



Early onset prostate cáncer. A new entity?

Cáncer de próstata de inicio temprano. ¿Una nueva entidad?

Rafael Parra-Medina,^{1,2,3*} Sandra Ramírez-Clavijo.²

Abstract

Prostate cancer (PC) is the second most common type of cancer and the fifth leading cause of death in men worldwide. It has been proposed that PC in young people is a different entity from late-onset PC. The cut-off point to define early-onset PC has not been established, but the term is used when at the time of diagnosis the patient is under 50 years old. In recent years, it has been observed that the clinical compartment may be similar to patients with late-onset PC, however, in high-risk patients it may be more aggressive. Additionally, it has been observed that the molecular mechanisms of oncogenesis are different between young and old. The aim of the present review is to gather the evidence for early-onset PC.

Keywords:

Prostate cancer, Early onset, Young

Autor de correspondencia:

*Rafael Parra-Medina,
Dirección: Departamento de Patología.
Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: rafa.parram@gmail.com

Citación: Parra-Medina R., Ramírez-Clavijo S. *Cáncer de próstata de inicio temprano. ¿Una nueva entidad?* *Rev Mex Urol.* 2021;81(3):pp. 1-13

¹ Departamento de Patología. Instituto de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

² Departamento de Biología. Facultad de Ciencias Naturales, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

³ Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia..

Recibido: 18 de diciembre de 2020

Aceptado: 19 de mayo de 2021



Resumen

El cáncer de próstata (CP) es el segundo tipo de cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte en hombres a nivel mundial. Se ha propuesto que el CP en jóvenes es una entidad diferente al de inicio tardío. No se ha establecido el punto de corte para definir CP de inicio temprano, pero con frecuencia se refiere al diagnóstico en pacientes menores de 50 años. Se ha observado que las características clínicas del CP de inicio temprano y de inicio tardío son similares, pero en pacientes jóvenes con alto riesgo, la enfermedad puede ser más agresiva. También se ha descrito que los mecanismos moleculares de oncogénesis son diferentes entre jóvenes y viejos. El objetivo de la presente revisión es reunir evidencia de las características del CP de inicio temprano.

Palabras clave:

Cáncer de próstata,
Inicio temprano,
Jóvenes

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el segundo tipo de cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte en hombres a nivel mundial. El informe de GLOBCAN de 2018 mostró que la incidencia anual es de 1.3 millones y la mortalidad es de 359 000 casos anuales.⁽¹⁾ La etiología del CP al igual que otros tipos de cáncer es multicausal y se ha asociado con factores como edad avanzada, poseer un componente genético de susceptibilidad, exposición a agentes contaminantes y pertenecer a un grupo étnico. Esos factores son relevantes para calcular el riesgo.⁽²⁾

La presencia de CP se sospecha en pacientes con niveles elevados de antígeno prostático (PSA) en sangre y en pacientes con irregularidades en la prueba de tacto rectal. En esos casos se solicita tomar una biopsia para confirmar el diagnóstico por histopatología. El subtipo tumoral más frecuente es el adenocarcinoma convencional (aproximadamente el 99% de los casos), seguido del carcinoma ductal (0.14%), adenocarcinoma mucinoso (0.10%), carcinoma

de célula pequeña (0.056%), y otros subtipos histopatológicos menos frecuentes.⁽³⁾

El CP se considera una enfermedad asociada a personas mayores con un pico de incidencia del 80% a los 65 años.⁽⁴⁾ Sin embargo, desde 1990 se ha reportado un 2% de aumento anual de número de hombres con diagnóstico de CP entre los 15 y 40 años y en autopsias de cohortes occidentales se ha reportado que la prevalencia de CP en individuos con edades entre los 40 y 50 años es del 20 al 30%.⁽⁵⁻⁷⁾

El diagnóstico de CP en pacientes más jóvenes se ha relacionado de manera directa con el uso de la prueba para determinar los niveles de PSA como método de tamizaje y detección temprana de la enfermedad. Entre los años 2010 y 2020 la incidencia de CP en hombres menores de 50 años se incrementó cinco veces,⁽⁸⁾ lo que llevó a considerar esta enfermedad un problema emergente de salud pública,^(5,9,10) por tal motivo además de la detección temprana de la enfermedad también es relevante comprender los

mecanismos moleculares y fisiopatológicos de los pacientes con CP de inicio temprano y tardío. El objetivo del presente artículo fue reunir evidencia del CP de inicio temprano (CPITe).

Cáncer de próstata de inicio temprano

El cáncer de próstata de inicio temprano (CPI-Te) se define en función de la edad de los pacientes en el momento de confirmar el diagnóstico de CP. El punto de cohorte de la edad no está establecido, pero se considera de inicio temprano si el paciente es menor de 50 años, sin embargo otros estudios lo han establecido en menores de 60, 55 y 45 años de edad.⁽¹¹⁾ En Estados Unidos en el año 2012 cerca del 10% de los hombres con CP (241 740 personas) fueron diagnosticados antes de los 55 años.⁽¹²⁾ En un estudio realizado con los datos obtenidos de SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*) que incluyó el análisis de 30 338 pacientes con CP durante 1998 y 2003, determinó que el 9% eran pacientes ≤ 55 años. La mayoría eran hombres de origen afroamericano, con menor probabilidad de tener tumores de alto grado y de tener la enfermedad confinada al órgano al momento del diagnóstico.⁽¹³⁾ Estudios previos a la era del PSA sugirieron que los pacientes más jóvenes entre 15 y 40 años tenían seis veces más probabilidad de tener una enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico que los hombres mayores.⁽⁵⁾

La sobrevida específica de los pacientes con CPITe puede variar según el *Gleason Score* (GS), se ha observado que los pacientes jóvenes con tumores GS 5-7 presentan características clínicas similares a los pacientes con CP mayores de 55 años. Sin embargo, los pacientes con CPITe que presentan la enfermedad local-

mente más avanzada o con GS 8-10 tienen la probabilidad de morir 3 veces más pronto que los pacientes mayores de 55 años.⁽¹³⁾ Otros estudios han mostrado que los tumores de los pacientes con CPIT tienen un comportamiento biológico más agresivo y una puntuación GS más alta.^(10,14-16) Mientras que otros estudios no reconocen diferencias significativas en la supervivencia entre los grupos de edad después de los tratamientos prostatectomía, braquiterapia y radioterapia.^(10,17,18)

En un reciente meta-análisis que incluyeron 39 1068 pacientes con CP de Alemania, Australia, Brasil, Canadá, Corea, Italia, y Estados Unidos a los cuales se les hizo prostatectomía radical en la era posterior al uso de PSA, observó que la incidencia en menores de 50 años fue de 2.6% y 16.6% con una mediana de 8.3%. Los pacientes jóvenes mostraron una mejor favorabilidad en las variables clínico-patológicas con mejor pronóstico de recurrencia bioquímica. En el metaanálisis también encontraron que el pronóstico de la recurrencia bioquímica es mejor en los jóvenes (HR:1.38 (1.09-1.74)),⁽¹¹⁾ en este análisis se incluyeron tres estudios.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Sin embargo, en los jóvenes con CP de alto riesgo se observó asociación con peores desenlaces oncológicos.⁽¹¹⁾ En una cohorte retrospectiva de 28 039 pacientes de Taiwán con CP, se observó que los pacientes con CP ≤ 54 años tuvieron mayor riesgo de mortalidad (HR:1.22 (1.10-1.49)) principalmente los catalogados como CP de alto riesgo o con presencia de metástasis.⁽²²⁾

Factores de riesgo asociados al cáncer de próstata de inicio temprano

Se han identificado diferentes factores de riesgo relacionadas con el desarrollo de CPITe: el

grupo étnico al que se pertenece, la historia familiar, factores genéticos y ambientales y obesidad.⁽²³⁾ Se ha descrito que la incidencia de CP es mayor en afroamericanos comparado con los caucásicos, y en los primeros al momento del diagnóstico se encuentran en estadios más avanzados de la enfermedad (GS alto) por tal motivo tienen una mayor mortalidad.⁽²⁴⁻²⁶⁾ Con relación a la historia familiar la presencia de la enfermedad en familiares de primer grado aumenta 2-3 veces el riesgo a desarrollar CP, y el riesgo incrementa para hombres jóvenes con familiares de primer grado afectados (padre afectado HR: 6.14, hermano afectado HR 6.62, más de tres hermanos afectados HR 23).^(27,28) También se ha determinado que si el padre tiene la enfermedad antes de los 60 años, el riesgo relativo (RR) para desarrollar la enfermedad aumenta 1.5 a 2.5 veces para sus hijos.^(29,30)

Entre los factores genéticos, se han descrito polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), estos han sido identificados a partir de la comparación de ADN de pacientes con CPITe y de pacientes con CP de inicio tardío (rs9364554, rs10486567, rs6465657, rs6983267, rs1447295, rs1571801, rs10993994, rs4962416, rs7931342, rs4430796, rs1859962, rs2735839, rs5945619). Estos polimorfismos se han asociado con un mayor riesgo para el desarrollo de CP clínicamente más agresivo.⁽³¹⁾

Por otro lado, las mutaciones en línea germinal, más comunes, asociadas con el desarrollo y mayor agresividad tumoral de CPITe son BRCA1 (RR: 1.8-4.5), BRCA2 (RR: 23) y HOXB13 (OR 6.6).⁽³²⁾ BRCA1 y BRCA2 son genes que se expresan en todas las células del cuerpo y su principal función es participar en mecanismos de reparación esenciales para el mantenimiento de la integridad del genoma. Estos genes forman parte de conjunto de compo-

nes que reparan roturas de doble cadena en el ADN por recombinación homóloga (HRR), que utiliza como molde la cromátide hermana no dañada para llevar a cabo la reparación del ADN.⁽³²⁾ BRCA1 y BRCA2 también intervienen en la activación de puntos críticos de control del ciclo celular como en G1/S y S/G2. Esto lo hacen mediante la formación de distintos complejos como BRCA1/BRD1 en G1/S, en este punto se requiere la fosforilación de BRCA1 por ATM o ATR, para facilitar la fosforilación de p53,⁽³³⁾ la cual evita la degradación de p53 y facilita la detención del ciclo celular en G1/S mediante su acción indirecta sobre p21 (a member of the Ink4a/Cip1 family of cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors).⁽³³⁾ Por lo tanto, alteraciones en BRCA impiden que las células reparen el DNA, se evada el punto de control G1/S en el ciclo celular y se promueva la tumorigénesis en tejidos distintos, como la glándula mamaria, el ovario, próstata, páncreas, entre otros.⁽³³⁻³⁵⁾ BRCA1 y BRCA2 son particularmente sensibles a los inhibidores de poli-ADP ribosa polimerasa (PARPi), como talazoparib y olaparib. Además, la deficiencia de HRR asociada a mal funcionamiento de BRCA (HRD) hace que los tumores sean particularmente sensibles a la quimioterapia basada en platino.⁽³⁶⁾

En cuanto al gen HOXB13, este codifica para un factor de transcripción de la familia de los genes homeobox, los cuales están relativamente bien conservados en vertebrados y son esenciales para el desarrollo embrionario. En edad adulta también se ha visto que puede expresarse y tienen roles en la proliferación (ciclo celular), apoptosis, diferenciación y en mecanismos de migración celular.⁽³⁷⁾ La presencia de mutaciones en los genes BRCA1/2 en CPITe han sido asociadas con mayor agresividad del tumor mientras que mutación en

el gen HOXB13 lo han sido con un pronóstico favorable.⁽²³⁾ En general mutaciones en BRCA2 se han reportado en el 2% de los pacientes con CPITe.⁽³⁸⁾

La infección por el virus del papiloma humano, la cual ha aumentado en los últimos años en los jóvenes,⁽⁵⁾ se ha descrito como un factor biológico inductor de cáncer. También presentar obesidad es un factor de mayor riesgo de recurrencia bioquímica después de la prostatectomía, de una mayor agresividad y aumento de la mortalidad específica por cáncer de próstata, todo esto posiblemente debido a la baja cantidad de andrógenos secundario a la obesidad expresión de adipoquinas y a la hiperinsulinemia asociada con aumento de los niveles séricos de IL-17 y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1), los cuales aumentan la expresión de genes proinflamatorios.^(5,39,40)

Oncogénesis del cáncer de próstata de inicio temprano

Aunque no se conoce el mecanismo mediante el cual se originan las lesiones de CPITe, se ha propuesto que la etiopatogenia es diferente a los CP de viejos e incluso se ha propuesto que los pacientes con CPITe pueden tener un componente hereditario de susceptibilidad.⁽⁴¹⁾ La carcinogénesis es causada por la compleja interacción de múltiples factores ambientales y hereditarios que mantienen estados de inflamación crónica, activación permanente del receptor de andrógenos (AR) y la inestabilidad genómica, eventos que se encuentran bajo el estricto control de vías de señalización celular.

En la oncogénesis de CP, participan tres vías de transducción de señal: vía del fosfatidylinositol 3-kinase PI3K/AKT, RAS/

MAPK, y STAT3,⁽⁴²⁾ en las cuales se ha descrito la participación de diferentes oncogenes con función en el crecimiento y en la supervivencia de células tumorales. La activación de estos oncogenes cambia en relación con el estadio de la lesión, bien sea en la fase de iniciación, o en los casos de una neoplasia intraprostática (PIN), en el adenocarcinoma invasivo, en los casos de metástasis o en los tumores resistentes a la castración.⁽⁴²⁾

La vía del PI3K/AKT también se relaciona con la resistencia a la castración. Esta vía se activa por acción de la unión de ligandos sobre receptores de membrana con actividad tirosina cinasa (RTKs), y sin actividad tirosina cinasa (no RTKs), que activan la cinasa PI3K, que a su vez actúa sobre el fosfatidylinositol 4,5-bisfosfato (PIP2), presente en la membrana y genera el segundo mensajero fosfatidylinositol (3-5)-trisfosfato (PIP3). PIP3 actúa como un ligando de alta afinidad para reclutar hacia la membrana proteínas que contienen el dominio de homología de pleckstrina (PH), incluidas las quinasas AKT/PKB. AKT sufre un cambio conformacional inducido por PIP3, que la hace blanco de fosforilación en la treonina 308, por la quinasa 1 dependiente de fosfoinosítido constitutivamente activa (PDK1) y en la serina 473 por la diana de mamífero del complejo de rapamicina 2 (mTORC2) o PDK2.^(43,44) AKT fosforila diferentes proteínas inhibiéndolas (Caspasa 9, FKHR, BAD, GSK3b) o activándolas (Mdm2, IKKα). Esta vía es bloqueada por la fosfatasa lipídica y homólogo de la tensina (PTEN).⁽⁴⁵⁾ La pérdida de PTEN ocurre en aproximadamente el 40% de cánceres de próstata avanzados y no solo promueve directamente crecimiento del cáncer, sino que también promueve la inflamación e inmunosupresión.⁽⁴⁵⁾ En modelos murinos deficientes en PTEN en el epitelio prostático,

presentaron activación amplificada de AKT en lesiones tipo PIN y resistencia a la castración.⁽⁴⁶⁾ En hombres obesos se ha demostrado que AKT reduce la degradación proteasómica de IL-17 por lo que esta se acumula y se observa un aumento de la expresión de genes proinflamatorios, sobre los cuales ejerce un control transcripcional, incluso el de su propio receptor (IL-17RA).⁽⁴⁷⁾

La vía de las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK), está compuesta por quinasas tipo serina-treonina, que se activan en cascada y fosforilan diversos sustratos. Está compuesta por tres rutas que controlan varios procesos celulares diferentes, como la expresión génica, el metabolismo, la motilidad, la proliferación y la apoptosis. En cada ruta el evento inicial ocurre en la membrana y se relaciona con proteínas monoméricas que hidrolizan GTP, la ruta que interpreta señales extracelulares y es regulada por cinasas (ERK 1/2) está asociada a Ras, la liderada por la cinasa c-Jun N-terminal (JNK) cuenta con la participación de Rac y Rho y la de la proteína p38 con Rac.⁽⁴⁸⁾ Alteraciones en los componentes de la vía, pueden causar el bloqueo, pérdida de la función o activación permanente de la vía, que pueden favorecer la oncogénesis. La activación de ERK1/2 promueve la metaplasia y el desarrollo de tumores, mediante la fosforilación de FOXO3a sobre las serinas 294, 344 y 425 y facilita la interacción FOXO3a-MDM2. Esta interacción mejora la degradación de FOXO3a a través de una ruta de ubiquitina-proteasoma dependiente de MDM2, lo que conduce al desarrollo de tumores. Entre las proteínas fosforiladas en esta ruta están la cinasa de cadena ligera de miosina, calpaína, quinasa de adhesión focal y paxilina promueve la migración de células cancerosas.⁽⁴⁸⁾

Altos niveles de actividad de la ruta JNK en CP, se han relacionado con tumorigénesis, evasión de la respuesta inmune mediada por interferón- γ (IFN- γ) y el factor de crecimiento tumoral beta (TGF β) en CP y movilidad celular que favorece la metástasis.⁽⁴⁶⁾ JNK en conexión con otras vías como la del receptor de andrógenos (AR), el factor nuclear kappa potenciador de las cadenas ligeras de células B activadas (NF- κ B) y la proteína p38 desempeñan funciones vitales en la regulación de la apoptosis y supervivencia de las células cancerosas.⁽⁴⁹⁾ La ruta JNK y PTEN, cooperan para regular la progresión e invasión de del adenocarcinoma de próstata.⁽⁴⁶⁾

Por otro lado, p38 se activa en las células en respuesta a múltiples señales como las causantes de estrés, exposición a radiación UV, aumento de la temperatura, choque osmótico, proinflamatorias (TNF α , IL-6 o IL-1) o citocinas antiinflamatorias (EGF, TGF- β). p38 fosforila y regula muchos factores de transcripción (incluidos ATF-2, NF- κ B, Elk-1, Max, MEF-2, Mac, p53 o Stat1) y otros mediadores apoptóticos y del ciclo celular (por ejemplo, Cdc25A, Bcl-2).⁽⁴⁶⁾ En el epitelio prostático canceroso humano se ha encontrado a p38 sobreexpresada y se ha relacionado con aumento de la actividad del AR, y mayores supervivencia, clonogenicidad, movilidad e invasividad en células de cáncer de próstata.⁽⁵⁰⁾

Las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT) se han asociado con la tumorigénesis de la próstata, en particular la proteína STAT3. La activación de esta proteína se da por fosforilación en la tirosina 705 y niveles aumentados de activación están relacionados con una puntuación de Gleason más alta, una menor supervivencia en los pacientes, tasas de supervivencia sin re-

cidiva más bajas. Se observaron niveles séricos elevados de IL-6, un activador conocido de la señalización de STAT3, en pacientes con CP metastásico en comparación con pacientes con formas benignas o no malignas. La activación de STAT3 juega un papel vital en la capacidad de autorrenovación y propagación de tumores de originados por células madre tumorales de próstata (PCSC). La proteína supresora de tumor p19ARF, que actúa como inhibidora del ciclo celular, es un blanco de STAT3, la interrupción de esta relación está asociada con mayor progresión hacia la metástasis en CP.⁽⁵¹⁾

The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) es una red de instituciones que dirige su esfuerzo a explorar sistemáticamente todo el espectro de cambios genómicos que ocurren en el cáncer humano. En el año 2018 completó el análisis de 33 tipos de cáncer diferentes entre ellos el cáncer de próstata. Varios estudios en CP describen diferencias en reordenamientos estructurales a nivel genético, entre el CPITe y el CPITa. En el estudio de TCGA de CP se analizaron 67 pacientes diagnosticados con CPITe (≤ 55 años), se encontró que el 68% eran del subtipo molecular ERG, seguido del subtipo sin otras alteraciones moleculares (28%), ETV1 (9%), SPOP1 (8%), IDH1 (3%), ETV4 (1%), FOXA1 (1%), y FL1 (1%).⁽⁵²⁾ En otro estudio a 11 pacientes con CPITe se les practicó pruebas de RNAseq, metiloma del DNA, secuenciación de genoma completo, secuenciación transcrip-tómica, y expresión de miR'S.⁽⁵³⁾ Los principales hallazgos fueron alteraciones en la vía relacionada con la acción de los andrógenos y presencia de un gen de fusión ERG/TMPRSS2. Weischenfeldt *et al.*, encontraron aumento en la frecuencia del número de reordenamientos estructurales del gen de fusión TMPRSS2:ERG en CPITe.⁽⁵³⁾ En pacientes con CPITe de origen

europeo y norteamericano se encontró mayor nivel de expresión del AR y de ERG en el 64% de los pacientes.⁽⁵³⁻⁵⁵⁾ El gen de fusión TMPRSS2:ERG se ha asociado principalmente con GS ≤ 7 . Pérdida de la función de PTEN también se ha identificado en pacientes con CPITe principalmente con positividad para ERG.⁽⁵⁶⁾ La presencia de alteración de ERG se ha asociado con bajos niveles de PSA,⁽⁵⁴⁾ escala de GS bajo (≤ 7),^(55,56) y mayor recaída bioquímica (aumento de los niveles de PSA).⁽⁵⁵⁾

El mismo grupo de investigadores también identificó cuatro subtipos moleculares en los tumores de pacientes con CPITe que incluían uno particularmente agresivo con duplicaciones 8q22 recurrentes) y las relacionaron una mayor expresión de ESRP1.⁽⁵⁷⁾

En el estudio de Ding *et al.*, en 49 pacientes con CP,⁽⁵⁸⁾ en donde incluyeron 25 pacientes con CP ≤ 45 años, identificaron genes diferencialmente expresados en los jóvenes comparado con los viejos entre los cuales se encontró genes que participan en vías de inflamación y respuesta inmune, sobreexpresados significativamente como CTLA4 e IDO1/TDO2, los cuales también se asociaron con recurrencia bioquímica.

Otro estudio en donde incluyeron 1281 pacientes con CPITe (≤ 60 años) identificaron 23 genes únicos de reparación del ADN asociados con una mayor predisposición o riesgo de enfermedad agresiva. La expresión de cuatro genes (BRCA2, MSH2, ERCC2 y CHEK2_non-1100del) se asociaron con una enfermedad más agresiva.⁽⁵⁹⁾

Todo lo anterior hace pensar que en el desarrollo de CP participan mecanismos moleculares diferentes, lo que podría establecer diferencias entre la tumorigénesis del CPITe con respecto al CP de inicio tardío.

Los miRNAs en el cáncer de próstata de inicio temprano

Los miRNAs son moléculas pequeñas (~20-22 nucleótidos) de ARN no codificante con función reguladora de la expresión génica en procesos biológicos tumorales y no tumorales.⁽⁶⁰⁾ El interés en los miRNAs y su relación con CP ha aumentado en los últimos años debido a que han sido considerados como buenos candidatos a actuar como buenos candidatos a actuar como biomarcadores de diagnóstico, pronóstico y posibles blancos de tratamiento.⁽⁶¹⁻⁶³⁾

Estudios de expresión diferencial de miRNAs (microRNAs) entre el CPITe y de inicio tardío han identificado varios posibles biomarcadores de la enfermedad. Weischenfeldt *et al.*, centraron su análisis en los miRNAs implicados en la vía PTEN.⁽⁵³⁾ Detectaron algunos regulados positivamente y otros regulados negativamente, y algunos de estos con regiones promotoras hipermetiladas, particularmente genes supresores de tumores, exhiben expresión reducida (hsa-miR-106b-5p, hsa-miR-93-5p, hsa-miR-25-3p, hsa-miR-141-3p).

Ding *et al.*, encontraron varios miRNAs expresados diferencialmente sin embargo, centraron su análisis en los RNA mensajeros de genes que tienen un rol proinflamatorio.⁽⁵⁸⁾ Adicionalmente, Valera *et al.*, encontraron miRNAs diferencialmente expresados en tejido tumoral de pacientes con CPITe en comparación con los pacientes con inicio tardío, así como en tejido tumoral en comparación con tejido normal.⁽⁶⁴⁾ Adicionalmente identificaron expresión de miRNAs que fue asociada con una puntuación de Gleason alta, extensión extraprostática de la lesión e invasión linfática.

Recientemente en un análisis bioinformático en nuestro grupo observamos que los tumo-

res de pacientes con CPITe expresan diferentes miRNAs en comparación o con los de CP de inicio tardío, de los cuales unos fueron exclusivos y otros centrales (hub).⁽⁶⁵⁾ Los miRNAs exclusivos en pacientes jóvenes (hsa-miR-3065, 146b, 676, 32, 96, 10a) fueron asociados con menor sobrevida o recaída tumoral. Los miRNAs centrales (hsa-miR-142-5p, 150-5p, 146b-3p) se coexpresan con genes asociados a severidad de la enfermedad (MMP9, CCR7, CCL21, IL7R, entre otros), que además han sido previamente identificados en tumores de pacientes afroamericanos.

Hallazgos histopatológicos en tumores de próstata de inicio temprano

En las pocas series que han sido publicadas de pacientes con CPITe se ha reportado que la mayoría presentan un adenocarcinoma de tipo convencional con un GS ≤ 7 (77% al 98%) además de alteraciones en la expresión de ERG y PTEN como se comentó previamente.^(52,55,66) En pacientes con mutación en el gen BCRA2 se encontró que presentan generalmente adenocarcinoma acinar prostático asociado a carcinoma intraductal prostático en el 42%,⁽⁶⁷⁾ mientras que en los casos con mutación de HOXB13 se asoció principalmente con adenocarcinoma acinar prostático de bajo grado y la presencia de la variante histopatológica pseudohiperplásica (45%).⁽⁶⁶⁾

Tratamiento

Por ahora, no hay consenso para diferenciar el tratamiento de los pacientes jóvenes y viejos. En los jóvenes con la enfermedad confinada al

órgano, la prostatectomía radical se ofrece cada vez más que las alternativas basadas en la radioterapia.⁽⁵⁾ Las técnicas de conservación de nervios para preservar la continencia y la función sexual son posibles. La cirugía robótica puede necesitar más consideración en los jóvenes, aunque toleran los procedimientos quirúrgicos abiertos mejor que los hombres mayores.⁽⁵⁾

Teniendo en cuenta que los últimos estudios muestran que los pacientes con CPITe con alto riesgo o con metástasis tienen peor pronóstico que los viejos, estos pacientes deberían tener una aproximación terapéutica más agresiva.^(11,22)

Conclusión

La presente revisión de la literatura ofrece elementos que señalan el aumento en la prevalencia de CPITe en los últimos años, probablemente por la búsqueda activa de la enfermedad. Lo que ha despertado el interés por dilucidar las características moleculares de la enfermedad en pacientes con CPe, a pesar de que el comportamiento clínico es similar al de pacientes con cáncer de próstata de inicio tardío, sin embargo, cuando el CP es de alto riesgo el comportamiento clínico es más agresivo. La evidencia muestra que desde el punto de vista molecular, la enfermedad puede ser diferente al cáncer de inicio tardío lo cual abre muchos interrogantes para continuar con el estudio de los mecanismos moleculares que intervienen en la tumorigénesis, respuesta al tratamiento y pronóstico de esta enfermedad.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. 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. doi: 10.3322/caac.21492
2. 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. doi: 10.1038/s41391-017-0023-8
3. Kendal WS, Mai KT. Histological subtypes of prostatic cancer: a comparative survival study. *Can J Urol.* 2010;17(5):5355–9.
4. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer.* 2016;138(6):1388–400. doi: 10.1002/ijc.29894
5. Bleyer A, Spreafico F, Barr R. Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge. *Cancer.* 2020;126(1):46–57. doi: 10.1002/cncr.32498
6. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1156–61. doi: 10.1056/NEJM199104253241702

7. **Sánchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A.** Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate.* 2003;54(3):238–47. doi: 10.1002/pros.10177
8. **Li J, German R, King J, Joseph D, Thompson T, Wu X-C, et al.** Recent trends in prostate cancer testing and incidence among men under age of 50. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(2):122–7. doi: 10.1016/j.canep.2011.10.014
9. **Howlader N.** Cancer Statistics Review, 1975-2014 - SEER Statistics. SEER. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/
10. **Salinas CA, Tsodikov A, Ishak-Howard M, Cooney KA.** Prostate cancer in young men: an important clinical entity. *Nat Rev Urol.* 2014;11(6):317–23. doi: 10.1038/nrurol.2014.91
11. **Zheng Y, Lin SX, Wu S, Dahl DM, Blute ML, Zhong W-D, et al.** Clinicopathological characteristics of localized prostate cancer in younger men aged ≤ 50 years treated with radical prostatectomy in the PSA era: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine.* 2020;9(18):6473–84. doi: 10.1002/cam4.3320
12. **Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A.** Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9–29. doi: 10.3322/caac.21208
13. **Lin DW, Porter M, Montgomery B.** Treatment and survival outcomes in young men diagnosed with prostate cancer: a Population-based Cohort Study. *Cancer.* 2009;115(13):2863–71. doi: 10.1002/cncr.24324
14. **Tjaden HB, Culp DA, Flocks RH.** Clinical adenocarcinoma of the prostate in patients under 50 years of age. *J Urol.* 1965;93:618–21. doi: 10.1016/s0022-5347(17)63840-0
15. **Wilson JM, Kemp IW, Stein GJ.** Cancer of the prostate. Do younger men have a poorer survival rate? *Br J Urol.* 1984;56(4):391–6. doi: 10.1111/j.1464-410x.1984.tb05828.x
16. **Huang K-C, Dolph M, Donnelly B, Bismar TA.** ERG expression is associated with increased risk of biochemical relapse following radical prostatectomy in early onset prostate cancer. *Clin Transl Oncol.* 2014;16(11):973–9. doi: 10.1007/s12094-014-1182-x
17. **Huang T-H, Kuo J-Y, Huang Y-H, Chung H-J, Huang WJS, Wu HHH, et al.** Prostate cancer in young adults—Seventeen-year clinical experience of a single center. *Journal of the Chinese Medical Association.* 2017;80(1):39–43. doi: 10.1016/j.jcma.2016.10.004
18. **Grönberg H, Damber JE, Jonsson H, Lenner P.** Patient age as a prognostic factor in prostate cancer. *J Urol.* 1994;152(3):892–5. doi: 10.1016/s0022-5347(17)32601-0
19. **Becker A, Tennstedt P, Hansen J, Trinh Q-D, Kluth L, Atassi N, et al.** Functional and oncological outcomes of patients aged <50 years treated with radical prostatectomy for localised prostate cancer in a European population. *BJU Int.* 2014;114(1):38–45. doi: 10.1111/bju.12407
20. **Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, et al.** Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology.* 2011;78(1):110–5. doi: 10.1016/j.urology.2010.12.046
21. **Freedland SJ, Presti JC, Kane CJ, Aronson WJ, Terris MK, Dorey F, et al.** Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy? *Urology.* 2004;63(3):518–22. doi: 10.1016/j.urology.2003.10.045
22. **Shih H-J, Fang S-C, An L, Shao Y-HJ.** Early-onset prostate cancer is associated with increased risks of disease progression and cancer-specific mortality. *Prostate.* 2021;81(2):118–26. doi: 10.1002/pros.24087

23. **Hussein S, Satturwar S, Van der Kwast T.** Young-age prostate cancer. *J Clin Pathol.* 2015;68(7):511–5. doi: 10.1136/jclinpath-2015-202993
24. **Powell IJ, Vigneau FD, Bock CH, Ruterbusch J, Heilbrun LK.** Reducing prostate cancer racial disparity: evidence for aggressive early prostate cancer PSA testing of African American men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(8):1505–11. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1328
25. **Powell IJ, Bock CH, Ruterbusch JJ, Sakr W.** Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white American men, and influences racial progression and mortality disparity. *J Urol.* 2010;183(5):1792–6. doi: 10.1016/j.juro.2010.01.015
26. **Powell IJ, Banerjee M, Sakr W, Grignon D, Wood DP, Novallo M, et al.** Should African-American men be tested for prostate carcinoma at an earlier age than white men? *Cancer.* 1999;85(2):472–7.
27. **Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K.** Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol.* 2010;58(2):275–80. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.002
28. **Zeegeers MPA, Jellema A, Ostrer H.** Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 2003;97(8):1894–903. doi: 10.1002/cncr.11262
29. **Bratt O, Damber J-E, Emanuelsson M, Grönberg H.** Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *J Urol.* 2002;167(6):2423–6.
30. **Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS.** An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(10):e27130. doi: 10.1371/journal.pone.0027130
31. **Lange EM, Salinas CA, Zuhlke KA, Ray AM, Wang Y, Lu Y, et al.** Early onset prostate cancer has a significant genetic component. *Prostate.* 2012;72(2):147–56. doi: 10.1002/pros.21414
32. **Carlson AS, Acevedo RI, Lim DM, Gulati R, Gawne A, Sokolova AO, et al.** Impact of mutations in homologous recombination repair genes on treatment outcomes for metastatic castration resistant prostate cancer. *PLOS ONE.* 2020;15(9):e0239686. doi: 10.1371/journal.pone.0239686
33. **Roy R, Chun J, Powell SN.** BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2011;12(1):68–78. doi: 10.1038/nrc3181
34. **Benson EK, Mungamuri SK, Attie O, Kracikova M, Sachidanandam R, Manfredi JJ, et al.** p53-dependent gene repression through p21 is mediated by recruitment of E2F4 repression complexes. *Oncogene.* 2014;33(30):3959–69. doi: 10.1038/onc.2013.378
35. **Cavanagh H, Rogers KMA.** The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2015;13. doi: 10.1186/s13053-015-0038-x
36. **Singer CF.** Homologous recombination deficiency: New biomarkers in innovative treatments. *memo Mag Eur Med Oncol.* 2020;13(4):357–8. doi: 10.1007/s12254-020-00660-7
37. **Brechka H, Bhanvadia RR, VanOpstall C, Vander Griend DJ.** HOXB13 mutations and binding partners in prostate development and cancer: Function, clinical significance, and future directions. *Genes Dis.* 2017;4(2):75–87. doi: 10.1016/j.gendis.2017.01.003
38. **Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, et al.** Two percent of men with

- early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet.* 2003;72(1):1–12. doi: 10.1086/345310
39. **Ferro M, Terracciano D, Buonerba C, Lucarelli G, Bottero D, Perdonà S, et al.** The emerging role of obesity, diet and lipid metabolism in prostate cancer. *Future Oncol.* 2017;13(3):285–93. doi: 10.2217/fon-2016-0217
 40. **de Bono JS, Guo C, Gurel B, De Marzo AM, Sfanos KS, Mani RS, et al.** Prostate carcinogenesis: inflammatory storms. *Nat Rev Cancer.* 2020 Aug;20(8):455–69. doi: 10.1038/s41568-020-0267-9
 41. **Thorstenson A, Garmo H, Adolfsson J, Bratt O.** Cancer Specific Mortality in Men Diagnosed with Prostate Cancer before Age 50 Years: A Nationwide Population Based Study. *J Urol.* 2017;197(1):61–6. doi: 10.1016/j.juro.2016.06.080
 42. **Rybak AP, Bristow RG, Kapoor A.** Prostate cancer stem cells: deciphering the origins and pathways involved in prostate tumorigenesis and aggression. *Oncotarget.* 2015;6(4):1900–19. doi: 10.18632/oncotarget.2953
 43. **Engelman JA, Luo J, Cantley LC.** The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet.* 2006;7(8):606–19. doi: 10.1038/nrg1879
 44. **Yap TA, Garrett MD, Walton MI, Raynaud F, de Bono JS, Workman P.** Targeting the PI3K-AKT-mTOR pathway: progress, pitfalls, and promises. *Curr Opin Pharmacol.* 2008;8(4):393–412. doi: 10.1016/j.coph.2008.08.004
 45. **Dan R, Van Allen EM, Wu Y-M, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera J-M, et al.** Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 2015;161(5):1215–28. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.001
 46. **Hübner A, Mulholland DJ, Standen CL, Karasarides M, Cavanagh-Kyros J, Barrett T, et al.** JNK and PTEN cooperatively control the development of invasive adenocarcinoma of the prostate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(30):12046–51. doi: 10.1073/pnas.1209660109
 47. **Liu S, Zhang Q, Chen C, Ge D, Qu Y, Chen R, et al.** Hyperinsulinemia enhances interleukin-17-induced inflammation to promote prostate cancer development in obese mice through inhibiting glycogen synthase kinase 3-mediated phosphorylation and degradation of interleukin-17 receptor. *Oncotarget.* 2016;7(12):13651–66. doi: 10.18632/oncotarget.7296
 48. **Rodríguez-Berriguete G, Fraile B, Martínez-Onsurbe P, Olmedilla G, Paniagua R, Royuela M.** MAP Kinases and Prostate Cancer. *J Signal Transduct.* 2012;2012:169170. doi: 10.1155/2012/169170
 49. **Xu R, Hu J.** The role of JNK in prostate cancer progression and therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother.* 2020;121:109679. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109679
 50. **Ricote M, García-Tuñón I, Bethencourt F, Fraile B, Onsurbe P, Paniagua R, et al.** The p38 transduction pathway in prostatic neoplasia. *The Journal of Pathology.* 2006;208(3):401–7. doi: 10.1002/path.1910
 51. **Culig Z.** STAT3 in Prostate Cancer: Whom Should We Treat and When? *Eur Urol.* 2017 Mar;71(3):317–8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.034>
 52. **Cancer Genome Atlas Research Network.** The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell.* 2015;163(4):1011–25. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.025
 53. **Weischenfeldt J, Simon R, Feuerbach L, Schlangen K, Weichenhan D, Minner S, et al.** Integrative genomic analyses reveal an androgen-driven somatic alteration landscape in early-onset

- prostate cancer. *Cancer Cell*. 2013;23(2):159–70. doi: 10.1016/j.ccr.2013.01.002
54. Schaefer G, Mosquera J-M, Ramoner R, Park K, Romanel A, Steiner E, et al. Distinct ERG rearrangement prevalence in prostate cancer: higher frequency in young age and in low PSA prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16(2):132–8. doi: 10.1038/pcan.2013.4
 55. Huang K-C, Dolph M, Donnelly B, Bismar TA. ERG expression is associated with increased risk of biochemical relapse following radical prostatectomy in early onset prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2014 Nov;16(11):973–9. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12094-014-1182-x>
 56. Steurer S, Mayer PS, Adam M, Krohn A, Koop C, Ospina-Klinck D, et al. TMPRSS2-ERG fusions are strongly linked to young patient age in low-grade prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;66(6):978–81. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.027
 57. Gerhauser C, Favero F, Risch T, Simon R, Feuerbach L, Assenov Y, et al. Molecular Evolution of Early-Onset Prostate Cancer Identifies Molecular Risk Markers and Clinical Trajectories. *Cancer Cell*. 2018;34(6):996–1011. e8. doi: 10.1016/j.ccell.2018.10.016
 58. Ding Y, Wu H, Warden C, Steele L, Liu X, Iterson M van, et al. Gene Expression Differences in Prostate Cancers between Young and Old Men. *PLOS Genetics*. 2016;12(12):e1006477. doi: 10.1371/journal.pgen.1006477
 59. Leongamornlert DA, Saunders EJ, Wakerell S, Whitmore I, Dadaev T, Cieza-Borrella C, et al. Germline DNA Repair Gene Mutations in Young-onset Prostate Cancer Cases in the UK: Evidence for a More Extensive Genetic Panel. *Eur Urol*. 2019;76(3):329–37. doi: 10.1016/j.eururo.2019.01.050
 60. Lin S, Gregory RI. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(6):321–33. doi: 10.1038/nrc3932
 61. Vanacore D, Boccellino M, Rossetti S, Cavaliere C, D'Aniello C, Di Franco R, et al. MicroRNAs in prostate cancer: an overview. *Oncotarget*. 2017;8(30):50240–51. doi: 10.18632/oncotarget.16933
 62. Cannistraci A, Di Pace AL, De Maria R, Bonci D. MicroRNA as New Tools for Prostate Cancer Risk Assessment and Therapeutic Intervention: Results from Clinical Data Set and Patients' Samples. *BioMed Research International*. 2014;2014:e146170. doi: 10.1155/2014/146170
 63. Luu HN, Lin H-Y, Sørensen KD, Ogunwobi OO, Kumar N, Chornokur G, et al. miRNAs associated with prostate cancer risk and progression. *BMC Urol*. 2017;17(1):18. doi: 10.1186/s12894-017-0206-6
 64. Valera VA, Parra-Medina R, Walter BA, Pinto P, Merino MJ. microRNA Expression Profiling in Young Prostate Cancer Patients. *J Cancer*. 2020;11(14):4106–14. doi: 10.7150/jca.37842
 65. Parra-Medina R, López-Kleine L, Ramírez-Clavijo S, Payán-Gómez C. Identification of candidate miRNAs in early-onset and late-onset prostate cancer by network analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):12345. doi: 10.1038/s41598-020-69290-7
 66. Smith SC, Palanisamy N, Zuhlke KA, Johnson AM, Siddiqui J, Chinnaiyan AM, et al. HOXB13 G84E-related familial prostate cancers: a clinical, histologic, and molecular survey. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(5):615–26. doi: 10.1097/PAS.0000000000000090
 67. Risbridger GP, Taylor RA, Clouston D, Sliwinski A, Thorne H, Hunter S, et al. Patient-derived xenografts reveal that intraductal carcinoma of the prostate is a prominent pathology in BRCA2 mutation carriers with prostate cancer and correlates with poor prognosis. *Eur Urol*. 2015;67(3):496–503. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.007