



Documento base: Emerging biomarker for prostate cancer diagnosis, staging, and prognosis. Shahrokh F et al. Arch. Esp. Urol. 2011; 64 (8): 681-694

Introducción

En Estados Unidos, el cáncer de próstata (CP) es el tumor sólido maligno más común y la segunda causa de muerte por cáncer en varones. La amplia disponibilidad del antígeno prostático específico (PSA) revolucionó la pesquisa de la enfermedad, con reducción de la mortalidad por CP. Sin embargo, esta ubicuidad de la pesquisa por PSA también ha llevado a la sobredetección y sobretratamiento. El riesgo de diagnóstico de CP durante la vida es de aproximadamente 18%, pero la posibilidad de mortalidad por CP es de aproximadamente 3%, en parte debido al hecho a que el PSA no es específico ni indica el comportamiento biológico de la neoplasia.

Un PSA elevado puede reflejar la presencia de cáncer, pero también puede ser causado por hiperplasia prostática benigna (HPB), infección, y/o inflamación crónica. Todas las células epiteliales prostáticas (normales, hiperplásicas o neoplásicas) sintetizan PSA. Las células tumorales producen menores niveles tisulares de PSA en comparación con la HPB, aunque ambas enfermedad elevan el PSA circulante. Se ha sugerido que el PSA debe ser considerado un marcador de volumen prostático relacionado con la HPB, el crecimiento y la evolución, en vez de un marcador fiable de CP.

Además, los niveles de PSA son inherentemente variables, por lo que se afecta la interpretación de cualquier resultado aislado. La variación total del PSA incluye variaciones metodológicas (proceso de laboratorio, estandarización) y biológicas (metabolismo, eliminación renal, medicación, actividad física y sexual, tamaño e integridad de la próstata). Las oscilaciones de más de 20% a 30% en el rango de PSA entre 0.1 y 2.0 ng/ml pueden deberse a variaciones biológicas. Se advierte que el uso de diferentes ensayos de detección puede ser una causa importante de variación; los ensayos no son intercambiables y se recomienda precaución al comparar resultados de diferentes ensayos comerciales de PSA. Se resalta que existe un valor esperado 20% menor cuando se adoptan los estándares de la OMS.

En otro orden, el PSA no está exactamente asociado con el comportamiento biológico del CP. La mayoría de los CP detectados en la actualidad tienen niveles por debajo de 9 ng/ml, umbral en el que este marcador no refleja el riesgo de recaída bioquímica luego de una prostatectomía radical, aunque se correlaciona significativamente con el volumen prostático. Por ende, más allá de su gran valor en la práctica clínica, el PSA no es el biomarcador ideal para la detección y manejo del CP.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Patricia Giráldez
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	06/08	21/08



Desafíos de los Biomarcadores en CP

El número de artículos publicados sobre biomarcadores de CP ha aumentado persistentemente en los últimos años. Más allá de la plétora de variables informadas como prometedoras, sólo el PSA es utilizado rutinariamente por los urólogos

Existen importantes barreras analíticas y regulatorias para la aplicación de biomarcadores para el cuidado de CP (protección de la propiedad intelectual, disponibilidad de estándares de referencia, complejidad del ensayo, implementación de controles de calidad para asegurar reproducibilidad y exactitud, suficiente tamaño de mercado para evaluar los métodos de comercialización, falta de guías claras de buena manufacturación, costo y esfuerzo requerido para acumular los datos clínicos bajo ensayos apropiadamente diseñados y aprobados, intervalo requerido para la resolución de patentes, validación y aprobación regulatoria).

Además de estos obstáculos, la falta uso de biomarcadores de CP en la práctica clínica es también resultado de la inadecuada aplicación de estadísticas y diseño de estudio. En realidad, los típicos protocolos de biomarcadores se realizan con muestras de conveniencia con poblaciones mal definidas, ensayos no estandarizados, pequeño número de pacientes y pérdida de datos. La investigación de biomarcadores se realiza usualmente en el contexto de la práctica clínica (no en ensayos clínicos) y han sido guiados mayormente por la intuición y la experiencia más que por análisis bien estructurados. Por lo tanto, la mayoría de los hallazgos no son reproducibles. Así, la mayoría de los biomarcadores que aparecen como biomédica y estadísticamente significativos en un centro no son confirmados por otras instituciones. Estas observaciones han llevado a la elaboración de guías que intentan asegurar que los estudios de biomarcadores cumplan algunos estándares básicos de diseño e informe.

Conceptualmente, el desarrollo de nuevos biomarcadores debe ser similar a la evaluación de drogas terapéuticas. La creación de drogas es un proceso altamente regulado desde el descubrimiento hasta la aplicación en seres humanos. En 2002, el *National Cancer Institute* de Estados Unidos propuso 5 fases para aproximarse al descubrimiento sistemático y evaluación de biomarcadores. Las fases de investigación son generalmente ordenadas de acuerdo con la fuerza de la evidencia que se provee a favor de cada biomarcador. Los resultados de las fases tempranas son generalmente necesarios para diseñar las fases posteriores.



Consideraciones Estadísticas

En la investigación sobre biomarcadores, un aspecto que ha recibido menos atención es la evaluación del uso suficiente de estadísticas clínicamente relevantes (exactitud predictiva, análisis de decisión, metodología experimental).

La mayoría de los biomarcadores no proveen información suficiente para ser utilizados en forma independiente. Su uso óptimo de los biomarcadores recae en la incorporación en un modelo que también debe incluir información clínica estándar. Estos modelos deben ser entonces aplicados para proveer atención individual para mejorar el diagnóstico o el tratamiento. Para determinar el valor de un nuevo biomarcador, no es suficiente mostrar que es significativo con respecto a la evolución, o que sea estadísticamente significativo en un modelo multivariado que incluye factores clínicos y patológicos estándar, o más significativo que los factores clínicos y patológicos estándar. Se cita que una variable que es estadísticamente significativa en un modelo multivariado puede no mejorar la exactitud del modelo predictivo. El valor de p y de los *odds ratio/hazard ratio* no describe la habilidad para clasificar los pacientes. Para que un biomarcador sea potencialmente útil clínicamente, es necesario mostrar que su incorporación al modelo existente (basado en los factores clínicos y patológicos más importantes) mejora la exactitud predictiva (discriminación y calibración) de ese modelo.

Un punto importante con el modelo de desarrollo es la necesidad de una validación apropiada. Por definición, un modelo es preciso cuando permite predecir la evolución en un grupo de pacientes. Luego, los modelos basados en biomarcadores necesitan ser validados con datos no utilizados en su elaboración. Existen 2 tipos generales de validación: la interna en el grupo de datos originales, y la externa con un grupo de datos independiente, lo que se considera mejor. La validación externa sobre un grupo de datos diferente permite evaluar la posibilidad de generalizar la herramienta de predicción de riesgo para poblaciones más grandes.

Los biomarcadores que proveen un puntaje continuo potencialmente prevén información más útil que los umbrales (“puntos de corte”), ya que los niveles de riesgo no son discretos, sino continuos. Finalmente, los métodos que incorporan las consecuencias clínicas, como los análisis de curvas de decisión, resultan cruciales para la evaluación de los biomarcadores. Este tipo de análisis permite observar las consecuencias del uso de estos marcadores en la clínica. Se dispone de varios métodos para incluir análisis de curvas de decisión que combinan simplicidad con computación eficiente. Esta evaluación debe realizarse durante etapas tardías de la investigación, antes de la implementación clínica.



Biomarcadores Emergentes del CP

Formas Derivadas del PSA

Un acercamiento para mejorar las características operativas del PSA ha sido medir los derivados de PSA, incluyendo la tasa de cambio de PSA sobre el tiempo (velocidad de PSA), el cociente de PSA sobre el volumen prostático (densidad de PSA) y los intervalos de PSA específicos por edad. Más aún, las mejoras en las mediciones de las isoformas del PSA han permitido la medición del PSA libre (PSA-L) y su cociente con el PSA total. Otras formas incluyen el PSA complejado (proporción del PSA unido a alfa-2-macroglobulina, alfa-1-antitripsina o alfa-1-antiquimiotripsina).

Existen 3 isoformas distintas de clivaje del PSA-L sérico: pro-PSA, PSA asociado a HPB (BPSA) y el PSA-L intacto. El precursor del PSA es un preproteína de 261 aminoácidos. El cribado producido por la calicreína humana tipo 2 (hK2) produce el PSA maduro de 237 aminoácidos. Se ha demostrado que los niveles elevados de pro-PSA se asocian con el CP. En hombres con niveles de PSA entre 6.0 y 24.0 ng/ml, la fracción de pro-PSA aumenta significativamente en presencia de CP. Más aún, se ha informado la utilidad del pro-PSA con respecto al cociente de PSA-L para la pesquisa de pacientes con niveles de PSA entre 2.5 y 4.0 ng/ml y entre 4.0 y 10.0 ng/ml. La elevación del pro-PSA con respecto al cociente de PSA-L se ha asociado con características patológicas agresivas y disminución de la supervivencia libre de recaída bioquímica luego de la prostatectomía radical. Una nueva herramienta automatizada que usa un ensayo de proPSA con un porcentaje de PSA-L integrado a una red neural artificial fue capaz de detectar CP y enfermedad más agresiva con mayor exactitud que el PSA o el porcentaje de PSA-L por sí solos.

En un estudio en el que participaron pacientes bajo control activo por CP, los niveles séricos y tisulares de pro-PSA al diagnóstico se asociaron con la necesidad de tratamiento subsecuente. Los autores plantearon la hipótesis de que el aumento de la relación de pro-PSA sérico sobre el porcentaje de PSA libre puede estar dirigido por un aumento en la producción de pro-PSA por células premalignas.

El BPSA está formado por el clivaje interno del PSA-L entre las posiciones Lys182 y Ser183 de la cadena de aminoácidos. El BPSA se expresa en la hiperplasia nodular limitado a la zona transicional en hombres con HPB y puede detectarse en semen, sangre y próstata. Sus niveles se correlacionan con el volumen de la zona transicional y los síntomas miccionales obstructivos. El BPSA parece ser un marcador promisorio de HPB, ya que se mostró una asociación entre su secreción y el volumen de la zona de transición. En varones sanos, el BPSA es indetectable. Por lo tanto, el BPSA es un mejor factor predictivo de agrandamiento prostático que el cociente entre PSA-L/PSA total. Además, el



BPSA no se afecta por la edad y es significativamente más alto en presencia de síntomas de HPB. Los ajustes del nivel de PSA-L para el BPSA han resultado en una mejora del 13% a 17% en la especificidad comparado con el PSA-L solo, mientras que mantiene una sensibilidad de 90% a 95%.

hK2

La hK2 es una serinproteasa segregada por la misma familia génica del PSA, con el cual tienen una homología en la secuencia de 80%. Ambas moléculas son expresadas primariamente en la glándula prostática. Más allá de las similitudes estructurales, la hK2 y el PSA difieren en la actividad enzimática. Los niveles de hK2 en tejido prostático, plasma seminal y suero son menos del 2% que las concentraciones de PSA, aún cuando la expresión del transcrita de ARN mensajero de la hK2 representa la mitad que los de PSA total. De un modo similar al descrito para el PSA, la hK2 sérica se presenta en 2 formas circulantes, una unida a varios inhibidores de proteasas y otra (preponderante) libre. Varios estudios han mostrado que, cuando se lo usa en conjunto con PSA total y libre, la hK2 sérica puede mejorar la discriminación de los hombres con CP de los paciente libres de cáncer. Se ha sugerido que la hK2 puede predecir pobre diferenciación, extensión extracapsular y recurrencia bioquímica en pacientes tratados con prostatectomía radical. Sin embargo, estos hallazgos no pudieron ser validados por otros autores.

La utilidad de hK2 para la estadificación preoperatoria del CP localizado es motivo de debate. El agregado de hK2 a las otras 3 caliceínas (PSA total, libre e intacto) mejora la predicción de la biopsia de próstata en varones con PSA elevado. Considerando el riesgo de CP de 20%, el número de biopsias se reduciría a la mitad, perdiendo sólo 3 de cada 40 casos de tumores de alto grado.

Antígeno de Cáncer de Próstata Temprano

El antígeno de CP temprano (ECP) es un proteína de la matriz nuclear que se expresa de forma alterada en relación con la carcinogénesis prostática. Dhir y colaboradores demostraron una predicción de desarrollo de CP luego de 5 años al medir los anticuerpos contra ECP en biopsias prostáticas negativas. La inmunohistoquímica reveló que tanto la sensibilidad como la especificidad estaban por encima del 80% para la detección de CP. Subsecuentemente, el mismo grupo llevó a cabo un ensayo basado en ELISA para pacientes con CP, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 94%. El ECP-2 fue capaz de diferenciar el CP localizado del metastásico con un área bajo la curva de 0.89. Se esperan estudios multicéntricos más grandes para confirmar estos datos promisorios. Sin embargo, las deficiencias metodológicas deben ser resueltas antes de avanzar a la fase de validación.



Activación de Plasminógeno de Uroquinasa

El eje de activación de plasminógeno uroquinasa (uPA) representa un potencial objetivo para los marcadores de CP involucrados en varias fases del desarrollo y progresión de los tumores, como la degradación de la matriz extracelular. El precursor inactivo de la serinproteasa uPA se une a receptores de superficie específicos solubles (uPAR) con estimulación de la transformación de plasminógeno en plasmina. La plasmina subsecuentemente degrada un amplio espectro de proteínas de la matriz extracelular por activación de una cascada de proteasas. Los niveles séricos elevados de uPAR se han asociado con mal pronóstico en varios cánceres.

La inmunohistoquímica de muestras obtenidas de prostatectomías radicales reveló sobreexpresión de ambos uPA y su inhibidor (PAI-1), que se asocian con recurrencia de CP agresivo. En pacientes con niveles de PSA por encima de 2 ng/ml, el receptor de uPA y el PSA-L en suero antes de la biopsia prostática mejoraron la predicción de CP en un modelo de regresión. Steuber y colaboradores recientemente demostraron que los fragmentos de uPAR son factores predictivos significativos de CP en especímenes de biopsias de pacientes con PSA elevado. Tanto la uPA como el uPAR pueden tener valor pronóstico: los niveles elevados circulantes de ambas moléculas se relacionan con el estadio del CP y las metástasis óseas. En un estudio de 429 pacientes tratados con prostatectomía radical, los niveles plasmáticos de uPA fueron un factor predictivo acentuado de recurrencia bioquímica luego de la cirugía. Ambas moléculas se asociaron con características de recurrencia bioquímica agresiva, como el desarrollo de metástasis a distancia, sugiriendo asociación con enfermedad metastásica oculta al momento de la terapia local. Más aún, la elevación de uPA y uPAR en pacientes con CP parece ser causada parcialmente por la recaída local desde la próstata. Están en curso grandes estudios multicéntricos para validar el potencial papel de uPA y uPAR como marcadores de CP metastático.

Factor de Crecimiento Transformante Beta 1 (TGF-B1) e Interleuquina-6 (IL-6)

El TGF-B1 es un factor de crecimiento relacionado con la regulación de varios mecanismos celulares (proliferación, respuesta inmune, diferenciación, angiogénesis). Se demostró que promueve la progresión celular en modelos de CP; su expresión local se ha asociado con tumores de alto grado, invasión tumoral y metástasis en pacientes con CP. Varios estudios han mostrado que los niveles aumentados de TGF-B1 se asociaron con progresión del cáncer, metástasis ocultas y documentadas, y progresión bioquímica en pacientes con CP.

La IL-6 es una citoquina con efectos variables en los mecanismos inmunes y hematopoyéticos. Estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que tanto la IL-6 como sus

receptores (IL-6R) se expresan en el CP. Varios autores informaron que los niveles séricos elevados de IL-6 y IL-6R se asocian con metástasis y enfermedad refractaria al tratamiento hormonal; así, sugieren que la IL-6 puede predecir progresión y supervivencia de pacientes con CP.

Basados en estos hallazgos, Kattan y colaboradores elaboraron y validaron internamente un modelo pronóstico que incorporó TGF-B1 y IL-6R en un nomograma estándar para la predicción de recurrencia bioquímica luego de prostatectomía radical. Esta combinación de marcadores séricos y parámetros clínicos clásicos mejoró la exactitud predictiva por un margen sustancial tanto estadística como pronósticamente (aumento de la exactitud de la predicción de 75% a 84%). Sin embargo, antes de que un biomarcador pueda ser usado en la práctica diaria, necesita validación externa en una cohorte independiente de pacientes. Por lo tanto, en un grupo multiinstitucional de 423 pacientes tratados con prostatectomía radical, Shariat y colaboradores confirmaron que los niveles plasmáticos de TGF-B1 y IL-6R aumentan considerablemente la exactitud de los nomogramas predictivos preoperatorios para la predicción de recurrencia bioquímica (exactitud de los parámetros clínicos más los biomarcadores de 87.9% versus 71.1% para los parámetros clínicos solos, $p < 0.001$). Estos modelos pronósticos refinan la identificación de pacientes con alto riesgo de recurrencia bioquímica luego de una prostatectomía radical, quienes pueden beneficiarse de la inclusión en ensayos clínicos o protocolos de seguimiento intensivo.

Endogлина

Este marcador, también denominado CD105, es una glucoproteína transmembrana típicamente expresada por las células vasculares endoteliales. Funcionalmente es un correceptor de superficie celular para TGF-B1 y TGF-B3 que modula la respuesta celular a los TGF-B en las etapas tempranas de la proliferación celular endotelial. Su papel crítico en la angiogénesis ha empujado a los investigadores para evaluar la participación de esta molécula en la progresión del cáncer y las metástasis.

En el CP, la endogлина se encuentra preferentemente en vasos sanguíneos nuevos e inmaduros. La inmunohistoquímica apoya la asociación entre la expresión de endogлина y la progresión de enfermedad. Los niveles urinarios de endogлина pueden diferenciar pacientes con CP y puede ayudar en la estadificación de la enfermedad. Además, la endogлина plasmática preoperatoria se encontró asociada con metástasis a ganglios linfáticos regionales, factores conocidos de agresividad (márgenes quirúrgicos positivos, score de Gleason elevado) y con recaída bioquímica luego de la prostatectomía radical. El uso de la endogлина plasmática preoperatoria puede ayudar a decidir la realización de una linfadenectomía extensa, así a la identificación prequirúrgica del riesgo de progresión y a la selección de pacientes para terapia adyuvante o neoadyuvante o para su inclusión



en ensayos clínicos. Más aún, la endoglina puede ser extremadamente útil como un marcador de enfermedad metastática en sujetos con presunción de enfermedad confinada a la próstata. Se necesitan investigaciones adicionales para validar a la endoglina como biomarcador sérico útil en varones con CP.

CP3

El antígeno prostático de cáncer CP3 (DD3), de origen casi exclusivamente en el tejido prostático, es sobreproducido en los tejidos con CP, incluyendo las metástasis, en comparación con lo descrito en la HPB. Varios ensayos han cuantificado el ARN mensajero del CP3 en sedimento urinario; la única prueba disponible comercialmente usa amplificación de la transcripción de muestras de orina luego de un examen digital rectal. El score de CP3 surge de normalizar la concentración de ARN mensajero de CP3 con la de PSA. Un estudio de expresión cuantitativa de genes mostró que el 95% de los pacientes con CP tienen niveles elevados de CP3 antes de la cirugía. El CP3 mostró una más alta sensibilidad y especificidad que el PSA.

De acuerdo con los resultados de varios estudios, esta determinación tiene el potencial de ser útil para mejorar la especificidad diagnóstica del PSA en pacientes seleccionados. Se requieren nuevos estudios de validación para confirmar el papel de este biomarcador, aún cuando las diferencias en las técnicas del examen digital rectal pueden limitar la amplitud de la aceptación de este método. Más aún, los investigadores recientemente encontraron que no hay diferencias significativas para predecir la agresividad del tumor cuando se utiliza sedimento urinario en vez de muestras de orina completa. En pacientes seleccionados con una primera biopsia negativa, el CP3 puede ayudar en el proceso de decisión en función de realizar biopsias repetidas.

Autoanticuerpos Específicos de CP y Alfa-Metilacil-CoA Racemasa (AMACR)

Los autoanticuerpos, como aquellos detectados en la enfermedades autoinmunes e infecciosas, pueden producirse en pacientes con cáncer en respuesta a antígenos asociados con el tumor que se sobreexpresan en células cancerosas. La AMACR es una enzima involucrada en el metabolismo de las grasas, que tiene una fuerte expresión en el CP. La inmunomarcación con anticuerpos monoclonales contra AMACR se usa frecuentemente en el diagnóstico de CP, dada su alta efectividad diagnóstica (sensibilidad de 97% y especificidad de 92%). Una respuesta humoral al tumor relacionada con autoanticuerpos puede detectarse en suero mediante amplificación con anticuerpos de alta afinidad y linfocitos T. Los autoanticuerpos contra AMACR han sido detectados en pacientes con CP; en un estudio reciente se señaló que este marcador podría distinguir individuos con CP de sujetos sanos con mayor efectividad que el PSA.

En relación con otros autoanticuerpos contra antígenos expresados en CP (proteína interactiva de Huntington tipo-1, proteasomas), su combinación puede mejorar el resultado de la pesquisa llegando a una especificidad del 97%. Recientemente, usando técnicas de inmunómica, Wang y colaboradores analizaron la respuesta humoral contra epitopes específicos tumorales en CP y fueron capaces de identificar múltiples antígenos. Con este panel de autoanticuerpos, detectaron CP con una sensibilidad de 81.6% y una especificidad de 88.2%, lo que fue más exacto que el PSA solo. Nuevos estudios adicionales son necesarios para validar esta técnica compleja y evaluar su potencial valor pronóstico de los autoanticuerpos en el CP.

Gen de Fusión ETS

La reacomodación genética se ha implicado en la carcinogénesis, especialmente en tumores hematológicos. Uno de dichos procesos involucra la transcripción de los genes *ERG* (el oncogén homólogo del virus V-ETS de eritroblastosis aviar) y *ETV1* (variante 1 del *ETS*: 7p21.1) con el gen codificador de la serinproteasa de membrana *TMPRSS2* (serinproteasa transmembrana 2, localizada en 21q22.3). Esta reacomodación se presenta en el 80% de los pacientes con CP. Los productos de fusión de genes se observaron en 42% de los pacientes con CP, en 20% de los pacientes con neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grado y raramente en pacientes con HPB. Más aún, se encontró elevada expresión de *ERG* y *ETV1* en pacientes con CP metastático.

La detección de transcriptos en orina de *TMPRSS2:ERG* por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa luego de un examen digital rectal puede ayudar en el diagnóstico de CP. Laxman y colaboradores informaron que detectaron transcriptos de *TMPRSS2:ERG* en 42% de los varones con CP. En otro estudio posterior, se informó una sensibilidad de 37%, que es congruente con la prevalencia en la población de la fusión *TMPRSS2:ERG*.

Los estudios de fusión *ERG* han informado resultados conflictivos. Esta alteración se ha asociado tanto con un pronóstico favorable (menor *score* de Gleason y menor tasa de recurrencia bioquímica) como con mal pronóstico (estadio avanzado, alto *score* de Gleason, aumento de la tasa de recurrencia bioquímica y mortalidad específica por cáncer aumentada) o no tener asociación con la evolución. Esto puede deberse a diferencias en las poblaciones estudiadas, el uso de distintos umbrales y otros factores. Sin embargo, lo que se ha visto en forma más congruente es una peor evolución. En una cohorte de 445 pacientes con CP que fueron tratados en forma conservadora, Attard y colaboradores encontraron que los hombres con fusión *TMPRSS2:ERG*, particularmente en presencia de ganancia de *ERG*, se asociaban con peor supervivencia específicas para CP y peor supervivencia global, en comparación con los pacientes sin reacomodación *TMPRSS2:ERG*. Más aún, la supervivencia fue peor en los varones con fusiones por



deleción de *TMPRSS2:ERG* de 2 ó más copias de la región 3' del gen *ERG*. En forma similar, en una serie de prostatectomías radicales, la fusión *TMPRSS2:ERG* por deleción se asoció con peor estadio y con presencia de metástasis linfáticas en ganglios pelvianos. Se necesitan estudios prospectivos para validar estos hallazgos y evaluar la asociación entre la fusión *ETS* y la evolución.

Conclusiones

La detección temprana de CP se ha hecho posible por la introducción de PSA en la práctica clínica. Sin embargo, la pesquisa del CP es motivo de debate, dado el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento y la incapacidad de detectar una significativa proporción de tumores peligrosos. Hasta la fecha, no existe evidencia concluyente de que el uso del PSA haya reducido la mortalidad por CP.

Los biomarcadores tienen el potencial de ser utilizados en la clínica para pesquisa, diagnóstico y monitoreo de la actividad del CP, así como para guiar terapias dirigidas a moléculas o evaluar la respuesta terapéutica. Sin embargo, se ha sobredimensionado la significación de los nuevos candidatos, y los necesarios nuevos esfuerzos para darles crédito a esos candidatos son raros. Muy pocos biomarcadores alcanzan disponibilidad comercial, en gran parte debido a la falta de estrategias efectivas y eficientes para determinar cuál candidato a biomarcador justifica la gran inversión de tiempo y dinero que se requiere para el desarrollo, optimización y demostración de potencia analítica de un ensayo. Para que un nuevo biomarcador sea útil, debe proveer información que no está disponible en una manera más rentable. Cualquier biomarcador debe brindar beneficios por sobre los criterios estándar, o al menor mejorar su efectividad. Antes de implementar un ensayo de un biomarcador en la comunidad, se necesita que sea “mejor, más sencillo, más rápido y más barato”.

Se requiere un gran esfuerzo para avanzar en el campo de los biomarcadores de CP mediante un descubrimiento sistemático, verificación y validación, con adecuados análisis estadísticos. El descubrimiento y desarrollo de biomarcadores debe variar hacia una manera más organizada, similar al desarrollo de drogas. Es muy poco probable que un único biomarcador tenga la única decisión para el diagnóstico y/o pronóstico en una afección particular. El futuro del estudio del cáncer recae en un panel de combinación de marcadores que puede dar una estadificación molecular efectiva e indicar la probabilidad de comportamiento agresivo. No existen dudas de que el progreso continuará basado en la colaboración integrada de investigadores, clínicos y empresas biomédicas.