

Nombre completo: Angela Patricia Salinas Pita

Código de estudiante: 202001248

Plan 7670

Cédula: 1130622861

Título del trabajo de grado: “Metabolómica para el diagnóstico de cáncer de próstata a través de biomarcadores”

Sede Cali

Resumen: El cáncer de próstata es una malignidad frecuente entre la población masculina y según las estadísticas disponibles de GLOBOCAN 2022 se presentaron 1.467.854 de nuevos casos registrados y estimaciones de 397430 muertes anuales logrando el octavo lugar en mortalidad. Se considera la segunda causa de muerte en esta población y su identificación en estadios tempranos es clave. En esto radica el interés de contar con métodos menos invasivos que permitan detectar la transformación celular en estadios tempranos para ofrecer tratamientos encaminados a reducir los desenlaces negativos en la población masculina. Se realizó un estudio descriptivo con el propósito de identificar metabolitos para elaborar un perfil metabolómico útil en el diagnóstico de cáncer de próstata localizado comparado con hiperplasia de próstata y cáncer de próstata metastásico. Este estudio empleó técnicas de metabolómica y lipidómica para la identificación de dichos metabolitos en muestras de plasma obtenidos de los participantes. Los resultados de la estadística multivariada resultado de la comparación de grupos de estudio permitieron mediante el PLS DA una clara separación entre: PCa (cáncer de próstata localizado) vs HPB (hiperplasia benigna de próstata) y PCa vs MET (cáncer de próstata metastásico). De manera predominante, las moléculas identificadas fueron lípidos pertenecientes a grupos de glicerofosfolípidos y glicerofosfolípidos disminuidos en el plasma de los pacientes con cáncer de próstata localizado y metastásico. De forma particular, en este estudio los grupos químicos de metabolitos tipo acil grasas y esfingolípidos se presentaron en porcentajes más bajos del total de moléculas identificadas para pacientes con PCa, situación similar se documentó con las bilirrubinas, lípidos de esterol y compuestos organoheterocíclicos en pacientes con MET.

Palabras clave: cáncer, próstata, metabolómica, diagnóstico, hiperplasia, metabolitos, lípidos

**METABOLÓMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA A TRAVÉS DE
BIOMARCADORES**

Angela Patricia Salinas Pita

**Universidad del Valle
Escuela de Ciencias Básicas
Grupo de Nutrición
2024**

**METABOLÓMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA A TRAVÉS DE
BIOMARCADORES**

ANGELA PATRICIA SALINAS PITA

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Maestría en Ciencias
Biomédicas**

**Director:
HERNEY ANDRÉS GARCÍA PERDOMO**

**Co Tutores
MILDREY MOSQUERA ESCUDERO
ELIECER DE JESÚS JIMENEZ CHARRIS**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
SANTIAGO DE CALI
2024**

**A mis padres y hermana que me acompañaron en este proceso de formación académica
y siempre estuvieron presentes en los momentos de dudas y dificultades.**

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Herney Andrés García Perdomo, tutor del proyecto de investigación

A la profesora Mildrey Mosquera E, co tutora del proyecto investigación

Al profesor Eliecer Jiménez, co tutor del proyecto de investigación

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	11
Planteamiento del problema	13
Pregunta de investigación	13
Justificación	14
Objetivo General.....	15
Objetivos Específicos.....	15
MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	15
Generalidades de la próstata.....	15
Epidemiología en Colombia	18
Genética.....	19
Cáncer de próstata localizado.....	20
Nuevos Biomarcadores.....	21
Biomarcadores ómicos	23
Metabolómica en PCa.....	23
Métodos de tamizaje	25
Diagnóstico	26
Factores de riesgo.....	27
Factores pronósticos del cáncer de próstata -.....	29
Tratamiento del cáncer de próstata	29
MATERIALES Y MÉTODOS	30
Población y muestra	30
Criterios de exclusión:	30
Metabolómica por RP-LC-QTOF-MS	31
Metabolómica por GC-QTOF-MS	32
Lipidómica mediante RP-LC-QTOF-MS	32
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
Identificación de metabolitos	33
RESULTADOS	33
Comparativo: PCa vs BPH	41
Comparativo: PCa vs MET.....	42
Análisis de vías metabólicas disreguladas en los pacientes con PCa, HPB y Met.....	43
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	49
ANEXOS 1 ANEXOS Metabolitos no significativos identificados mediante plataformas ómicas en la cohorte de análisis PCa vs BPH	50
REFERENCIAS.....	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura anatómica de la glándula prostática.	16
Figura 2 Componentes histológicos de la glándula prostática.	16
Figura 3 Análisis metabolómico y lipidómico no dirigido en una cohorte de pacientes con HPB, PCa localizado y PCa metastásico.	40
Figura 4 Metabolitos alterados en pacientes con HPB, PCa y MET.....	42
Figura 5 Vías metabolómicas de enriquecimiento alteradas en las cohortes de pacientes con PCa, HPB y MET	43
Figura 6 Caracterización de las vías de enriquecimiento alteradas en las cohortes de pacientes bajo estudio.....	44
Figura 7 Vías metabólicas disreguladas en el proceso de malignidad de la glándula prostática	49

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Descripción de patrones histológicos de interés mediante la escala de Gleason y los grados identificados según ISUP	28
Tabla 2 Criterios para tamizaje y detección temprana de cáncer de próstata	28
Tabla 3 Grupos de riesgo de cáncer de próstata según criterios de antígeno de próstata y localización del tumor en la glándula prostática	29
Tabla 4 Características de los participantes en el estudio	35
Tabla 5 Modelo bivariado de análisis del riesgo	36
Tabla 6 Metabolitos identificados mediante plataformas ómicas en la cohorte de análisis PCa vs BPH	37
Tabla 7 Metabolitos identificados mediante plataformas ómicas en la cohorte de análisis PCa vs MET	38

LISTA DE ANEXOS

ANEXOS 1 Metabolitos no significativos identificados mediante plataformas ómicas en el grupo de análisis PCa vs BPH.....	50
ANEXOS 2 Metabolitos no significativos identificados mediante plataformas ómicas en el grupo de análisis PCa vs MET	53

LISTA DE ABREVIATURAS

Símbolo	Significado
PCa	Cáncer de próstata
MET	Cáncer de próstata metastásico
HPB	Hiperplasia benigna de próstata
ISUP	Sociedad internacional de patología urológica
EAU	Asociación europea de urología
ESTRO	Sociedad europea de radioterapia y oncología
PSA	Antígeno específico de próstata
VIP	Variable de importancia
IMC	Índice de masa corporal
ATP	Adenosin trifosfato
FASN	Sintasa de ácidos grasos
SREBP-1	Elementos reguladores de esteroides unidos a proteína 1
HIF	Factores inducibles de hipoxia
Co A	Coenzima A
DS	Desviación estándar
RP-LC-QTOF-MS	Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas tiempos de vuelo
GC QTOF MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas tiempos de vuelo
K LK3	Gen específico de próstata kalikreina 3
PTEN	Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa
CDKN1B	Inhibidor de kinasa dependiente de ciclina 1B
BRCA 1 Y 2	Gen de cáncer de mama 1 y 2
TMPSR	Proteasa transmembrana de serina 2
ETS	Transformación específica de eritroblastos
PIA	Atrofia inflamatoria proliferativa
CTC	Células tumorales circulantes

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (PCa) es una malignidad frecuente entre la población masculina y según las estadísticas disponibles de países como Estados Unidos existen 3,3 millones de sobrevivientes y 16.100 nuevos casos diagnosticados en 2017 (1). En Latinoamérica la incidencia de PCa en su condición avanzada o metastásica es más alta que en otras latitudes y los aspectos demográficos estarían en relación a este hallazgo. De manera importante, se debe considerar que en esta región se dispone de escasa información disponible relacionada con prevalencia, progresión y efectividad en tratamientos para la condición no metastásica o localizada con resistencia a andrógenos, lo cual genera importantes repercusiones al momento de realizar un diagnóstico, que en etapas tardía, se asocia a incremento de casos de enfermedad metastásica con limitación en la oferta de tratamientos disponibles (2). Para Latinoamérica el cáncer de próstata en conjunto con cáncer de pulmón, bronquios y colorrectal representan casi la mitad (49%) de los casos comúnmente diagnosticados y de manera particular para el cáncer de próstata la incidencia corresponde al 29% de los diagnósticos (3).

El cáncer de próstata es el más prevalente entre la población masculina, según datos obtenidos de GLOBOCAN 2022 es el cuarto en prevalencia a nivel mundial para ambos sexos precedido de cáncer de pulmón, mama y colorectal con cifras de 1.467.854 de nuevos casos registrados (4) y los estudios estiman que podría generar 397430 muertes anuales logrando el octavo lugar en mortalidad. La mayor incidencia y mortalidad en el mundo, se registra en Guadalupe y Barbados. Para Colombia, según datos de INC (Instituto Nacional de Cancerología) para el año 2022 se atendieron 6387 casos nuevos de cáncer, de estos 2731 se distribuyeron en la población masculina (42,8%) y 3656 casos en población femenina (57,2%); en los hombres el cáncer de piel fue el más frecuente seguido del cáncer de próstata y gástrico, datos de mortalidad en la misma población ubicaron al cáncer gástrico y de colon en la primera y segunda posición respectivamente, dejando al cáncer de próstata en el tercer lugar (5). Existen datos sobre comportamiento de la enfermedad en diferentes regiones del país se obtienen del Atlas de mortalidad por Cáncer en Colombia (6), cuyos datos del año 2010 indican que el patrón geográfico de mortalidad para este tipo de cáncer evidenció riesgos altos en regiones como la Caribe, Urabá antioqueño y chocoano y prácticamente todos los municipios del Valle del Cauca, algunas otras áreas con riesgo se ubican en Bogotá y en el Meta (6). La presentación de casos en dichas regiones coincide con patrones geográficos de lugares con mayor población negra en el país como San Andrés, la Costa Caribe, el Urabá, Chocó y el Valle del Cauca, otro patrón observado es la dieta alta en consumo de grasas que es un factor de riesgo para el desarrollo de este cáncer y casos avanzados del mismo (6). Las estadísticas del INC para el año 2017 aportan información sobre la incidencia y mortalidad para este tipo de cáncer en la ciudad de Cali con 774 casos nuevos entre edades 40 a 80 años, mientras 404 fueron los casos registrados de mortalidad para ese mismo año y en el mismo rango de edades (Tomado de

https://www.infocancer.co/portal/#!/filtro_mortalidad/ Datos del SICC y Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE))

Se estima que alrededor de 200.000 nuevos casos entre cáncer de próstata y cáncer de mamá se presentan en la región de Latino América y el Caribe correspondiente a 1/3 de la incidencia relacionada con la carga de enfermedad oncológica. De manera particular, las tasas de incidencia para cáncer de próstata fueron más altas para países del Caribe y bajas en América del Sur con datos de 183 por 100.000 en Guadalupe y tan solo 32 por cada 100.000 en Bolivia. En la mayoría de estos países la tendencia en la mortalidad para tipo de cáncer declinó con respecto a la década anterior (4). Si bien se dispone de pocos datos sobre la situación actual de la enfermedad para la región, existen estudios del año 2020 sobre la tendencia del cáncer en Latino América y el Caribe que informan un total de 1.5 millones de cánceres en la región, siendo el más común el cáncer de próstata (15%), seguido del cáncer de mama (14%) (4).

Existe un patrón de comportamiento a nivel global de los cánceres más comunes, donde el cáncer de próstata, si bien es el tipo de cáncer que con mayor frecuencia se diagnostica en 118 países, en términos de muertes se ubica en segundo lugar dentro de 52 países, superado por el cáncer de pulmón que ocupa el primer lugar en 89 países (8). El PCa es considerado la segunda causa de muerte en la población masculina a nivel global y es importante su identificación por los factores pronósticos relacionados con un diagnóstico temprano, debido a que en fases tempranas se logra ofrecer un tratamiento curativo y seguimiento posterior con buenas tasas de sobrevida (9). En estadios tempranos de la enfermedad, cuando el tumor está confinado a la glándula prostática, se ofrece tratamiento radical impactando en la tasa total de mortalidad global por lo que se considera un objetivo de tratamiento (10).

Existe un interés global en el proceso de tamizaje de cáncer de próstata y el enfoque está centrado en el diagnóstico temprano de la patología que permita mejorar tasas de sobrevida y a su vez, el algoritmo de tratamiento. De manera tradicional, el antígeno de próstata (PSA) es un marcador para evaluar pacientes por ser medido en sangre facilitando la toma de muestra y su determinación. Sin embargo, la variabilidad en los puntos de corte y algunas formas de interpretación han generado controversia sobre su utilidad (8,9). Como herramienta primaria del tamizaje se ha evaluado que 1 de cada 5 hombres puede presentar alteración en los niveles de PSA (10), sin embargo, entre los hombres a quienes se les realiza una biopsia transrectal de próstata aproximadamente el 75% no tienen diagnóstico de cáncer y esto representa una alta tasa de falsos positivos, pero en aquellos en quienes se logra el diagnóstico de cáncer cerca del 50 al 75% tienen una enfermedad de bajo grado (10). En el grupo de hombres que tienen el diagnóstico de cáncer de próstata, el 50-70% corresponde a enfermedad de bajo grado (Score de Gleason menor o igual a 6) con síntomas mínimos o bajo riesgo de metástasis. La asociación americana de urología (AUA) recomienda el tamizaje con PSA entre los 55 a 69 años con intervalo de cada 2 años y no promueve su realización en hombres mayores de 70 años con expectativa de vida menor

de 10-15 años (10). Cuando hay sospecha de PCa, la biopsia del tejido prostático continúa siendo el estándar diagnóstico, no obstante, la estratificación del riesgo se sustenta en las imágenes obtenidas por resonancia magnética (13). Lastimosamente, las biopsias prostáticas están asociadas a dolor, ansiedad y 5% de los pacientes sometidos a este procedimiento tienen riesgo de infección (11).

El panorama actual del cáncer de próstata permite entender que en la medida que se brinde mayor atención a esta patología se logrará la detección de un número mayor de casos, resultado de un diagnóstico temprano, sin embargo, esto podría traducirse en un sobrediagnóstico y probable tratamiento para cánceres indolentes. Considerando lo anterior, este estudio busca determinar si existen diferencias en el perfil metabolómico en plasma de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata vs pacientes sin malignidad prostática. Los esfuerzos en cáncer de próstata están encaminados a lograr una mejor caracterización de los pacientes mediante diferentes herramientas de estudio y aplicación en algoritmos diagnósticos para brindar opciones de tratamiento según el caso particular de cada individuo, evitando sobretratamientos a cánceres cuya intervención no modifique el pronóstico del hombre afectado en un plazo de 10 años (10,15).

Planteamiento del problema

El cáncer de próstata es una entidad compleja y de gran interés, es el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado y se ubica entre las cinco principales causas de muerte a nivel mundial (15). Desde el punto de vista de salud pública es una enfermedad que mediante métodos de tamizaje puede ser identificada tempranamente para brindar acciones encaminadas a la reducción de las muertes entre los hombres. En el proceso de identificación de la enfermedad se opta por medición de niveles de antígeno de próstata y tacto rectal a todos aquellos individuos que cuenten con factores de riesgo tradicionalmente relacionados o un rango de edad específica, además de síntomas de tracto urinario inferior y se les brinda la posibilidad de realizar un procedimiento invasivo como la biopsia transrectal de próstata como método definitivo para identificar alteración histológica en la glándula prostática que sea compatible con malignidad (16).

Para este estudio, se plantea la posibilidad de emplear un método no invasivo, el análisis de muestras de plasma de mediante plataformas metabolómicas no dirigida, en poblaciones con características similares y que permita la identificación de moléculas implicadas en el desarrollo de malignidad con lo que se logre establecer un perfil diferencial para la población con cáncer de próstata y la población sin malignidad en la glándula prostática.

Pregunta de investigación

¿es posible la identificación de moléculas que permitan la elaboración de un perfil que discrimine de manera adecuada a los individuos que presenta malignidad de próstata de aquellos que aún no cuentan con la enfermedad?

Justificación

A nivel mundial la enfermedad oncológica representa cifras importantes, siendo un problema social, de salud pública y económico de este siglo, responsable de 1 de cada 6 muertes por enfermedades no transmisibles a nivel mundial, generadora de muertes prematuras en población de 30 a 69 años, y se posiciona entre las tres principales causas de muerte en 177 de 183 países (8). El PCa es una de los cánceres que afecta a la población masculina con reconocimiento mundial, generadora de miles nuevos casos y que impacta de forma negativa en la calidad de vida. Siendo una enfermedad de interés, se ubica en el quinto lugar de mortalidad en tasa estandarizada por edad por cada 100000 individuos a nivel mundial y para Colombia a corte de Febrero 2021 los datos de mortalidad fueron 9 defunciones por cada 100.000 habitantes (Tomado de <https://cuentadealtocosto.org/cancer/una-mirada-al-cancer-de-prostata-en-colombia/>).

Los esfuerzos de los sistemas de salud y el interés por mejorar las estrategias adoptadas en las políticas de salud pública son un pilar importante en el abordaje de las enfermedades oncológicas y su impacto se refleja en el mayor número de sobrevivientes de cáncer que se viene encontrando en países como Colombia. Durante la última década, los datos de incidencia se han incrementado, pero la mortalidad se redujo. Si esta tendencia continua, las estimaciones indican que en 2040 la incidencia del cáncer en Colombia se incrementará hasta el 86,5%, que es más alta que la incidencia de cáncer global estimado por año, correspondiente al 63,4% (17). Con respecto a la mortalidad, si bien está ha disminuido principalmente en países con altos ingresos, esta no ha sido la constante en países con ingresos medios y bajos, la explicación podría estar en relación al sistema de salud de cada país. En los países de ingresos altos las tasas de mortalidad se reducen debido a las intervenciones en detección, prevención temprana y diagnóstico oportuno (18)

A nivel mundial los estudios epidemiológicos indican que esta enfermedad cuenta con altas tasas de incidencia y mortalidad, cabe resaltar el impacto en la calidad de vida de la población y otros factores como la disponibilidad de métodos diagnósticos y el enfoque que se brinda en los servicios de salud que generan un panorama complejo para el abordaje de la enfermedad(19)

En países como Colombia y otros con desarrollo socioeconómico bajo, situaciones como la distribución de la población, sumado a los cambios en la frecuencia de los principales factores de riesgo para cáncer, condicionan la tendencia de la enfermedad y heterogeneidad entre regiones (20). Nuestro país cuenta con datos de estadísticas y la información disponible de incidencia y mortalidad por regiones permiten implementación de guías basadas en la salud pública. Hernández Vargas et al, expone los patrones de incidencia y mortalidad en el país para 3 tipos de entidades neoplásicas de mama, próstata y cérvix con patrón heterogéneo según el tipo de cáncer. Los patrones de incidencia son diferenciales si se considera la incidencia elevada de casos reportados para cáncer de próstata y cérvix en los departamentos de Norte de Santander, Boyacá y Bogotá D.C de forma aislada para el cáncer de próstata y solo coincidiendo con reportes de mortalidad

elevada para Boyacá en estas dos entidades. De forma comparativas otras regiones del país como en el Caribe se encontraron menores tasas de mortalidad. (21)

Existen otros estudios como el de Pardo et al, que describen la situación de los principales cánceres en Colombia entre el 2007 – 2011 resaltando datos de número anual de casos esperados (todos los cánceres) fue 62,818 en hombres y en mujeres, con incidencia elevada en los casos de cáncer de próstata (46.5 por 100,000 años-persona) en hombres y mama (33.8 por 100,000 años-persona) en mujeres y de forma interesante la mayor mortalidad estuvo representada para cáncer gástrico y cáncer de mama en mujeres. Si bien las principales neoplasias que se encuentran en el país representan el 50% de la carga de enfermedad, los datos de incidencia y mortalidad más altos registrados fueron para el cáncer de mama y de próstata (22).

La metabolómica es una disciplina que se ha empleado en la última década para identificación de moléculas pequeñas menores a 1000 Daltons y su participación en un proceso de enfermedad. Al interior de un sistema biológico se definen las múltiples redes de interacciones celulares en un fenotipo de enfermedad y para el caso de PCa, que es una entidad que exhibe un perfil específico de metabolitos, el objetivo es analizar biofluidos de forma mínimamente invasiva, para la identificación de ciertas moléculas, que permitan un diagnóstico temprano o seguimiento de la enfermedad. Pero va más allá, e incluso logra identificar moléculas participantes en puntos limitantes de un proceso biológico y posibles blancos terapéuticos de intervención (23)

Objetivo General

Determinar las diferencias en el perfil metabolómico en plasma de pacientes con cáncer de próstata con respecto a población sin malignidad prostática

Objetivos Específicos

1. Identificar metabolitos en muestras de plasma que puedan ser utilizados en la discriminación de una población con cáncer de próstata localizado y metastásico
2. Comparar el perfil metabolómico en muestras de plasma de pacientes con condiciones de hiperplasia benigna de próstata vs cáncer de próstata localizado
3. Comparar el perfil metabolómico en muestras de plasma de pacientes con condiciones de hiperplasia benigna de próstata vs cáncer de próstata metastásico

MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

Generalidades de la próstata

La próstata es una glándula accesorio del sistema reproductor masculino que está localizada bajo la vejiga, frente al recto y rodea la uretra, tiene como función esencial la

secreción de sustancias para generar viabilidad de esperma. En el hombre adulto esta glándula se divide en 3 zonas: central, transicional y periférica, adicionalmente 2 regiones: fibromuscular y periuretral. La zona periférica contiene el 70% del tejido glandular y contribuye a la función normal de la próstata (figura 1). (24)

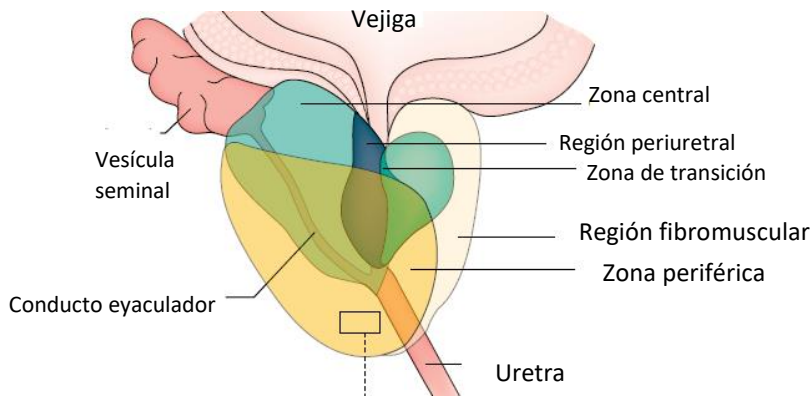


Figura 1. Estructura anatómica de la glándula prostática.

Diferenciación de zonas anatómicas de la próstata, se identifican cinco regiones anatómicas y es en la zona periférica donde el cáncer de próstata se desarrolla con mayor frecuencia

Adaptado de Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, Gillesen S, Van der Kwast T, Bristow RG. Prostate cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021 Feb 4;7(1):9. doi: 10.1038/s41572-020-00243-0. PMID: 33542230.

La glándula prostática se compone de conductos y acinos embebidos en el estroma. Estos conductos tienen una membrana basal seguida de epitelio columnar rodeado de membrana basal, adicionalmente hay una matriz extracelular anclada a células estromales, las cuales son predominantemente músculo liso. Este estroma contiene también fibroblastos, los cuales tienen capacidad protumorigénica en el microambiente tumoral induciendo transformación epitelial y estimulando señales de supervivencia celular (24)

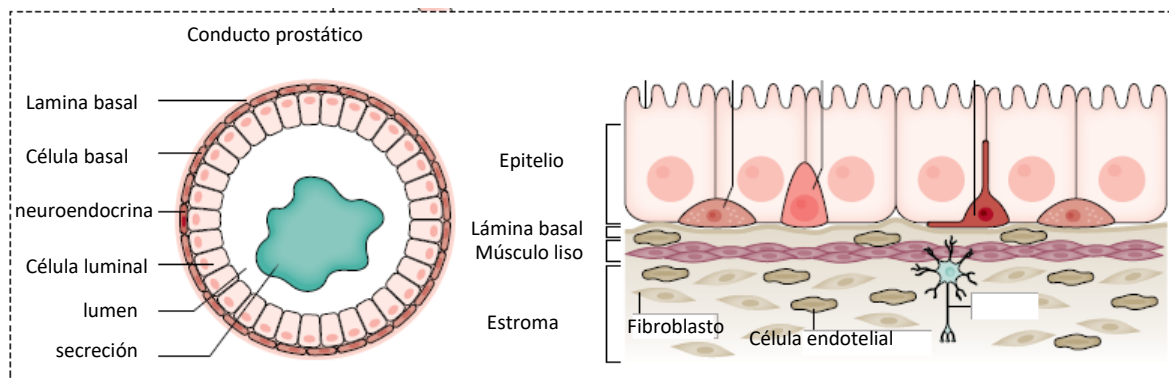


Figura 2 Componentes histológicos de la glándula prostática.

Histología de la glándula prostática y células que componen el epitelio. Cada región de la próstata contiene conductos y acinos, al interior del conducto se vierten secreciones. Las células que componen el tejido son de diversos tipos: fibroblastos, células neuroendocrinas y están rodeadas por estroma. Adaptado de Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, Gillesen S, Van der Kwast T, Bristow RG. Prostate cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021 Feb 4;7(1):9. doi: 10.1038/s41572-020-00243-0. PMID: 33542230.

El crecimiento, diferenciación y mantenimiento de la función de la próstata es controlada principalmente por andrógenos y ésta es la razón para emplear terapias anti androgénicas en el tratamiento primario del cáncer de próstata (25). Dichas características de respuesta a las hormonas fueron reconocidas por Hugginns y Hodges 1941, quienes reportaron que la castración conducía a la regresión tumoral en estos pacientes (26).

La transformación maligna de la próstata se presenta después de una serie de sucesos que inician con la neoplasia intraepitelial prostática (PIN), seguido de cáncer de próstata localizado y adenocarcinoma de próstata avanzada con invasión local que culmina en cáncer de próstata metastásico (27). Esta glándula también está modulada por hormonas somatotrópicas (como la insulina, prolactina y la hormona del crecimiento) por el ácido retinoico y los estrógenos que genera interacciones complejas entre epitelio y estroma (27) (28). Los andrógenos son esenciales para el crecimiento y la función de la glándula, también para la proliferación y supervivencia de células prostáticas. Es claro que moléculas como andrógenos, estrógenos y factores de crecimiento contribuyen a la condición de hiperplasia prostática pero no se conoce con exactitud la etiología (29). Sin embargo algunos estudios han logrado reportar que pacientes con cáncer de próstata muestran altos niveles de glucosa plasmática en ayunas, y resistencia a la insulina sin mayores modificaciones en la secreción de insulina, además se ha reportado incremento en la biosíntesis de esteroides adrenales e impacto en el metabolismo lipídico con niveles de triglicéridos bajos en pacientes con esta condición (30)

Existe un sistema de clasificación, sistema Gleason descrito inicialmente por Donald Gleason el cual se basa en los patrones histológicos del adenocarcinoma de próstata y ha tenido múltiples mejoras con el paso del tiempo y en la actualidad se emplea para definir la agresividad del cáncer (31).

El cáncer tiene su origen en una mutación de las células glandulares de la próstata y usualmente inicia en la periferia de las células basales. Se localiza comúnmente en la zona periférica de la próstata la cual es una porción que puede ser evaluada a través de tacto rectal (32,33)

El cáncer de próstata se puede presentar de manera localizada, confinado a la glándula prostática, lo cual corresponde al 80% de los casos en países occidentales, de estos casos el 15% puede progresar a alto riesgo (34) (Tabla 3). La variante metastásica es una forma agresiva de la enfermedad con tasas de letalidad a 5 años y supervivencia de 30% , cuya presentación compromete órganos distantes como nódulos linfáticos, hueso y otras estructuras no adyacentes a la próstata (35)

La oncogénesis de este tipo de cáncer se asocia con un conjunto de complejas interacciones entre susceptibilidad de la línea germinal, alteraciones genéticas somáticas adquiridas, factores micro y macroambientales. De forma particular el cáncer de próstata localizado contiene múltiples focos de diversas alteraciones genéticas con diferente capacidad de producir una siembra metastásica (36). Las células basales o lumbinales del epitelio prostático que son las que sufren el proceso de transformación pueden originar lesiones de alto grado que semejan adenocarcinomas (37).

La inflamación y la infección por microorganismos presentes en la orina generan carcinogénesis vía estrés oxidativo y especies reactivas de oxígeno que inducen daño del material genético y selección de células mutadas. Durante el envejecimiento es posible observar este proceso inflamatorio de manera acelerada y puede aparecer la atrofia inflamatoria proliferativa (PIA), que corresponde a áreas con células epiteliales lumbinales atróficas caracterizadas por un incremento en la tasa proliferativa. Dichas áreas están enriquecidas con células de fenotipo intermedio, las cuales cuentan con propiedades de células epiteliales lumbinales y basales. Estos tipos celulares pueden expresar en las zonas de PIA altos niveles de citoqueratina 8 y 18 (CK8 y CK18) y otras moléculas como glutatión S transferasa P (GSTP1) indicativo de respuesta al estrés. Las células lumbinales intermedias exhiben otros signos de estrés como la expresión de proteínas anómalas entre ellos la expresión de p53 y bcl2 las cuales presumiblemente evitan eventos celulares apoptóticos en dichas células (38). Algunas células lumbinales en la PIA también expresan la proteína protooncogénica MYC que ha sido propuesto como un factor que impulsa la proliferación en el cáncer de próstata. Lo anterior conduce a alteraciones genómicas y epigenéticas de la cromatina, que configuran el desarrollo de la neoplasia intraepitelial y transformación maligna (36,39,40)

Epidemiología en Colombia

El cáncer de próstata se encuentra entre una de las cinco causas de muerte a nivel mundial. A pesar de la importancia global, en países como Colombia son pocos los estudios que permiten determinar la prevalencia de la enfermedad. En una serie temporal de 1997 a 2012, Poveda Matiz y colaboradores en el marco de un estudio ecológico mixto describieron una tasa de mortalidad nacional entre 8,9 y el 10,9 por cada 100.000 habitantes hombres y señalaron a las regiones pacífica y andina con las mayores tasas de mortalidad, de manera particular departamentos como el César y Valle concentrando las mayores tasas de mortalidad (41).

Parra Medina y colaboradores (42), quienes realizaron un estudio de 5 años con el propósito de determinar prevalencias en población, distribución geográfica y características demográficas de los individuos, encontraron prevalencias elevadas en hombres mayores de 80 años correspondiente a 33.4 por 1000 habitantes con representación importante, en cuanto a número de casos, en ciudades como Bogotá, Valle del Cauca y Risaralda y con baja prevalencia en Amazonas. Los registros poblacionales de cáncer revelan que el cáncer en Colombia es un problema de salud pública con 63000 nuevos casos y 33000 muertes cada

año; las estadísticas del Registro Poblacional de Cáncer de Cali se analizan por quinquenios y se establecen tendencias con respecto al comportamiento de los cánceres. Durante los años 2008 a 2012 mencionadas por Bravo y colaboradores denotan 23046 casos nuevos de cáncer, siendo próstata y mama la primera causa de morbilidad por cáncer (43), sin embargo, mencionan una estabilización en las cifras de estos cánceres susceptibles de detección temprana e incremento en la incidencia de cáncer de colón y carcinoma papilar de tiroides.

Para el quinquenio mencionado, las tasas de incidencia estandarizadas por edad por 100,000 personas año para todos los cánceres fueron aproximadamente 204 en hombres y 185 en mujeres. En el caso de los hombres el cáncer de próstata se incluyó como uno de los cinco lugares en donde se desarrollaron cánceres primarios, precedidos de cáncer gástrico, colorrectal, pulmón y linfomas. El cáncer fue la tercera causa de muerte en Cali precedido de enfermedades cardiovasculares y lesiones intencionales o no intencionales. Considerando la mortalidad por todos los cánceres, este cáncer hace parte de las cinco entidades que de manera conjunta representan la mitad de todas las muertes por cáncer (47.9%). Con respecto a la tasa de mortalidad estandarizada por edad, en el quinquenio 2011 al 2015 la principal causa de muerte por tumor en los hombres fue el cáncer de próstata seguido del cáncer gástrico, pulmón, colorrectal y linfomas. Las tasas de supervivencia para cáncer en el quinquenio 2005 al 2009 se observaron en varios tipos de cánceres, ubicando al cáncer de próstata en segundo lugar con 83,2% , primer lugar para cáncer de tiroides con 89.3%

Genética

El cáncer de próstata es un tumor clase C que tiene carga mutacional limitada (3 a 6% del genoma primario del cáncer) y la mayoría de los cambios genéticos asociados a este tipo de cáncer son rearrreglos estructurales o alteración en el número de copias(44).

El riesgo de cáncer de próstata tiene fuerte asociación con historia familiar de cáncer y la incidencia de cáncer de próstata al interior del grupo familiar es considerada entre las más altas para la malignidad (9% de los individuos con este diagnóstico tienen historia familiar positiva para cáncer).(45) Este cáncer tiene componente familiar si el hombre cuenta con tres o más familiares afectados y al menos dos de ellos desarrollan la enfermedad de forma temprana, antes de los 55 años (46). Los hombres con familiar de primer grado afectado tienen hasta 2 veces mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (45,47).

Esta neoplasia se asocia a acumulación de mutaciones somáticas en el epitelio de la próstata a lo largo del curso de vida y dichas alteraciones pueden ocurrir en los oncogenes o supresores de tumores (33,48) y resultan en cambios en los procesos de transcripción y traducción al interior celular con defectos funcionales y desregulación de la homeostasis celular (48). Las mutaciones predominantemente involucran genes implicados en la regulación del crecimiento celular, mutaciones en la línea germinal de los elementos reparadores de ADN, proliferación y muerte celular (49,50)

Las mutaciones de la línea germinal de genes que reparan elementos de ADN (51), confieren un riesgo alto de desarrollar cáncer de próstata de inicio temprano, antes de los 60 años, e incluyen BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2 (52). Los hombres que presentan dichas mutaciones desarrollan en una gran proporción cáncer de próstata metastásico. Entre las mutaciones que confieren el más alto riesgo están BRCA2 y HOXB13 (53) que generan siete a ocho veces y tres veces un incremento en el riesgo relativo respectivamente. Desde el punto de vista de los genes que consistentemente se han encontrado alterados están los genes supresores como el p53 y PTEN que se relacionan con el aumento en incidencia, progresión y agresividad de la patología(54). El PTEN codifica para una proteína fosfatasa que altera la señalización de la Vía PI3K, desfosforila proteínas fosforiladas en residuos de tirosina, serina y treonina (implicada en reclutamiento de akt) para permitir la ocurrencia de proliferación y supervivencia celular(44)

Estudios genéticos en la próstata con cáncer comprende alteraciones recurrentes del material genético que implican desregulación de genes en el desarrollo de la glándula, modificación de la cromatina, regulación del ciclo celular y señalización de andrógenos. La acumulación de deleciones cromosómicas tempranamente en la carcinogénesis de la próstata genera inactivación de genes supresores de tumores como PTEN, TP53 y CDKN1B (55). Existen reordenamientos genómicos estructurales que juegan un papel crítico en la carcinogénesis de la próstata y estos reordenamientos disruptivos pueden inactivar genes supresores de tumores. Los genes reguladores del ciclo celular se alteran con la neoplasia de próstata y con dicha inactivación se evita la senescencia (44). El TP53 es un gen que pertenece a esta categoría y sufre mutación o delección en tumores metastásicos. Otro gen con función regulatoria del ciclo celular es CDKN1B, codifica para p27 inhibidor de quina dependiente de ciclina, que con frecuencia sufre delección y se considera marcador de pobre pronóstico patológico.

Algunas investigaciones han concentrado su atención en genes como el BRCA2 (proteína tipo 2 de susceptibilidad al cáncer de mama) con patrón de herencia autosómica dominante y que codifica para una proteína que impacta proteínas reguladoras encargadas de la reparación del material genético de doble cadena (54).

Cáncer de próstata localizado

Las alteraciones genómicas más comunes en cáncer de próstata son traslocaciones que involucran promotores regulados por andrógenos y factores de transcripción de la familia de ETS, como el ERG. (56) Un gen fusión recurrente es TMPRSS:ERG y fue la primera traslocación descubierta por Chinnaiyan y colegas (57). La familia de factores de transcripción ETS es una de las más grandes con conservación evolutiva y contiene el dominio de unión al ADN, se regula a través de control transcripcional, está implicada en múltiples procesos celulares y su alteración representa iniciación de tumor, progresión y metástasis; se asocia a aparición de neoplasias hematológicas y en menor medida de tumores sólidos(58)

En la enfermedad confinada a la próstata las alteraciones que se observan frecuentemente son fusiones de regiones promotoras reguladas por receptor de andrógenos con regiones que codifican para miembros de la familia de factores de transcripción ETS (transformación específica de eritroblastos) (59). Existe otra fusión TMPRSS (proteasa transmembrana de serina 2) con gen asociado a ETS que se evidenció en el 50% en las biopsias de cáncer de próstata de hombres caucásicos y con menor frecuencia en hombres afrodescendientes y asiáticos (27 al 31%)(59)(60) lo que establece una disparidad racial.

Nuevos Biomarcadores

El cáncer de próstata es una entidad de gran relevancia a nivel mundial por su alta incidencia, es por esto que su detección temprana genera un impacto positivo al lograr disminuir tasas de letalidad. Sin embargo, de los hombres diagnosticados con esta neoplasia, un porcentaje apreciable presentará enfermedad indolente que no llegará a transformarse en un fenotipo agresivo (61)(62). Esta es la razón para la búsqueda de nuevos métodos no invasivos enfocados en la estrategia de tamizaje y de igual manera, identificación de biomarcadores que permitan diferenciar entre formas indolentes y agresivas de cáncer de próstata. Las opciones disponibles son limitadas y el tamizaje se ha realizado hasta el momento con PSA (antígeno específico de próstata) en conjunto con tacto rectal, estrategias que incrementan la sensibilidad hasta el 70 % pero con especificidad baja entre 20-40% (63), el diagnóstico final es a través de histopatología del tejido obtenido mediante biopsia.

Este test para identificación de PSA se desarrolló en 1980 y determina un biomarcador proteico codificado por el gen K LK3 (gen específico de próstata kalikreina 3) que se altera si la glándula sufre cambios en su arquitectura, proceso inflamatorio o alargamiento de la misma (64).

En la actualidad surge un interés cada vez mayor para identificar nuevos biomarcadores no invasivos, que permitan la estratificación del paciente con elevada sensibilidad y especificidad para actividades de diagnóstico, pronóstico, predicción y monitorización de la enfermedad (64,65).

Entre los marcadores prometedores se cuentan: PCA3 (antígeno de cáncer de próstata 3) es un ARN largo no codificante, en más de 90%. se eleva en pacientes con cáncer Es un elemento prometedor, no invasivo y fácilmente detectado en orina de los pacientes con metástasis, no detectado en hiperplasia prostática y que puede emplearse en conjunto con el PSA para el tamizaje de cáncer de próstata (66). Entre las características del marcador están: los niveles de PCA3 son independientes del tamaño de la próstata, sensibilidad en orina con rango de 47 a 69%. En el 2012 fue aprobado por la FDA como test diagnóstico en el contexto de un estudio de biopsia negativo.

Gen fusión TMPRSS2-ERG (67). Los productos de gen fusión se generan por la traslocación de TMPRSS2 con el factor de transcripción y es uno de los eventos genéticos más comunes en cáncer de próstata en aproximadamente el 50% de todos los casos y el 90% de las fusiones

en esta entidad (68). Su característica principal es la connotación de ser específico para cáncer de próstata y puede ser detectado en lesiones precursoras tales como PIN (neoplasia intraepitelial de próstata), sin embargo, puede estar ausente hasta en el 50% de los cánceres. Su medición en orina de forma conjunta con el PCA ha reportado mayor sensibilidad 0.73 que de forma aislada (69,70).

Desventajas de PCA3 y TMPRSS2-ERG: En la actualidad estas dos pruebas son consideradas complemento del PSA y ante los resultados no concluyentes de su utilización de forma aislada, se requieren más estudios para determinar si funcionan bien en ausencia del PSA (71)(72). Su detección en orina se determina con el ARNm del PSA en orina y si el nivel de transcripción de la proteína es muy bajo, no logran ser pruebas informativas.

AMACR (α metil coenzima A racemasa) (73) Este es un biomarcador basado en el perfil de expresión de ARN y es la enzima alfa metil coA racemasa, con alta sensibilidad y especificidad >90% cuando se emplea como biomarcador en tejidos de biopsia de próstata (74). La baja expresión de AMACR ha sido relacionada con metástasis y recurrencia bioquímica(75). Sin embargo, no es específica de cáncer de próstata y no es adecuada para detección en orina(76). Su utilidad como biomarcador se resalta en biopsias de próstata con resultados ambiguos.

Locus de riesgo en cáncer de próstata de la línea germinal: Los análisis del genoma han develado la presencia de SNP (polimorfismo de un solo nucleótido) asociado con cáncer de próstata. Estos locus tienen un riesgo individual para desarrollo de la enfermedad y aunque un SNP individual contribuye en menor grado al riesgo de enfermedad(77), la combinación de varios permitirá resultados más informativos. Se ha determinado que variantes poco comunes de HOXB13(78), cofactor del receptor de andrógenos, ha sido implicado en predisposición familiar para cáncer de próstata de inicio temprano, aunque esas variantes tienen baja prevalencia en la población general de cáncer de próstata(79).

CTC (células tumorales circulantes)(80). Se trata de células circulantes en torrente sanguíneo y son prevalentes en enfermedad metastásica y localmente agresiva. Las CTCs tienen doble connotación como biomarcador para detección de cáncer y fuente de información molecular. En el primer caso como biomarcador predictivo, el incremento de CTCs en pacientes con cáncer resistente a la castración ensombrece la sobrevida global(81,82) y en el segundo caso, para extracción de información molecular, se desconoce si las CTCs representan enfermedad agresiva o son resultado del desprendimiento celular de las células del bulto tumoral a la circulación.

Exosomas derivados de la próstata (83). La expresión de estos elementos denominados también prostatosomas ha sido estudiada, estos corresponden a pequeñas vesículas que internalizan parte de la membrana celular y luego son secretadas a sangre, semen y orina (84). Los pacientes con cáncer de próstata presentan gran número de exosomas en suero en comparación con hombres que no presentan la enfermedad y este nivel de estructuras puede correlacionarse con el score de Gleason(85).

Biomarcadores ómicos

Las plataformas ómicas como la proteómica y metabolómica han permitido el reconocimiento de moléculas de tipo proteico y metabolitos urinarios en el cáncer de próstata (86). La mayor ventaja del proteoma en suero es el amplio rango de proteínas séricas que pueden ser detectadas con precisión. Técnicas analíticas como la espectrometría de masas han sido empleadas por los investigadores de este campo, para obtención de elementos que se asocien con la enfermedad. Rosenzweig et al, empleó esta técnica para identificar proteínas séricas en la recurrencia bioquímica del cáncer de próstata(87). La espectrometría de masas se ha empleado en la determinación de proteínas séricas que indiquen respuesta a la quimioterapia(88). El cultivo de líneas celulares para la secreción de proteínas ha permitido la identificación de posibles elementos diagnósticos (89). Finalmente, estudios de metabolitos en orina han permitido la identificación de metabolitos elevados en formas agresivas del cáncer de próstata, haciendo referencia a sarcosina y metabolitos de glicina (90).

Metabolómica en PCa

Metabolómica en el diagnóstico del cáncer de próstata

La metabolómica es una ciencia en desarrollo que se constituye en una herramienta fenotípica con un rol determinante en la comprensión de mecanismos subyacentes en complejas enfermedades, las cuales están determinadas por múltiples factores de exposición medioambiental, estilo de vida y genéticos. En el contexto biológico, la metabolómica es altamente dinámica y describe lo que ocurre con un sistema. De esta manera los metabolitos son el resultado los procesos intra y extracelulares, representando los modelos de actividad celular y proporcionan la medición de cambios dinámicos a nivel molecular (91)

De la misma manera que múltiples enfermedades que afectan a la población mundial han sido estudiadas, el cáncer ha sido una de las patologías que ha concentrado fuertemente la atención de una disciplina que se viene implementando, cada día con mayor fuerza, en el campo de las ciencias ómicas. Esta disciplina es denominada metabolómica y busca explorar la conexión entre el genotipo y fenotipo, basándose en la comprensión de los procesos biológicos que tienen lugar en las células, permitiendo explicar lo que sucede entre los procesos de instauración, desarrollo de una enfermedad tan compleja y posibles abordajes terapéuticos(92,93).

El término metabolómica o su sinónimo metabonómica, fueron empleados por primera vez en 1990 para describir los enfoques relacionados con la medición de metabolitos presentes en un organismo durante una modificación genética o estímulo fisiológico (94,95,96). Nicholson et al, 1999 (94) indicó que la evolución de la ciencia acompañada de nuevas tecnologías de análisis podría maximizar la eficiencia para la selección de compuestos, en referencia a los procesos farmacéuticos. Pero en los últimos años, el desarrollo de enfoques analíticos incluye la medición de respuestas a los fármacos en sistemas vivos, que va desde

el nivel genético hasta la expresión de proteínas celulares, con referencia a genómica y proteómica respectivamente. La combinación de estos dos análisis genómica y proteómica no permite la extracción de información necesaria para la comprensión de la función celular integrada de los organismos vivos. Es cuando surge la metabolómica para la medición dinámica de respuestas metabólicas desde el estímulo patofisiológico hasta la alteración genética (97).

La metabolómica surge como herramienta de estudio en la caracterización de un perfil metabólico del PCa, cuyo principal objetivo la identificación de un potencial biomarcador que sea aplicado al manejo clínico de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad, el cáncer de próstata (98)(99). La metabolómica es el estudio de moléculas menores a 1.5 kDa que están presentes en un sistema: célula, tejido, órganos, biofluidos y organismos en un momento determinado (93); para el estudio de este metaboloma se requiere una técnica que condense múltiples disciplinas entre las que se mencionan: química analítica, bioinformática, ciencia instrumental y biología del metabolismo. Se deduce que la metabolómica es un campo prometedor en la investigación sobre el cáncer, además se considera el nivel final y más cercano al fenotipo si se hace referencia a las ciencias ómicas. El interés en esta disciplina radica en que, al dilucidar el perfil metabólico en un proceso de cáncer, se logra una comprensión entre los cambios e interacciones de los metabolitos involucrados en la biología de este proceso. Para mencionar algunas de las técnicas con las que se ha logrado identificación de estos metabolitos, están la espectrometría de masas, resonancia nuclear magnética por espectroscopia que han tenido su aplicación en varios cánceres como el colorrectal, hígado, páncreas, mama y el de próstata(93)

El metaboloma se concibe como una prueba del metabolismo del organismo estudiado, debido a que los metabolitos son el producto final de las interacciones entre el genoma y el proteoma, este hecho es de particular interés y se ha explorado para la identificación de biomarcadores (100,101). El metabolismo es un proceso complejo con maquinaria involucrada en la señalización e integración de la información transmitida de una célula entre el ambiente interior y exterior (100). De forma transversal las aplicaciones de la metabolómica se presentan en múltiples campos de estudio, entre ellas la aplicación en investigación nutricional, particularmente asociadas a estudios de biomarcadores en la dieta, enfermedades asociadas a la alimentación y posibles intervenciones futuras como herramienta para identificar mecanismos moleculares subyacentes en los procesos de enfermedad. Sin duda alguna el impacto de esta poderosa herramienta para estudiar procesos metabólicos tiene gran impacto en los estudios de salud y su asociación con la ingesta (102) y son diversas las áreas en las que se emplea. Se puede mencionar a las enfermedades crónicas no transmisibles y los procesos de cáncer como uno de los enfoques en los que esta disciplina ha tenido una gran acogida.

Esta ciencia ómica, metabolómica, requiere de diferentes plataformas analíticas con el propósito de cubrir el metaboloma de un organismo, dichas plataformas determinan la medición de la concentración de metabolitos y como a su vez, como dichos metabolitos con niveles alterados se asocian con sobreexpresión o delección de genes (96). Las plataformas

analíticas son: la resonancia magnética nuclear con espectroscopia y de forma reciente, la espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos y/o gases, lo anterior busca la separación y a su vez, identificación de los metabolitos en conjunto con un enfoque para reconocimiento de patrones, que genera dependencia de la participación otros procesos y de cierta manera aporta mayor complejidad al panorama. (103)(104)

Métodos de tamizaje

El cáncer de próstata es una neoplasia sólida frecuente en la población masculina y presenta tasas de mortalidad elevadas, por tanto, las estimaciones de nuevos casos se incrementan con el subsiguiente incremento en las expectativas de vida de la población mundial, con proyecciones de 1.7 millones de casos nuevos para el 2030 con mortalidad esperada de 499000 (105). Al tratarse de una patología frecuente en la sociedad occidental con edad promedio de diagnóstico de 67 años para el caso de poblaciones australianas en donde estos registros están plenamente identificados, se considera, en términos de salud, una enfermedad con gran potencial de años de vida perdidos(106). A pesar de la concepción en torno a la necesidad de identificación rápida de esta patología, no existe un método que permita discriminar a los tumores de alto riesgo de aquellos que se encuentran en estadio inicial o etapa curable. El antígeno de próstata (PSA) es una glicoproteína de 34 Da serin proteasa producida en las células epiteliales de la próstata y su función es permitir la licuefacción del semen. Es miembro de la familia humana de kalicreínas y usualmente está confinada a la próstata, pero pequeñas cantidades pueden estar presentes en la circulación. La importancia de dicha glicoproteína es su utilización en la detección y monitorización de cáncer de próstata, así como la respuesta al tratamiento (107,108). El antígeno de próstata (PSA) es un biomarcador de fácil medición en sangre que se emplea para el estudio de posible alteración en la glándula prostática, sin embargo, un nivel elevado de PSA puede ser ocasionado por múltiples condiciones que incluyen hiperplasia prostática benigna o prostatitis. Las mediciones de sus concentraciones ofrecen una ventaja en comparación a otras estrategias empleadas y su resultado es objetivo, independiente de la habilidad del examinador (109,110). El primer uso clínico de esta glicoproteína fue en 1980s y a partir de ese momento se extendió su aplicabilidad como marcador bioquímico de la enfermedad. El primer inmunoensayo fue elaborado en el instituto Parque Memorial Roswell en donde se logró identificar concentraciones tan bajas como 0.1 ng/ml y solo hasta 1986 la FDA (United States Food and Drug Administration) aprobó su uso en el diagnóstico del cáncer de próstata. Sin embargo, a pesar de su adopción extendida, es un marcador bioquímico considerado deficiente, con tasa de sensibilidad de 21% para detección de cáncer de próstata con puntos de corte de 4 ng/ml.(107)

El objetivo del tamizaje de cáncer de próstata es la identificación temprana de casos con potencial curativo. La medición de los valores de la glicoproteína y su correlación con el tamizaje es controversial. Existe preocupación al respecto de una baja detección de casos considerados cáncer de próstata latentes solo en un 30% de los hombres mayores de 50 años (109). El PSA con un punto de corte de 4.0 ng/ml tiene pobre habilidad para discriminar entre hombres con hiperplasia prostática sintomática y la cuestión es determinar si los valores alcanzados por este biomarcador tendrán implicaciones en la toma

de decisiones y el cuidado del paciente. Si los valores están enmarcados dentro de los puntos de corte establecidos esto no determina ausencia de cáncer y niveles superiores al margen definido, no denota necesariamente la presencia de cáncer (108)(54). Por lo tanto, la eficacia y seguridad de esta glicoproteína dista de ser ideal para su elección como biomarcador en el diagnóstico de esta enfermedad.

Los valores PSA medidos en suero no son suficientemente sensibles para ser empleados de forma aislada como tamizaje para cáncer de próstata. Los niveles alterados de PSA se evalúan en conjunto con tacto rectal para incrementar la posibilidad de predecir el cáncer de próstata (109). Los hombres con un resultado alterado de PSA sumado a la evaluación de otras condiciones clínicas será conducido a la realización de una biopsia transrectal de próstata guiada por ecografía para hacer el diagnóstico de cáncer de próstata (111).

Diagnóstico

Siendo el cáncer de próstata una entidad que genera gran impacto a nivel mundial con reportes de incidencia en aumento se constituye en un problema de salud pública que debe abordarse de forma adecuada para impactos positivos en la reducción de la mortalidad por esta causa (105). Estudios como el de Catalona et al (109), indicaron la relación existente entre los hallazgos del tacto rectal y las mediciones del antígeno de próstata y en el grupo de estudio con nivel de PSA > 4 ng/mL solo un 20% de los pacientes tenían cáncer y se incrementó a 28% la identificación de estos pacientes haciendo uso de las estrategias conjuntas.

Las guías de cáncer de próstata con gran cantidad de información disponible tienen actualización del año 2020 y corresponde a publicaciones de sociedades importantes como: (EAU) Asociación Europea de urología, (ESTRO) Sociedad Europea para Radioterapia y Oncología, (SIOG) Sociedad Internacional de Geriatria Oncológica (112).

El diagnóstico del cáncer de próstata se realiza con base en el estudio del tejido prostático obtenido por biopsia por aguja y con el fin de evitar biopsias innecesarias se realiza una evaluación adicional del riesgo (112). La identificación de tacto rectal anormal es una indicación para biopsia, pero como variable independiente, el PSA es un mejor predictor de cáncer si se compara con el tacto rectal o la ecografía transrectal de próstata (112). De forma convencional la biopsia transrectal de próstata se logra guiada por ecografía para extracción de 10 a 12 muestras para evaluación histológica. Un patólogo se encarga de determinar dos patrones histológicos, el predominante y el segundo patrón más alto, con clasificación en la escala de 1 a 5 con base en la apariencia de las células y la arquitectura microscópica. Para los clínicos la estratificación del riesgo de la condición de malignidad prostática se realiza con base en patrón de Gleason, nivel de PSA y estadio clínico. No obstante, la heterogeneidad de los grupos condujo al desarrollo de una estrategia con validación previa que subdivide los grupos en bajo y alto riesgo (13). A partir de 2016 se adoptó un sistema de estadificación resultado de un consenso que evalúa desde el punto de vista de patología las muestras de tejido e incluyó modificaciones. Primero, escala de estadificación para el Score de Gleason que designa SG 3+3 como grado grupo 1. Segundo,

predecir comportamiento tumoral por diferenciación de SG y grado tumoral. De esta manera, precisa métodos de clasificación del riesgo y diferencia SG 3+4 (grado grupo 2) del SG 4+3 (grado grupo 3), SG puntuación 8 (grado grupo 4) y SG puntuación 9 o 10 (grado grupo 5) (113)

La puntuación de Gleason para cáncer ha puesto de manifiesto que se constituye en un sistema confiable y predictivo a nivel histológico (Tabla 1). En un primer momento este sistema fue desarrollado por Donald Gleason en 1960 y con el paso del tiempo se ha adoptado para las descripciones patológicas del cáncer de próstata(33,114) .

Factores de riesgo

La identificación de nuevos casos de cáncer de próstata muestra variaciones en su presentación entre países del Norte y Occidente lo que conduce a pensar en la aparición de factores externos como influencia para la presentación de casos: dieta, inflamación crónica, conducta sexual y baja exposición a radiación ultravioleta (112).

Factores como la edad, descendencia africana e historia familiar de cáncer de próstata (en línea materna y paterna) son factores de riesgo establecidos plenamente para el desarrollo de esta importante condición neoplásica (112,115). Estudios de asociación del genoma completo (GWAS) (116) han aportado evidencia sobre predisposición genética en esta entidad. En poblaciones con diversidad étnica, se han determinado 180 loci de riesgo genético(117) sumados a registros que indican que las características antropométricas como la estatura estarían relacionados con el incremento del riesgo de desarrollar cáncer de próstata (118) Los anteriores factores no son modificables pero llaman la atención sobre posibles mecanismos involucrados en el proceso de carcinogénesis y serían útiles para identificar individuos con mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad.

La evidencia es contundente con respecto a estudios familiares de cáncer de próstata y el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer (Tabla 2). Los hombres con una historia familiar positiva, en la que padre o hermano ha sido diagnosticado, tiene 2 a 3 veces incremento en el riesgo para ser diagnosticado y el incremento del riesgo es vertiginoso, de hasta 9 veces si el antecedente familiar está presente en dos individuos de primera línea (119).

La edad es un factor con asociación importante con el riesgo total de cáncer de próstata y la incidencia se incrementa de forma dramática después de los 55 años, mientras que es una entidad poco común en población joven menor de 40 años (119), esta tendencia se observa en las tasas globales de cáncer de próstata, así como en regiones con distintos grados de desarrollo (120) La pertenencia étnica ha demostrado que existen diferencias llamativas entre grupos étnicos. En los Estados Unidos es mayor la incidencia observada entre la población de hombres negros, lo cual representa 3 veces el incremento en las tasas de incidencia discriminado por grupos de diferencia étnica. De igual manera, las muertes atribuidas a cáncer de próstata son 2.4 veces más altas entre la población de raza negra comparada con la población de raza blanca en el mismo país , sin embargo, estas tasas de

mortalidad deben ser observadas con cuidado debido a que, otros elementos del complejo panorama, están definidas por el acceso a los servicios de salud y el estadio del cáncer(121).

Tabla 1 Descripción de patrones histológicos de interés mediante la escala de Gleason y los grados identificados según ISUP

Sociedad Internacional de Patología Urológica grado 2014	
Estadio Gleason	Grado ISUP
2 - 6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 o 3 + 5 o 5 +3)	4
9 - 10	5
ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica	

Relación del Score de Gleason que aporta el grado de diferenciación histológico y la clasificación considerando los grupos de grado pronóstico de la enfermedad según la Sociedad Internacional de Patología Urológica.

Adaptado de Mottet N, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol (2020), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>

Tabla 2 Criterios para tamizaje y detección temprana de cáncer de próstata

Guías de tamizaje y detección temprana	
Recomendación	Estado
Ofrecer una estrategia adaptada al riesgo individualizado para la detección temprana a un hombre bien informado con expectativa de vida 10-15 años	Fuerte
Ofrecer un test PSA a un hombre con riesgo elevado para tener PCa:	
1. Mayor de 50 años.	Fuerte
2. Mayor de 45 años con historia familiar de PCa	
3. Descendencia africana > 45 años o quien tiene mutación BRCA2 y edad > 40 años	
Detener tamizaje temprano considerando menor expectativa de vida; expectativa de vida < 15 años	Fuerte
BRCA2 gen predisposición a cáncer de mama; Cap: Cáncer de próstata; PSA: antígeno específico de próstata	

Guía de práctica clínica para toma de acciones encaminadas a la detección temprana de enfermedad maligna de la glándula prostática y recomendaciones asociadas

Adaptado de Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata para el Sistema General de Seguridad Social en Salud, Colombia. Guía para profesionales de la salud - 2013. Guía No. GPC-2013-21 ISBN: 978-958-8838-42-7 Bogotá, Colombia Junio de 2013

Tabla 3 Grupos de riesgo de cáncer de próstata según criterios de antígeno de próstata y localización del tumor en la glándula prostática

Grupos de riesgo para recurrencia bioquímica de CaP localizado y localmente avanzado			
Definición			
Bajo	Intermedio		Alto
PSA <10 ng/ml, ISUP grado 1 (GS<7) y cT1 - 2a	PSA 10-20 ng/ml, ISUP grado 2/3 (GS7) y cT2b	PSA >20 ng/ml, ISUP grado 4/5 (GS>7) y cT2c	Cualquier PSA, cualquier ISUP y cT3 - T4 o cN+
Localizado	Localmente avanzado		
GS: Score de Gleason ; ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica ; PSA: antígeno específico de próstata			

Clasificación de riesgo para cáncer de próstata según parámetros de interés : PSA, patrón histológico del tejido según ISUP y la clasificación TNM de localización de lesiones tumorales.

Adaptado de Mottet N, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, , and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol (2020), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.04>

Factores pronósticos del cáncer de próstata -

Los métodos de detección temprana cuentan con la ventaja conducir un tamizaje basado en herramientas cuyo objetivo es generar modelos de análisis para la toma de decisiones que eviten las tasas de sobrediagnóstico de esta patología basado solamente en el PSA (111) Es así como se emplean criterios de manera conjunta para establecer el riesgo de progresión hacia una forma más grave de la enfermedad tumoral (Tabla 3). Estudios de ensayos clínicos controlados que se poyan en los programas de tamizaje para hombres con edades comprendidas entre los 55 a 69 años impactan en la prevención de la enfermedad y la reducción de la tasa de muertes por cáncer de próstata en 13 años por cada 1000 hombres que son evaluados con este indicador. Cabe resaltar que no es despreciable la tasa de resultados falsos positivos y las consecuencias psicológicas asociadas, sin olvidar que los tratamientos de cáncer de próstata se asocian a disfunción eréctil, incontinencia urinaria y síntomas intestinales. Tiendo presente este panorama 1 de cada 5 hombres sometidos a prostatectomía radicar pueden desarrollar incontinencia urinaria y 2 de cada 3 hombres podrían experimentar disfunción eréctil (111)

Tratamiento del cáncer de próstata

Cada año los costos y procedimientos aplicados a los pacientes con el diagnóstico de cáncer de próstata son considerables. Entre los factores que incrementan dichos costos son el tratamiento de los tumores indolentes sumado al impacto negativo en la calidad de vida y las demandas crecientes de atención en los sistemas de salud pública(122). Los cambios demográficos a nivel mundial y la aplicación de mejores herramientas diagnósticas en las enfermedades no transmisibles han creado una ola de métodos de abordaje y detección

que buscan identificar tempranamente las condiciones tumorales con el fin de gestionar de una mejor manera los recursos de los sistemas de salud. Entre las desventajas de esta patología, se considera la pobre presencia de síntomas en estadios tempranos de la condición y para ensombrear aún más el panorama, la presencia de síntomas inespecíficos de tracto urinario inferior que comparte con otras condiciones benignas como la hiperplasia de próstata.

En la enfermedad localizada no metastásica (cT1–2 cN0 M0) las opciones de tratamiento incluyen vigilancia activa y ablación local mediante procedimiento quirúrgico con posibilidad de brindar o no bloqueo hormonal. Las decisiones de tratamiento dependen del riesgo de recaída bioquímica, que se logra estimar con la línea de base del PSA, score de Gleason o de forma más precisa grado ISUP y estadio clínico. Para el caso de los pacientes estratificados como riesgo bajo e intermedio, las tasas de recaída bioquímica a 5 años son >25% y entre 25-50% respectivamente (33).

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y muestra

Los pacientes fueron captados en el área consulta de biopsia de próstata de la unidad de Urología de la Universidad del Valle y el Hospital Universitario del Valle, en la ciudad de Cali.

Se diseñó un estudio de casos y controles en el que se seleccionaron pacientes masculinos entre Octubre 2019 y Octubre 2020. Se invitaron a participar pacientes mayores de 40 años de género masculino que tuvieran sospecha o diagnóstico de cáncer de próstata por medio de biopsia.

Se realizó un muestreo por conveniencia en donde se invitó a participar a los de los pacientes asistentes a la consulta externa para toma de biopsia de próstata, de esta manera se logró verificar el estadio tumoral y el resultado de la patología. Los participante diligenciaron el consentimiento informado y se explicó que las muestras tendrían fines académicos y de investigación.

Criterios de exclusión:

- Otros tipos cáncer concomitante
- Pacientes con desórdenes de coagulación, con desórdenes renales o metabólicos como diabetes mellitus, gota o hipertiroidismo.
- Síntomas de enfermedades agudas dos semanas antes de la toma de muestra como: Episodio febril, tos, dolor de cabeza, diarrea, hematuria al igual de trastornos psíquicos o episodios de traumas por stress.
- Ingesta de medicamentos hasta dos semanas antes de la toma de muestra tales como: Antibióticos, hormonas, antiinflamatorios no esteroideos y medicación de quimioterapia o radioterapia.
- No firma de consentimiento

Los individuos captados fueron distribuidos en los siguientes grupos:

Grupo1. Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado (PCa), Grupo2. Pacientes con cáncer de próstata metastásico (MET), Grupo 3. Pacientes sin evidencia de malignidad en la biopsia de próstata clasificados como controles con la condición de hiperplasia benigna de próstata (BPH)

Los participantes se organizaron en grupos comparativos con el fin de realizar análisis de cohortes: PCa vs BPH y PCa vs MET

Obtención de muestras de sangre y orina:

Los participantes estuvieron bajo condición de ayuno y en horario de 7 a 10 am, se obtuvo sangre completa en tubo con anticoagulante EDTA almacenadas a -4°C, las muestras fueron trasladadas al Laboratorio de Bioquímica de postgrado dentro de las 2 horas siguientes, donde se realizó la separación de plasma mediante centrifugación durante 5 minutos a 4000 rpm a 4°C, se colectaron alícuotas de 200 µL en tubos eppendorf de 0.5 mL que se almacenaron en ultracongelador de -80°C. Todas las muestras obtenidas se trasladaron al METCORE de la Universidad de los Andes donde se realizó el procesamiento posterior

Metabolómica por RP-LC-QTOF-MS

Se utilizaron 140 µL de plasma para el procedimiento de extracción, en el que se agregaron 420 µL de metanol frío (-20 °C) y se agitaron a 3200 rpm durante 3 minutos. Luego, las muestras se dejaron reposar a -20 °C durante 20 minutos para precipitar las proteínas y posteriormente se sometieron a centrifugación a 13000 rpm, 4 °C durante 10 minutos. El sobrenadante se recogió y se conservó para su análisis utilizando RP-LC-QTOF-MS y GC-QTOF-MS.

Las muestras se analizaron utilizando un sistema de cromatografía líquida Agilent Infinity 1260 acoplado a un analizador de espectrómetro de masas de tiempo de vuelo cuadrupolo Agilent 6545 con ionización por electropulverización (fuente ESI Agilent Jet Stream). Se inyectaron 2 µL de la muestra en una columna ZORBAX Eclipse Plus C18 (50 x 2,1 mm, 1,8 µm; Agilent, EE. UU.) a 60 °C. La fase móvil empleada estuvo compuesta por 0,1% (v/v) de ácido fórmico en agua Milli-Q (Fase A) y 0,1% (v/v) de ácido fórmico en acetonitrilo (Fase B) con un caudal constante de 0,6 mL/v. mín. El gradiente de elución se programó con las siguientes especificaciones: 5% B durante 1 min; 5% - 80% B en 6 min; 100% B durante 4,5 min. Finalmente, el caudal se redujo al 5% de la Fase B y se mantuvo durante 5 minutos hasta que se reacondicionó el equipo. La detección por espectrometría de masas se realizó en modo de ionización por electropulverización positiva en modo de exploración completa de 100 a 1100 m/z. El instrumento QTOF se operó en modo de 4 GHz (alta resolución). Se utilizaron dos masas de referencia, m/z 121,0509 [purine, (C₅H₄N₄+H)⁺] and m/z 922.0098 [HP-0921, (C₁₈H₁₈O₆N₃P₃F₂₄+H)⁺] para la corrección de masa en modo positivo durante todo el análisis. El modo de adquisición MS/MS se realizó mediante el modo de adquisición dependiente de los datos utilizando una muestra de control de calidad a diferentes energías de colisión de 20 y 40 eV.

Metabolómica por GC-QTOF-MS

De los extractos metabólicos previamente preparados, se secaron 50 µL en un SpeedVac (Thermo Scientific, NC, EE. UU.) durante 1 hora a 35 °C. Luego, se agregaron 10 µl de clorhidrato de O-metoxiamina (15 mg/ml) en piridina a cada muestra y se agitaron en vórtex a 3200 rpm durante 5 minutos, seguido de una incubación en la oscuridad durante 16 horas. Pasado este tiempo, se añadieron 10 µL de N,O-Bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida con 1% de trimetilclorosilano y se incubaron a 70°C durante 1 hora. Finalmente, se agregaron 50 µL de estearato de metilo en heptano (C18:0, 10 mg/L) como estándar interno y se agitó durante 10 minutos a 3200 rpm.

Para adquirir datos, se utilizó un sistema GC Agilent Technologies 7890B en combinación con un sistema de espectrómetro de masas Agilent Technologies 7250 QTOF. Se inyectaron muestras derivatizadas (1 µl) en una columna HP-5MS (30 m, 0,25 mm, 0,25 µm; Agilent, EE. UU.) en modo dividido (relación de división 30). La temperatura del horno se programó desde 60°C (1 min) y se aumentó a un ritmo de 10°C/min hasta 325°C (10 min). La temperatura de la línea de transferencia al detector, la temperatura del filamento fuente y la temperatura del cuadrupolo se mantuvieron a 280 °C, 230 °C y 150 °C, respectivamente.

Lipidómica mediante RP-LC-QTOF-MS

Se extrajeron 100 µL de plasma con 350 µL de metanol frío (-20°C) y 350 µL de metil terc-butilo (MTBE), seguido de agitación durante 5 min. Luego, las muestras se centrifugaron a 13000 rpm, 20°C durante 10 minutos. Las muestras se analizaron utilizando el mismo sistema LC-QTOF-MS descrito anteriormente. Se inyectaron 5 µL del extracto obtenido en una columna C18 (100 x 3,0 mm, 2,7 µm; Agilent, EE. UU.) a 40 °C con un gradiente de elución compuesto por: acetato de amonio 10 mM H₂O:MeOH (90:10) (Fase A) y acetato de amonio 10 mM ACN:MeOH:IPA (20:30:50) (Fase B) a un caudal constante de 0,6 ml/min. El flujo de B comenzó al 70% y permaneció constante durante 1 min. Posteriormente, aumentó al 86% en el transcurso de 2,5 min y se mantuvo en este nivel hasta llegar a los 10 min. Luego se aumentó al 100% durante 1 min y se mantuvo durante 7 min. Posteriormente se disminuyó durante 3 min para reacondicionar el equipo. La detección por espectrometría de masas se llevó a cabo en modo ESI positivo en un rango de exploración completo de 100 a 1100 m/z. El instrumento QTOF se operó en modo de 4 GHz (alta resolución). Para la corrección de masa, se utilizaron durante todo el análisis dos masas de referencia, m/z 121.0509 [purine, (C₅H₄N₄+H)⁺] and m/z 922.0098 [HP-0921, (C₁₈H₁₈O₆N₃P₃F₂₄+H)⁺]. El modo de adquisición MS/MS se realizó mediante el modo de adquisición dependiente de los datos utilizando una muestra de control de calidad a diferentes energías de colisión 20 y 40 eV.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El resultado obtenido del análisis multiplataforma de los datos sin procesar se sometió a procesos de deconvolución, alineamiento e integración para cada plataformas utilizada, en el caso de LC QTOF MS se empleó el software Agilent MassHunter Profinder B.10.0, en el

caso de GC-QTOF-MS se emplearon los software MassProfiler Professional B.15.0, y Agilent Mass Hunter Quantitative Analysis B.10.0. La matriz de datos se normalizó mediante la eliminación sistemática de errores utilizando un servidor de método de bosque aleatorio con base en la utilización de muestras del grupo de control de calidad. Se analizaron las muestras obtenidas de todas las plataformas con filtro de reproducibilidad y se seleccionaron metabolitos presentes en el 80% de todas las muestras analizadas con coeficiente de variación en el control de calidad menor de 20% para el método de cromatografía líquida y menor al 30% para la cromatografía de gases que se consideraron para el análisis estadístico.

Se emplearon análisis estadísticos univariados y multivariados para seleccionar los metabolitos con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En el análisis univariado se calculó el valor p mediante pruebas no paramétricas en Matlab. De manera adicional se aplicaron modelos de análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales ortogonales supervisados (OPLS-DA) para determinar las características moleculares que permitían la separación de los grupos. Los modelos antes mencionados R^2 , Q^2 , test de permutación y análisis de validación cruzada de varianza, en el análisis multivariado se empleó el programa SIMCA-P+16.0 (Umetrics) Finalmente la selección de compuestos con características estadísticamente significativas consideró: en el análisis univariado valor $p < 0.05$ y en el análisis multivariado la variable con importancia en la proyección (VIP) > 1 .

Identificación de metabolitos

Para la anotación de las características significativas se emplearon múltiples parámetros en el análisis de los datos de cromatografía líquida como la verificación de los tiempos de retención y la probabilidad de formación de aductos, también se hizo comparación de masas de alta resolución con registros de bases de datos utilizando la herramienta CEU Mass Mediator (<http://ceumass.eps.uspceu.es>) y generación de fórmulas teóricas con distribuciones isotópicas. Los datos de MS/MS se compararon con los datos de espectros disponibles en MS-DIAL 4.80 (<http://prime.psc.riken.jp/comms/msdial/main.html>), el software Lipid Annotator v10.0 y el servidor GNPS.

RESULTADOS

Un total de 108 participantes se incluyeron en el estudio y divididos en grupos de análisis. En la tabla 4 se incluyen las características de cada una de los grupos considerando las variables poblacionales, antecedentes personales y familiares. Se contó con la participación de 20 voluntarios sanos definidos como HV, 37 sujetos con HPB, 34 sujetos con PCa localizado y 17 sujetos con MET cáncer de próstata metastásico, El análisis y comparación de los cuatro grupos permitió identificar diferencias estadísticamente significativas entre sí. Los participantes con biopsia de próstata presentaron un rango de edades entre 55 a 88 años, los individuos con cáncer de próstata metastásico presentaron mayores edades en promedio de $73 \pm 8,5$ años, a diferencia de los

individuos con HPB con menores edades en promedio de $66 \pm 6,5$ años; los voluntarios sanos incluidos para generar modelos estadísticos que permitieran discriminación entre grupos, no fueron sometidos a estudio histológico de la glándula prostática y se ubicaron en el rango de edad de 25 a 34 años. Se aplicó el test de ANOVA para establecer diferencias estadísticamente significativas cuando los grupos independientes tuvieran una distribución paramétrica con diferencias estadísticamente significativas para edad y la talla. De forma adicional se aplicó análisis post hoc con la prueba de Tukey que estableció diferencias en edad para los grupos: MET vs PCa, MET vs HPB, HV vs HPB, HV vs PCa, MET vs HV; para la variable talla las diferencias significativas se presentaron entre HV vs HPB, HV vs PCa, MET vs HV

Otros grupos presentaron una distribución no paramétrica y se aplicó la prueba estadística de Kruskal Wallis que arrojó diferencias estadísticamente significativas para las variables peso, IMC y valor del antígeno de próstata. El grupo de voluntarios sanos contó con mayor peso en promedio $79 \pm 7,8$ kg y mayor IMC $26 \pm 2,7$, el grupo con menor peso correspondió a individuos con PCa metastásico con promedio 63 kg ($\pm 8,5$ DS) y menor IMC 22 ($\pm 2,8$ DS). El valor del antígeno de próstata se comportó diferente en cada grupo con valores más elevados en pacientes con PCa metastásico (247 ± 418 ng/mL) y PCa localizado (17.3 ± 15 ng/mL). Para el análisis post hoc se empleó el test de Bonferroni que mostró diferencias para la variable peso en los grupos HV vs HPB, MET vs HPB, MET vs PCa, Met vs HV; para el caso del IMC dichas diferencias se presentaron entre los grupos MET vs HPB, MET vs PCa, MET vs HV y en cuanto a los valores de PSA, las diferencias se encontraron en grupos de MET vs HPB, MET vs PCa y MET vs HV

En el caso de las variables categóricas se realizó un análisis de frecuencias para hipertensión arterial, ingesta de licor y tabaco, realización de actividad física, grupo étnico y presencia de catéter uretral en los participantes de los grupos de análisis. Entre las que se destacan la presencia de trastornos hipertensivos en pacientes con HPB 51% y alrededor de 59% en los pacientes con PCa localizado; no hubo ingesta de bebidas alcohólicas en grupo de PCa metastásico y solo el 27% de los PCa localizado indicó consumo de licor; de forma llamativa el antecedente familiar de cáncer de próstata en familiares fue mayor en el grupo de individuos con HPB correspondiente al 24% y tan solo el 14.7% en los paciente con la presencia de un cáncer de próstata localizado.

Tabla 4 Características de los participantes en el estudio

Variables	Voluntarios sanos (N=20)	Hiperplasia benigna de próstata (N=37)	Cáncer (N=34)	Metástasis (N=17)	p valor
Edad					
Promedio (DS)	29.7 (3.20)	66.4 (6.50)	67.2 (7.81)	73.0 (8.54)	<0.001 †
Mediana [Min, Max]	29.0 [25.0, 34.0]	67.0 [55.0, 80.0]	68.0 [52.0, 82.0]	74.0 [61.0, 88.0]	
Variables antropométricas					
Peso					
Promedio (DS)	79.6 (7.58)	71.9 (9.63)	73.6 (10.3)	63.2 (8.52)	<0.001 ‡
Mediana [Min, Max]	79.0 [65.0, 98.0]	70.0 [49.0, 100]	72.5 [48.0, 94.0]	63.0 [42.0, 78.0]	
Talla					
Promedio (DS)	1.75 (0.05)	1.68 (0.06)	1.69 (0.05)	1.67 (0.06)	<0.001 †
Mediana [Min, Max]	1.76 [1.65, 1.85]	1.68 [1.56, 1.80]	1.69 [1.53, 1.77]	1.67 [1.57, 1.80]	
Índice de masa corporal					
Promedio (DS)	26.0 (2.79)	25.4 (2.82)	25.9 (3.46)	22.6 (2.58)	<0.001 ‡
Mediana [Min, Max]	25.5 [22.5, 33.9]	25.4 [16.8, 33.0]	25.6 [19.2, 34.7]	22.5 [16.0, 28.7]	
Antígeno específico de próstata					
Promedio (DS)	0.558 (0.28)	9.08 (4.30)	17.3 (15.0)	247 (418)	<0.001 ‡
Mediana [Min, Max]	0.470 [0.250, 1.29]	8.00 [3.10, 22.5]	11.7 [1.09, 64.0]	64.0 [0.150, 1590]	
Sin dato	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11.8%)	
Historia personal y familiar					
Hipertensión arterial					
No	19 (95.0%)	18 (48.6%)	14 (41.2%)	10 (58.8%)	<0.001
Si	1 (5.0%)	19 (51.4%)	20 (58.8%)	7 (41.2%)	
Tabaquismo					
No	19 (95.0%)	34 (91.9%)	31 (91.2%)	15 (88.2%)	0.900
Si	1 (5.0%)	3 (8.1%)	3 (8.8%)	2 (11.8%)	
Consumo de licor					
No	1 (5.0%)	27 (73.0%)	30 (88.2%)	17 (100%)	<0.001
Si	19 (95.0%)	10 (27.0%)	4 (11.8%)	0 (0%)	
Activida física					
No	3 (15.0%)	16 (43.2%)	19 (55.9%)	10 (58.8%)	0.010
Si	17 (85.0%)	21 (56.8%)	15 (44.1%)	7 (41.2%)	
Grupo étnico					
Afrocolombiano	1 (5.0%)	8 (21.6%)	8 (23.5%)	5 (29.4%)	0.006
Dos o más	4 (20.0%)	0 (0%)	1 (2.9%)	0 (0%)	
Otro	15 (75.0%)	26 (70.3%)	24 (70.6%)	9 (52.9%)	
Sin dato	0 (0%)	3 (8.1%)	1 (2.9%)	3 (17.6%)	
Historia familiar de cánc de próstata					
No	18 (90.0%)	28 (75.7%)	29 (85.3%)	16 (94.1%)	0.300
Si	2 (10.0%)	9 (24.3%)	5 (14.7%)	1 (5.9%)	
Vasectomía					
No	20 (100%)	36 (97.3%)	33 (97.1%)	16 (94.1%)	0.800
Si	0 (0%)	1 (2.7%)	1 (2.9%)	1 (5.9%)	
Catéter uretral					
No	20 (100%)	34 (91.9%)	33 (97.1%)	16 (94.1%)	0.020
Si	0 (0%)	3 (8.1%)	1 (2.9%)	1 (5.9%)	

† Test ANOVA

‡ Test Kruskal Wallis

Se aplicaron pruebas estadísticas según el comportamiento de los datos en los grupos bajo estudio para establecer variables de interés y mediante modelo de regresión logística binaria con Pseudo R cuadrado de Mc Fadden se probó la hipótesis de asociación. Dentro del análisis bivariado del subgrupo cáncer vs no cáncer fueron seleccionadas: edad, peso, talla, ingesta de bebidas alcohólicas y la realización de actividad física. La calibración del modelo se realizó con la prueba de bondad de ajuste Hosmer y Lesmeshow 0,80 con buena capacidad para predecir la presencia del evento de interés. Se destaca para actividad física un valor de Odds ratio 0.65 que la asocia como un factor protector en el desarrollo de cáncer de próstata y un valor de 1.06 correspondiente a la variable edad lo confirma como un factor de riesgo para el desarrollo de esta malignidad, no ocurre lo mismo con la ingesta de bebidas alcohólicas cuyo Odds ratio corresponde a 0.25 sin tener concordancia con la situación (Tabla 5).

Tabla 5 Modelo bivariado de análisis del riesgo

	No cáncer (N=57)	Cáncer (N=51)	OR crudo IC 95%	OR ajustado IC 95%
Edad				
Promedio (DS)	53.5 (18.6)	69.1 (8.44)	1.0 (1.04-1.13)	1.06 (1.01-1.12)
Mediana [Min, Max]	61.0 [25.0, 80.0]	68.0 [52.0, 88.0]		
Peso				
Promedio (DS)	74.6 (9.62)	70.1 (10.8)	0.95 (0.91-0.99)	0.99 (0.95-1.04)
Mediana [Min, Max]	73.0 [49.0, 100]	70.0 [42.0, 94.0]		
Alcohol				
No	28 (49.1%)	47 (92.2%)	1	1
Si	29 (50.9%)	4 (7.8%)	0.08 (0.02-0.25)	0.25 (0.06-0.90)
Actividad física				
No	19 (33.3%)	29 (56.9%)	1	1
Si	38 (66.7%)	22 (43.1%)	0.37 (0.17-0.82)	0.65 (0.26-1.65)

Modelo bivariado del riesgo de cáncer de próstata según variables de interés identificadas mediante pruebas estadísticas en los grupos de cáncer vs no cáncer.

Mediante el análisis multiplataforma se logró la identificación de metabolitos presentes en las muestras de plasma de los participantes del estudio por grupos: HPB, PCa, MET para determinar el comportamiento de las moléculas según características significativas considerando valor p y variable de importancia en la proyección. Para la comparación PCa vs MET los metabolitos se agruparon en grupos químicos como se presentan a continuación en: aminoácidos, carbohidratos, acil grasas, glicerolípidos, glicerofosfolípidos, indoles, compuestos organoheterocíclicos y esfingolípidos (Tabla 6). En la comparación de PCa vs

MET los metabolitos se agruparon en grupos químicos como se presentan a continuación en: aminoácidos, acil grasas, glicerolípidos, glicerofosfolípidos, esfingolípidos, lípidos de estero, bilirrubinas y otros (Tabla 7)

Tabla 6 Metabolitos significativos identificados mediante plataformas ómicas en el grupo de análisis PCa vs BPH

PCa VS BPH						
Compuesto	Formula	Masa	Fold Change	p valor	Valor P FDR	VIP
Aminoácidos y análogos						
Hydroxyprolina *	C ₅ H ₉ NO ₃	131,0583	1,07	5,38E-02		1,71
Cys Thr Glu †	C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O ₇ S	373,093	0,32346	1,1733E-07	8,596E-06	1,80624
Glutamil- ácido pipecolico †	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₅	296,0755	0,38951	6,3042E-07	1,873E-05	1,75302
Glutamil-hydroxyprolina †	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₆	298,0546	0,27674	5,9705E-08	6,617E-06	1,56391
Carbohidratos						
Ácido Gluconico ‡	C ₆ H ₁₂ O ₇	2040994,0000	1,47	3,19E-02		--
Palmitil-CoA †	C ₃₇ H ₆₆ N ₇ O ₁₇ P ₃ S	1043,3061	0,5725	0,0012734	0,012169	1,18865
Cyclic acetylserotonin glucuronido †	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₈	430,0797	0,36702	1,5024E-07	9,981E-06	1,71834
Methyl galactopyranoside ‡	C ₇ H ₁₄ O ₆	2040994,0000	1,41	3,48E-02		--
Acil grasas						
Oxooctanoil-CoA/Trimetilhepta-dienoil-CoA *	C ₂₉ H ₄₈ N ₇ O ₁₈ P ₃ S/C ₃₁ H ₄₈ N ₇ O ₁₉ P ₃ S	929,1832	1,07	5,24E-02		1,24
Ácido Tetracosahexaenoico *	C ₂₄ H ₃₆ O ₂	356,2719	1,18	5,24E-02		--
Ácido Lauric ‡	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	257.1924\$	1,11	4,89E-02		--
Ácido Linoleico ‡	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	75.0261\$	1,31	3,77E-03		--
Ácido Mirístico ‡	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	117.0366\$	1,17	2,91E-02		--
Hydroxybutyryl-CoA †	C ₂₅ H ₄₂ N ₇ O ₁₈ P ₃ S	870,1732	0,24204	1,4805E-09	7,854E-07	1,96569
Oleoil-CoA †	C ₃₉ H ₆₈ N ₇ O ₁₇ P ₃ S	1069,3219	0,34593	0,000011572	0,0001742	1,33608
Oxo-dodecanoil-CoA †	C ₃₃ H ₅₆ N ₇ O ₁₈ P ₃ S	985,249	0,32579	1,5456E-06	3,693E-05	1,45874
Stearoil-CoA †	C ₃₉ H ₇₀ N ₇ O ₁₇ P ₃ S	1071,3216	0,36481	0,000070655	0,0008628	1,28687
Glicerolípidos						
Palmitoilglicerol ‡	C ₁₉ H ₃₈ O ₄	218.1145\$	1,06	3,96E-02		--
DG 36:4 †	C ₃₉ H ₆₈ O ₅	616,5081	0,64889	0,003678	0,033684	1,34291
DG 46:0 †	C ₄₉ H ₉₆ O ₅	802,6817	1,68369	0,0019109	0,017797	--
Glicerofosfolípidos						
CL 65:4 †	C ₇₄ H ₁₃₆ O ₁₇ P ₂	1396,8802	0,2994	1,8164E-07	9,981E-06	2,04483
LPC 18:0 †	C ₂₆ H ₅₄ NO ₇ P	523,3652	0,80705	0,0052462	0,044012	1,57486
PC 34:0 †	C ₄₂ H ₈₄ NO ₈ P	761,5946	0,85826	0,0052462	0,044012	1,31735

PC O-18:0 †	C ₂₆ H ₅₄ NO ₇ P	523,365	0,80613	0,0047218	0,040541	1,61542
PC O-38:4 †	C ₄₆ H ₈₆ NO ₇ P	795,6139	0,87162	0,0047218	0,040541	1,27713
Compuestos Organoheterociclicos						
Lipolisina †	C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂	372,0926	0,36233	3,5208E-07	1,382E-05	1,74918
Hemina †	C ₃₄ H ₃₂ ClFeN ₄ O ₄	668,168	0,45642	0,000011153	0,0001702	1,77944
Metilxantine/Metilmalate †	C ₆ H ₆ N ₄ O ₂ /C ₅ H ₈ O ₅	148,0379	0,46586	1,6579E-06	3,796E-05	1,8366
Esfingolípidos						
Gangliosido GD3 (d18:1/23:0) *	C ₇₅ H ₁₃₅ N ₃ O ₂₉	1541,9198	0,81	1,46E-02		2,25
NeuAcalpha2-3Galbeta-Cer(d18:1/16:0) *	C ₅₁ H ₉₄ N ₂ O ₁₆	990,6675	0,92	2,43E-02		2,40
Fitoesfingosina *	C ₁₈ H ₃₉ NO ₃	317,2935	0,44	7,33E-04		--
CerPE 37:1;O2 †	C ₃₉ H ₇₉ N ₂ O ₆ P	740,5249	0,85328	0,0050658	0,043158	1,1997
Hex2Cer 34:1;O2 †	C ₄₆ H ₈₇ NO ₁₃	861,619	0,83099	0,003813	0,034069	1,10564
HexCer 36:1;O3 †	C ₄₂ H ₈₁ NO ₉	760,6222	0,74503	0,003813	0,034069	1,44426
SM 34:1;O2 †	C ₃₉ H ₇₉ N ₂ O ₆ P	702,5696	0,84419	0,0039525	0,03475	1,37424
SM 36:1;O2 †	C ₄₁ H ₈₃ N ₂ O ₆ P	730,6004	0,84583	0,00069763	0,0069072	1,32065

En esta tabla las siguientes convenciones corresponden a las plataformas analíticas empleadas: * RP-LC-QTOF-MS ; † es lipidómica ; ‡ GC-QTOF-MS. § hace referencia a multiplicar por 1000

Metabolitos identificados mediante el análisis multiplataforma de las muestras de plasma de los participantes con PCa y HPB que presentan características significativas: valor p <0.05, variable de importancia en la proyección >1

Tabla 7 Metabolitos significativos identificados mediante plataformas ómicas en el grupo de análisis PCa vs MET

PCa VS MET						
Compuesto	Formula	Masa	Fold Change	p valor	Valor P FDR	VIP
Aminoácidos y análogos						
Hydroxiprolina *	C ₅ H ₉ NO ₃	131,0583	1,09	6.09E-03‡		2,58
Metileno-glutamato *	C ₆ H ₉ NO ₄	159,0533	1,10	1.02E-02‡		2,58
Valina ‡	C ₅ H ₁₁ NO ₂	144.1207 §	1,25	3.23E-02‡		--
Piperidine- ácido carboxílico *	C ₆ H ₉ NO ₂	109,0528	0,25	2.39E-01‡		--
Ser-Ser-OH †	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₈	314,0723	1,7999786	0,00066531	0,036559	1,65632
Acil grasas						
Oxoocanoyl-CoA/Trimetilhepta-dienoyl-CoA *	C ₂₉ H ₄₈ N ₇ O ₁₈ P ₃ S/C ₃₁ H ₄₈ N ₇ O ₁₉ P ₃ S	929,1832	1,21	6.09E-03‡		2,64
Ácido Ketoisocaproico‡	C ₆ H ₁₀ O ₃	200.1096 §	1,44	4.33E-04‡		--
Ácido Hexanoico ‡	C ₆ H ₁₂ O ₂	173.0992 §	1,33	9.21E-04‡		1,73

Ácido Linoleico ‡	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	75.0261 §	4,62	2.27E-04‡		--
Glicerolípidos						
TG 47:1 †	C ₅₀ H ₉₆ O ₅	814,6833	0,7050151	0,00018881	0,020887	2,40086
Glicerofosfolípidos						
LPC 15:0 *	C ₂₃ H ₄₈ NO ₇ P	481,3180	0,75	9.29E-03‡		1,90
PC O-34:2 †	C ₄₂ H ₈₂ NO ₇ P	743,5834	0,735536	0,0009295	0,044414	2,35001
PE 36:4 †	C ₄₁ H ₇₄ NO ₈ P	739,5166	0,6506518	0,00043129	0,028758	1,80105
PE 38:4 †	C ₄₃ H ₇₈ NO ₈ P	767,5477	0,6573953	0,00047101	0,028758	1,79258
PS 39:0 †	C ₄₅ H ₈₈ NO ₁₀ P	850,6353	0,7547094	0,00072405	0,037083	1,99922
Esfingolípidos						
CerPE 37:1;O2 †	C ₃₉ H ₇₉ N ₂ O ₆ P	740,5249	0,7304497	0,00036084	0,028326	2,37831
SM 34:0;O2 †	C ₃₉ H ₈₁ N ₂ O ₆ P	704,5844	0,598106	0,00022806	0,020887	2,14408
SM 41:2;O2 †	C ₄₆ H ₉₁ N ₂ O ₆ P	798,6624	0,709004	0,0001282	0,019425	2,48017
SM 42:2;O2 †	C ₄₇ H ₉₃ N ₂ O ₆ P	812,6794	0,7270871	0,00043129	0,028758	2,34628
SM 42:3;O2 †	C ₄₇ H ₉₁ N ₂ O ₆ P	810,6623	0,7108779	0,0001414	0,019425	2,38218
SM 43:2;O2 †	C ₄₈ H ₉₅ N ₂ O ₆ P	826,6939	0,6712133	0,00011614	0,019425	2,08685
Lípidos de estero						
Ácido Glicochólico *	C ₂₆ H ₄₃ NO ₆	447,2988	8,11	6.09E-03‡		--
Bilirrubinas						
Mesobilirubinogeno *	C ₃₃ H ₄₄ N ₄ O ₆	592,3260	0,37	9.91E-03‡		--
Urobilinogeno *	C ₃₃ H ₄₈ N ₄ O ₆	596,3573	0,18	6.09E-03‡		2,33
Otros						
Inosina ciclico fosfato †	C ₁₀ H ₁₁ N ₄ O ₇ P	330,0377	1,1083802	0,0010943	0,048105	2,09971
UDP-acetil-(carboxivinil)-glucosamina *	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₁₉ P ₂	659,0740	1,12	6.09E-03‡		2,88

En esta tabla las siguientes convenciones corresponden a las plataformas analíticas empleadas: * RP-LC-QTOF-MS ; † es lipidómica ; ‡ GC-QTOF-MS. § hace referencia a multiplicar por 1000

Metabolitos identificados mediante el análisis multiplataforma de las muestras de plasma de los participantes con PCa y MET que presentan características significativas: valor p <0.05, variable de importancia en la proyección >1

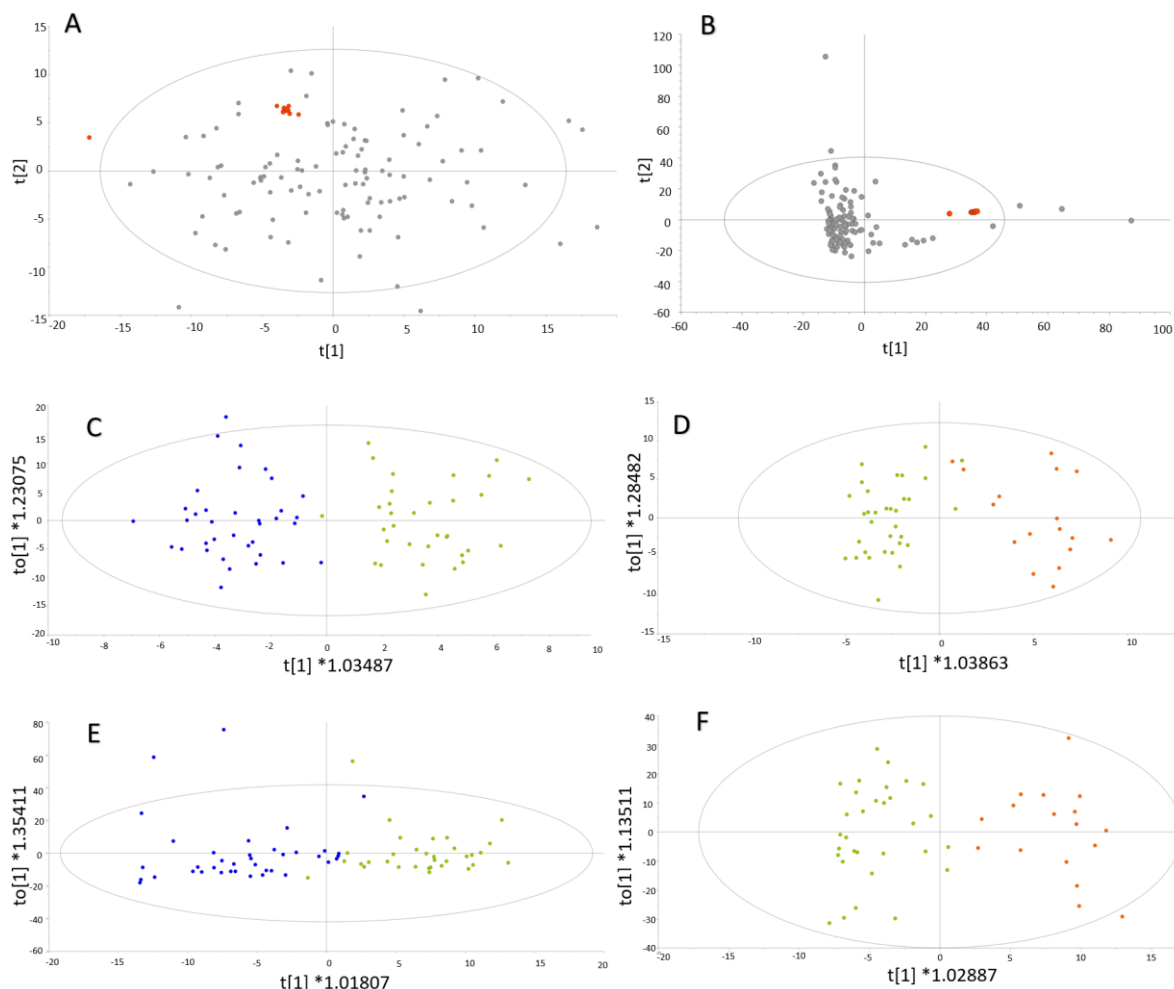


Figura 3 Análisis metabolómico y lipidómico no dirigido en una cohorte de pacientes con HPB, PCa localizado y PCa metastásico.

El análisis multiplataforma de metabolómica y lipidómica en polaridad positiva (Figura 3)

Para las gráficas A y B los puntos en color naranja corresponden a controles de calidad (QC)

Para las gráficas C y E los puntos en color azul corresponden a HPB, puntos en color verde corresponden a PCa. En las gráficas D y E los puntos verdes corresponden a PCa y los puntos naranja a MET

Mediante el análisis multiplataforma se logró la identificación de metabolitos presentes en las muestras de plasma de los participantes del estudio en grupos comparables: HPB, PCa, MET para determinar el comportamiento de las moléculas que se seleccionaron según características significativas

A, B La inspección en la calidad de los datos y agrupación del pool de QC (puntos en color naranja) , se determina que la variabilidad de los datos corresponde a las diferencias

biológicas en las muestras y no a errores en la preparación de las mismas. **A. Metabolómica** $R^2X_{(cum)}$: 0.673 $Q^2_{(cum)}$: 0.226 **B. Lipidómica** $R^2X_{(cum)}$: 0.928 $Q^2_{(cum)}$: 0.794 ; **C, E** corresponde a la cohorte de PCa vs HPB. **D, F** corresponde a la cohorte de PCa vs MET.

Se aplicó un modelo supervisado OPLS DA para mejorar la separación de metabolitos entre grupos comparables: **C. PCa vs BPH metabolómica** $R^2X_{(cum)}$: 0.211 $R^2Y_{(cum)}$: 0.827 $Q^2_{(cum)}$: 0.209 CV-ANOVA: 0.020, **E. PCa vs BPH lipidómica** $R^2X_{(cum)}$: 0.722 $R^2Y_{(cum)}$: 0.716 $Q^2_{(cum)}$: 0.331 CV-ANOVA: 0.00431206 ; **D. PCa vs MET metabolómica** $R^2X_{(cum)}$: 0.115 $R^2Y_{(cum)}$: 0.829 $Q^2_{(cum)}$: 0.254 CV-ANOVA: 0.00914991 ; **F. PCa vs MET lipidómica** $R^2X_{(cum)}$: 0.429 $R^2Y_{(cum)}$: 0.852 $Q^2_{(cum)}$: 0.455 CV-ANOVA: 0.00136167

La identificación de metabolitos de interés se efectuó mediante el análisis multivariado y variable de importancia (VIP) superior a 1 y de forma adicional mediante el análisis univariado y valor de significancia estadística (p valor) menor a 0.05 en cada uno de los grupos de estudio. Mediante este enfoque se aislaron 102 metabolitos alterados para el grupo de PCa localizado vs HPB , mientras en el grupo de PCa localizado vs MET se identificaron 80 metabolitos alterados en las muestras de plasma

Comparativo PCa vs BPH

102 metabolitos alterados se identificaron mediante las técnicas de cromatografía líquida y de gases acopladas a espectrometría de masas para análisis metabolómica y lipidómica de los componentes de una muestra de plasma de hombres participantes en el estudio con cáncer de próstata localizado.

De estos 102 compuestos alterados, 13 metabolitos (12,7%) se identificaron en concentraciones elevadas dentro de las muestras de plasma de los pacientes con PCa localizado y 89 metabolitos disminuidos (87,2%) en dicha matriz. En la agrupación por familias de compuestos se identificó abundancia de glicerofosfolípidos, glicerolípidos siendo el 27% en cada grupo y menor cantidad de esfingolípidos y acil grasas (Figura 4). Entre las vías de enriquecimiento metabólico alteradas, destacan la biosíntesis de ácidos grasos y de los ácidos no saturados, metabolismo de esfingolípidos y en menor proporción la vía del ácido linoleico (Figura 5). Dentro de cada una de estas vías metabólicas se enumeran los compuestos alterados pertenecientes a la vía, en la parte superior de la figura se localiza la vía substancialmente afectada y en orden decreciente las demás vías implicadas (Figura 6)

80 metabolitos alterados se identificaron mediante las técnicas de cromatografía líquida y de gases acopladas a espectrometría de masas para análisis metabolómica y lipidómica de los componentes de una muestra de plasma de hombres participantes en este estudio.

A

Clase	Porcentaje
Aminoácidos y análogos	5,88
Acil grasas	3,92
Carnitina	1,96
Glicerolípidos	27,45
Glicerofosfolípidos	27,45
Compuestos organoheterocíclicos	4,90
Indoles	0,98
Esfingolípidos	15,69
Lípidos de esteroles	11,76
Bilirubinas	3,92

B

Clase	Porcentaje
Aminoácidos y análogos	10%
Acil grasas	9,9%
Carnitina	2%
Glicerolípidos	22%
Glicerofosfolípidos	21%
Compuestos organoheterocíclicos	1%
Indoles	3%
Esfingolípidos	21%
Lípidos de esteroles	5,5%
Bilirubinas	3%

Distribución de metabolitos alterados de acuerdo a los grupos químicos en grupos de estudio: A. PCa vs HPB B. PCa vs MET. Los grupos químicos de cada uno de los metabolitos se muestran en código de color

Se logró una agrupación en familias de grupos químicos para los metabolitos seleccionados como estadísticamente significativos, en gráfico circular con código de color se presenta cada grupo químico y la cantidad de moléculas que contiene. Para el grupo **PCa vs HPB** se observó abundancia de glicerofosfolípidos, glicerolípidos cada grupo con 27% de moléculas, seguido de esfingolípidos 15,6% y acil grasas 11.7%. Para el grupo **PCa vs MET** se encontró mayor cantidad de glicerolípidos 22%, seguido de glicerofosfolípidos y esfingolípidos 21% en cada grupo y en menor cantidad aminoácidos 10%, acil grasas 9% y

lípidos de esterol 5%.

Análisis de vías metabólicas disreguladas en los pacientes con PCa, HPB y Met.

En cada grupo comparativo se identificaron vías alteradas encontrando similitudes entre las vías metabólicas afectadas.

La biosíntesis de ácidos grasos y de los ácidos no saturados, metabolismo de esfingolípidos y la vía del ácido linoleico fueron las vías alteradas en el grupo **PCa vs BPH (Figura 5,A)** En el grupo **PCa vs MET (Figura 5,B)** se afectaron: la biosíntesis de aminoácidos (valina, leucina, isoleucina), biosíntesis de pantetonato CoA, metabolismo de porfirinas y biosíntesis de ácidos grasos no saturados. Estos grupos comparativos comparten la biosíntesis de ácidos grasos como vía principalmente afectada en los procesos de malignidad de la glándula prostática, otras vías compartidas en diferente grado de importancia son: metabolismo de esfingolípidos y metabolismo del ácido linoleico (Figura 5)

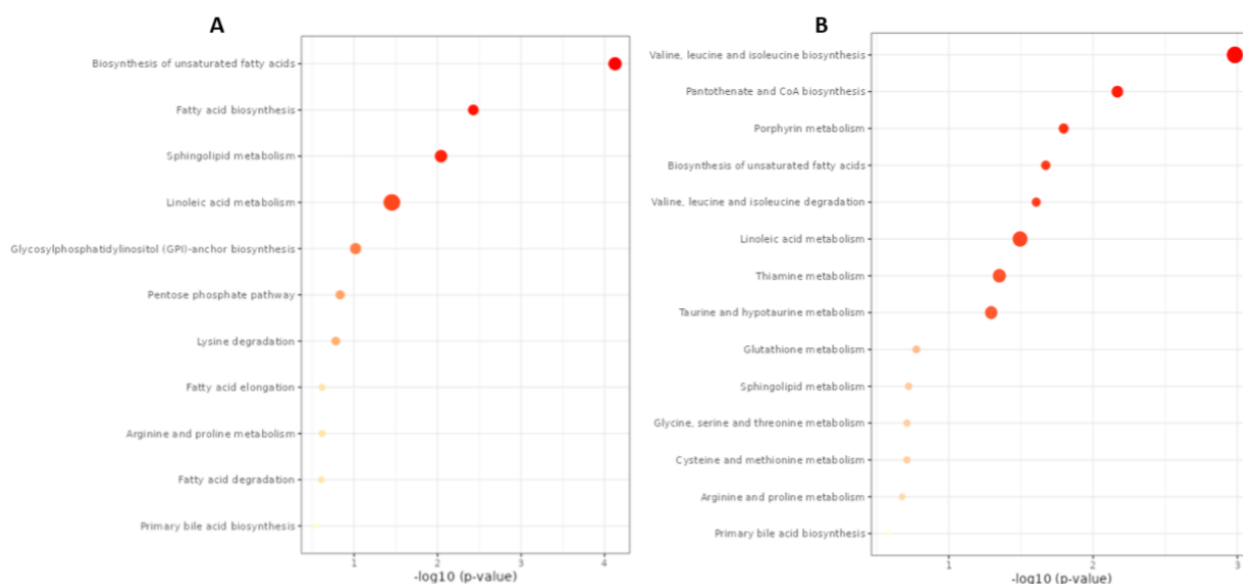


Figura 5 Vías metabólicas de enriquecimiento alteradas en las cohortes de pacientes con PCa, HPB y MET

Se muestran las vías metabólicas ordenadas por puntuaciones del enriquecimiento de la vía (eje y) y del análisis de topología (eje x) utilizando la herramienta MetaboAnalyst 5.0. El color y el tamaño de cada círculo se basan en valores p y valores de impacto de la vía, respectivamente. **A)**PCa vs BPH **B)**PCa vs MET

A

Metabolite Set	Total	Hits	Expect	P value	Holm P	FDR
Biosynthesis of unsaturated fatty acids	36	4	0.188	1.67E-5	0.0014	0.0014
Fatty acid biosynthesis	47	3	0.245	0.00135	0.112	0.0568
Sphingolipid metabolism	21	2	0.109	0.00475	0.389	0.133
Linoleic acid metabolism	5	1	0.026	0.0258	1.0	0.542
Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchor biosynthesis	14	1	0.0729	0.0708	1.0	1.0
Fatty acid elongation	38	1	0.198	0.182	1.0	1.0
Fatty acid degradation	39	1	0.203	0.186	1.0	1.0
Primary bile acid biosynthesis	46	1	0.24	0.216	1.0	1.0

B

Metabolite Set	Total	Hits	Expect	P value	Holm P	FDR
Valine, leucine and isoleucine biosynthesis	8	2	0.052	0.00104	0.0834	0.0834
Pantothenate and CoA biosynthesis	20	2	0.13	0.00679	0.536	0.271
Porphyrin metabolism	31	2	0.201	0.016	1.0	0.396
Biosynthesis of unsaturated fatty acids	36	2	0.234	0.0213	1.0	0.396
Valine, leucine and isoleucine degradation	39	2	0.253	0.0248	1.0	0.396
Linoleic acid metabolism	5	1	0.0325	0.0321	1.0	0.428
Thiamine metabolism	7	1	0.0455	0.0447	1.0	0.509
Taurine and hypotaurine metabolism	8	1	0.052	0.0509	1.0	0.509
Glutathione metabolism	28	1	0.182	0.168	1.0	1.0
Sphingolipid metabolism	32	1	0.208	0.19	1.0	1.0
Glycine, serine and threonine metabolism	33	1	0.214	0.195	1.0	1.0
Cysteine and methionine metabolism	33	1	0.214	0.195	1.0	1.0
Arginine and proline metabolism	36	1	0.234	0.211	1.0	1.0
Primary bile acid biosynthesis	46	1	0.299	0.262	1.0	1.0

Figura 6 Caracterización de las vías de enriquecimiento alteradas en las cohortes de pacientes bajo estudio.

Se presentan las vías de enriquecimiento metabólico que están alteradas y el número de metabolitos en cada una de los grupos comparativos **A) PCa vs BPH B) PCa vs MET**

DISCUSIÓN

En las últimas décadas se ha recurrido a técnicas de análisis metabolómico para la identificación de moléculas útiles en el proceso de diagnóstico, pronóstico y seguimiento terapéutico en enfermedades de interés en salud pública. Este estudio se enfoca en la elaboración de un perfil metabolómico en plasma integrando análisis multiplataformas como LC-MS y GC-MS acoplada a espectrometría de masas para identificar casos de cáncer de próstata localizado y metastásico de procesos que no representan malignidad, como la hiperplasia de próstata, aplicando métodos no invasivos.

Para este estudio se captó una población masculina en la Unidad de urología de un hospital universitario del suroccidente colombiano entre los años 2020-2021, se incluyeron 3 grupos de individuos que aportaron una muestra de plasma en condición de ayuno para una posterior identificación de metabolitos relacionados con el evento de presentar o no de malignidad en la glándula prostática, la identificación de casos con cáncer de próstata localizado y metastásico se realizó mediante la confirmación histológica con biopsia de próstata. El análisis de las muestras mediante dos técnicas: metabolómica y lipidómica de una matriz de plasma, proveniente de adultos con cáncer de próstata localizado, metastásico y adultos con hiperplasia de próstata benigna, permitió identificar un grupo de moléculas alteradas en cada grupo de estudio.

La expresión diferencial de los compuestos identificados a través de técnicas metabolómicas y lipidómicas concuerda con estudios previos (123,124) Estudios de la glándula prostática en población sana, comparada con población enferma, informan de la disminución en la oxidación del citrato, resultando en oxidación de la glucosa; de manera característica, se acumula el zinc en células prostáticas benignas, derivando en la inhibición de la enzima aconitasa, con lo que se evita la conversión de citrato en el ciclo de ácidos carboxílicos (125)

Las células tumorales presentan una serie de modificaciones que se denominan reprogramación metabólica, entre las que se identifican: disminución de la producción del citrato y modifican el metabolismo celular con mayor actividad del ciclo de ácidos carboxílicos. En las tablas 6 y 7 se presentan grupos químicos de metabolitos identificados en el proceso de malignidad de la glándula prostática y se observa que un gran número de estos metabolitos corresponde a lípidos (ácidos grasos, esfingolípidos, glicerofosfolípidos, glicerolípidos, lípidos de esteroles). El citrato es un metabolito precursor de lípidos de novo en las células con crecimiento acelerado y la característica principal de estas células transformadas es el aumento en la actividad de la vía de ácidos carboxílicos para disponer de moléculas que participen en los procesos anabólicos de la célula (126).

El ciclo de ácidos carboxílicos es una vía importante en la generación de energía y también en la producción de precursores participantes en vías de biosíntesis. Una pérdida en la regulación de esta vía metabólica conduce al desarrollo de procesos tumorales, dado que

los metabolitos participantes cumplen funciones en modulación de actividades celulares, señalización, desarrollo y progresión celular(127). La activación de las vías catabólicas genera ácidos grasos y síntesis de esteroides con la final producción de acetil CoA que participará en los procesos celulares para obtención de energía, mientras que las vías anabólicas comprenden la gluconeogénesis y la síntesis de aminoácidos con igual función. El ciclo de ácidos carboxílicos por sus funciones descritas se considera una vía anfibólica de gran interés en los procesos de malignidad celular. Los ácidos grasos presentes a nivel celular, derivan de procesos metabólicos relacionados con intermediarios presentes en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y estos ácidos grasos resultantes pueden ser empleados en la formación de otras estructuras celulares, como las membranas plasmáticas. El rol de metabolismo lipídico y la progresión del cáncer se ha estudiado ampliamente, considerando el fenotipo de expresión de malignidad que implica adaptaciones metabólicas diversas para generar crecimiento y progresión de las células transformadas (128). La literatura reporta asociación positiva entre moléculas cuyas concentraciones son elevadas en plasma y el riesgo de cáncer de próstata. Destacando a los glicerofosfolípidos como las LPC (lisofosfatidilcolina) con asociación más fuerte y mencionando la presencia de LPC C17:0 en sujetos con edades avanzadas en un estudio anidado de casos y controles realizado en Suecia (129). En el caso de nuestro estudio tanto el grupo de PCa vs HPB y PCa vs MET reporta la presencia de LPC 18:0 y LPC 15:0 con expresión diferencial y concentraciones bajas en el plasma de pacientes con PCa localizado (Tabla 6 y 7).

La glándula prostática es un productor de glicoproteínas y los cambios de dichas moléculas localizadas en la superficie celular y otros glicanos secretados han sido reportados previamente en el proceso de malignidad (130). Los glicanos son sacáridos que se unen a proteínas y a otros glicanos a través de un proceso enzimático que se llama glicosilación. El fenómeno de la glicosilación afecta las funciones que se cumplen al interior de la células y usualmente estos azúcares se adicionan a residuos de aminoácidos. De manera particular, el cambio en la glicosilación es una característica distintiva en los procesos de malignidad. Ciertas moléculas involucradas en los procesos metabólicos de los pacientes con PCa muestran un perfil alterado de glicosilación(131) Concentraciones elevadas de glicoesfingolípidos que son reportados en estudios previos en pacientes con malignidad en la próstata corresponder a mono a tetraglicoceramidas, mono y diacil gangliósidos. La glicosilación es regulada por la estimulación de andrógenos, importante mediador de la actividad de células tumorales. La tabla 6 muestra la sobreexpresión de carbohidratos y moléculas glicosiladas en pacientes con PCa, la tabla 7 muestra sobreexpresión de andrógenos como la hidrottestosterona en pacientes con MET.

Lás células prostáticas que desarrollan procesos de malignidad, exhiben una transformación metabólica para ser energéticamente eficientes , estimulando la fosforilación oxidativa y el ciclo de ácidos carboxílicos en el que se oxida el citrato para producir ATP(132)

De manera predominante, las moléculas identificadas fueron lípidos correspondientes a glicerofosfolípidos, y glicerolípidos en concentraciones significativamente reducidas en las muestras de los pacientes con cáncer de próstata localizado y metastásico, situación

reportado en la literatura (133). Múltiples estudios reconocen anomalías en el metabolismo de fosfolípidos y su participación en la transformación maligna y metástasis. En el presente estudio los grupos químicos de metabolitos tipo acil grasas y esfingolípidos se presentaron en porcentajes más bajos del total de moléculas identificadas para pacientes con PCa, situación similar se documentó con las bilirrubinas, lípidos de esteroles y compuestos organoheterocíclicos en pacientes con MET. Sería importante, enfocarse en el comportamiento de las especies de lípidos para identificar la aproximación a un perfil de estos compuestos que permitan identificación temprana de células que desarrollan procesos de malignidad (134)

En este estudio se identificó en los individuos con PCa y HPB una activación de vías de biosíntesis de lípidos relacionadas con biosíntesis de ácidos grasos, metabolismo de esfingolípidos (Figura 5, A). Si bien, el metabolismo tumoral se sustenta en la necesidad de biosíntesis de moléculas empleadas en la obtención de energía, esto ocurre en todas las células con potencial de proliferación y de forma adicional logran invasión y evasión inmune. El ácido linoleico proveniente de alimentos está implicado en la generación de ácido araquidónico, cuya fuente adicional es la actividad de las enzimas fosfolipasas que lo liberan directamente de las membranas celulares y los metabolitos de ese ácido araquidónico participan en el proceso inflamatorio.

El metabolismo del ácido araquidónico se asocia a biosíntesis de moléculas como los eicosanoides y el ácido palmítico para el desarrollo de procesos tumorales. En la literatura se puede identificar que las especies circulantes de lípidos como dihidrosfingomielina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina están asociados con el desarrollo de PCa. La literatura reporta que los niveles de carnitinas circulantes se incrementan en los pacientes con PCa y son el reflejo del metabolismo de ácidos grasos en la mitocondria. Inicialmente las cadenas de ácidos grasos cortas son transportadas a la mitocondria, en donde se unen con las carnitina para el proceso de oxidación (135,136,137). Los triglicéridos presentes en las muestras de los pacientes con BPH fueron comparativamente más altos que en el grupo de PCa. El incremento en los ácidos grasos no saturados se asocia a un incremento en la agresividad de enfermedad tumoral (136)

El Palmitoilglicerol se encontró aumentado en las muestras de plasma de pacientes con PCa (obtenido de la comparación PCa vs BPH) y de forma contraria el Leucotrieno C5 se encontró disminuido en estos pacientes con PCa. La vía de Cisteinil Leucotrieno es de interés en las malignidades urológicas: Vejiga, próstata y testicular, guarda relación con vías de señalización celular y su función es participar en la supervivencia y proliferación de células en relación con el receptor CysLT₁. La actividad antagónica sobre este receptor induce muerte celular o reduce la vitalidad de la célula y también está implicado en la resistencia farmacológica de las células tumorales, de manera que el antagonismo sobre este receptor podría revertir la quimioresistencia (138)

Nuestro estudio reveló una disminución en la presencia de esfingomielina, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina en las muestras de los pacientes con PCa, este metabolismo de lípidos disminuido puede ser el reflejo de la fase post absorptiva indicando la baja disponibilidad de ácidos grasos dado que posiblemente se movilizan hacia procesos metabólicos de transporte y degradación para las células en proliferación celular (137)

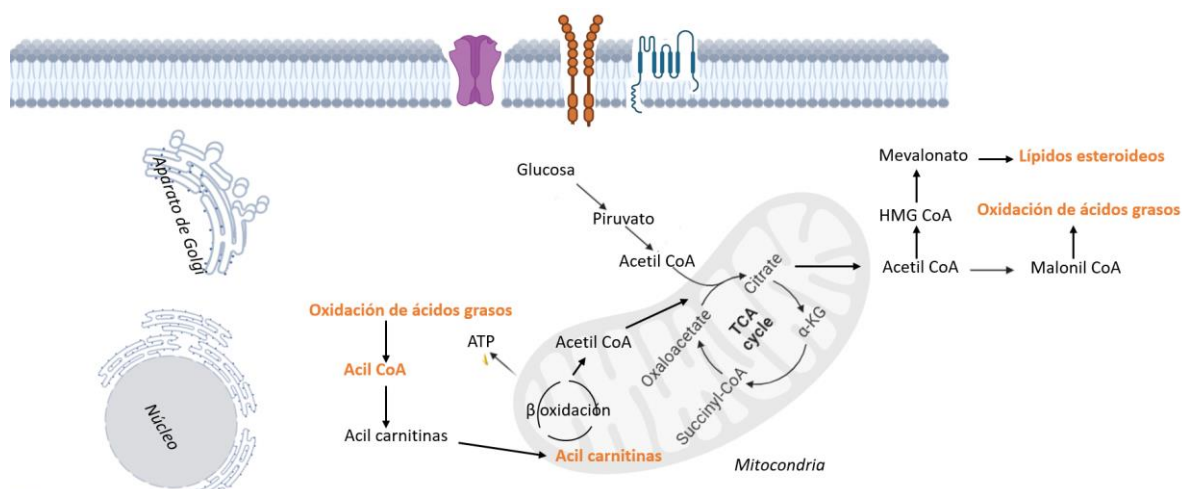
En el comparativo PCa vs MET los triglicéridos se encuentran en concentraciones elevadas, como es el caso TG 47:1 (Tabla 7). Si bien los triglicéridos se consideran un factor de riesgo para el desarrollo de PCa (139), como lo reporta la literatura en estudios observacionales en los que se destaca la hipertrigliceridemia y el desarrollo de cáncer de próstata. De manera particular, en este trabajo como en el estudio llevado a cabo por Giskeødegård 2015 y colaboradores, este tipo de lípidos se encontró disminuido en el suero de pacientes con PCa y aumentado en pacientes con BPH. Esta observación podría ser explicada por la presencia de dislipidemia en la población control.

Los glicerofosfolípidos se presentan disminuidos en las muestras de los pacientes con PCa al compararse con pacientes BPH, esto es consistente con los reportes de Giskeødegård 2015. Dicha situación se explica por la actividad de la vía de Kennedy implicada en la síntesis de fosfatidilcolina

La disrupción del metabolismo de ácido linoleico y la producción de eicosanoides se asocia con agresividad y metástasis de cáncer de próstata. Específicamente la disminución en la producción de ácidos grasos poli insaturados (n-3 PUFAS) implica la disminución de moléculas antiinflamatorias y consecuentemente procesos inflamatorios continuos que perpetúan un ambiente pro tumoral (140)

En los resultados de este estudio, se observó para los individuos con PCa y MET (Figura 5B) alteración en la biosíntesis de aminoácidos, biosíntesis de ácidos grasos no saturados y biosíntesis del acetil CoA. Estos resultados son consistentes con reportes de la literatura sobre procesos celulares de proliferación que se desarrollan bajo condiciones de hipoxia, resultado de altas demandas de oxígeno. A su vez, esto expresa factores inducibles de hipoxia (HIF) como mecanismo protector para regular la homeostasis de oxígeno. Dicha generación de factores funciona como estrategia de supervivencia de las células tumorales, siendo elementos como el HIF 1 alfa, reguladores de procesos asociados a tumor que participan en el metabolismo de lípidos, de ácidos carboxílicos, metabolismo de nucleótidos y glicólisis. En células hipóxicas se expresan enzimas implicadas en el proceso de generación de lípidos de novo, dichas enzimas están bajo control transcripcional de elementos reguladores de esteroides unido a proteína 1 (SREBP-1) los cuales incrementan la expresión de la enzima sintasa de ácidos grasos (FASN) Se adoptan otros mecanismos de compensación para la generación de ácidos grasos como la hidrólisis de acetil co A, elemento a partir del cual se obtiene el combustible para continuar con procesos proliferativos o los aminoácidos como la glutamina que son sustratos alternativos para la obtención de energía(141)

Figura 7 Vías metabólicas alteradas en el proceso de malignidad de la glándula prostática



Se esquematiza unas de las principales vías metabólicas alteradas en el proceso de malignidad de la glándula prostática, la síntesis de ácidos grasos y el ciclo de ácidos carboxílicos. La interrelación de las diferentes vías de enriquecimiento y la participación algunos metabolitos identificados mediante las plataformas ómicas.

Adaptado de Sena LA, Denmeade SR. Fatty Acid Synthesis in Prostate Cancer: Vulnerability or Epiphenomenon? Cancer Res. 2021 Sep 1;81(17):4385-4393. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1392. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34145040; PMCID: PMC8416800 y Pardo-Rodriguez D, Santamaría-Torres M, Salinas A, Jiménez-Charris E, Mosquera M, Cala MP, García-Perdomo HA. Unveiling Disrupted Lipid Metabolism in Benign Prostate Hyperplasia, Prostate Cancer, and Metastatic Patients: Insights from a Colombian Nested Case-Control Study. Cancers (Basel). 2023 Nov 18;15(22):5465. doi: 10.3390/cancers15225465.

CONCLUSIONES

La síntesis y metabolismo de lípidos es un factor de gran relevancia en el proceso de transformación maligna de las células prostáticas. Mediante técnicas ómicas multiplataformas se identificaron en plasma grupos químicos de metabolitos alterados en cada grupos de estudio: HPB, PCa y Met, con mayor proporción de glicerolípidos, glicerolípidos y esfingolípidos. De manera consistente con la literatura las vías del metabolismo de ácidos grasos, síntesis y metabolismo de aminoácidos se encontraron disreguladas en los procesos de malignidad de la glándula prostática. Se encontró una interrelación de las vías de enriquecimiento metabólico alteradas en los procesos celulares de la célula prostática e identificaron metabolitos comunes en estas vías metabólicas

ANEXOS 1 Metabolitos no significativos identificados mediante plataformas ómicas en el grupo de análisis PCa vs BPH

PCa VS BPH						
Compuesto	Formula	Masa	Fold Change	p valor	Valor P FDR	VIP
Aminoácidos y análogos						
Metilen-glutamato *	C ₆ H ₉ NO ₄	159,0533	1,06	1.15E-01		1,60
Fenilacetil-glutamina/Acetyl-formilmetoxikinurenamina *	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄	264,1112	0,51	1.50E-01		--
Carbohidratos						
Ácido Gluconico ‡	C ₆ H ₁₂ O ₇	2040994,0000	1,47	3,19E-02		--
Palmitil-CoA †	C ₃₇ H ₆₆ N ₇ O ₁₇ P ₃ S	1043,3061	0,5725	0,0012734	0,012169	1,18865
Cyclic acetylserotonin glucuronido †	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₈	430,0797	0,36702	1,5024E-07	9,981E-06	1,71834
Methyl galactopyranoside ‡	C ₇ H ₁₄ O ₆	2040994,0000	1,41	3,48E-02		--
Acil grasas						
LeuCotrieno C5 *	C ₃₀ H ₄₅ N ₃ O ₉ S	645,2725	0,58	1.24E-01		1,69
MAG 18:2/Dimetil-pentil-ácido furandecanoico *	C ₂₁ H ₃₈ O ₄ /C ₂₁ H ₃₆ O ₃	336,2671	0,65	--		1,27
Dehidrododecanoil-CoA †	C ₃₃ H ₅₆ N ₇ O ₁₇ P ₃ S	929,2548	0,74417	--	--	1,02422
Carnitinas						
Carnitina *	C ₇ H ₁₅ NO ₃	161,1054	0,98	2.34E-01		--
Hexadecadienilcarnitina *	C ₂₅ H ₄₅ NO ₄	423,3356	0,49	1.24E-01		1,12
Glicerolípidos						
TG 54:7/TG 52:4 *	C ₅₇ H ₉₆ O ₆ /C ₅₅ H ₉₈ O ₆	876,7194	1,26	1.58E-01		--
DG 34:1 †	C ₃₇ H ₇₀ O ₅	576,5152	0,74084	--	--	1,14615
DG 34:2 †	C ₃₉ H ₆₆ O ₅	614,4895	0,79426	--	--	1,0964
DG 34:3 †	C ₃₇ H ₆₆ O ₅	572,4817	0,77015	--	--	1,01937

DG 36:3 †	C ₃₉ H ₇₀ O ₅	600,5129	0,79804	--	--	1,05655
TG 47:1 †	C ₅₀ H ₉₆ O ₅	814,6833	0,88702	--	--	1,2116
TG 50:0 †	C ₅₃ H ₁₀₄ O ₅	858,749	0,76116	--	--	1,08948
TG 51:4 †	C ₅₄ H ₉₆ O ₆	857,7477	0,75892	--	--	1,09801
TG 52:3 †	C ₅₅ H ₁₀₀ O ₆	873,7815	0,93898	--	--	1,15536
TG 52:4 †	C ₅₅ H ₉₈ O ₆	876,721	0,85072	--	--	1,01328
TG 52:5 †	C ₅₅ H ₉₆ O ₆	852,7222	0,78282	--	--	1,14306
TG 52:6 †	C ₅₅ H ₉₄ O ₆	872,6883	0,78486	--	--	1,01968
TG 53:4 †	C ₅₆ H ₁₀₀ O ₆	885,78	0,77551	--	--	1,07826
TG 53:5 †	C ₅₆ H ₉₈ O ₆	883,7626	0,83164	--	--	1,00799
TG 54:1 †	C ₅₇ H ₁₁₀ O ₅	912,7924	0,8381	--	--	1,22589
TG 54:2 †	C ₅₇ H ₁₀₈ O ₅	910,7758	0,7866	--	--	1,24095
TG 54:4 †	C ₅₇ H ₁₀₂ O ₆	899,797	0,78984	--	--	1,13636
TG 54:5 †	C ₅₇ H ₁₀₀ O ₆	902,7353	0,80738	--	--	1,16265
TG 54:6 †	C ₅₇ H ₉₈ O ₆	895,7649	0,78477	--	--	1,11795
TG 55:8 †	C ₅₈ H ₉₆ O ₆	888,7199	0,83863	--	--	1,00595
TG 56:2 †	C ₅₉ H ₁₁₀ O ₆	952,7842	0,62643	--	--	1,22972
TG 56:7 †	C ₅₉ H ₁₀₀ O ₆	926,7356	0,80991	--	--	1,03971
TG 58:3 †	C ₆₁ H ₁₁₄ O ₅	964,8228	0,85937	--	--	1,03047
TG 58:4 †	C ₆₁ H ₁₁₂ O ₅	962,8073	0,82543	--	--	1,0382
TG 60:8 †	C ₆₃ H ₁₀₈ O ₅	926,8069	0,83097	--	--	1,11542

Glicerofosfolípidos

CDP-DG 40:4 *	C ₅₂ H ₈₉ N ₃ O ₁₅ P ₂	1079,5543	0,81	1.15E-01†	2,38
Glicerofosfool Palmitoil Etanolamina *	C ₂₁ H ₄₄ NO ₇ P	453,2867	0,82	--	1,34
LPC 15:0 *	C ₂₃ H ₄₈ NO ₇ P	481,3180	0,87	1.58E-01†	1,77
LPC 16:0 *	C ₂₄ H ₅₀ NO ₇ P	477,3227	0,53	1.58E-01†	2,03
LPC 17:1/LPE 20:1 *	C ₂₅ H ₅₀ NO ₇ P	507,3336	0,86	--	1,38
LPC 18:0 *	C ₂₆ H ₅₄ NO ₇ P	545,3496	0,97	--	1,29
LPC 18:1 *	C ₂₆ H ₅₂ NO ₇ P	521,3493	0,98	--	1,42
LPC 20:2 *	C ₂₈ H ₅₄ NO ₇ P	547,3653	0,79	2.02E-01†	1,99

LPC 20:3/LPC 18:0 *	C ₂₈ H ₅₂ NO ₇ P/C ₂₆ H ₅₄ NO ₇ P	545,3497	0,87	2.28E-01†		1,21
LPC 22:4/PC O-20:1 *	C ₃₀ H ₅₄ NO ₇ P/C ₂₈ H ₅₆ NO ₇ P	571,3647	0,27	2.39E-01†		1,70
LPC 22:5 *	C ₃₀ H ₅₂ NO ₇ P	569,3492	0,79	--		1,28
LPC 22:6 *	C ₃₀ H ₅₀ NO ₇ P	567,3332	0,71	2.07E-01†		--
LPC O-16:0 *	C ₂₄ H ₅₂ NO ₆ P	481,3544	0,96	--		1,73
PA O-31:2 *	C ₃₄ H ₆₅ O ₇ P	598,4331	0,85	6.23E-02†		2,12
PC O-20:1 *	C ₂₈ H ₅₆ NO ₇ P	549,3804	0,77	--		1,30
Tio-PAF *	C ₂₆ H ₅₄ NO ₆ PS	561,3210	0,63	1.96E-01†		1,58
LPA 20:4 †	C ₂₃ H ₃₉ O ₇ P	458,2417	0,87714	--	--	1,19482
LPC 16:0 †	C ₂₄ H ₅₀ NO ₇ P	495,3337	0,8482	--	--	1,27598
LPC 20:4	C ₂₈ H ₅₀ NO ₇ P	543,3331	0,8305	--	--	1,2594
LPC O-16:1 †	C ₂₄ H ₅₀ NO ₆ P	479,338	0,82446	--	--	1,50164
PC 40:7 †	C ₄₈ H ₈₂ NO ₈ P	831,5785	0,83541	--	--	1,30352
PC O-36:1 †	C ₄₄ H ₈₈ NO ₇ P	795,6157	0,87646	--	--	1,09703
PC O-40:2 †	C ₄₈ H ₉₄ NO ₇ P	865,6321	0,92017	--	--	1,017
Compuestos Organoheterociclicos						
Formyl Indole *	C ₉ H ₇ NO	145,0529	0,58	--		1,04
Triptofanol/3-Dehidroxycarnitine/2-ácido Aminoheptanoico †	C ₁₀ H ₁₁ NO/C ₇ H ₁₅ NO ₂	183,0659	0,84425	--	--	1,26205
Indoles y derivados						
Ácido Indolelactico *	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	187,0634	0,97	--		1,13
Esfingolípidos						
Hex(4)-HexNAc(2)-NeuAc(2)-Cer 36:1;O2 *	C ₉₈ H ₁₇₁ N ₅ O ₄₉	2184,0974	0,40	--		1,12
NeuAcHexCer 36:1;O2 *	C ₅₃ H ₉₈ N ₂ O ₁₆	1040,6825	0,93	--		1,85
SM 36:2;O2/CerPE 39:2;O2 *	C ₄₁ H ₈₁ N ₂ O ₆ P	750,5654	1,06	--		1,06
SM 34:0;O2 †	C ₃₉ H ₈₁ N ₂ O ₆ P	704,5844	0,86913	--	--	1,08481
SM 41:2;O2 †	C ₄₆ H ₉₁ N ₂ O ₆ P	798,6624	0,85749	--	--	1,17066
SM 42:2;O2 †	C ₄₇ H ₉₃ N ₂ O ₆ P	812,6794	0,88504	--	--	1,23408
SM 42:3;O2 †	C ₄₇ H ₉₁ N ₂ O ₆ P	810,6623	0,866	--	--	1,21882
SM 43:2;O2 †	C ₄₈ H ₉₅ N ₂ O ₆ P	826,6939	0,83499	--	--	1,00215

ANEXOS 2 Metabolitos no significativos identificados mediante plataformas ómicas en el grupo de análisis PCa vs MET

PCa VS MET						
Compuesto	Formula	Masa	Fold Change	p valor	Valor P FDR	VIP
<i>Aminoácidos y análogos</i>						
Prolina betaine *	C ₇ H ₁₃ NO ₂	125,0840	0,51	--		1,66
Cisteina ‡	C ₆ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂	220.0997 §	1,28	--		1,62
Piperideine- ácido carboxílico *	C ₆ H ₉ NO ₂	109,0528	0,25	2.39E-01‡		--
Methyleno-glutamato/Metil- ácido oxoglutaramico /Metilnicotinamida †	C ₆ H ₉ NO ₄ /C ₇ H ₉ N ₂ O	159,053	1,0970188	--	--	1,50221
<i>Acil grasas</i>						
Ácido Elaidico ‡	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	339.2706 §	1,40	--		1,28
Ácido Stearico ‡	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	341.2874 §	1,10	--		1,24
Dehydrododecanoyl-CoA †	C ₃₃ H ₅₆ N ₇ O ₁₇ P ₃ S	929,2548	1,6806331	--	--	1,4974
<i>Carnitine</i>						
Tetradecadiencarnitina *	C ₂₁ H ₃₇ NO ₄	367,2729	1,16	--		1,27
Decenoilcarnitina *	C ₁₇ H ₃₁ NO ₄	313,2255	1,31	--		1,17
<i>Glicerolípidos</i>						
DG 33:3 *	C ₃₆ H ₆₄ O ₅	576,4763	1,08	2,42E-01		--
DG 36:1 †	C ₃₉ H ₇₄ O ₅	604,5441	0,8331106	--	--	1,17206
DG 36:3 †	C ₃₉ H ₇₀ O ₅	600,5129	0,7915328	--	--	1,20379
TG 52:3 †	C ₅₅ H ₁₀₀ O ₆	873,7815	0,9039658	--	--	1,10805
TG 53:3 †	C ₅₆ H ₁₀₂ O ₆	892,7512	0,8547142	--	--	1,13668
TG 54:0 †	C ₅₇ H ₁₁₂ O ₅	914,808	0,8945776	--	--	1,1296
TG 54:4 †	C ₅₇ H ₁₀₂ O ₆	899,797	0,7884954	--	--	1,26661
TG 54:6 †	C ₅₇ H ₉₈ O ₆	895,7649	0,7800535	--	--	1,0265
TG 55:4 †	C ₅₈ H ₁₀₄ O ₆	913,8093	0,8944089	--	--	1,13065
TG 56:3 †	C ₅₉ H ₁₁₀ O ₅	936,7916	0,8397576	--	--	1,03008

TG 56:5 †	C ₅₉ H ₁₀₄ O ₆	946,7415	0,7698469	--	--	1,4338
TG 56:6 †	C ₅₉ H ₁₀₂ O ₆	923,7958	0,710945	--	--	1,52176
TG 56:7 †	C ₅₉ H ₁₀₀ O ₆	926,7356	0,7779969	--	--	1,32455
TG 58:3 †	C ₆₁ H ₁₁₄ O ₅	964,8228	0,7797871	--	--	1,54669
TG 58:4 †	C ₆₁ H ₁₁₂ O ₅	962,8073	0,7970417	--	--	1,2924
TG 58:7 †	C ₆₁ H ₁₀₄ O ₆	949,8113	0,759778	--	--	1,25947
TG 60:11 †	C ₆₃ H ₁₀₂ O ₅	976,734	0,8911884	--	--	1,14077
Glicerofosfolípidos						
Glicerofosfo Palmitoil Ethanolamina *	C ₂₁ H ₄₄ NO ₇ P	453,2867	0,80	8.22E-02†	--	--
LPC 18:3 *	C ₂₆ H ₄₈ NO ₇ P	517,3177	1,60	1.19E-01†	--	1,84
LPE O-24:0;O *	C ₂₉ H ₆₂ NO ₇ P	567,4219	1,38	1.19E-01†	--	--
PC O-20:1 *	C ₂₈ H ₅₆ NO ₇ P	549,3804	0,85	2.39E-01†	--	1,32
PC 34:0 †	C ₄₂ H ₈₄ NO ₈ P	761,5946	0,7806481	--	--	1,86797
PC 38:5 †	C ₄₆ H ₈₂ NO ₈ P	807,5798	0,8585569	--	--	1,33591
PC 40:7 †	C ₄₈ H ₈₂ NO ₈ P	831,5785	0,8512022	--	--	1,16513
PC O-38:4 †	C ₄₆ H ₈₆ NO ₇ P	795,6139	0,8415986	--	--	1,60188
PC O-40:2 †	C ₄₈ H ₉₄ NO ₇ P	865,6321	0,8687769	--	--	1,30846
PE 38:6 †	C ₄₃ H ₇₄ NO ₈ P	763,5164	0,6207304	--	--	1,65618
PE 40:6 †	C ₄₅ H ₇₈ NO ₈ P	791,5482	0,7233148	--	--	1,29345
PG 43:2 †	C ₄₉ H ₉₃ O ₁₀ P	894,6349	0,9603371	--	--	1,01754
Compuestos Organoheterocíclicos						
Biliverdina *	C ₃₃ H ₃₄ N ₄ O ₆	582,2484	1,74	1.21E-01†	--	1,17
Indoles y derivados						
Ácido Indoleacrilico *	C ₁₁ H ₉ NO ₂	187,0633	1,57	--	--	1,13
Ácido Indolelactico *	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	187,0634	1,24	--	--	1,86
Esfingolípidos						
C17 Esfinganina *	C ₁₇ H ₃₇ NO ₂	287,2832	0,70	--	--	1,18
Hex(4)-HexNAc(3)-NeuCer 38:1;O2 *	C ₉₇ H ₁₇₁ N ₅ O ₄₇	2140,0947	1,29	1.94E-01†	--	1,54
Hex(5)-HexNAc-NeuAc(2)-Cer 38:1;O2 *	C ₉₈ H ₁₇₂ N ₄ O ₄₉	2171,1043	1,25	1.21E-01†	--	--

Fitoesfingosina *	C ₁₈ H ₃₉ NO ₃	317,2935	4,68	1.21E-01†		1,20
HexCer 36:1;O3 †	C ₄₂ H ₈₁ NO ₉	760,6222	0,6421037	--	--	2,0607
HexCer 42:2;O2 †	C ₄₈ H ₉₁ NO ₈	809,675	0,9469012	--	--	1,11731
SM 34:1;O2 †	C ₃₉ H ₇₉ N ₂ O ₆ P	702,5696	0,7485877	--	--	2,22424
SM 36:1;O2 †	C ₄₁ H ₈₃ N ₂ O ₆ P	730,6004	0,7379019	--	--	1,88156
SM 40:0;O2/DG 45:0 †	C ₄₅ H ₉₃ N ₂ O ₆ P/C ₄₈ H ₉₄ O ₅	788,67	0,9195271	--	--	1,15898
SM 40:1;O2 †	C ₄₅ H ₉₁ N ₂ O ₆ P	786,664	0,9050288	--	--	1,1844
SM 42:1;O2 †	C ₄₇ H ₉₅ N ₂ O ₆ P	814,695	0,9295777	--	--	1,06798
Lípidos de estero						
Ácido Quenodeoxiglico	C ₂₆ H ₄₃ NO ₅	449,3146	2,71	--		1,01
Glicodeoxicholico acid	C ₂₆ H ₄₃ NO ₅	431,3041	1,69	2.93E-01†		--
Hydrocortisona succinate/Dehidrotestosterona ácido glucosidurónico *	C ₂₅ H ₃₄ O ₈	462,2259	1,47	2.39E-01†		--

REFERENCIAS

1. Kachur E. Prostate cancer review. US Pharmacist. 2018;43(8):HS-7-HS-12.
2. Reis RB dos, Alías-Melgar A, Martínez-Cornelio A, Neciosup SP, Sade JP, Santos M, et al. Prostate Cancer in Latin America: Challenges and Recommendations. Vol. 27, Cancer Control. SAGE Publications Ltd; 2020.
3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023 Jan;73(1):17–48.
4. Cancer site ranking.
5. CANCER_EN_CIFRAS_2022_APROBADA.
6. Piñeros Petersen Marion. Atlas de mortalidad por cancer en Colombia. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología; 2010. 107 p.
7. Piñ M, Laversanne M, Barrios E, De M, Cancela C, De Vries E, et al. An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. The Lancet Regional Health - Americas [Internet]. 2022;13:100294. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.>
8. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 Apr 4;
9. Bernstein DE, Piedad J, Hemsworth L, West A, Johnston ID, Dimov N, et al. Prostate cancer and microfluids. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2021;39(8):455–70.
10. Zhang S, Jenkins I. Prostate cancer screening. Cleve Clin J Med. 2021;88(5):260–260.
11. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. INTERPRETATION OF FREE PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN CLINICAL RESEARCH STUDIES FOR THE DETECTION OF PROSTATE CANCER. Vol. 159, AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION, INC. 1998.

12. Sivaraman A, Bhat KRS. Screening and Detection of Prostate Cancer—Review of Literature and Current Perspective. Vol. 8, Indian Journal of Surgical Oncology. Springer India; 2017. p. 160–8.
13. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: A review. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2017;317(24):2532–42.
14. Maksem JA, Berner A, Bedrossian C. Fine needle aspiration biopsy of the prostate gland. In: Diagnostic Cytopathology. 2007. p. 778–85.
15. Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019. Front Public Health. 2022 Feb 16;10.
16. Mollica V, Di Nunno V, Santoni M, Cimadamore A, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, et al. An evaluation of current prostate cancer diagnostic approaches with emphasis on liquid biopsies and prostate cancer. Vol. 20, Expert Review of Molecular Diagnostics. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 207–17.
17. Franco-rocha OY, Carillo-gonzalez GM, Garcia A, Henneghan A. Cancer Survivorship Care in Colombia : Review and Implications for Health Policy. 2021;
18. Hernández Vargas JA, Ramírez Barbosa PX, Gil Quijano AM, Valbuena AM, Acuña L, González JA. Patterns of breast, prostate and cervical cancer incidence and mortality in Colombia: an administrative registry data analysis. BMC Cancer. 2020;20(1):1–9.
19. Tourinho-barbosa RR, Carlos A, Pompeo L, Glina S. Prostate cancer in Brazil and Latin America : epidemiology and screening _____ . 2016;42(6):1081–90.
20. Hoebel J, Kroll LE, Fiebig J, Lampert T, Katalinic A, Barnes B, et al. Socioeconomic Inequalities in Total and Site-Specific Cancer Incidence in Germany: A Population-Based Registry Study. Front Oncol. 2018 Sep 25;8.
21. Hernández Vargas JA, Ramírez Barbosa PX, Gil Quijano AM, Valbuena AM, Acuña L, González JA. Patterns of breast, prostate and cervical cancer incidence and mortality in Colombia: an administrative registry data analysis. BMC Cancer. 2020;20(1):1–9.

22. Pardo C, Cendales R. Original article Cancer incidence estimates and mortality for the top five cancer in Colombia , 2007-2011. 2018;49(9):2007–11.
23. Trock BJ. Application of metabolomics to prostate cancer. Vol. 29, Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2011. p. 572–81.
24. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1).
25. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. Vol. 10, The Lancet Oncology. 2009. p. 981–91.
26. Jonathan I. Epstein, MD*,†,‡, Mahul B. Amin, MD§, Himisha Beltran M, Lotan TL, MD*,‡, Juan-Miguel Mosquera, MD, MSc¶,#, Victor E. Reuter M, Robinson BD, MD¶,#, Patricia Troncoso, MD††, and Mark A. Rubin M. Proposed Morphologic Classification of Prostate Cancer With Neuroendocrine Differentiation. Gerontology. 2014;61(6):515–25.
27. Gandhi J, Afridi A, Vatsia S, Joshi G, Joshi G, Kaplan SA, et al. The molecular biology of prostate cancer: Current understanding and clinical implications. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018;21(1):22–36.
28. Simoes GF, Sakuramoto P, Santos CB dos, Furlan NKC, Augusto TM. An Overview on Prostate Pathophysiology: New Insights into Prostate Cancer Clinical Diagnosis. Pathophysiology - Altered Physiological States. 2018;
29. Partha P Banerjee¹ SBTRBBRZ. Androgen action in prostate function and disease. American Journal of Clinical and Experimental Urology 2018;6(2):62-77. 2017;6:62–7.
30. Lutz SZ, Hennenlotter J, Franko A, Dannecker C, Fritsche L, Kantartzis K, et al. Diabetes and the Prostate: Elevated Fasting Glucose, Insulin Resistance and Higher Levels of Adrenal Steroids in Prostate Cancer. J Clin Med. 2022 Nov 1;11(22).
31. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Ca-Cancer J Clin. 2018;68:394.
32. McNally CJ, Ruddock MW, Moore T, McKenna DJ. Biomarkers that differentiate benign prostatic hyperplasia from prostate cancer: A literature review. Cancer Manag Res. 2020;12:5225–41.

33. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1).
34. McKay RR, Feng FY, Wang AY, Wallis CJD, Moses KA. Recent Advances in the Management of High-Risk Localized Prostate Cancer: Local Therapy, Systemic Therapy, and Biomarkers to Guide Treatment Decisions. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2020 May;(40):e241–52.
35. Posdzich P, Darr C, Hilser T, Wahl M, Herrmann K, Hadaschik B, et al. Metastatic Prostate Cancer—A Review of Current Treatment Options and Promising New Approaches. Vol. 15, *Cancers*. MDPI; 2023.
36. Sandhu S, Moore CM, Chiong E, Beltran H, Bristow RG, Williams SG. Prostate cancer. *The Lancet*. 2021;398(10305):1075–90.
37. Wang YZ, Wong YC. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Prostate Cancer: A Review.
38. Sfanos KS, Yegnasubramanian S, Nelson WG, De Marzo AM. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. Vol. 15, *Nature Reviews Urology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 11–24.
39. Soda K. The mechanisms by which polyamines accelerate tumor spread. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* [Internet]. 2011;30(1):95. Available from: <http://www.jeccr.com/content/30/1/95>
40. Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Modern Pathology*. 2018 Jan 1;31:71–9.
41. Poveda Matiz JL, Arenas Reyes NJ, Sáenz Becerra MP, Daza Almendrales FP. Evolution of mortality by prostate cancer in Colombia: An ecological study. *Urologia Colombiana*. 2014 Apr 1;23(1):3–10.
42. Parra-Medina R, Barahona-Correa J, Chaves JJ, Páyan-Gomez C, Ramirez-Clavijo S, Fenández-Ávila DG, et al. Prevalence and Demographic Characteristics of Prostate Cancer Patients in Colombia: Data from the National Health Registry from 2015 to 2019. *Urologia Colombiana*. 2021;30(3):E204–9.
43. Bravo LE, García LS, Collazos P, Carrascal E, Ramírez O, Collazos T, et al. Reliable information for cancer control in Cali, Colombia. *Colomb Med*. 2018;49(1):23–34.

44. Baca SC, Prandi D, Lawrence MS, Mosquera JM, Romanel A, Drier Y, et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell*. 2013;153(3):666–77.
45. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 2003;91(9):789–94.
46. Kari Hemminki. Familial risk and familial survival in prostate cancer. Vol. 388, *Nature*. 2012. p. 539–47.
47. Witjes (Chair) J, Bruins H, Cathomas R, Compérat E, Cowan N, Gakis G, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2020.
48. Ahmed M, Eeles R. Germline genetic profiling in prostate cancer: Latest developments and potential clinical applications. *Future Sci OA*. 2016;2(1).
49. Usselman CWNSSJRB. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. The Cancer Genome Atlas Research Network. *Cell*. 2015;163(4):1011–1025.
50. Robinson Dan^{1,2,43}, Eliezer M. Van Allen^{3,4,43}, Yi-Mi Wu^{1,2} NS. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2016;163(4):139–48.
51. Wanner C. DNA-Repair Gene Mutations in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(18):1799–802.
52. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol*. 2016;13(7):379–86.
53. Kote-Jarai Z, Mikropoulos C, Leongamornlert DA, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Saunders EJ, et al. Prevalence of the HOXB13 G84E germline mutation in British men and correlation with prostate cancer risk, tumour characteristics and clinical outcomes. *Annals of Oncology*. 2015;26(4):756–61.
54. García-Perdomo HA, Zapata-Copete JA, Sánchez A. Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2018;66(3):429–37.
55. Bookstein R. Tumour-suppressor genes in prostatic oncogenesis: A positional approach. *Br J Urol*. 1997;79(SUPPL. 1):28–36.

56. Sizemore GM, Pitarresi JR, Balakrishnan S, Ostrowski MC. The ETS family of oncogenic transcription factors in solid tumours. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(6):337–51.
57. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* (1979). 2005;310(5748):644–8.
58. Pauff SM, Miller SC. Molecular mechanisms of ETS transcription factor mediated tumorigenesis. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2013. 2012;78(2):711–6.
59. Carver BS, Tran J, Chen Z, Carracedo-Perez A, Alimonti A, Nardella C, et al. ETS rearrangements do not initiate cancer in the prostate. *Nature*. 2009;457(7231):E1–E1.
60. Carver BS, Tran J, Chen Z, Carracedo-Perez A, Alimonti A, Nardella C, et al. ETS rearrangements and prostate cancer initiation. *Nature*. 2009;457(7231):E1–E1.
61. Lawton CA. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. Vol. 2010, Yearbook of Oncology. 2010. p. 88–9.
62. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(2):101–2.
63. michael K. Brawer. Prostate-specific antigen_ Current status. Seattle, W; 1999. p. 265–81.
64. Thapar R, Titus M. Recent Advances in Metabolic Profiling and Imaging of Prostate Cancer. *Curr Metabolomics*. 2014;2(1):53–69.
65. Prensner JR, Rubin MA, Wei JT, Chinnaiyan AM. Beyond PSA: The next generation of prostate cancer biomarkers. *Sci Transl Med*. 2012;4(127).
66. Bussemakers MJG, Van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HFM, Schalken JA, et al. DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*. 1999;59(23):5975–9.
67. Prensner JR, Chinnaiyan AM. Oncogenic gene fusions in epithelial carcinomas. *Curr Opin Genet Dev*. 2009;19(1):82–91.

68. Prensner JR, Rubin MA, Wei JT, Chinnaiyan AM. Beyond PSA: The next generation of prostate cancer biomarkers. *Sci Transl Med*. 2012;4(127).
69. G Attard^{1,2,10}, J Clark^{1,10}, L Ambrosini³, G Fisher³, G Kovacs⁴, P Flohr¹, D Berney⁵, CS Foster⁶, A Fletcher¹, WL Gerald⁷, H Moller⁸, V Reuter⁷, JS De Bono², P Scardino⁹, JCuzick³ and CC on behalf of the TPG. Duplication of the fusion of TMPRSS2 to ERG sequences identifies fatal human prostate cancer.pdf. 2008. p. 1–19.
70. Demichelis F, Fall K, Perner S, Andr  n O, Schmidt F, Setlur SR, et al. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene*. 2007;26(31):4596–9.
71. Daphne Hessels, 1Frank P. Smit, 1Gerald W. Verhaegh, 1J. Alfred Witjes, 1Erik B. Cornel 2and Jack A. Schalken. Detection of TMPRSS2-ERG Fusion Transcripts and Prostate Cancer Antigen 3 in Urinary Sediments.pdf. 2007. p. 5103–8.
72. Scott A. Tomlins¹, Sheila M. J. Aubin⁵, Javed Siddiqui¹, Robert J. Lonigro^{1,3}, Laurie Sefton-Miller¹, Siobhan Miick⁵, Sarah Williamsen⁵, Petrea Hodge⁵, Jessica Meinke⁵, Amy Blase⁵, Yvonne Penabella⁵, John R. Day⁵, Radhika Varambally¹, Bo Han¹, David Wood^{2,L} and AMC. Urine TMPRSS2 ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA.pdf. 2011. p. 1–24.
73. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM, Varambally S, Barrette TR, Sanda MG, et al. α -methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. Vol. 287, *Journal of the American Medical Association*. 2002. p. 1662–70.
74. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM, Varambally S, Barrette TR, Sanda MG, et al. α -methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. Vol. 287, *Journal of the American Medical Association*. 2002. p. 1662–70.
75. Mark A. Rubin,^{1,2,4} Tarek A. Bismar,^{1,2} Ove Andre  n,⁹ Lorelei Mucci,^{2,3} Robert Kim,¹ Ronglai Shen,⁵ Debashis Ghosh,⁵ John T. Wei,^{6,8} Arul M. Chinnaiyan,^{6,7,8} Hans-Olov Adami,^{3,10} Philip W. Kantoff,^{2,4} and Jan-Erik Johansson⁹. Decreased α -Methylacyl CoA Racemase Expression in Localized Prostate Cancer is Associated with an Increased Rate of Biochemical Recurrence and Cancer-Specific Death. 2005.

76. John R.Giudicessi, BA.Michael J.Ackerman. 2013, Pantalone DW, Schneider KL, Valentine SE, Simoni JM, Liu-Smith F and MF, et al. A First-Generation Multiplex Biomarker Analysis of Urine for the Early Detection of Prostate Cancer. *AIDS Behav.* 2012;23(1):1031–43.
77. Liu H, Wang B, Han C. Meta-analysis of genome-wide and replication association studies on prostate cancer. *Prostate.* 2011;71(2):209–24.
78. Zheng SL, Sun J, Wiklund F, Smith S, Stattin P, Li G, et al. Cumulative Association of Five Genetic Variants with Prostate Cancer. Vol. 358, *New England Journal of Medicine.* 2008. p. 910–9.
79. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk . *New England Journal of Medicine.* 2012;366(2):141–9.
80. Gerhardt Attard, 1, 2Joost F. Swennenhuis, 3, 4David Olmos, 1, 2Alison H.M. Reid, 1, 2Elaine Vickers, 5Roger A’Hern, 1Rianne Levink, 4Frank Coumans, 3Joana Moreira, 1, 2Ruth Riisnaes, 1, 2Nikhil Babu Oommen, 1, 2George Hawche, 1Charles Jameson, 2Emilda Th 3and Johann S. de Bono. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer. 2009.
81. Daniel C. Danila,1,6Glenn Heller,2Gretchen A. Gignac,1,6Rita Gonzalez-Espinoza,3Aseem Anand,3ErikaTanaka,1Hans Lilja,4Lawrence Schwartz,5Steven Larson,5Martin Fleisher 3and Howard I. Scher. CirculatingTumor Cell Number and Prognosis in ProgressiveCastration-Resistant Prostate Cancer. 2007.
82. Johann S. de Bono,1Howard I. Scher,2R. Bruce Montgomery,3Christopher Parker,1M. Craig Miller,4Hen kTissing,4Gerald V. Doyle,4Leon W.W.M.Terstappen,4Kenneth J. Pienta 5and Dere kRaghavan. Circulating Tumor Cells Predict Survival Benefit from Treatment inMetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2008.
83. Duijvesz D, Luidert T, Bangma CH, Jenster G. Exosomes as biomarker treasure chests for prostate cancer. *Eur Urol.* 2011;59(5):823–31.
84. Duijvesz D, Luidert T, Bangma CH, Jenster G. Exosomes as biomarker treasure chests for prostate cancer. *Eur Urol.* 2011;59(5):823–31.

85. Lance RS, Drake RR, Troyer DA. Multiple recognition assay reveals prostasomes as promising plasma biomarkers for prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(9):1341–3.
86. Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol Cell Proteomics.* 2002;1(11):845–67.
87. Rosenzweig CN, Zhang Z, Sun X, Sokoll LJ, Osborne K, Partin AW, et al. Predicting Prostate Cancer Biochemical Recurrence Using a Panel of Serum Proteomic Biomarkers. *Journal of Urology.* 2009;181(3):1407–14.
88. Zhao L, Lee BY, Brown DA, Molloy MP, Marx GM, Pavlakis N, et al. Identification of candidate biomarkers of therapeutic response to docetaxel by proteomic profiling. *Cancer Res.* 2009;69(19):7696–703.
89. Sardana G, Jung K, Stephan C, Diamandis EP. Proteomic analysis of conditioned media from the PC3, LNCaP, and 22Rv1 prostate cancer cell lines: Discovery and validation of candidate prostate cancer biomarkers. *J Proteome Res.* 2008;7(8):3329–38.
90. Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, Khan AP, Cao Q, Yu J, et al. Metabolomic Profiles Delineate Potential Role for Sarcosine in Prostate Cancer Progression. *Nature.* 2009;457:910.
91. Tebani A, Abily-Donval L, Afonso C, Marret S, Bekri S. Clinical metabolomics: The new metabolic window for inborn errors of metabolism investigations in the post-genomic era. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):1–25.
92. Kumar A, Misra BB. Challenges and Opportunities in Cancer Metabolomics. *Proteomics.* 2019;19(21–22).
93. Cheung PK, Ma MH, Tse HF, Yeung KF, Tsang HF, Chu MKM, et al. The applications of metabolomics in the molecular diagnostics of cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(9):785–93.
94. Nicholson J, Lindon J, Holmes E. “Metabonomics”: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica.* 1999;29:1181–1189.
95. Griffin JL. The Cinderella story of metabolic profiling: Does metabolomics get to go to the functional genomics ball? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2006;361(1465):147–61.

96. Zagulski M, Herbert CJ, Rytka J. Sequencing and functional analysis of the yeast genome. *Acta Biochim Pol.* 1998;45(3):627–43.
97. Kacser H. Recent developments beyond metabolic control analysis. *Biochem Soc Trans.* 1995;23(2):387–91.
98. Khan A, Choi SA, Na J, Pamungkas AD, Jung KJ, Jee SH, et al. Noninvasive Serum Metabolomic Profiling Reveals Elevated Kynurenine Pathway's Metabolites in Humans with Prostate Cancer. *J Proteome Res.* 2019;18(4):1532–41.
99. Andersen MK, Rise K, Giskeødegård GF, Richardsen E, Bertilsson H, Størkersen Ø, et al. Integrative metabolic and transcriptomic profiling of prostate cancer tissue containing reactive stroma. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–11.
100. Lin H, An Y, Hao F, Wang Y, Tang H. Correlations of Fecal Metabonomic and Microbiomic Changes Induced by High-fat Diet in the Pre-Obesity State. Vol. 6, *Scientific Reports.* 2016.
101. Peng B, Li H, Peng XX. Functional metabolomics: from biomarker discovery to metabolome reprogramming. *Protein Cell.* 2015;6(9):628–37.
102. Gibbons H, O'Gorman A, Brennan L. Metabolomics as a tool in nutritional research. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(1):30–4.
103. Roux A, Lison D, Junot C, Heilier JF. Applications of liquid chromatography coupled to mass spectrometry-based metabolomics in clinical chemistry and toxicology: A review. *Clin Biochem.* 2011 Jan;44(1):119–35.
104. Peng B, Li H, Peng XX. Functional metabolomics: from biomarker discovery to metabolome reprogramming. *Protein Cell.* 2015;6(9):628–37.
105. Luis J, Matiz P, Julián N, Reyes A, Paula M, Becerra S. Evolución de la mortalidad por cáncer de próstata en Colombia : estudio ecológico. 2014;23(1):3–10.
106. in Australia an overview 2012 *Cancer in Australia.* 2012.
107. Gill N. Prostate-Specific Antigen_ a Review of Assay Techniques, Variability and Their Clinical Implications _ Enhanced Reader.pdf. 2018.

108. Tormey WP. ScienceDirect The Surgeon , Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland The complexity of PSA interpretation in clinical practice. The Surgeon. 2014;10–4.
109. Measurement of Prostate-Specific Antigen in Serum as a Screening Test for Prostate Cancer _ Enhanced Reader.pdf.
110. Mašić S, Pezelj I, Krušlin B. Prostate-specific antigen (PSA) values in patients with low- and high-risk prostatic adenocarcinoma. 2019;58:12–5.
111. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer US Preventive services task force recommendation statement. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2018;319(18):1901–13.
112. Mottet N, Bergh RCN Van Den, Briers E, Broeck T Van Den, Cumberbatch MG, Santis M De, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer — 2020 Update . Part 1 : Screening , Diagnosis , and Local Treatment with Curative Intent. 2020;1–20.
113. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.
114. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Kwast T Van Der, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer . Part 1 : Screening , Diagnosis , and Local Treatment with Curative Intent — Update 2013. Eur Urol. 2014;65(1):124–37.
115. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate Cancer Risk Prediction Based on Complete Prostate Cancer Family History. 2015;398(November 2014):390–8.
116. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. 2018;1–18.
117. Dunning A, Baynes C, Conroy D, Maranian MJ, Ahmed S, Govindasami K, et al. NIH Public Access. 2013;45(4).
118. Fesinmeyer MD, Gulati R, Zeliadt S, Weiss N, Kristal AR, Etzioni R. Effect of Population Trends in Body Mass Index on Prostate Cancer Incidence and Mortality in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers. 2010;18(3):808–15.
119. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. 2018;1–18.

120. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca-Cancer J Clin.* 2018;68:394.
121. Taksler GB, Keating NL, Cutler DM. Explaining racial differences in prostate cancer mortality. Vol. 118, *Cancer.* 2012. p. 4280–9.
122. Kdadra M, Höckner S, Leung H, Kremer W, Schiffer E. Metabolomics biomarkers of prostate cancer: A systematic review. *Diagnostics.* 2019;9(1):1–44.
123. Cui L, Lu H, Lee YH. Challenges and emergent solutions for LC-MS/MS based untargeted metabolomics in diseases. Vol. 37, *Mass Spectrometry Reviews.* John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 772–92.
124. Gómez-Cebrián N, Rojas-Benedicto A, Albors-Vaquer A, López-Guerrero JA, Pineda-Lucena A, Puchades-Carrasco L. Metabolomics contributions to the discovery of prostate cancer biomarkers. *Metabolites.* 2019;9(3).
125. Costello LC, Franklin RB, Narayan P. Citrate in the diagnosis of prostate cancer. *Prostate.* 1999 Feb 15;38(3):237–45.
126. Mycielska ME, Patel A, Rizaner N, Mazurek MP, Keun H, Patel A, et al. Citrate transport and metabolism in mammalian cells: Prostate epithelial cells and prostate cancer. Vol. 31, *BioEssays.* 2009. p. 10–20.
127. Eniafe J, Jiang S. The functional roles of TCA cycle metabolites in cancer. Vol. 40, *Oncogene.* Springer Nature; 2021. p. 3351–63.
128. Wanjari UR, Mukherjee AG, Gopalakrishnan AV, Murali R, Dey A, Vellingiri B, et al. Role of Metabolism and Metabolic Pathways in Prostate Cancer. Vol. 13, *Metabolites.* MDPI; 2023.
129. Röhnisch HE, Kyrø C, Olsen A, Thysell E, Hallmans G, Moazzami AA. Identification of metabolites associated with prostate cancer risk: A nested case-control study with long follow-up in the Northern Sweden Health and Disease Study. *BMC Med.* 2020 Jul 23;18(1).
130. Eggener SE, Rumble RB, Armstrong AJ, Morgan TM, Crispino T. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer : ASCO Guideline. 2019;
131. Butler W, Huang J. Glycosylation Changes in Prostate Cancer Progression. Vol. 11, *Frontiers in Oncology.* Frontiers Media S.A.; 2021.

132. Bader DA, McGuire SE. Tumour metabolism and its unique properties in prostate adenocarcinoma. Vol. 17, *Nature Reviews Urology*. Nature Research; 2020. p. 214–31.
133. Xu B, Chen Y, Chen X, Gan L, Zhang Y, Feng J, et al. Metabolomics Profiling Discriminates Prostate Cancer From Benign Prostatic Hyperplasia Within the Prostate-Specific Antigen Gray Zone. *Front Oncol*. 2021;11(October):1–13.
134. Patel N, Vogel R, Chandra-Kuntal K, Glasgow W, Kelavkar U. A novel three serum phospholipid panel differentiates normal individuals from those with prostate cancer. *PLoS One*. 2014;9(3).
135. Giskeødegård GF, Hansen AF, Bertilsson H, Gonzalez SV, Kristiansen KA, Bruheim P, et al. Metabolic markers in blood can separate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. *Br J Cancer*. 2015;113(12):1712–9.
136. Stoykova GE, Schlaepfer IR. Lipid metabolism and endocrine resistance in prostate cancer, and new opportunities for therapy. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
137. Suburu J, Chen YQ. Lipids and prostate cancer. Vol. 98, *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. 2012. p. 1–10.
138. Tsai MJ, Chang WA, Chuang CH, Wu KL, Cheng CH, Sheu CC, et al. Cysteinyl leukotriene pathway and cancer. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
139. Zhu S, Hu X, Fan Y. Association of triglyceride levels and prostate cancer: a Mendelian randomization study. *BMC Urol*. 2022 Dec 1;22(1).
140. Sena LA, Denmeade SR. Fatty acid synthesis in prostate cancer: Vulnerability or epiphenomenon? Vol. 81, *Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc.; 2021. p. 4385–93.
141. Munir R, Lisec J, Swinnen J V., Zaidi N. Lipid metabolism in cancer cells under metabolic stress. Vol. 120, *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group; 2019. p. 1090–8.