

Trabajo de revisión sobre cáncer de próstata. Incidencia, diagnóstico y biomarcadores. Cadherina epitelial y moléculas relacionadas

A Review Study on Prostate Cancer. Incidence, Diagnosis and Biomarkers. Epithelial Cadherin and Related Molecules

Mónica Hebe Vázquez-Levin, María Victoria Mencucci, María José Besso, Marina Rosso

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME). Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)-FIBYME. Buenos Aires, Argentina.

1. CÁNCER DE PRÓSTATA. ESTADÍSTICAS A NIVEL MUNDIAL Y NACIONAL

El cáncer de próstata (CaP) es un tumor maligno originado en las células prostáticas, siendo el subtipo más frecuente denominado adenocarcinoma. A nivel mundial, el CaP es el cuarto cáncer más común combinando ambos sexos y el segundo más común en hombres. Según el informe de Globocan del año 2012¹, ~1,1 millones de hombres fueron diagnosticados en dicho año con CaP en todo el mundo (Ver Tabla 1.A.), representando el 15% de los casos de cáncer diagnosticados en hombres. La incidencia de CaP varía más de 25 veces en todo el mundo, con el 70% de los casos (759.000) producidos en las regiones más desarrolladas. Las tasas son más elevadas en Australia y Nueva Zelanda, así como en América del Norte y en Europa Occidental y Septentrional. Las tasas de incidencia son también relativamente altas en algunas regiones menos desarrolladas, como en el Caribe, África Meridional y Sudamérica, y continúan siendo bajas en las poblaciones asiáticas.

El CaP es, además, la quinta causa de muerte por cáncer en los hombres (6,6% de las muertes totales de hombres), con un estimado de 307.000 muertes a nivel mundial en el año 2012 (Tabla 1.B.). Debido a que la prueba de diagnóstico del antígeno prostático específico o PSA (*prostate-specific antigen*) tiene un

efecto mucho mayor sobre la incidencia que sobre la mortalidad, hay menos variación en las tasas de mortalidad en todo el mundo (diez veces de ~3 a 30 por 100.000) que la observada para la incidencia, con el número de muertes de CaP mayor en las regiones menos desarrolladas que en las más desarrolladas (165.000 y 142.000, respectivamente). Las tasas de mortalidad son generalmente altas en las poblaciones predominantemente negras (Caribe, 29 por 100.000 y África Subsahariana, 19-24 por 100.000), muy baja en Asia (por ejemplo: 2,9 por 100.000 en el sur de Asia Central) e intermedia en las Américas y Oceanía.

Según el reporte de Globocan, y lo informado por el Instituto Nacional del Cáncer², el CaP en Argentina es el de mayor incidencia en hombres, representando ~20% del total (anual) (Tabla 1.A.), con 44 casos por cada 100.000 habitantes. En relación a la mortalidad en hombres por cáncer, ocupa el tercer lugar luego del cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal con un 11,8% (Ver Tabla 1.B.).

Los registros de Globocan de 2012 estratificados por edad muestran al CaP como una enfermedad poco frecuente en hombres menores de 50 años de edad. Las probabilidades de padecer CaP aumentan considerablemente con la edad, llevando a establecer una edad promedio de 66 años al momento del diagnóstico. Los estudios reportan que habrá un incremento en la incidencia y la mortalidad

de CaP en los años futuros, tanto a nivel global como en Estados Unidos y Argentina, y para individuos menores y mayores de 65 años de edad, estimándose para el año 2030 un aumento de hasta el 70% en el número de nuevos casos y de un ~80% en el número de muertes respecto de los reportados en 2012 (Ver Tabla 2).

A - Incidencia

Sitio tumoral	Hombres	
	Prom. anual de casos	%
Próstata	11.202	20,4
Pulmón	7.690	14,0
Colon-Recto	7.237	13,2
Vejiga	2701	4,9
Riñón	2650	4,8
Páncreas	2650	4,8
Estómago	2374	4,3
Linfoma No-Hodgkin	1615	2,9
Esófago	1493	2,7
Leucemias	1369	2,5
Otros	13972	25,4
Total	54.953	100,0

B - Mortalidad

Sitio tumoral	Hombres	
	Prom. anual de casos	%
Pulmón	6.283	19,9
Colon-Recto	3.911	12,4
Próstata	3.701	11,8
Páncreas	1.930	6,1
Estómago	1.858	5,9
Riñón y vías urinarias	1.282	4,5
Esófago	1.210	3,8
Leucemias	1.029	3,3
Vejiga	1.053	3,3
Hígado y Ves. biliar	1.045	3,3
Linfoma No-Hodgkin	749	2,4
Encefalo-SNC	719	2,3
Vesícula	499	1,6
Mama	45	0,1
Otros	4.113	13,1
Mal definidos	2.010	6,4
Total	31.495	100,0

Registros correspondientes a Incidencia (A-) y Mortalidad (B-) por cáncer, según localizaciones tumorales más frecuentes. Datos obtenidos a partir informe SIVER/INC, elaborado en base a los datos de Globocan 2012.

Tabla 1. Incidencia y mortalidad relacionada a cáncer en hombres en Argentina

A- Incidencia y Nuevos Casos

Región	Año 2012 (% total)	Año 2020 (% total)	Año 2030 (% total)	Cambio (% respecto 2012)
Mundo	1.094.916*	1.392.727		+27
			1.853.391	+69
< 65 años	344.944 (32)	418.008 (30)		+21
			501.186 (27)	+45
≥ 65 años	749.972 (69)	974.719 (70)		+30
			1.352.205 (73)	+80
EE.UU	233.159	290.251		+25
			336.410	+44
< 65 años	107.958 (46)	119.110 (41)		+10
			113.309 (34)	+5
≥ 65 años	125.201 (54)	171.141 (59)		+37
			223.101 (66)	+99
Argentina	11.202	13.105		+17
			16.339	+46
< 65 años	2.610 (23)	2.888 (22)		+11
			3.437 (21)	+32
≥ 65 años	8.592 (77)	10.217 (78)		+18
			12.902 (79)	+50

*número de hombres afectados

B- Muertes

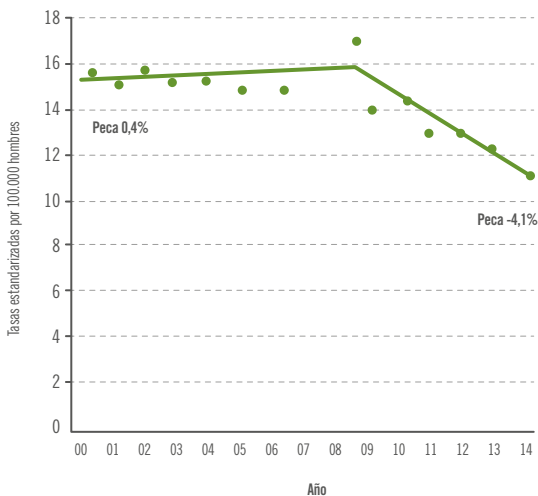
Región	Año 2012 (% total)	Año 2020 (% total)	Año 2030 (% total)	Cambio (% respecto 2012)
Mundo	307.481*	385.560		+25
			544.209	+77
< 65 años	27.124 (9)	32.823 (9)		+21
			39.772 (7)	+47
≥ 65 años	280.357 (91)	352.737 (91)		+26
			504.437 (93)	+80
EE.UU	30.383	38.973		+28
			54.545	+44
< 65 años	3.178 (11)	3.601 (9)		+13
			3.405 (6)	+7
≥ 65 años	27.205 (89)	35.372 (91)		+30
			51.140 (94)	+88
Argentina	4.489	5.278		+18
			6.783	+46
< 65 años	423 (9)	468 (9)		+11
			553 (8)	+31
≥ 65 años	4.066 (91)	4.810 (91)		+18
			6.230 (92)	+53

*número de hombres afectados.

Se presentan valores a nivel mundial, en EEUU y en Argentina. Estratificación por edad (corte 65 años) Fuente: Estimación Globocan 2012.

Tabla 2. Incidencia y mortalidad relacionada a cáncer en hombres en Argentina

La determinación del porcentaje estimado de cambio anual (PECA) revela un descenso en la mortalidad de ~1% en el último decenio. A partir del año 2008, se ha registrado una disminución significativa de la mortalidad por CaP, presentando una velocidad de cambio del 4% anual (Figura 1). De estos resultados se desprende que hay una tendencia de descenso a nivel nacional de la mortalidad por CaP, que se visualiza en la mayor parte de las jurisdicciones, encontrándose variaciones en los registros en las diferentes provincias (Figura 2). La tasa de mortalidad nacional estandarizada por edad según la población mundial es de 12,44 por 100.000 hombres, siendo la provincia de Misiones la que registró los valores más elevados (18,48 x 100.000 hombres) (Figura 3).



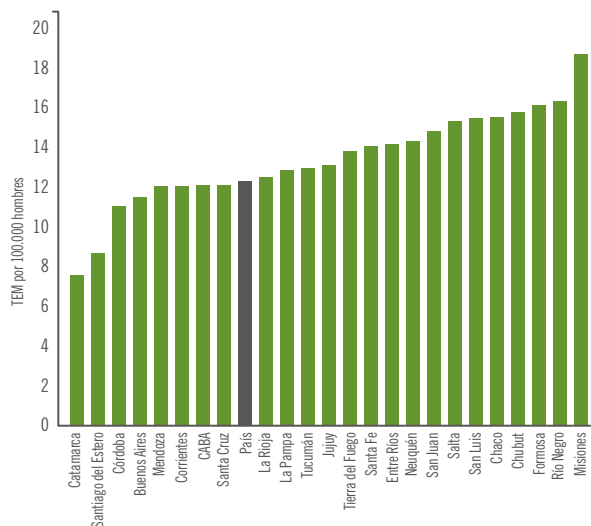
Fuente: SIVER/INC. Ministerio de Salud de la Nación en base a registros de mortalidad de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS). Argentina, 2016. <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/mortalidad/>

Figura 1. Tasas estandarizadas por edad según población mundial por 100.000 habitantes. Argentina 2000-2014. Se representan los resultados del porcentaje estimado de cambio anual (PECA) para cada año en el período indicado



Fuente: SIVER/INC. Ministerio de Salud de la Nación en base a registros de mortalidad de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS). Argentina, 2016. <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/mortalidad/>

Figura 2. Mortalidad por Cáncer de Próstata en Argentina según jurisdicciones agrupadas en quintiles



Fuente: SIVER/INC. Ministerio de Salud de la Nación en base a registros de mortalidad de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS). Argentina, 2016. <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/mortalidad/>

Figura 3. Mortalidad por Cáncer de Próstata en Argentina según jurisdicciones en Argentina el año 2014

2. CÁNCER DE PRÓSTATA. ETIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO, ESTADIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos de CaP se originan en el epitelio de las glándulas, por lo que constituyen adenocarcinomas de próstata. Respecto del origen celular específico del CaP, la mayoría de las células tumorales de la próstata son similares en sus características fenotípicas a las células lumbales, que en el tejido normal expresan receptor de andrógenos y son dependientes de los andrógenos, y son las responsables de la integridad del epitelio y de la producción de las secreciones prostáticas. A diferencia de las células lumbales no tumorales, las tumorales no están completamente diferenciadas y poseen capacidad proliferativa ilimitada. Diversos estudios han proporcionado evidencias de que las células madre están involucradas en el proceso de oncogénesis de la próstata. Se ha propuesto que entre las células basales podría haber células madre, ya que éstas expresan diferentes marcadores de superficie típicos de células madre, como CD44 y CD133, lo que podría indicar que el origen del CaP se encuentra entre las células basales. De todas formas, el origen celular específico del CaP aún se encuentra en debate³.

A pesar de que aún no se conocen totalmente las causas que originan el CaP, existen factores de riesgo que favorecen su desarrollo. Entre ellos, el informe del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (*National Cancer Institute*, NCI)⁴ destaca la edad, los antecedentes familiares, la raza y las hormonas. La edad es el principal factor de riesgo; la incidencia del CaP aumenta con la edad ya que, si bien es una patología muy inusual en los hombres menores de 50 años, las tasas aumentan de forma exponencial de ahí en adelante. En relación con los antecedentes familiares, cerca del 15% de los individuos diagnosticados con CaP tienen un pariente de primer grado (esto es hermano o padre) con este cáncer. Asimismo, cerca de un 10% de los CaP pueden darse como resultado de una predisposición genética o hereditaria, y se ha asociado la presencia de mutaciones en algunos genes como en el gen de cáncer de mama 1 y 2 o BRCA1 y BRCA2 (*breast cancer 1* y *breast cancer 2*, respectivamente), que juegan un rol importante en la reparación del daño en el ADN⁵. En cuanto a la raza, se ha establecido que el riesgo de presentar CaP y morir por dicha causa es significativamente mayor entre los hombres negros; entre los hombres blancos este riesgo es intermedio y entre los japoneses nativos el riesgo es

más bajo. En cuanto a la dieta, su efecto deletéreo es aún un tema controversial: algunos estudios sugieren que los hombres que consumen una dieta con gran contenido de grasa animal o carne pueden tener un riesgo mayor de presentar CaP, mientras que los hombres que consumen una dieta rica en frutas y verduras pueden presentar un riesgo menor. Por su parte, se ha demostrado que el selenio y la vitamina E no afectan el riesgo de CaP, ni se conocen sus efectos sobre su riesgo. Hay factores que se han identificado como protectores que pueden disminuir el riesgo de esta enfermedad, entre los que se encuentran el folato, finasterida y dutasterida, las multivitaminas y el licopeno⁶. Respecto de las hormonas, la evolución de la próstata depende de la secreción de dihidrotestosterona (DHT) por los testículos del feto. La testosterona produce la virilización normal de las estructuras del conducto mesonéfrico y los genitales internos. La DHT se produce por acción de la enzima 5- α reductasa sobre la testosterona y permite la evolución normal de la próstata. Sin embargo, hay estudios que indican que el grado de exposición acumulada de la próstata a los andrógenos se relaciona con un aumento del riesgo de CaP. Hay datos contradictorios con relación a la etiología de estos resultados y algunas evidencias dan cuenta de que el acceso a los cuidados de salud puede incidir en el desenlace de la enfermedad e impactar en las estadísticas.

El CaP se presenta generalmente de forma latente e indolora sin ocasionar síntomas clínicos. Algunos de los síntomas de esta enfermedad son los siguientes, a saber: hematuria, hematospermia y/o malestar miccional; sin embargo, muchos de los tumores permanecen confinados a la próstata sin generar sintomatología. Si bien la mayoría de los hombres diagnosticados con CaP no morirá de esta enfermedad, en ciertos casos puede tornarse sumamente agresivo y diseminarse más allá de la próstata a los tejidos cercanos como la vejiga, las vesículas seminales y el recto o metastatizar a los nódulos linfáticos, hueso, pulmón u otros órganos.

El método de diagnóstico por excelencia es la medición del antígeno prostático específico o PSA, ya que los niveles séricos de esta proteína aumentan en pacientes con CaP. La medición del PSA se acompaña por el examen digito-rectal o DRE (*digital rectal exam*) y, en caso de que alguno de estos estudios resulte sospechoso, se realiza una biopsia para el diagnóstico definitivo mediante el análisis histopatológico aun cuando el tumor se encuentra localizado dentro de la próstata.

A los estudios mencionados se agrega la ecografía transrectal (*transrectal ultrasonography*, TRUS) que permite registrar imágenes de la próstata, especialmente en casos con alto nivel de PSA o un DRE anormal. Este procedimiento también se utiliza durante una biopsia de próstata para guiar las agujas en la próstata y como una guía durante algunas formas de tratamiento, tales como la terapia de radiación interna o criocirugía. La TRUS es útil para medir el tamaño de la glándula prostática, lo que puede ayudar a determinar la densidad de PSA y también puede afectar las opciones de tratamiento que un hombre tiene. Otros exámenes diagnósticos que pueden indicarse son la tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear (para establecer extensión local o a distancia), el centellograma óseo y rutina de laboratorio, incluyendo la medición del PSA.

El sistema de estadificación más ampliamente utilizado para el CaP es el sistema TNM (*primary tumor, lymph nodes and metastasis*) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y aceptado por la Organización Mundial de la Salud. El sistema TNM se basa en 5 piezas clave de información: 1) la extensión del tumor principal (primario) (categoría T); 2) si el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos cercanos (categoría N); 3) si el cáncer se ha propagado (metastatizado) a otras partes del cuerpo (categoría M); 4) el nivel de PSA al momento del diagnóstico; y 5) el puntaje de Gleason, basado en la biopsia de próstata (o en la cirugía).

Dentro de la categoría T, si se encuentra localizado en la próstata se identifican las subcategorías T1 y T2, en las que un tumor T1 no es palpable ni visible por técnicas de imagen a diferencia del T2, y las subcategorías T3 y T4, si el tumor se extendió por fuera de la próstata, siendo T3 si el tumor se encuentra por fuera de la cápsula que rodea la próstata y/o en las vesículas seminales y T4 si el tumor se ha extendido hacia estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales. Dentro de la categoría N, se clasifica N1 si el tumor se propagó a ganglios linfáticos adyacentes y N0 si no lo hizo. En la categoría M, se identifica el M0 si el tumor no se propagó más allá de los ganglios linfáticos adyacentes y M1 cuando se ha propagado.

El PSA una serina proteasa secretada por las células epiteliales de la próstata que puede ser detectada en sangre, convirtiéndolo en un método de detección accesible y relativamente sencillo. La probabilidad de tener CaP aumenta a medida que el nivel de PSA

sube. La prueba de PSA puede ayudar a determinar si es probable que el cáncer todavía se limite a la glándula prostática. Si el nivel de PSA es muy alto, muy probablemente el cáncer se ha extendido más allá de la próstata. Esto puede afectar las opciones de tratamiento, ya que algunas formas de terapia (ejemplo: cirugía y radiación) no es probable que sean útiles si el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos, los huesos u otros órganos. La evaluación de los niveles de PSA también puede ser útil si el CaP ya ha sido diagnosticado, así como son una parte importante de la vigilancia del CaP durante y después del tratamiento. En la sección de biomarcadores (ver más adelante) se presentan más detalles sobre la evaluación del PSA.

El puntaje de Gleason es una nomenclatura para los grados histológicos del adenocarcinoma de próstata propuesta por F.D. Gleason⁷. De acuerdo con este sistema, al patrón histológico más representativo del tumor se le asigna un grado de 1 (células diferenciadas) a 5 (células desdiferenciadas). Dada la heterogeneidad en el CaP, para obtener la puntuación final de Gleason se suma el valor estimado para las dos áreas que constituyen la mayor parte del tejido (también denominado la suma de Gleason). La puntuación de Gleason puede ser entre 2 y 10; cuanto mayor sea la puntuación de Gleason, más probable es que el cáncer crezca y se propague rápidamente. Si el tejido canceroso se asemeja al tejido normal de próstata se le asigna una calificación de 1; si está presente, la mayoría de las biopsias son de grado 3 o superior. Generalmente, los tumores de CaP con un grado de Gleason de 5 a 7 son considerados de grado intermedio o moderadamente diferenciados, y aquellos con un grado de 8 a 10 son considerados de alto grado o pobremente diferenciados.

Una vez que se han determinado las categorías T, N y M, esta información se combina (junto con la puntuación de Gleason y el nivel de PSA si están disponibles) para obtener el estadio o etapa del CaP. El estadio o etapa se expresa en números romanos de I (el menos avanzado) a IV (el más avanzado). La etapa ayuda a determinar las opciones de tratamiento y la perspectiva de un hombre para la sobrevida (pronóstico). En la Tabla 3 se presentan las descripciones para cada etapa⁸.

El aporte de la puntuación de Gleason ha sido fundamental en el abordaje y el manejo del CaP. Sin embargo, en el mes de noviembre de 2014, en ocasión de la Conferencia Consenso de la Graduación de Gleason

del CaP desarrollada en el marco de la 2014 *International Society of Urological Pathology (ISUP)*, 82 expertos acordaron aspectos relacionados con la evaluación actual y establecieron un nuevo sistema de graduación del CaP, organizado en Grupos pronóstico 1-5 que corresponden a la puntuación de Gleason de 3+3, 3+4+3, 8 y 9-10, respectivamente. Este nuevo sistema de graduación y su terminología ha sido aceptada por la Organización Mundial de la Salud en la edición 2016 del *Pathology and Genetics: Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*⁹.

Estadio o Etapa	Agrupación de estadios
I	T1, NO, MO score Gleason ≤ 6 PSA < 10 ng/mL
	ó T2a, NO, MO score Gleason ≤ 6 PSA < 10 ng/mL
IIA	T1, NO, MO score Gleason 7 PSA < 20 ng/mL
	ó T1, NO, MO score Gleason ≤ 6 PSA ≥ 10 ng/mL < 20 ng/mL
	ó T2a ó T2b, NO, MO score Gleason ≤ 7 PSA < 20 ng/mL
IIB	T2c, NO, MO Cualquier Score Gleason Cualquier PSA
	ó T1 ó T2, NO, MO Cualquier score Gleason PSA ≥ 20 ng/mL
	ó T1 ó T2, NO, MO score Gleason ≥ 8 Cualquier PSA
III	T3, NO, MO Cualquier score Gleason, Cualquier PSA
IV	T4, NO, MO Cualquier score Gleason Cualquier PSA
	ó Cualquier T, N1, MO Cualquier score Gleason Cualquier PSA
	ó Cualquier T, Cualquier N, Cualquier M1 Cualquier score Gleason Cualquier PSA

Extraído de la página web de American Cancer Society, Prostate Cancer Stages.

Tabla 3. Agrupamiento en estadios o Etapas (I, II, III, IV) para el CaP.

La información obtenida como resultado de los estudios clínicos puede ser utilizada en la construcción de nomogramas. Los nomogramas son herramientas que asocian un conjunto de datos de entrada a un resultado particular. El poder predictivo de un nomograma puede ser superior a los grupos de riesgo porque combina un mayor número de las variables pronósticas específicas de un paciente. Usualmente incorporan información como el estadio clínico, el valor del PSA, la información patológica (ejemplo: puntuación de Gleason) y el número de resultados de biopsia positivos. Numerosos nomogramas han sido desarrollados para diferentes situaciones clínicas, como decisiones de tratamiento para los pacientes seleccionables para vigilancia, para prostatectomía radical, para el potencial éxito de la radioterapia del salvataje, luego de la prostatectomía radical, entre otros. Sin embargo, su uso ha sido criticado, en particular los nomogramas desarrollados en los centros académicos que generalizan los resultados¹⁰.

3. CÁNCER DE PRÓSTATA: BIOMARCADORES PARA LA DETECCIÓN Y EL SEGUIMIENTO

El uso del marcador sérico PSA ha permitido que el CaP pueda detectarse en su mayoría tempranamente. Sin embargo, diversos estudios demostraron que los niveles de PSA no son lo suficientemente sensibles ni específicos para la detección del CaP clínicamente relevante (más detalles a continuación). Existen desafíos de la sensibilidad y la especificidad del PSA. Afortunadamente, está surgiendo una nueva generación de biomarcadores de CaP que permiten la detección de diversas moléculas en ensayos efectuados en suero, orina y tejidos, y que pueden complementar la prueba de PSA y quizá, con el tiempo, reemplazarla.

Los biomarcadores han surgido como herramientas esenciales para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento, así como para el desarrollo de fármacos que permitan un abordaje de manejo del paciente integral e individualizado. Las plataformas tecnológicas de alto rendimiento en proteómica y genómica han acelerado el desarrollo de biomarcadores. Además, los recientes éxitos de varios nuevos agentes para el tratamiento del CaP han estimulado la búsqueda de factores predictores de respuesta y resistencia, y han mejorado la comprensión de los mecanismos biológicos. La utilidad y la relevancia de estos biomarcadores está subrayada por la importancia de un abordaje personalizado de la enfermedad, dada la variabilidad del comportamiento

de la misma, la diversidad de tratamientos y el deterioro relacionado de la calidad de vida. Aparte de sus utilidades diagnósticas y pronósticas, los biomarcadores predictivos de la respuesta al tratamiento están emergiendo como herramientas de guía esenciales, particularmente después de la expansión de las opciones terapéuticas para la población de CaP resistente a la castración (*castration resistant prostate cancer*, CRPC). Varios biomarcadores con indicaciones específicas para el diagnóstico, predicción, pronóstico y respuesta terapéutica ya se emplean en el manejo clínico de los pacientes con CaP. A continuación, se presenta una reseña de algunos de los biomarcadores ya disponibles comercialmente y otros actualmente en desarrollo y validación. Más detalles se encontrarán en revisiones publicadas en los últimos 2 años¹¹⁻¹³.

3.1. BIOMARCADORES EVALUADOS EN SUERO

PSA y derivados

El PSA es el biomarcador más utilizado en la detección temprana de CaP. Como se mencionó previamente, los niveles más altos de PSA se asocian con el riesgo de cáncer, enfermedad de alto grado, estadio tumoral y la presencia de enfermedad metastásica¹⁴. El CaP detectado por niveles elevados de PSA tiene una mejor oportunidad de ser confinado a la próstata que detectado con el DRE. Se ha estimado que los hombres sanos tienen niveles de PSA de 4 ng/ml en la sangre. Aun así, un nivel por debajo del 4 no garantiza que un hombre no tenga cáncer. En un *Prevention Trial* para CaP se determinó que ~15% de los hombres con un PSA por debajo de 4 ng/ml se encontraba en riesgo de CaP y el 15% de estos hombres tenía enfermedad de alto grado¹⁵. Los hombres con un nivel de PSA entre 4 y 10 ng/ml tienen una probabilidad de 1 en 4 de tener CaP, mientras que si el PSA es mayor de 10 ng/ml, la probabilidad de tener CaP es de más del 50%. Por lo tanto, no hay punto de corte de PSA con alta sensibilidad y especificidad para monitorear el CaP en hombres sanos. Por el contrario, parece ser un continuo de riesgo de CaP a todos los valores de PSA. Además, no todos los médicos utilizan el mismo punto de corte de PSA para considerar si se debe hacer una biopsia de próstata. Algunos pueden aconsejar efectuarla si el PSA es 4 ng/ml o superior, mientras que otros podrían recomendarla con un PSA de 2,5 ng/ml o superior. Otros factores, como la edad, la raza y la historia familiar, también

pueden entrar en juego cuando se evalúa la realización de una biopsia de próstata.

Los niveles elevados de PSA también pueden variar a causa de otras patologías prostáticas benignas, como infección, inflamación e hiperplasia benigna de próstata. Además, muchas veces el PSA detecta la enfermedad en un estadio clínico no relevante. Este hecho ha provocado que el CaP sea “sobrediagnosticado” lo que contribuye a un “sobretreatmento”¹⁶. En la actualidad, se estima que se brinda tratamiento a 20 pacientes de los cuales solo uno morirá por CaP. Las limitaciones por incertidumbre han llevado al Grupo de Trabajo Preventivo de los Estados Unidos en el año 2012 a recomendar en contra del uso de niveles de PSA para la detección (*screening*)¹⁷.

A pesar de ser cuestionado como un biomarcador para la detección de CaP, el PSA tiene otras aplicaciones. El PSA refleja la carga de la enfermedad en el CRPC¹⁸. También se han descrito asociaciones de PSA con la sobrevida de pacientes con CRPC con metástasis óseas y se correlaciona con la progresión de la enfermedad ósea y eventos relacionados con el esqueleto, independientemente del tratamiento con terapia dirigida a huesos¹⁹. El PSA también mejoró la correlación de la fase clínica y el puntaje de Gleason a la etapa patológica en la prostatectomía radical²⁰. Finalmente, el PSA es aceptado como indicador de respuesta dentro de la terapia inicial de privación de andrógenos²¹.

Se han propuesto mejoras a las mediciones de PSA, incluyendo la velocidad de PSA (tasa de cambio en el PSA a lo largo del tiempo), la densidad de PSA (PSA en relación al volumen de próstata), los niveles de PSA específicos de la edad y el tiempo de duplicación de PSA. Sin embargo, no han reemplazado los niveles de PSA porque no se ha demostrado que agreguen un valor incremental¹³.

El *prostate health index* (PHI) o índice de salud de la próstata

El PSA deriva de una forma precursora inactiva que contiene una secuencia prolíder de 7 aminoácidos, conocida como [-7] proPSA. La activación se produce por pérdida de los 7 aminoácidos mediado por las kalikreínas humanas 2 y 4. La variante [-2]proPSA es la más prevalente en el CaP y se ha incorporado en una prueba conocida como el *prostate health index* (PHI). Esta prueba fue desarrollada por Beckman Coulter

Inc., (Brea, CA, EE.UU.) en asociación con la Red de Investigación de Detección Temprana del NCI. Es una fórmula matemática que se basa en las diferentes proporciones de los biomarcadores fPSA (*free PSA* [PSA libre]), tPSA (*total PSA* [PSA total]) y [-2]proPSA: $([-2]proPSA/fPSA) \times PSA$ (ex.1/2). Su objetivo es distinguir las afecciones prostáticas benignas y malignas en pacientes de 50 años de edad o mayores que presenten un PSA sérico entre 4 y 10 ng/ml y un DRE normal.

La validación fue proporcionada por un estudio multicéntrico que reveló su capacidad de predecir CaP en hombres con antecedentes familiares de la enfermedad²². También se demostró que los valores de PHI pueden discriminar CaP de inflamación prostática histológica crónica y de hiperplasia prostática benigna en pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml y un DRE normal²³. Se encontró que la PHI tenía mayor especificidad que el PSA solo u otras combinaciones de proPSA. Estos hallazgos fueron corroborados por estudios que reportaron una asociación entre el valor del PHI y resultados patológicos más pobres tratados con prostatectomía radical²⁴. El ensayo PHI ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2012 y ha recibido la aprobación reglamentaria en más de 50 países y la integración en algunas guías de CaP. Una puntuación de PHI mayor de 35 proporciona una estimación de la probabilidad de CaP y es potencialmente informativo en pacientes que nunca han sido sometidos a una biopsia o después de una biopsia negativa.

El 4K Score o puntuación 4K

El 4K Score es un desarrollo de la firma OPKO Lab Inc. (Miami, FL, EE.UU.), que combina las 4 kalikreínas: tPSA, fPSA, PSA intacta y el péptido 2 relacionado a kalikreína (hK2). Este último marcador distingue este test del PHI. El test también incorpora información clínica (edad, DRE e historia de biopsia negativa previa). Los resultados se colocan en un algoritmo que proporciona una estimación de la probabilidad de tener una puntuación de Gleason 7 o mayor en una biopsia prostática.

Al igual que la PHI, el 4K Score es un biomarcador no invasivo que mejora la precisión diagnóstica de CaP en comparación con la sola determinación del PSA. Un estudio retrospectivo usando información del *Swedish*

Cancer Registry reveló que el 4K Score aumentó la precisión predictiva del CaP clínicamente diagnosticado en comparación con el resultado de la PSA total y la edad²⁵. Por su parte, otro estudio retrospectivo realizado por el *European Randomized Study of Screening* para el CaP mostró una nueva evidencia de que el 4K Score proporciona una buena precisión en la predicción de la enfermedad agresiva²⁶. Un metaanálisis realizado con el ensayo 4K Score reveló una mejora del 8-10% en la precisión predictiva de la biopsia de CaP, con un 48-56% de las biopsias que podrían evitarse utilizando esta herramienta de predicción²⁷. Un estudio reciente realizado sobre una cohorte de registros de cáncer sueco y sangre criopreservada de hombres de 40, 50 y 60 años de edad reveló una mejora en la predicción de riesgo de metástasis y una correlación positiva con los resultados del 4K Score²⁸. Si bien las guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2015 no recomiendan este ensayo para el *screening* de los pacientes, se indica que es potencialmente informativo en pacientes que nunca han sido sometidos a una biopsia o después de una biopsia negativa. El 4K Score aún no ha sido aprobado por la FDA.

3.2. BIOMARCADORES EVALUADOS EN ORINA

Antígeno PCA3

El antígeno PC 3 (PCA3 o DD3) es un ARN no codificante específico del tejido prostático y altamente expresado en CaP y puede ser más preciso que otros métodos en la predicción de resultados para su detección temprana tanto en las biopsias iniciales como repetidas. PCA3, cuando se utiliza conjuntamente con el análisis de PSA y DRE, puede reducir el número de biopsias innecesarias de la próstata. La firma Hologic Inc. (Marlborough, MA, EE.UU.) ha producido el ensayo ProgenSA, aprobado por la FDA desde 2012, para ayudar a determinar si una biopsia repetida es necesaria después de un resultado negativo anterior. ProgenSA mide la concentración de ARN de PCA3 y de PSA en orina después de un DRE. A continuación, se calcula una relación de ARN de PCA3 al ARN de PSA para proporcionar la puntuación de PCA3. La indicación actual para el uso de ProgenSA es para hombres de 50 años de edad o mayores que hayan presentado una o más biopsias de próstata negativas y en los que se recomienda repetir la biopsia. En los pacientes con una biopsia de próstata inicialmente negativa,

un valor de PCA3 menor a 25 se asocia con una baja probabilidad de tener CaP²⁹. En un metaanálisis de 11 estudios clínicos combinados, de los cuales 7 utilizaron la prueba de Progenza, la sensibilidad varió de 53% a 69% y la especificidad osciló entre 71% y 83%³⁰. Otro metaanálisis reciente agrupó 11 estudios heterogéneos y reveló, en las neoplasias intraepiteliales prostáticas de alto grado, una sensibilidad y una especificidad de 72% y 53%, respectivamente, cuando se utilizó un valor de PCA3 de 20³¹. Recientemente, un estudio observacional prospectivo en pacientes con CRPC reveló una asociación significativa entre el tratamiento hormonal y la ausencia de expresión de PCA3³². El ensayo Progenza PCA3 se ha incluido en las pautas de la *European Academy of Urology* (EAU) para la toma de decisiones de repetición de biopsia.

TMPRSS2-ERG

El TMPRSS2 es un gen específico de la próstata regulado por andrógenos, que codifica una proteína de fusión. Se lo ha identificado como un oncogén para CaP con sobreexpresión en >50% de los casos. En el CaP, el gen TMPRSS2 se fusiona con el regulador ERG (TMPRSS2-ERG) en ~48% de los CaP clínicamente localizados, pero solo en el 30% de ciertas metástasis. En combinación con PSA sérico (10 ng/ml) y el PCA3 urinario, el TMPRSS2-ERG proporciona una sensibilidad del 80% y una especificidad del 90%³³. Un reporte reciente revisó la evidencia de su valor pronóstico en los pacientes que siguieron prostatectomía radical y enfermedad de alto grado³⁴, entre otros. La transposición de TMPRSS2: ERG también se ha estudiado como un predictor de la respuesta al tratamiento³⁵.

Mi-Prostate Score Urine Test

Si bien la expresión de la fusión TMPRSS2 y ERG es específica del CaP, la mayoría de los tumores tienen múltiples focos y son heterogéneos. Para superar esta limitación, la evaluación de TMPRSS2: ERG se combina con otros biomarcadores. En particular, la firma MLab de la Universidad de Michigan ha desarrollado el *Mi-Prostate Score*, un análisis múltiple de los niveles de PCA3, TMPRSS2: ERG y PSA en orina para la evaluación de riesgo del CaP agresivo³⁶. En un estudio reciente de validación, los modelos de aplicación de PCA3 y TMPRSS2: ERG a muestras de una cohorte mejoraron la asociación de PSA con el CaP de alto grado en la biopsia. Esta prueba aún no está aprobada por la FDA.

ExoDx

La prueba *ExoDx Intelliscore* de próstata (Exosome Diagnostics Inc., Cambridge, MA, EE.UU.) usada junto con el estándar actual de atención es un nuevo marcador para determinar el riesgo de Gleason 6 y 7 y la enfermedad benigna en la biopsia inicial. ExoDx analiza una firma molecular de los marcadores ERG, PCA3 y SPDEF detectados en exosomas de orina para construir una puntuación. Una evaluación sobre 519 pacientes reveló que ExoDx predice un CaP de alto grado (puntuación de Gleason >7) con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 34%³⁷. Esta prueba puede reducir el número de biopsias de próstata potencialmente innecesarias.

SChLAP1

La molécula SChLAP1 (*second chromosome locus associated with prostate-1*, HGNC #48603) es un ARN no codificante largo (lncRNA) identificado como biomarcador potencial de riesgo de progresión metastásica de CaP. Los estudios sugieren que SChLAP1 contribuye al desarrollo de un CaP letal, al menos en parte por antagonizar con las funciones del complejo supresor tumoral SWI/SNF. SChLAP1 se expresa en ~25% de CaP y es más frecuente en los casos de cáncer metastásicos que en los localizados³⁸. Utilizando un análisis multivariado, el mismo grupo mostró que la expresión de SChLAP1 fue un predictor de la progresión metastásica de CaP en 10 años³⁹. En ese mismo estudio se informó sobre la expresión urinaria de SChLAP1 posterior a DRE. Si bien SChLAP1 tenía una menor sensibilidad que la fusión PCA3 y TMPRSS2-ERG, cuando SChLAP1 se integró con PCA3 y TMPRSS2-ERG, la expresión con SChLAP1 fue capaz de detectar algunos tipos de cáncer no detectados por los otros dos métodos (8%). La firma Genome Dx Biosciences, (San Diego, CA, EE.UU.) ha desarrollado un ensayo para su detección.

Select MDx

Select MDx (MDxHealth, Irvine, CA, EE.UU.) es un ensayo de dos genes (HOXC6 y DLX1) usado para la detección de CaP de alto grado (Gleason >7) en orina. Las recomendaciones actuales sugieren su uso en pacientes que son considerados para la biopsia de próstata o que presentan biopsias negativas, a pesar de los altos factores de riesgo de CaP (DRE anormal,

antecedentes familiares de CaP o niveles altos de PSA en suero). Los estudios revelaron que los biomarcadores más fuertes son HOXC6 y DLX1 con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 36%⁴⁰.

3.3. BIOMARCADORES EVALUADOS EN TEJIDO PROSTÁTICO

Confirm MDx

MDx Health (Irvine, CA, EE.UU.) ofrece el ensayo múltiple de metilación del ADN. El objetivo de la prueba es distinguir las biopsias de próstata negativas verdaderas de aquellas con posible cáncer oculto. El ensayo evalúa biomarcadores epigenéticos, especialmente la metilación de glutatión S-transferasa pi 1, poliposis adenomatosa coli y asociación de Ras (RalGDS/AF-6). Se han realizado dos estudios de validación: mientras el primero reveló que este ensayo se asoció con el resultado del paciente, el segundo demostró que el ensayo tiene un valor predictivo negativo del 88%^{41,42}. Otro estudio mostró evidencia de la utilidad clínica de la prueba⁴³. Se espera que se complete en 2017 un estudio prospectivo controlado en curso (PASCUAL) para rastrear la utilidad clínica del ensayo ConfirmMDx en las prácticas urológicas de los Estados Unidos.

Decipher PC test

La firma Genome DX Biosciences (Vancouver, BC, Canadá) creó la prueba *Decipher* para el CaP. El ensayo determina los niveles de expresión del ARN de 22 marcadores biológicos en múltiples vías biológicas con el fin de clasificar a los pacientes postquirúrgicos con CaP de riesgo intermedio y alto en categorías de riesgo genómico para metástasis⁴⁴. La prueba *Decipher* presentó una mejor asociación con la enfermedad metastásica que los modelos clínicos. Los ensayos clínicos de utilidad con *Decipher* también fueron favorables. De manera similar a la prueba de *Prolaris* (ver más adelante), la precisión pronóstica del panel de genes de la prueba *Decipher* fue más alta cuando se combinó con modelos clínicos. En otros estudios recientes, *Decipher* fue capaz de predecir la presencia de metástasis en ganglios linfáticos en pacientes pre y postprostatectomía radical, así como metástasis en pacientes sometidos a radioterapia de rescate postoperatoria. La adición del ensayo SChLAP1 condujo a un aumento significativo del potencial pronóstico del ensayo de *Decipher*.

Oncotype DX

La prueba *genomic prostate score* (GPS) del *Oncotype DX* de CaP ha sido desarrollada por la firma Genomic Health Inc. (Redwood City, CA, EE.UU.). El ensayo mide los niveles de expresión de 17 ARN relacionados con 4 vías moleculares diferentes: andrógenos (FAM13C, KLK2, AZGP1 y SRD5A2), respuesta estromal (BGN, COL1A1 y SFRP4), organización celular (FLNC, GSN, TPM2 y GSTM2) y proliferación (TPX2) de tejidos. En el estudio de validación, GPS fue asociado con alto grado y alto estadio en la patología quirúrgica, así como la enfermedad de alto grado y/o etapa alta. Recientemente, GPS se correlacionó con la recaída bioquímica (después de ajustar el grupo de riesgo de NCCN) y el tiempo hasta las metástasis, y estuvo fuertemente asociado con patología adversa en pacientes con riesgo muy bajo, bajo o intermedio después de la prostatectomía radical. GPS también ha mostrado utilidad clínica, proporcionando un aumento neto en las recomendaciones y/o adopción de vigilancia activa en pacientes con CaP recién diagnosticada^{45,46}.

Prolaris score

La firma Myriad Genetics (Salt Lake City, UT, EE.UU.) ha desarrollado el *Prolaris Score*, que produce una puntuación de progresión del ciclo celular basada en la expresión de 46 genes (31 genes de progresión del ciclo celular y 15 genes control). La prueba se elaboró por primera vez en el año 2011⁴⁷; desde entonces, se ha validado en 4 estudios. Sin embargo, esta prueba ha sido criticada por la falta de datos de costoefectividad⁴⁸. De acuerdo con las directrices del 2015 de la NCCN para CaP, la utilidad clínica de *Oncotype DX* y *Prolaris* espera su evaluación por ensayos clínicos prospectivos y randomizados.

3.4. OTROS ENSAYOS EN VALIDACIÓN Y DESARROLLO

En el presente, se encuentran en estadio de validación otros ensayos basados en biomarcadores para la detección y el seguimiento del CaP. Entre ellos, se destacan la prueba *Prostarix Risk Score* o puntuación de riesgo de *Prostarix* y la prueba *ProMark*. La primera mide en orina la concentración de 4 metabolitos urinarios, sarcosina, alanina, glicina y glutamato. Los primeros estudios realizados sobre los perfiles metabólicos han proporcionado la evidencia de

que pueden servir como herramientas diagnósticas y pronósticas prometedoras⁴⁹. Prostarix es de los Laboratorios Boswick (Orlando, FL, EE.UU.). Por su parte, *ProMark* comprende un ensayo proteómico de 8 biomarcadores (CUL2, DERL1, FUS, HSPA9, PDSS2, pS6, SMAD4 y YBX1) para biopsias intactas de tejidos, desarrollado por la firma Metamark Genetics Inc. (Waltham, MA, EE.UU.). El estudio de validación clínica recientemente reportado separó la patología favorable de no favorable y la puntuación de Gleason 6 frente a la patología de la puntuación 6 no Gleason⁵⁰.

Algunos estudios, además, se encuentran abocados a la identificación de nuevos biomarcadores. Los mismos se encuentran en investigación y están enfocados en la evaluación de ARN pequeños, en particular microARNs los que en otros tumores han mostrado capacidad de regular la homeostasis celular. Otros estudios abordan la evaluación de alteraciones en el procesamiento del ARN, en particular el análisis de variantes de splicing del ARN, como es el caso de la variante 7 del receptor de andrógenos, en particular su detección de células tumorales circulantes. Asimismo, algunos estudios se encuentran enfocados en la evaluación de citoquinas, mientras que otros estudios se han orientado en la identificación de biomarcadores a partir de estudios globales de transcritos y proteínas¹¹⁻¹³. Los resultados de estas investigaciones contribuirán con nuevas herramientas para el diagnóstico y el seguimiento del CaP.

4. ALTERACIONES EN LA ADHESIÓN CELULAR Y EL CÁNCER. ROL DE LAS CADHERINAS Y PROTEÍNAS RELACIONADAS

La adhesión celular es clave en el mantenimiento de la homeostasis tisular y se altera en la progresión tumoral. Estos cambios son el resultado de modificaciones en los niveles de expresión de moléculas de adhesión que favorecen la adquisición de capacidades migratorias e invasivas de las células tumorales y llevan a la diseminación local y a distancia. Las cadherinas son una superfamilia de proteínas de la membrana celular que intervienen en la unión célula-célula y en la señalización intracelular^{51,52}. Entre sus miembros se encuentra la cadherina epitelial (CadE), inicialmente conocida como cadherina-1, uvomorulina y CAM120/80, miembro fundador y prototipo de las cadherinas en mamíferos debido a su identificación temprana y a su

caracterización exhaustiva⁵³. En el genoma humano, CadE es codificada por el gen *CDH1*, localizado en el cromosoma 16q22.1, en una región que abarca ~100 kpb y se encuentra organizado en 16 exones y 15 intrones que se transcriben a un transcripto (ARNm) funcional único y se traduce a una proteína precursora que se procesa a la forma madura y funcional de 728 aminoácidos y un tamaño aparente de 120 KDa (Tabla 4). CadE está estructuralmente organizada en un ectodominio de ~550 aminoácidos, constituido por 5 dominios extracelulares (EC1-EC5; *extracellular cadherin domain* 1 a 5), un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático (Figura 4.A.). Los dominios extracelulares EC1-EC5 participan en la adhesión intercelular y el dominio citoplasmático interactúa con varias proteínas adaptadoras, entre ellas β -catenina, y forman el complejo adherente con el citoesqueleto de actina, regulando de esta manera la fuerza de la adhesión celular mediada por CadE. El dominio citoplasmático, además, está involucrado en mecanismos de señalización intracelular. En condiciones normales, CadE se expresa en las células somáticas epiteliales, localizándose en la membrana celular y participando de las uniones adherentes entre las células de manera homofílica (la misma cadherina en ambas células) dependiente de los iones calcio (Figura 4.B.).

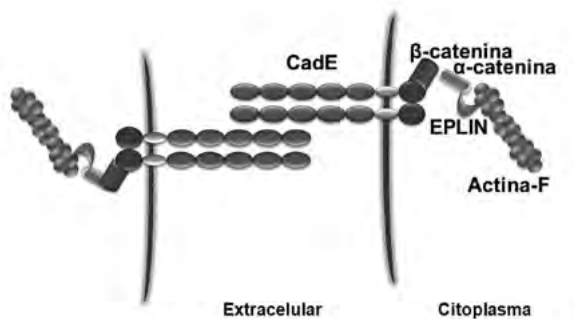
Término	Gen CDH1
Nombre del gen (sinónimos)	CDH1, CDHE, UVO
Localización cromosómica	16 (16q22.1)
Estructuragénica	16 exones, 15 intrones
Nombre de la proteína	Cadherina-1, (Cadherina epitelial; cadE)
#Uniprot	P12830
Precursor proteico	882 aa
Proteína Madura (Mr)	728 aa (120 kDa)
EstructuraProteica	Péptido Señal: 1-21 (21 aa) Propéptido: 22-154 (132 aa) Dominios EC (EC1-EC5): 155-709 (550 aa) EC1: 155-262 (108 aa); EC2: 263-375 (113 aa); 376-486 (111 aa); EC4: 487-593 (107 aa); EC5: 594-697 (104 aa) Dominio Transmembrana: 710-730 (21 aa) Dominio Citoplasmático: 731-882 (152 aa)
Reactoma ("GO biological process")	organización de las uniones adherentes, procesos apoptóticos, ensamblado de uniones celulares, organización de las uniones intercelulares, componente celular del desensamblado involucrado en la apoptosis.

Ref. aa: aminoácido. Información extraída del portal "SIB ExPASyBioinformaticsResource" (<http://www.expasy.org/>).

Tabla 4. Características de CDH1 /E-cadherin



A. Representación esquemática de la estructura de la molécula madura de CadE.
 DE: dominio extracelular (EC1-EC5: subdominios Extracelulares Cadherina; EC); DTM: dominio transmembrana; DC: dominio citoplasmático. Los dominios extracelulares de cadherina son nombrados desde el más distante a la membrana y amino terminal (EC1), hasta el más cercano a la membrana y carboxi terminal (EC5).



B. Representación esquemática del complejo de CadE con moléculas adaptadoras y actina en la unión entre dos células epiteliales adyacentes. Las proteínas adaptadoras (β-catenina, α-catenina, Eplin) conectan el DC de CadE con los filamentos de actina (actina-F), estabilizando la unión adherente.

Figura 4. A-B

CadE ha sido involucrada en numerosos procesos, destacándose su rol en el desarrollo embrionario, en la regulación de eventos diferentes como la gastrulación, la neurogénesis, la cardiogénesis y la somitogénesis, así como la morfogénesis y el mantenimiento de los tejidos, preservando la supervivencia del epitelio y controlando su proliferación. Además de su rol en estos procesos fisiológicos, numerosas investigaciones han asociado la pérdida de diferenciación en los carcinomas y la presencia de una reducción en la adhesión de las células epiteliales con alteraciones en la expresión y funciones de CadE, tanto en estadios tempranos de la carcinogénesis como durante la invasión y la recurrencia del cáncer. Debido a que una gran parte de los tumores sólidos son carcinomas que provienen de tejidos epiteliales, CadE se constituye como un factor clave en los procesos tumorales. CadE ha sido definida como un SUPRESOR TUMORAL dado que las alteraciones en su expresión/funciones se han asociado de manera inversa a la agresividad del tumor. La presencia de alteraciones en la expresión de CadE ha sido documentada en numerosos tumores sólidos: colon, estómago, páncreas, esófago, hígado, pulmón, vejiga, próstata, mama, endometrio, ovario, tiroides, piel y carcinomas orales, entre otros. La pérdida

de expresión de CadE ha sido relacionada con distintos mecanismos, entre ellos: 1) pérdida de heterocigocidad (*loss of heterozygosity*, LOH); 2) mutaciones somáticas y de la línea germinal, si bien solo han sido detectadas mutaciones en la secuencia del gen *CDH1* en una fracción reducida de los tumores; 3) silenciamiento epigenético de *CDH1*, asociado con la metilación en la región promotora del gen; 4) represión transcripcional, por factores de transcripción que actúan reprimiendo la transcripción en secuencias específicas localizadas en el promotor de *CDH1*, reprimiendo su expresión (ejemplo: factores de la familia de “dedos de zinc”, como Snail, E12/E47 y SIP1 y de la familia hélice-bucle-hélice, como Twist y Slug); 5) modificaciones postranscripcionales asociadas a cambios en el procesamiento del ARN (splicing) y a la modulación de la transcripción y la traducción por ARN pequeños; y 6) modificaciones postraduccionales (ejemplo: glicosilación, fosforilación y degradación mediada por proteasas, entre otros)^{54,55}.

Durante la transformación a la malignidad se identifican cambios en la expresión génica que recapitulan un proceso identificado durante la embriogénesis denominado transición epitelio mesenquimal (TEM) (*epithelial to mesenchymal transition*, EMT)⁵⁶. La TEM involucra un conjunto de eventos que llevan a la desarticulación de las uniones célula-célula, a la pérdida de su polaridad característica y a la adquisición de capacidad migratoria. La pérdida de la expresión de CadE es un *hallmark* o sello distintivo de la TEM. Si bien la TEM se encuentra controlada durante la embriogénesis, se comporta de manera descontrolada y agresiva durante la tumorigénesis. Como su nombre lo indica, se produce una transición desde un fenotipo epitelial hacia uno característico de células mesenquimales. Como parte de este proceso, se pierden marcadores epiteliales (ejemplo: citoqueratinas) y se expresan marcadores mesenquimales entre los que se encuentra vimentina. Con la disminución de CadE se activa la expresión de otras cadherinas como cadherina neural (CadN) y cadherina placentaria (CadP), como parte de un proceso conocido como *switch* o intercambio de cadherinas, fenómeno relacionado con la transición de un fenotipo tumoral benigno hacia uno invasivo, maligno y metastásico. Además de la adquisición de otras cadherinas, durante la TEM se expresan factores represores de la transcripción de CadE (ejemplo: Snail, Twist, Slug, Zeb1 y 2), que facilitarían la invasión y la metástasis promoviendo la afinidad de las células tumorales por las células endoteliales y del estroma. En años recientes, ARN pequeños, en especial los

microARNs, emergieron como potentes reguladores de TEM, con sus habilidades para modular la expresión de CadE y otros componentes implicados en la integridad epitelial, lo que afecta la progresión del tumor. Asimismo, evidencias recientes revelan el impacto el proceso del *splicing* alternativo y la expresión de transcritos nóveles con actividad moduladora de la expresión de los ARN funcionales en la TEM y los eventos relacionados (ver apartado 6).

5. TRANSICIÓN EPITELIO MESENQUIMAL, CADHERINA EPITELIAL Y CÁNCER DE PRÓSTATA

Numerosas evidencias sugieren que la TEM contribuye a la progresión y a la metástasis del CaP⁵⁷⁻⁵⁹. Muchos eventos moleculares asociados a la TEM se encuentran presentes en el CaP, entre ellos, se destacan la expresión de factores de crecimiento, que incluyen el factor de crecimiento transformante beta (*transforming growth factor-β*, TGF-β) y el factor de crecimiento endotelial (endothelial growth factor, EGF), entre otros, que es sabido contribuyen a la TEM en varios tejidos. Por otra parte, la próstata es un tejido dependiente de andrógenos y requiere del receptor de andrógenos y su eje de señalización para el funcionamiento normal de la glándula. La disregulación de la señalización de andrógenos es uno de los factores más importantes en la progresión del CaP. Las evidencias iniciales revelaron una relación inversa entre los niveles del receptor de andrógenos y la inducción de la TEM mediada por las hormonas masculinas⁶⁰. Estos hallazgos fueron corroborados en otros estudios, entre los que se destacan aquellos que demostraron la inducción de la TEM por privación de andrógenos en la próstata normal y en el CaP⁶¹. Además del receptor androgénico funcional, sus variantes de *splicing* se encuentran en mayores cantidades en el CRCP, condición que también mostró más eventos relacionados a la TEM. En particular, un estudio reciente demostró que la sobreexpresión de la variante de *splicing* 3 del receptor que modula la expresión de TGF-β y IGF1 (*insulin-like growth factor 1*), así como otros genes asociados a la TEM. Además de los factores de crecimiento y el receptor de andrógenos, varios microARNs han demostrado dirigirse directamente a las familias de factores de transcripción de la TEM, favoreciendo este proceso en el CaP⁶².

Específicamente en relación a CadE, los primeros estudios que examinaron la expresión de esta molécula

en el CaP fueron realizados en un modelo de carcinoma de próstata de rata⁶³. Estas investigaciones revelaron la expresión de CadE en la próstata normal, así como en tumores histológicamente diferenciados y no invasivos, mientras que mostraron la disminución del transcripto y de la proteína en los tumores histológicamente indiferenciados e invasivos hasta niveles indetectables. En muestras humanas de CaP, inicialmente las evaluaciones fueron realizadas empleando ensayos de inmunohistoquímica de CadE en tejidos no tumorales y en tumores de diferentes grados de diferenciación histológica. Estos estudios revelaron la expresión de CadE en todos los tejidos no tumorales, con localización en membrana y en particular en las áreas de contacto célula-célula, mientras que en los tumores se observó una correlación negativa entre la expresión de CadE y el grado de puntaje de Gleason, con bajos niveles de CadE en todas las muestras de Gleason 9-10 (tumores pobremente diferenciados)⁶⁴. Esta asociación inversa entre la expresión de CadE y el grado de Gleason fue corroborada en estudios posteriores⁶⁵⁻⁶⁹, que llevaron a proponer a CadE como un biomarcador pronóstico. Sin embargo, su valor como tal no ha sido del todo clarificado, presentado resultados controversiales en algunos reportes^{70,71}. Respecto de la expresión de CadE en el sitio de metástasis, algunos estudios sugieren una disminución de los niveles de expresión de dicha molécula en la metástasis en el hueso y los ganglios linfáticos⁷², mientras que en otros trabajos se ha observado expresión normal de la molécula de adhesión en las metástasis a distancia, por lo que se ha propuesto que CadE podría disminuir en el tumor primario en forma transitoria y recuperar su expresión en el sitio de metástasis⁷³.

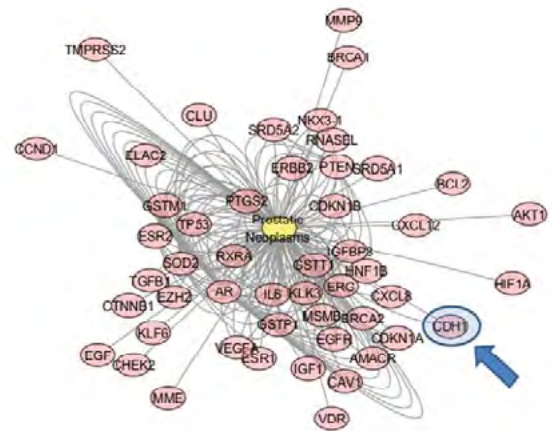
La presencia del polimorfismo que reemplaza C por A en el sitio -160 respecto del sitio de inicio de la transcripción del gen *CDH1*, así como la metilación del promotor del gen, representan algunos de los mecanismos con los que se ha relacionado la disminución de CadE en CaP⁷⁴. La represión transcripcional podría ser, además, parte de los mecanismos que llevan a la pérdida de CadE; en este sentido, en estudios de inmunohistoquímica se observó un aumento en la expresión de los represores Twist, Zeb1, Snail en muestras de CaP de alto *score* de Gleason, así como un aumento de la localización nuclear de los represores. También la expresión de Zeb2 y Slug se encontró asociada a agresividad en CaP y se asoció al receptor de andrógenos como un regulador crítico de la expresión ZEB2 durante TEM en este tumor.

Además de CadE, otras moléculas del complejo adherente han sido estudiadas en CaP. En particular, existen estudios de inmunohistoquímica en los que se ha observado disminución de la expresión de β -catenina en muestras tumorales de Gleason elevado, así como localización nuclear de la misma en tumores avanzados, fenómeno que sugiere la activación de β -catenina como cofactor nuclear⁷¹. Sin embargo, en otros estudios se ha observado lo contrario respecto de la localización nuclear de β -catenina⁷⁵. Asimismo, el *switch* o intercambio de cadherinas se ha relacionado con la progresión del CaP, registrándose un aumento en los niveles de expresión de CadN al disminuir CadE⁷⁶. Además, otros estudios reportaron que la privación de andrógenos induce la expresión de CadN, encontrándose aumentada en los CRCP con metástasis establecidas. Por su parte, los estudios sobre la expresión de CadP en tumores de próstata continúan siendo tema de debate. La disminución de CadE constituye un evento clave en la pérdida de un fenotipo epitelial y la ganancia de un fenotipo mesenquimal. En este sentido, la expresión del marcador mesenquimal vimentina se asoció a tumores de CaP indiferenciados y con metástasis en hueso⁷⁷.

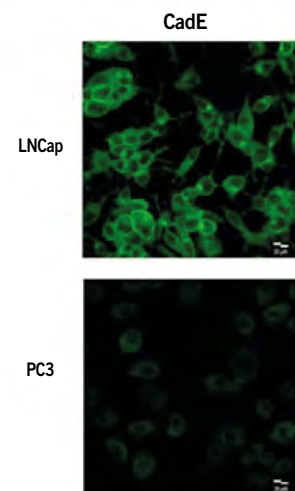
6. ESTUDIOS DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Nuestro grupo de investigación estudia la expresión de CadE y moléculas relacionadas a la TEM en la progresión tumoral de tumores ginecológicos^{55,78-83} y, en años recientes, en casos de cáncer urológicos, en particular en el CaP. Las estrategias empleadas involucran el uso de abordajes bioinformáticos, así como el empleo de modelos de líneas celulares, y muestras de tejidos y fluidos biológicos de pacientes diagnosticados con CaP en diferentes estadios de la enfermedad.

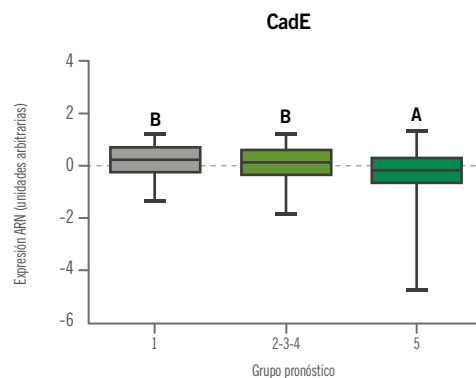
Como ejemplo de estos estudios, y en concordancia con la literatura, en la Figura 5 se muestran los resultados obtenidos a partir de a) un análisis bioinformático de minería de texto; b) el uso de modelos de líneas celulares tumorales derivadas de pacientes con CaP; y c) la evaluación de la expresión de ARNm de un estudio global de muestras de próstata de pacientes con CaP. Brevemente, en el primer panel de la figura se muestra una representación gráfica de los 50 genes más relevantes asociados al CaP, identificados a través del rastreo realizado empleando la herramienta bioinformática DisGeNET. Este programa fue creado a partir de la integración de diferentes bases de datos que contienen



A. Genes asociados al CaP (término de búsqueda: "Prostate Neoplasms") (círculo central), identificados a través de la herramienta de minería de texto DisGenet y presentado a través de la herramienta Cytoscape.



B. Inmunocitoquímica de fluorescencia de CadE y análisis por microscopía confocal en células LNCaP (baja agresividad) y PC3 (alta agresividad). La barra indica 20 μ m (Magnificación 40x). Anticuerpo anti CadE: HECD-1.



C. Análisis cuantitativo del ARNm de CadE. Análisis cuantitativo del ARNm de CadE en muestras de CaP de diferente Grupo Pronóstico. Los datos de expresión corresponden a la cohorte: "Prostate Cancer TCGA (PRAD)" obtenidos a través del repositorio de datos Xena (<http://xena.ucsc.edu>). Medias con una letra diferente son significativamente diferentes ($p < 0,05$). Estos resultados corresponden a la tesis doctoral de la Lic. M.V. Mencucci.

Figura 5. A-B-C

información extraída de la literatura para determinar la relación gen-enfermedad. Según este análisis, *CDH1*, el gen que codifica para CadE, se ubica entre los primeros 15 genes asociados al CaP según la literatura (se indica con una flecha en la red presentada en la Figura 5.A.) Asimismo, se muestra la detección de la proteína CadE en preparados celulares de dos líneas establecidas de origen comercial de CaP de baja (LNCap) y alta (PC3) agresividad. Según se observa en la Figura 5.B., la intensidad de la señal y la localización CadE es diferente en ambas líneas; la señal para CadE es más intensa en la línea LNCap que en PC3. Finalmente, en la Figura 5.C. se muestran los resultados de la cuantificación de la expresión de los niveles del transcripto de CadE en un conjunto de biopsias de tejido prostático de pacientes diagnosticados con CaP de próstata de los 5 Grupos pronóstico. Como resultado de este estudio, se encuentra una expresión significativamente menor de CadE en el Grupo pronóstico 5, comparado con los Grupos 1-4. En conjunto, estos resultados muestran las alteraciones en CadE en asociación con la progresión tumoral del CaP.

El empleo conjunto de las estrategias bioinformáticas de minería de texto y de datos para el análisis de estudios globales, junto con las líneas celulares humanas, que pueden ser desafiadas con diferentes agentes que promueven la progresión tumoral y/o modificadas genéticamente para su evaluación, y sobre los que se realizan estudios celulares, bioquímicos, moleculares y funcionales, nos ha permitido identificar alteraciones moleculares aún no caracterizadas en esta patología. La expresión de los candidatos identificados son luego analizados en muestras de tejidos y fluidos biológicos de pacientes diagnosticados con CaP en diferentes estadios de la enfermedad. Los resultados de estos estudios podrán aportar al conocimiento de las bases moleculares de la desregulación de la adhesión celular y la expresión de genes y proteínas asociadas a las características agresivas de las células tumorales que contribuyen a la progresión tumoral y la metástasis del CaP. Eventualmente, algunas de estas moléculas podrán constituirse en biomarcadores diagnóstico y pronóstico, así como en blancos terapéuticos para aportar al manejo actual del CaP.

AGRADECIMIENTOS

La elaboración de este manuscrito y los resultados que se presentan del grupo de investigación han recibido el apoyo de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT-PICTSU 1072) y del Instituto

Nacional del Cáncer (INC-2016-2017) a MVL y su equipo de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO/Globocan: <http://www.who.int/cancer/en/>
2. Instituto Nacional del Cáncer: <http://www.msal.gov.ar/inc/>
3. Jaworska D, Król W, Szliszka E. Prostate cancer stem cells: research advances. *Int J Mol Sci.* 2015; 16 (11): 27433-49.
4. <https://www.cancer.gov/about-cancer>
5. Kgtle MM, Kalla AA, Islam MM, y cols. Prostate cancer: epigenetic alterations, risk factors, and therapy. *Prostate Cancer.* 2016; 2016:5653862.
6. 6) PDQ® Screening and Prevention Editorial Board. PDQ Prostate Cancer Prevention. Bethesda, MD: National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-prevention-pdq>
7. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966; 50: 125-8.
8. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
9. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, y cols. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40 (2): 244-52.
10. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, y cols. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001; 58 (6): 843-8.
11. Sharma P, Zargar-Shoshtari K, Pow-Sang JM. Biomarkers for prostate cancer: present challenges and future opportunities. *Future Sci OA.* 2015; 2 (1): FSO72.
12. Gaudreau PO, Stagg J, Soulières D, y cols. The present and future of biomarkers in prostate cancer: proteomics, genomics, and immunology advancements. *Biomark Cancer.* 2016; 8 (Suppl 2): 15-33.
13. McGrath S, Christidis D, Perera M, y cols. Prostate cancer biomarkers: Are we hitting the mark? *Prostate Int.* 2016; 4 (4): 130-5.
14. Antenor JA, Han M, Roehl KA, y cols. Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J Urol.* 2004; 172 (1): 90-3.

15. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per millilitre. *N Engl J Med*. 2004; 350 (22): 2239-46.
16. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN Guidelines Insights Prostate Cancer Early Detection, Version 2. Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Nat Comprehensive Cancer Network*. 2016; 14 (5): 509-19.
17. Moyer VA, Force USPST. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012; 157 (2): 120-34.
18. Vollmer RT, Dawson NA, Vogelzang NJ. The dynamics of prostate specific antigen in hormone refractory prostate carcinoma: an analysis of cancer and leukemia group B study 9181 of megestrol acetate. *Cancer*. 1998; 83 (9): 1989-94.
19. Saad F, Segal S, Eastham J. Prostate-specific antigen kinetics and outcomes in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer treated with or without zoledronic acid. *Eur Urol*. 2014; 65 (1): 146-53.
20. Chun FK, Briganti A, Gallina A, et al. Prostate-specific antigen improves the ability of clinical stage and biopsy Gleason sum to predict the pathologic stage at radical prostatectomy in the new millennium. *Eur Urol*. 2007; 52 (4): 1067-74.
21. Boegemann M, Schrader AJ, Krabbe LM, et al. Present, emerging and possible future biomarkers in castration resistant prostate cancer (CRPC). *Curr Cancer Drug Targets*. 2015; 15 (3): 243-55.
22. Lazzeri M, Haese A, Abrate A, et al. Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, % p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: results from a multicentre European study, the PROMeTHEUS project. *BJU Int*. 2013; 112 (3): 313-21.
23. Lazzeri M, Abrate A, Lughezzani G, et al. Relationship of chronic histologic prostatic inflammation in biopsy specimens with serum isoform [-2]proPSA (p2PSA), %p2PSA, and prostate health index in men with a total prostate-specific antigen of 4–10 ng/ml and normal digital rectal examination. *Urology*. 2014; 83 (3): 606-12.
24. Fossati N, Buffi NM, Haese A, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer: results from a multicentric European prospective study. *Eur Urol*. 2015; 68: 132e8.
25. Vickers AJ, Gupta A, Savage CJ, et al. A panel of kallikrein marker predicts prostate cancer in a large, population-based cohort followed for 15 years without screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20 (2): 255-61.
26. Carlsson S, Maschino A, Schroder F, et al. Predictive value of four kallikrein markers for pathologically insignificant compared with aggressive prostate cancer in radical prostatectomy specimens: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer section Rotterdam. *Eur Urol*. 2013; 64 (5): 693-9.
27. Voigt JD, Zappala SM, Vaughan ED, Wein AJ. The Kallikrein Panel for prostate cancer screening: its economic impact. *Prostate*. 2014; 74 (3): 250-9.
28. Stattin P, Vickers AJ, Sjoberg DD, et al. Improving the specificity of screening for lethal prostate cancer using prostatespecific antigen and a panel of kallikrein markers: a nested case-control study. *Eur Urol*. 2015; 68: 207e13.
29. Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. *J Urol*. 2012; 188 (5): 1726-31.
30. Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre J, et al. Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? *Urology*. 2010; 75 (2): 447-53.
31. Luo Y, Gou X, Huang P, et al. The PCA3 test for guiding repeat biopsy of prostate cancer and its cut-off score: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2014; 16 (3): 487-92.
32. Bourdumis A, Chrisofos M, Stasinou T, et al. The role of PCA 3 as a prognostic factor in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) treated with docetaxel. *Anticancer Res*. 2015; 35 (5): 3075-9.
33. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, et al. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013; 31: 566e71.
34. Cornu JN, Cancel-Tassin G, Egrot C, et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript integrated with PCA3 score, genotyping, and biological features are correlated to the results of prostatic biopsies in men at risk of prostate cancer. *Prostate*. 2013; 73 (3): 242-9.
35. Dijkstra S, Leyten GH, Jannink SA, et al. KLK3, PCA3, and TMPRSS2-ERG expression in

the peripheral blood mononuclear cell fraction from castration-resistant prostate cancer patients and response to docetaxel treatment. *Prostate*. 2014; 74 (12): 1222-30.

36. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, y cols. Urine TMPRSS2:ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. *Eur Urol*. 2016; 70 (1): 45-53.

37. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, y cols. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncol*. 2016; 2882e9.

38. Prensner JR, Iyer MK, Sahu A, y cols. The long noncoding RNA SCHLAP1 promotes aggressive prostate cancer and antagonizes the SWI/SNF complex. *Nat Genet*. 2013; 45: 1392e8.

39. Prensner JR, Zhao S, Erho N, y cols. RNA biomarkers associated with metastatic progression in prostate cancer: a multiinstitutional high-throughput analysis of SCHLAP1. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1469e80.

40. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, y cols. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol*. 2016; 70 (5): 740-8.

41. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, y cols. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol*. 2013; 189 (3): 1110-6.

42. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, y cols. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*. 2014; 192 (4): 1081-7.

43. Wojno KJ, Costa FJ, Cornell RJ, y cols. Reduced rate of repeated prostate biopsies observed in ConfirmMDx clinical utility field study. *Am Health Drug Benefits*. 2014; 7 (3): 129-34.

44. Badani KK, Thompson DJ, Brown G, y cols. Effect of a genomic classifier test on clinical practice decisions for patients with high-risk prostate cancer after surgery. *BJU Int*. 2015; 115 (3): 419-29.

45. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, y cols. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol*. 2014; 66 (3): 550-60.

46. Dall'era MA, Denes B, Lawrence HJ, y cols. Clinical utility of a 17-gene genomic prostate score (GPS) for treatment selection in men with newly

diagnosed prostate cancer (PCa). *ASCO Meet Abstr*. 2015; 33 (15suppl): e16124.

47. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, y cols. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2011; 12 (3): 245-55.

48. Boström PJ, Bjartell AS, Catto JW, y cols. Genomic predictors of outcome in prostate cancer. *Eur Urol*. 2015; 68 (6): 1033-44.

49. McDunn JE, Li Z, Adam KP, y cols. Metabolomic signatures of aggressive prostate cancer. *Prostate*. 2013; 73 (14): 1547-60.

50. Blume-Jensen P, Berman DM, Rimm DL, y cols. Development and clinical validation of an in situ biopsy-based multimarker assay for risk stratification in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2015; 21 (11): 2591-600.

51. Angst BD, Marcozzi C, Magee AI. The cadherin superfamily: diversity in form and function. *J Cell Sci*. 2001; 114 (Pt 4): 629-41.

52. van Roy F. Beyond E-cadherin: roles of other cadherin superfamily members in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14 (2): 121-34.

53. Takeichi M. Functional correlation between cell adhesive properties and some cell surface proteins. *Journal of Cell Biology*. 1977; 75 (2 Pt 1): 464-74.

54. van Roy F, Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65 (23): 3756-88.

55. Abascal MF, Besso MJ, Rosso M, y cols. CDH1/E-cadherin and solid tumors. An updated gene-disease association analysis using bioinformatics tools. *Comput Biol Chem*. 2016; 60: 9-20.

56. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol*. 2003; 15 (6): 740-6.

57. Nakazawa M, Kyprianou N. Epithelial-mesenchymal-transition regulators in prostate cancer: Androgens and beyond. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 166: 84-90.

58. Nakazawa M, Kyprianou N. Epithelial-mesenchymal-transition regulators in prostate cancer: Androgens and beyond. *Oncotarget*. 2016; 7 (41): 67597-611.

59. Smith BN, Bhowmick NA. Role of EMT in metastasis and therapy resistance. *J Clin Med*. 2016 Jan 27; 5(2). pii: E17.

60. Matuszak EA, Kyprianou N. Androgen regulation of epithelial-mesenchymal transition in prostate tumorigenesis. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011; 6 (3): 469-82.

61. Sun Y, Wang BE, Leong KG, y cols. Androgen deprivation causes epithelial-mesenchymal transition in the prostate: implications for androgen-deprivation therapy. *Cancer Res.* 2012; 72 (2): 527-36.
62. Sekhon K, Bucay N, Majid S, y cols. MicroRNAs and epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer. *Oncotarget.* 2016; 7 (41): 67597-611.
63. Bussemakers MJ, van Moorselaar RJ, Girolodi LA, y cols. Decreased expression of E-cadherin in the progression of rat prostatic cancer. *Cancer Res.* 1992; 52 (10): 2916-22.
64. Umbas R, Schalken JA, Aalders TW, y cols. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res.* 1992; 52 (18): 5104-9.
65. Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, y cols. Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. *Cancer Res.* 1994; 54 (14): 3929-33.
66. De Marzo AM, Knudsen B, Chan-Tack K, y cols. E-cadherin expression as a marker of tumor aggressiveness in routinely processed radical prostatectomy specimens. *Urology.* 1999; 53 (4): 707-13.
67. Whiteland H, Spencer-Harty S, Thomas DH, y cols. Putative prognostic epithelial-to-mesenchymal transition biomarkers for aggressive prostate cancer. *Exp Mol Pathol.* 2013; 95 (2): 220-6.
68. Liu GL, Yang HJ, Liu T, y cols. Expression and significance of E-cadherin, N-cadherin, transforming growth factor- β 1 and Twist in prostate cancer. *Asian Pac J Trop Med.* 2014; 7 (1): 76-82.
69. Drivalos A, Chrisofos M, Efstathiou E, y cols. Expression of α 5-integrin, α 7-integrin, E-cadherin, and N-cadherin in localized prostate cancer. *Urol Oncol.* 2016; 34 (4): 165.e11-8.
70. Nariculam J, Freeman A, Bott S, y cols. Utility of tissue microarrays for profiling prognostic biomarkers in clinically localized prostate cancer: the expression of BCL-2, E-cadherin, Ki-67 and p53 as predictors of biochemical failure after radical prostatectomy with nested control for clinical and pathological risk factors. *Asian J Androl.* 2009; 11 (1): 109-18.
71. Ipekci T, Ozden F, Unal B, y cols. Epithelial-mesenchymal transition markers β -catenin, snail, and e-cadherin do not predict disease free survival in prostate adenocarcinoma: a prospective study. *Pathol Oncol Res.* 2015; 21 (4): 1209-16.
72. Bryden AA, Hoyland JA, Freemont AJ, y cols. E-cadherin and beta-catenin are down-regulated in prostatic bone metastases. *BJU Int.* 2002; 89 (4): 400-3.
73. Nauseef JT, Henry MD. Epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer: paradigm or puzzle? *Nat Rev Urol.* 2011; 8 (8): 428-39.
74. Chang Z, Zhou H, Liu Y. Promoter methylation and polymorphism of E-cadherin gene may confer a risk to prostate cancer: a meta-analysis based on 22 studies. *Tumour Biol.* 2014; 35 (10): 10503-13.
75. Whitaker HC, Girling J, Warren AY, y cols. Alterations in beta-catenin expression and localization in prostate cancer. *Prostate.* 2008; 68 (11): 1196-205.
76. Tomita K, van Bokhoven A, van Leenders GJ, y cols. Cadherin switching in human prostate cancer progression. *Cancer Res.* 2000; 60 (13): 3650-4.
77. Lang SH, Hyde C, Reid IN, y cols. Enhanced expression of vimentin in motile prostate cell lines and in poorly differentiated and metastatic prostate carcinoma. *Prostate.* 2002; 52 (4): 253-63.
78. Lapyckyj L, Castillo LF, Matos ML, y cols. Expression analysis of epithelial cadherin and related proteins in IBH-6 and IBH-4 human breast cancer cell lines. *J Cell Physiol.* 2010; 222 (3): 596-605.
79. Llauradó M, Abal M, Castellvi J, y cols. ETV5 transcription factor is upregulated in ovarian cancer and contributes to ovarian tumor progression and dissemination. *Int J Cancer.* 2011; 130 (7): 1532-43.
80. Llauradó M, Ruiz A, Majem B, y cols. Molecular bases of endometrial cancer: new roles for new actors in the diagnosis and therapy of the disease. *Molec & Cell Endocrinol.* 2012; 358 (2): 244-55.
81. Colas E, Muínelo L, Llauradó M, y cols. ETV5 promotes EMT in endometrial carcinomas through cooperation with LPP as a sensor of extracellular signals. *Oncogene.* 2012; 31 (45): 4778-88.
82. Rosso M, Lapyckyj L, Amiano A, y cols. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) expression downregulates E-cadherin, induces β -catenin re-localization and triggers apoptosis-related events in breast cancer cells. *Biology of the Cell.* 2014; 106 (9): 308-22.
83. Matos ML, Lapyckyj L, Rosso M, y cols. Identification of a novel human E-cadherin splice variant and assessment of its effects upon EMT-related events. *J Cell Physiol.* 2017; 232 (6): 1368-86.