, S., Dhanasekaran, S., Mehra, R., & Sun, X. et al. (2005). Recurrent Fusion of TMPRSS2 and ETS Transcription Factor Genes in Prostate Cancer. *Science*, 310(5748), 644-648. doi: 10.1126/science.1117679
  48. Tomlins, S., Mehra, R., Rhodes, D., Smith, L., Roulston, D., & Helgeson, B. et al. (2006). TMPRSS2:ETV4 Gene Fusions Define a Third Molecular Subtype of Prostate Cancer. *Cancer Research*, 66(7), 3396-3400. doi: 10.1158/0008-5472.can-06-0168
  49. Lotan, T., Heumann, A., Rico, S., Hicks, J., Lecksell, K., & Koop, C. et al. (2017). PTEN loss detection in prostate cancer: comparison of PTEN immunohistochemistry and PTEN FISH in a large retrospective prostatectomy cohort. *Oncotarget*, 8(39), 65566-65576. doi: 10.18632/oncotarget.19217
  50. Catalona, W. (2018). Prostate Cancer Screening. *Medical Clinics Of North America*, 102(2), 199-214. doi: 10.1016/j.mcna.2017.11.001
  51. Hugosson, J., Roobol, M., Månsson, M., Tammela, T., Zappa, M., & Nelen, V. et al. (2019). A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *European Urology*, 76(1), 43-51. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.009
  52. Richie, J., Catalona, W., Ahmann, F., Hudson, M., Scardino, P., & Flanigan, R. et al. (1993). Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 42(4), 365-374. doi: 10.1016/0090-4295(93)90359-i
  53. Carvalhal, G., Smith, D., Mager, D., Ramos, C., & Catalona, W. (1999). Digital rectal examination for detecting prostate cancer at Prostate Specific Antigen levels of 4

- ng./mL. or less. *The Journal Of Urology*, 835-839. doi: 10.1097/00005392-199903000-00027
54. Gosselaar, C., Roobol, M., Roemeling, S., & Schröder, F. (2008). The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *European Urology*, 54(3), 581-588. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.104
  55. Catalona, W., Richie, J., Ahmann, F., Hudson, M., Scardino, P., & Flanigan, R. et al. (1994). Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *Journal Of Urology*, 151(5), 1283-1290. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35233-3
  56. Thompson, I., Pauler, D., Goodman, P., Tangen, C., Lucia, M., & Parnes, H. et al. (2004). Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level  $\leq 4.0$  ng per Milliliter. *New England Journal Of Medicine*, 350(22), 2239-2246. doi: 10.1056/nejmoa031918
  57. Ediz, C., Akan, S., Temel, M., & Yilmaz, O. (2020). The importance of PSA-Density in active surveillance for prostate cancer. *Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia*, 92(2). doi: 10.4081/aiua.2020.2.136
  58. Rouvière, O., Puech, P., Renard-Penna, R., Claudon, M., Roy, C., & Mège-Lechevallier, F. et al. (2019). Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet Oncology*, 20(1), 100-109. doi: 10.1016/s1470-2045(18)30569-2
  59. Lughezzani, G., Saita, A., Lazzeri, M., Paciotti, M., Maffei, D., & Lista, G. et al. (2019). Comparison of the Diagnostic Accuracy of Micro-ultrasound and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer. *European Urology Oncology*, 2(3), 329-332. doi: 10.1016/j.euo.2018.10.001
  60. Bratan, F., Niaf, E., Melodelima, C., Chesnais, A., Souchon, R., & Mège-Lechevallier, F. et al. (2013). Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *European Radiology*, 23(7), 2019-2029. doi: 10.1007/s00330-013-2795-0
  61. Hassanzadeh, E., Glazer, D., Dunne, R., Fennessy, F., Harisinghani, M., & Tempany, C. (2016). Prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADS v2): a pictorial review. *Abdominal Radiology*, 42(1), 278-289. doi: 10.1007/s00261-016-0871
  62. Dell'Oglio, P., Stabile, A., Dias, B., Gandaglia, G., Mazzone, E., & Fossati, N. et al. (2018). Impact of multiparametric MRI and MRI-targeted biopsy on pre-therapeutic risk assessment in prostate cancer patients candidate for radical prostatectomy. *World Journal Of Urology*, 37(2), 221-234. doi: 10.1007/s00345-018-2360-1
  63. Woo, S., Han, S., Kim, T., Suh, C., Westphalen, A., & Hricak, H. et al. (2020). Prognostic Value of Pretreatment MRI in Patients With Prostate Cancer Treated With Radiation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal Of Roentgenology*, 214(3), 597-604. doi: 10.2214/ajr.19.21836

64. Donovan, J., Hamdy, F., Neal, D., Peters, T., Oliver, S., & Brindle, L. et al. (2003). Prostate Testing for Cancer and Treatment ( ProtecT) feasibility study. *Health Technology Assessment*, 7(14). doi: 10.3310/hta7140
65. Tschirdewahn, S., Wiesenfarth, M., Bonekamp, D., Püllen, L., Reis, H., & Panic, A. et al. (2020). Detection of Significant Prostate Cancer Using Target Saturation in Transperineal Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasonography–fusion Biopsy. *European Urology Focus*. doi: 10.1016/j.euf.2020.06.020
66. Xiang, J., Yan, H., Li, J., Wang, X., Chen, H., & Zheng, X. (2019). Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal Of Surgical Oncology*, 17(1). doi: 10.1186/s12957-019-1573-0
67. Jiménez-Romero, M., & Caro-Gómez, I. (2014). Biomarcadores en el cáncer de próstata. Implicación en la práctica clínica. *Revista Mexicana De Urología*, 74(4), 226-233. doi: 10.1016/s2007-4085(15)30046-x
68. Richie, J., Catalona, W., Ahmann, F., Hudson, M., Scardino, P., & Flanigan, R. et al. (1993). Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 42(4), 365-374. doi: 10.1016/0090-4295(93)90359-i
69. Catalona, W., Partin, A., Sanda, M., Wei, J., Klee, G., & Bangma, C. et al. (2011). A Multicenter Study of [-2]Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range. *Journal Of Urology*, 185(5), 1650-1655. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.032
70. Carroll, P., Parsons, J., Andriole, G., Bahnson, R., Castle, E., & Catalona, W. et al. (2016). NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *Journal Of The National Comprehensive Cancer Network*, 14(5), 509-519. doi: 10.6004/jnccn.2016.0060
71. Brandt, B., Junker, R., Griwatz, C., Heidl, S., Brinkmann, O., Semjonow, A., Assmann, G., & Zänker, K. S. (1996). Isolation of prostate-derived single cells and cell clusters from human peripheral blood. *Cancer research*, 56(20), 4556–4561.
72. Kohaar, I., Petrovics, G., & Srivastava, S. (2019). A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. *International Journal Of Molecular Sciences*, 20(8), 1813. doi: 10.3390/ijms20081813
73. Morgan, T. (2007). Detection and characterization of circulating and disseminated prostate cancer cells. *Frontiers In Bioscience*, 12(8-12), 3000. doi: 10.2741/2290
74. Ravipaty, S., Wu, W., Dalvi, A., Tanna, N., Andreazi, J., & Friss, T. et al. (2017). Clinical Validation of a Serum Protein Panel (FLNA, FLNB and KRT19) for Diagnosis of Prostate Cancer. *Journal Of Molecular Biomarkers & Diagnosis*, 08(02). doi: 10.4172/2155-9929.1000323
75. Bussemakers, M. J., van Bokhoven, A., Verhaegh, G. W., Smit, F. P., Karthaus, H. F., Schalken, J. A., Debruyne, F. M., Ru, N., & Isaacs, W. B. (1999). DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer research*, 59(23), 5975–5979.
76. Groskopf, J., Aubin, S., Deras, I., Blase, A., Bodrug, S., & Clark, C. et al. (2006). APTIMA PCA3 Molecular Urine Test: Development of a Method to Aid in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Clinical Chemistry*, 52(6), 1089-1095. doi: 10.1373/clinchem.2005.063289

77. Leyten, G., Hessels, D., Smit, F., Jannink, S., de Jong, H., & Melchers, W. et al. (2015). Identification of a Candidate Gene Panel for the Early Diagnosis of Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, 21(13), 3061-3070. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-3334
78. McKiernan, J., Donovan, M., O'Neill, V., Bentink, S., Noerholm, M., & Belzer, S. et al. (2016). A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncology*, 2(7), 882. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0097
79. Bruinsma, S., Roobol, M., Carroll, P., Klotz, L., Pickles, T., & Moore, C. et al. (2017). Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer — results of a modified Delphi consensus procedure. *Nature Reviews Urology*, 14(5), 312-322. doi: 10.1038/nrurol.2017.26
80. Adolfsson, J. (2008). Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU International*, 102(1), 10-14. doi: 10.1111/j.1464-410x.2008.07585.x
81. Briganti, A., Larcher, A., Abdollah, F., Capitanio, U., Gallina, A., & Suardi, N. et al. (2012). Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *European Urology*, 61(3), 480-487. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.044
82. James, N., Sydes, M., Clarke, N., Mason, M., Dearnaley, D., & Spears, M. et al. (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10024), 1163-1177. doi: 10.1016/s0140-6736(15)01037-5
83. Roach, M., Bae, K., Speight, J., Wolkov, H., Rubin, P., & Lee, R. et al. (2008). Short-Term Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy and External-Beam Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Results of RTOG 8610. *Journal Of Clinical Oncology*, 26(4), 585-591. doi: 10.1200/jco.2007.13.9881
84. D'Amico, A., Chen, M., Renshaw, A., Loffredo, M., & Kantoff, P. (2008). Androgen Suppression and Radiation vs Radiation Alone for Prostate Cancer. *JAMA*, 299(3). doi: 10.1001/jama.299.3.289
85. Ash, D., Flynn, A., Battermann, J., de Reijke, T., Lavagnini, P., & Blank, L. (2000). ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiotherapy And Oncology*, 57(3), 315-321. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00306-6
86. Zamboglou, N., Tselis, N., Baltas, D., Buhleier, T., Martin, T., & Milickovic, N. et al. (2013). High-Dose-Rate Interstitial Brachytherapy as Monotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer: Treatment Evolution and Mature Results. *International Journal Of Radiation Oncology\*Biophysics*, 85(3), 672-678. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.004
87. Pagliarulo, V., Bracarda, S., Eisenberger, M., Mottet, N., Schröder, F., Sternberg, C., & Studer, U. (2012). Contemporary Role of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *European Urology*, 61(1), 11-25. doi: 10.1016/j.eururo.2011.08.026
88. DESMOND, A., ARNOLD, A., & HASTIE, K. (1988). Subcapsular Orchiectomy under Local Anaesthesia Technique, Results and Implications. *British Journal Of Urology*, 61(2), 143-145. doi: 10.1111/j.1464-410x.1988.tb05063.x

89. Moffat, L. (1990). Comparison of Zoladex, Diethylstilbestrol and Cyproterone Acetate Treatment in Advanced Prostate Cancer. *European Urology*, 18(3), 26-27. doi: 10.1159/000463975
90. Seidenfeld, J., Samson, D., Hasselblad, V., Aronson, N., Albertsen, P., Bennett, C., & Wilt, T. (2000). Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer. *Annals Of Internal Medicine*, 132(7), 566. doi: 10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00009
91. Lord, C., & Ashworth, A. (2017). PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*, 355(6330), 1152-1158. doi: 10.1126/science.aam7344
92. Darvin, P., Toor, S., Sasidharan Nair, V., & Elkord, E. (2018). Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Experimental & Molecular Medicine*, 50(12), 1-11. doi: 10.1038/s12276-018-0191-1
93. de Bono, J., De Giorgi, U., Rodrigues, D., Massard, C., Bracarda, S., & Font, A. et al. (2018). Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. *Clinical Cancer Research*, 25(3), 928-936. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-18-0981
94. Ramsay, C., Adewuyi, T., Gray, J., Hislop, J., Shirley, M., & Jayakody, S. et al. (2015). Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 19(49), 1-490. doi: 10.3310/hta19490
95. Mouraviev, V., Mayes, J., & Polascik, T. (2009). Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, 6(4), 205-215. doi: 10.1038/nrurrol.2009.29
96. MacLennan, S., Williamson, P., Bekema, H., Campbell, M., Ramsay, C., & N'Dow, J. et al. (2017). A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials. *BJU International*, 120(5B), E64-E79. doi: 10.1111/bju.13854
97. Shore N.D. Current and Future Management of Locally Advanced and Metastatic Prostate Cancer. *Rev. Urol.* 2020
98. Loeb, S., Bjurlin, M., Nicholson, J., Tammela, T., Penson, D., & Carter, H. et al. (2014). Overdiagnosis and Overtreatment of Prostate Cancer. *European Urology*, 65(6), 1046-1055. doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.062
99. Lam, T., MacLennan, S., Willemse, P., Mason, M., Plass, K., & Shepherd, R. et al. (2019). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *European Urology*, 76(6), 790-813. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.020
100. Bangma, C., Bul, M., & Roobol, M. (2012). The Prostate cancer Research International. *Current Opinion In Urology*, 22(3), 216-221. doi: 10.1097/mou.0b013e328351dcc7
101. Da Silva, V., Cagiannos, I., Lavallée, L., Mallick, R., Witiuk, K., & Cnossen, S. et al. (2017). An assessment of Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) criteria for active surveillance of clinically low-risk prostate cancer patients. *Canadian Urological Association Journal*, 11(8), 238-43. doi: 10.5489/cuaj.4093

102. Romero-Otero, J., García-Gómez, B., Duarte-Ojeda, J., Rodríguez-Antolín, A., Vilaseca, A., Carlsson, S., & Touijer, K. (2015). Active surveillance for prostate cancer. *International Journal Of Urology*, 23(3), 211-218. doi: 10.1111/iju.13016
103. Tosoian, J., Trock, B., Landis, P., Feng, Z., Epstein, J., & Partin, A. et al. (2011). Active Surveillance Program for Prostate Cancer: An Update of the Johns Hopkins Experience. *Journal Of Clinical Oncology*, 29(16), 2185-2190. doi: 10.1200/jco.2010.32.8112
104. Klotz, L., Vesprini, D., Sethukavalan, P., Jethava, V., Zhang, L., & Jain, S. et al. (2015). Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients With Prostate Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*, 33(3), 272-277. doi: 10.1200/jco.2014.55.1192
105. Bul, M., Zhu, X., Valdagni, R., Pickles, T., Kakehi, Y., & Rannikko, A. et al. (2013). Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Worldwide: The PRIAS Study. *European Urology*, 63(4), 597-603. doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.005
106. Soloway, M., Soloway, C., Eldefrawy, A., Acosta, K., Kava, B., & Manoharan, M. (2010). Careful Selection and Close Monitoring of Low-Risk Prostate Cancer Patients on Active Surveillance Minimizes the Need for Treatment. *European Urology*, 58(6), 831-835. doi: 10.1016/j.eururo.2010.08.027
107. Dall'Era, M., Konety, B., Cowan, J., Shinohara, K., Stauf, F., & Cooperberg, M. et al. (2008). Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer*, 112(12), 2664-2670. doi: 10.1002/cncr.23502
108. Selvadurai, E., Singhera, M., Thomas, K., Mohammed, K., Woode-Amisshah, R., & Horwich, A. et al. (2013). Medium-term Outcomes of Active Surveillance for Localised Prostate Cancer. *European Urology*, 64(6), 981-987. doi: 10.1016/j.eururo.2013.02.020
109. Parker, P., Davis, J., Latini, D., Baum, G., Wang, X., & Ward, J. et al. (2015). Relationship between illness uncertainty, anxiety, fear of progression and quality of life in men with favourable-risk prostate cancer undergoing active surveillance. *BJU International*, 117(3), 469-477. doi: 10.1111/bju.13099
110. Turnham D, Bullock N, Dass M, Staffurth J, Pearson H. The PTEN Conundrum: How to Target PTEN-Deficient Prostate Cancer. *Cells*. 2020;9(11):2342.
111. Ronen S, Abbott D, Kravtsov O, Abdelkader A, Xu Y, Banerjee A et al. PTEN loss and p27 loss differ among morphologic patterns of prostate cancer, including cribriform. *Human Pathology*. 2017;65:85-91.

## 9. AGRADECIMIENTOS

A mis directores, el Dr. Ballesteros y la Dra. Azueta, por hacer este trabajo posible. Ambos grandes profesionales y personas que me han animado y atendido siempre con una sonrisa. Por su implicación en este trabajo, resolviéndome cualquier duda necesaria y utilizando parte de su tiempo libre en sacar este trabajo adelante. Me llevo un gran recuerdo de ambos, ha sido un placer trabajar con ellos.

A todas las personas que me han acompañado en este largo recorrido. A los viejos y a los nuevos amigos que esta carrera y esta ciudad me han dado.

A mi familia que siempre me ha apoyado en los buenos y en los malos momentos. Pero sobre todo a mi madre que, sin su sudor y lágrimas, y sus horas de trabajo; nada de esto habría sido posible.

Y por último a mis dos abuelos que me vieron empezar la carrera, pero no me verán terminarla. Estén donde estén, siempre les estaré agradecido.