

## Resúmenes SIIC

### DETECCION DE LA PROTEINA KI67 COMO PREDICTORA DE PROGRESION BIOQUIMICA DEL CANCER DE PROSTATA

Pontevedra, España

La expresión de la proteína nuclear Ki67 en las biopsias prostáticas preoperatorias aporta poco a los factores pronósticos tradicionales para predecir la progresión bioquímica del cáncer de próstata después de la prostatectomía radical.

**Archivos Españoles de Urología** 57(8): 805-816, Oct 2004

*Autores:*

Ojea Calvo A, Mosteiro Cerviño M, Domínguez Freire F y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Servicio de Urología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra, España

*Título original:*

[Factores Pronósticos del Cáncer de Próstata: Utilidad de la Expresión del Ki67 en las Biopsias Preoperatorias]

*Título en castellano:*

Factores Pronósticos del Cáncer de Próstata: Utilidad de la Expresión del Ki67 en las Biopsias Preoperatorias

#### Introducción

Las opciones terapéuticas del cáncer de próstata localizado –prostatectomía radical y radioterapia externa– no están exentas de efectos secundarios; por ello, es importante una correcta estadificación preoperatoria. A partir de los factores pronósticos clásicos entre el 29% y 59% de los cánceres tratados con prostatectomía radical, que habían sido catalogados como confinados al órgano, sobrepasan la cápsula del órgano en el estudio histopatológico; y la recidiva bioquímica de este tumor tras la prostatectomía radical afecta aproximadamente al 30% de los pacientes. Los factores pronósticos habitualmente empleados se basan en criterios clínicos (clasificación clínica), analíticos (determinación del antígeno prostático específico [PSA]) y anatomopatológicos (cantidad de tumor en la biopsia perioperatoria, puntaje de Gleason, invasión perineural o vascular). Ki67 es un antígeno proteico nuclear que se expresa en las células en fase G1, S, G2 y M pero no en las que se hallan en fase G0, por lo que su expresión aporta una idea del estado proliferativo de la célula tumoral y de su dinámica. El objetivo de este trabajo fue la evaluación de la utilidad de la expresión de este antígeno nuclear en las biopsias diagnósticas preoperatorias como factor pronóstico para predecir la recidiva bioquímica de la neoplasia tras la prostatectomía radical.

#### Materiales y métodos

Se analizaron 103 pacientes con cáncer en estadio clínico T1,2N0M0, diagnosticados por biopsia dirigida por ecografía, a quienes se les había efectuado prostatectomía radical retropúbica. El 60% de los casos fue estadificado en la fase preoperatoria como T1; los restantes fueron estadificados como T2. La media de edad de los pacientes fue de 62.39 años. Las cirugías se llevaron a cabo entre enero de 1995 y diciembre de 2002. El valor promedio del PSA previo a la intervención fue de 13.44 ng/ml. El puntaje de Gleason fue de 3 y 4 en 5 pacientes, de 5 y 6 en 66, y de 7 a 10 en 32 casos. La expresión de Ki67 se valoró a través de inmunotinción por el método de la estreptavidina-biotina-peroxidasa, con diaminobencidina como cromógeno. Una vez realizada la técnica, se llevó a cabo una segunda selección en la cual se excluyó a los cilindros prostáticos cuya tinción no resultó claramente nuclear. El recuento se efectuó con un microscopio óptico, sobre un total de 100 células como mínimo. En todos los casos se realizaron controles periódicos con

determinación del PSA a las 6 semanas de la intervención y luego cada 6 meses. Fueron considerados "recidiva bioquímica" o "fracaso bioquímico" los casos que presentaron un valor superior a 0.20 ng/ml en al menos 2 determinaciones.

## Resultados

De los 103 pacientes evaluados para la expresión de Ki67 a los que se les había practicado prostatectomía radical, en 71 (el 69%) no se detectó recidiva. El valor medio del PSA previo a la cirugía fue de 10.07 ng/ml en los casos que no recidivaron frente a 20.90 ng/ml en los que presentaron recidiva ( $p = 0.0001$ ). La suma media de los puntajes de Gleason fue de 6.03 en el primer grupo de pacientes frente a 6.75 en los que se detectó recidiva ( $p = 0.0001$ ). La cifra media de células con expresión de Ki67 fue de 3.9% en los pacientes que no recidivaron, en comparación con el 5.05% de los que presentaron recidiva ( $p = 0.030$ ). Mediante el análisis multivariado, el porcentaje de células con expresión del antígeno en la biopsia preoperatoria superior o inferior al 3% no fue una variable con posibilidad de predecir de forma significativa la recidiva bioquímica del cáncer después de la prostatectomía radical. Las variables que más influyeron en la detección de recidiva fueron el puntaje de Gleason, el valor del PSA y el estadio anatomopatológico de la pieza de prostatectomía. La posibilidad de recidiva fue del 83% en los casos con Ki67 > 3% *versus* 70.6% de las biopsias con Ki67 menor o igual a este valor ( $p =$  no significativa), cuando las otras variables permanecieron constantes: puntaje de Gleason igual o mayor de 7, PSA > 10 ng/ml y estadio pT3. La posibilidad de recidiva bioquímica fue del 10.4% en las biopsias cuyo Ki67 fue mayor al 3% frente al 5.2% de aquellas con Ki67 igual o menor de 3% ( $p =$  no significativa), cuando las variables de puntaje de Gleason < 7, PSA igual o menor de 10 ng/ml y estadio pT0-2 se mantuvieron constantes. Los resultados de las curvas de Kaplan-Meier indicaron que no se hallaron diferencias significativas en cuanto al tiempo transcurrido hasta la aparición de recidiva entre el grupo de pacientes con expresión de Ki67 > 3% y aquellos con valores iguales o menores a éstos.

## Comentarios

En el cáncer de próstata los factores pronósticos relacionados con la biología molecular y con la inmunohistoquímica están vinculados con la estructura celular, la dinámica de la célula y sus ciclos, con la muerte celular por apoptosis y con la interfase o relación de la célula con el estroma que la rodea. La proteína Ki67 está asociada con el ciclo celular, siendo empleada en el cáncer de próstata para diferenciar entre tejido benigno y maligno, para confirmar e investigar factores pronósticos como complemento del estudio histopatológico, y para evaluar la respuesta al tratamiento. En este estudio, señalan los autores, aunque la expresión de la proteína Ki67 asociada con el ciclo celular fue más elevada en las biopsias de aquellos tumores con progresión bioquímica, en el análisis multivariado la expresión de esta proteína se mantuvo como un parámetro con menor capacidad de predicción de recidiva que el PSA, el puntaje de Gleason y el estadio anatomopatológico.

## Autoevaluación de Lectura

---

La expresión de la proteína Ki67 como herramienta de estudio de la recidiva del cáncer de próstata:

- A. Resulta de mayor utilidad que la determinación seriada del PSA.**
- B. Es más efectiva para detectar hiperplasia prostática benigna que cáncer de próstata localizado.**
- C. Es menos predictiva que los factores pronósticos clásicos.**
- D. El aumento de su expresión se correlaciona inversamente con el puntaje de Gleason.**

[Respuesta Correcta](#)

## EL PRETRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES FRENA RESISTENCIA DE CELULAS TUMORALES

Roma, Italia

La combinación de inhibidores de la bomba de protones con drogas citotóxicas abre nuevas posibilidades en el tratamiento de tumores sólidos resistentes.

**Journal of the National Cancer Institute** 96(22):1702-1675, Nov 2004

*Autores:*

Luciani F, Spada M, De Milito A y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Departments of Infectious, Parasitic and Immune-Mediated Diseases, Cell Biology and Neurosciences, Drug Research and Evaluation and Health and Techonology, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

*Título original:*

[Effect of Proton Pump Inhibitor Pretreatment on Resistance of Solid Tumors to Cytotoxic Drugs]

*Título en castellano:*

Efecto del Pretratamiento con Inhibidores de la Bomba de Protones en la Resistencia de Tumores Sólidos a Drogas Citotóxicas

### Introducción

La resistencia a los agentes citotóxicos es un problema importante en el tratamiento de las neoplasias. Los mecanismos de base de este fenómeno estarían asociados con las funciones involucradas en el control de la homeostasis celular. La sobreexpresión de la glucoproteína P, un transportador de drogas de la membrana plasmática, representa uno de los mecanismos mediante los cuales los tumores se hacen resistentes a varias drogas. Otro mecanismo de resistencia puede ser la alteración del microambiente del tumor mediante cambios en el gradiente de pH entre el ambiente extracelular y el citoplasma, y entre el citoplasma y los compartimientos lisosomales. El pH extracelular de los tumores sólidos es más ácido que el de los tejidos normales. Y el pH ácido del microambiente tumoral puede alterar la captación de drogas débilmente alcalinas. El gradiente de pH entre el citoplasma y las organelas intracelulares podría estar involucrado en la resistencia a los antitumorales. Los posibles mecanismos comprenden el secuestro y neutralización de las drogas en organelas ácidas o en el ambiente extracelular ácido. El mayor recambio de vesículas ácidas podría representar una característica adicional del mecanismo de quimiorresistencia, tanto en las células que sobreexpresan transportadores de salida de varias drogas como la glucoproteína P como en células que no expresan estos transportadores. Los agentes que alteran el gradiente de pH en los tumores serían una opción para revertir la resistencia frente a varias clases de agentes citotóxicos. Una estrategia consiste en la inhibición de la función de las bombas que establecen el gradiente de pH. Las H<sup>+</sup>-ATPasas vacuolares (V-H<sup>+</sup>-ATPasas) representan un mecanismo importante en la regulación del pH celular. Las V-H<sup>+</sup>-ATPasas bombean protones a través de la membrana plasmática y de las membranas de varios compartimientos intracelulares. Algunas células tumorales presentan mayor actividad de V-H<sup>+</sup>-ATPasas. Estos datos sugieren que el incremento de esta actividad aumenta la acidez de las vesículas intracelulares, permitiendo el secuestro de drogas y la resistencia. Si bien se identificaron algunas moléculas que inhiben a las V-H<sup>+</sup>-ATPasas, su toxicidad y resultados en las evaluaciones preclínicas limitan la creación de agentes terapéuticos. Los inhibidores de la H<sup>+</sup>-ATPasa denominados inhibidores de la bomba de protones (IBP) surgieron como drogas de elección para el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica. Estos agentes se acumulan en espacios ácidos con un pH menor de 4. En la presente experiencia, los autores investigaron si los IBP pueden restaurar la sensibilidad a los antitumorales en células resistentes mediante la inhibición de la acidificación de los compartimientos intracelulares y los espacios extratumorales del tumor, a través de un mecanismo mediado por la V-H<sup>+</sup>-ATPasa. Los autores estudiaron la hipótesis *in vitro*, con líneas celulares tumorales resistentes frente a drogas antineoplásicas, e *in vivo* en un modelo animal.

### Métodos

Las líneas de células tumorales humanas correspondieron a melanomas, adenocarcinomas de

colon, cáncer de mama, carcinomas ováricos y células linfoblastoides T. Los autores compararon los efectos del pretratamiento de las células tumorales con un IBP y posteriormente con una droga citotóxica. En estos experimentos, las células tumorales fueron tratadas con cisplatino después del pretratamiento durante 24 horas con omeprazol, esomeprazol o pantoprazol. Los investigadores utilizaron 2 enfoques para valorar los efectos citotóxicos del cisplatino (porcentaje de células muertas después de 24 horas de tratamiento). Las curvas dosis-respuesta del cisplatino se obtuvieron mediante el pretratamiento de las células durante 24 horas con un IBP o solución salina y tratándolas posteriormente con una de las 3 diluciones de cisplatino. Para verificar que los IBP pueden inducir la eficiencia de diferentes clases de drogas citotóxicas, los autores evaluaron la eficacia de los IBP en la resistencia celular frente al 5-fluorouracilo, con líneas celulares resistentes a la droga. Las curvas dosis-respuesta se obtuvieron a partir de líneas celulares de diferentes etiologías que no fueron pretratadas con IBP o que fueron pretratadas con algún IBP y posteriormente expuestas a 5 diluciones logarítmicas de 5-fluorouracilo. Con el mismo protocolo experimental, los autores obtuvieron curvas dosis-respuesta de los efectos de 5 diluciones logarítmicas de vinblastina en las líneas celulares pretratadas con omeprazol. El estudio también comprendió la distribución del ciclo celular, el análisis de captación celular y salida de drogas, el análisis de la V-H<sup>+</sup>-ATPasa, la determinación de la concentración intracelular de ATP, la medición del pH extracelular, la tinción de vesículas ácidas y la evaluación de la histología y la inmunohistoquímica. Para los análisis con el modelo animal, los autores utilizaron ratones hembras con injertos de células tumorales humanas (melanoma y adenocarcinoma de colon). A los 10 días de la inyección de las células, los animales recibieron por vía oral omeprazol, esomeprazol o pantoprazol. El cisplatino fue administrado junto con los IBP, 24 horas después del tratamiento con IBP o a ratones que no recibieron IBP. Las dimensiones de los tumores fueron determinadas 3 veces por semana y su peso se calculó a partir de su longitud y ancho. En todos los animales se controló el peso, las características del pelo y la presencia de diarrea.

## Resultados

El análisis mostró que el pretratamiento con omeprazol indujo la susceptibilidad de las células de melanoma al efecto citotóxico del cisplatino. Resultados similares se obtuvieron con otras líneas celulares y con los otros IBP. Sin embargo, el omeprazol no indujo ningún cambio en la sensibilidad de las células de melanoma frente al cisplatino cuando fue administrado junto con el antineoplásico. Por otra parte, el pretratamiento con omeprazol indujo susceptibilidad al efecto citotóxico del 5-fluorouracilo en todas las líneas celulares estudiadas. Nuevamente, el tratamiento simultáneo con un IBP y el 5-fluorouracilo fue ineficaz. El pretratamiento con los IBP de las células tumorales las hizo sensibles a los efectos citotóxicos de la vinblastina. En el caso de las células linfoblastoides T, intrínsecamente resistentes a los antineoplásicos, el pretratamiento con los IBP no sólo indujo sensibilidad frente a los citotóxicos, sino que revirtió la resistencia, y aumentó la citotoxicidad de los tratamientos antitumorales. Por otra parte, el tratamiento con IBP no tuvo efectos en la viabilidad celular o en la progresión del ciclo celular. El omeprazol alteró la capacidad de las células tumorales para acidificar el medio extracelular a las 3 horas del tratamiento. La administración de omeprazol también indujo el aumento del pH lisosomal. El empleo de distintas dosis de omeprazol no produjo cambios en los niveles de la V-H<sup>+</sup>-ATPasa. Sin embargo, la localización subcelular varió, con acumulación de vesículas que expresan V-H<sup>+</sup>-ATPasa en las regiones perinucleares de las células tratadas con omeprazol. Este cambio en la localización estuvo acompañado por el aumento de los niveles de ATP intracelular, indicativo de la inhibición de la actividad de la V-H<sup>+</sup>-ATPasa. Por otra parte, el análisis reveló que el pretratamiento con omeprazol no influyó en la fase de captación de la droga antitumoral mientras que inhibió notablemente la eliminación de los citotóxicos mediante la vía secretora. El pretratamiento con omeprazol aumentó levemente la captación de doxorubicina en las células tumorales, el agente fue completamente retenido en estructuras similares a vesículas y a las 36 horas fue detectable en el núcleo de las células tratadas con IBP. Los tumores en los animales pretratados con omeprazol y tratados con cisplatino crecieron más lentamente que los de ratones que recibieron sólo cisplatino. Sin embargo, el tratamiento simultáneo con ambos agentes no tuvo un efecto significativo en el crecimiento tumoral. Resultados similares se obtuvieron con el esomeprazol. La evaluación histológica de los tumores reveló que en los animales tratados con omeprazol y cisplatino, la masa tumoral estuvo ocupada por áreas necróticas extensas que abarcaron la mayor parte del tumor. Durante un mes, los tumores de los animales pretratados volvieron a crecer, pero sin alcanzar el tamaño de los tumores de los ratones sin pretratamiento o de los animales tratados con regímenes ineficaces. Los roedores tratados con cisplatino después del pretratamiento con omeprazol no manifestaron signos de toxicidad sistémica como pérdida de peso, diarrea o erizamiento del pelo.

## Discusión

El pretratamiento con inhibidores de la bomba de protones predispone a las células de melanoma y de adenocarcinoma a los efectos de diferentes agentes antitumorales. Las acciones de esta clase de drogas estarían mediadas por el aumento del pH intracelular y extracelular y por la inhibición de la actividad de la V-H<sup>+</sup>-ATPasa. Los autores consideran que estas drogas son herramientas potencialmente útiles en el tratamiento de tumores sólidos porque pueden inducir sensibilidad frente a un amplio espectro de citotóxicos. Dado su perfil de seguridad, cabe la posibilidad de que se pruebe su eficacia en la prevención o reversión de la resistencia a los antitumorales en pacientes oncológicos.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué efecto produce el pretratamiento con inhibidores de la bomba de protones en tumores resistentes a las drogas citotóxicas?

- A. Aumenta la sensibilidad de las células tumorales a los agentes citotóxicos.**
- B. Aumenta la captación celular de las drogas citotóxicas.**
- C. Aumenta la toxicidad sistémica de los agentes antitumorales.**
- D. Disminuye los niveles del ATP intracelular.**

[Respuesta Correcta](#)

---

## ASOCIACION ENTRE NIVELES DE SELENIO Y RECURRENCIA DE ADENOMAS COLORRECTALES

Tucson, Atlanta, Boston y otras ciudades estadounidenses

Los resultados de este estudio, en el cual se combinaron los datos de tres ensayos diferentes, indican que el selenio desempeña un papel en la reducción del riesgo de la recurrencia de los adenomas colorrectales.

**Journal of the National Cancer Institute** 96(22):1669-1675, Nov 2004

*Autores:*

Jacobs E, Jiang R, Alberts D y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Arizona Cancer Center, University of Arizona, Tucson; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; Harvard School of Public Health, Boston, EE.UU.

*Título original:*

[Selenium and Colorectal Adenoma: Results of a Pooled Analysis]

*Título en castellano:*

Selenio y Adenoma Colorrectal: Resultados de un Análisis de Conjunto

## Introducción

El selenio ha recibido mayor atención como una posible sustancia protectora contra el cáncer. Se han propuesto diversos mecanismos potenciales para este efecto anticarcinógeno, entre ellos cabe citar la inducción de la apoptosis, la protección del daño oxidativo y la mejoría en la respuesta inmunitaria. Las principales fuentes alimentarias de este elemento en los Estados Unidos son las carnes y los granos, pero su consumo varía según las áreas geográficas, debido a su desigual concentración en los suelos. Las personas que viven en regiones en donde existe un bajo consumo de selenio presentan tasas más elevadas de diversos cánceres, entre ellos el colorrectal. A pesar

de estos datos, en los estudios epidemiológicos no se ha observado una asociación protectora firme, ya que en muchos de ellos se incluyó una población relativamente pequeña de pacientes y, en consecuencia, no fueron capaces de aportar una estimación precisa en la reducción del riesgo. Los datos conjuntos de estudios múltiples son herramientas útiles para la investigación de preocupaciones importantes de la salud pública. De esta manera, los autores decidieron realizar un análisis combinado de tres ensayos clínicos completos sobre el adenoma colorrectal (*Wheat Bran Fiber Trial*, *Polyp Prevention Trial* y *Polyp Prevention Study*), para evaluar el efecto de un nutriente de la dieta o de una intervención para el riesgo de desarrollo de un nuevo adenoma colorrectal en pacientes a quienes se les había removido uno con anterioridad durante una colonoscopia.

## Métodos

Se midió la concentración plasmática de selenio en 1 763 participantes, y se establecieron cuartiles sobre los valores basales de este elemento, a partir de los datos conjuntos. Para estimar la asociación entre las concentraciones basales de selenio y el riesgo de adenoma colorrectal, se calcularon los cocientes de posibilidades (*odds ratio*, OR) y los intervalos de confianza (IC) a través de un modelo de regresión logística. Para los fines de este trabajo, la recurrencia se definió como el adenoma o cáncer colorrectal presente luego de la aleatorización en cualquiera de los ensayos analizados.

## Resultados

Las características basales de los participantes de los tres ensayos a quienes se les determinó la concentración plasmática de selenio fueron similares, a pesar de que los análisis se efectuaron en diferentes laboratorios. La mayoría tenía más de 60 años y era de sexo masculino. La concentración sanguínea de selenio varió entre 97 y 191 ng/ml y se relacionó de forma inversa con el tabaquismo, el consumo de calcio y el índice de masa corporal. En cada uno de los ensayos, el riesgo de aparición de un adenoma nuevo fue más bajo entre aquellos que se hallaron en los cuartiles más elevados de la concentración plasmática de selenio que en aquellos en los cuartiles más bajos. Los OR y los IC para los cuartiles más altos en comparación con los más bajos fueron de 0.67 (IC 95% 0.43 a 1.05) para el *Polyp Prevention Trial*, 0.66 (IC 95% 0.40 a 1.10) para el *Wheat Bran Fiber Trial*, y de 0.57 (IC 95% 0.34 a 0.95) para el *Polyp Prevention Study*. En el análisis global de los tres ensayos, los OR de recurrencia del adenoma fueron de 0.86 (IC 95% 0.65 a 1.13), 0.90 (IC 95% 0.68 a 1.19), y de 0.66 (IC 95% 0.50 a 0.87) para el segundo, tercer y cuarto cuartiles de la concentración de selenio, respectivamente, en comparación con el valor hallado para el cuartilo más bajo. Se halló un descenso lineal en las probabilidades de recurrencia del adenoma (logaritmo de los cocientes de posibilidades) con valores plasmáticos de selenio por encima de 100 ng/ml. Para los adenomas recurrentes pequeños, el OR ajustado para los valores plasmáticos de selenio por encima de la mediana de 130 ng/ml fue de 0.84 (IC 95% 0.69 a 1.02) en comparación con los valores por debajo de ella; para los adenomas de mayor tamaño, el OR ajustado fue de 0.89 (IC 95% 0.63 a 1.26); para los pólipos distales, de 0.98 y para los proximales, de 0.83.

## Discusión

Este estudio, comentan los autores, se realizó para determinar si los niveles plasmáticos de selenio se asociaron con riesgo de recurrencia de los adenomas colorrectales en tres ensayos de suplementación o intervención dietaria. El análisis de cada uno de estos trabajos arrojó algunos datos acerca de que los niveles más elevados de selenio estuvieron asociados con una reducción en la recurrencia de los adenomas, pero los resultados sólo alcanzaron significación estadística para el *Polyp Prevention Study*, el trabajo en el cual se halló la proporción más elevada de recurrencias. El agrupamiento de datos de los tres estudios permitió una mayor precisión de las estimaciones y reveló una asociación inversa y significativa entre los niveles plasmáticos de selenio y la recurrencia de los adenomas. Estos datos, señalan los autores, aportan una mayor evidencia del efecto protector del selenio sobre el desarrollo de neoplasias colorrectales. Las puntos fuertes de este trabajo radican en el número importante de pacientes disponibles a través de la agrupación de los datos. Esta técnica de agrupamiento permitió el uso eficaz de datos recolectados previamente. La combinación de grupos de datos incrementó la precisión de las estimaciones en el riesgo, ejemplificado por la comparación de los resultados individuales hallados en cada uno de los estudios con aquellos del análisis combinado. Debido a la complejidad metabólica de este nutriente, se requieren estudios adicionales que evalúen la dosis de selenio y la forma biológica más apropiadas para la prevención de las neoplasias. Finalmente, los autores destacan el buen ejemplo que aporta el agrupamiento de datos provenientes de ensayos a gran escala para mejorar la precisión de las medidas de asociación.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con los niveles plasmáticos de selenio y el riesgo de adenoma colorrectal?

- A. No se han detectado asociaciones entre la concentración de selenio y el riesgo de adenoma colorrectal.**
- B. El incremento en los niveles plasmáticos de selenio aumenta el riesgo de recurrencia de adenoma colorrectal.**
- C. Existe una asociación inversa y significativa entre los niveles plasmáticos de selenio y la recurrencia de los adenomas colorrectales.**
- D. El descenso en los niveles plasmáticos de selenio disminuye el riesgo de adenomas colorrectales de mayor tamaño y de localización proximal.**

[Respuesta Correcta](#)

---

## POSIBLE RELACIÓN ENTRE INGESTA DE CARNES ROJAS Y RIESGO DE CÁNCER

Atlanta, EE.UU.

El consumo elevado y durante largo tiempo de carnes rojas y procesadas parece elevar la probabilidad de cáncer de colon distal.

**JAMA** 293(2):172-182, Ene 2005

*Autores:*

Chao A, Thun MJ, Connell CJ y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Epidemiology and Surveillance Research, American Cancer Society; Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, EE.UU.

*Título original:*

[Meat Consumption and Risk of Colorectal Cancer]

*Título en castellano:*

Consumo de Carnes y Riesgo de Cáncer Colorrectal

En estudios epidemiológicos, el consumo de carne se asocia con neoplasias colorrectales, pero la fuerza de la asociación y los tipos de carne involucrados en ellos no fueron firmemente establecidos. Asimismo, sólo unos pocos trabajos evaluaron el efecto del consumo prolongado. Las investigaciones sobre consumo de carnes rojas y adenoma colorrectal encontraron *odds ratio* (OR) de 1.2 a 1.3 mientras que los estudios realizados en los Estados Unidos y Europa, en general, comunicaron mayor riesgo en asociación con el consumo de carnes rojas o procesadas para los hombres y en poblaciones mixtas pero no en análisis que sólo abarcaron mujeres. Un metaanálisis de estudios prospectivos y de casos y controles estimó el riesgo relativo promedio de cáncer colorrectal: 1.35 para carnes rojas y 1.31 para carnes procesadas, luego de comparar las categorías de consumo más alto *versus* las de ingesta más baja. Asimismo, una revisión de trabajos prospectivos concluyó que un incremento diario de 100 g de consumo de carnes rojas se asociaba con 12% a 17% más riesgo de cáncer colorrectal mientras que el aumento de 25 g de carne procesada elevaba el riesgo en 49%. Sin embargo, algunas investigaciones no incluyeron el correspondiente ajuste según otros factores de confusión. En este trabajo, los autores evalúan la

relación entre el consumo de carne y la incidencia de cáncer de colon y recto entre 148 610 hombres y mujeres incluidos en la cohorte de 1992/1993 del *Cancer Prevention Study II* (CPS II).

## Métodos

El CPS II abarcó 86 404 hombres y 97 786 mujeres que completaron un cuestionario en 1992/1993 y que fueron seguidos para conocer mortalidad y aparición de neoplasias hasta 2001. La cohorte original del CPS II incluye 1.2 millones de participantes adultos de 50 estados de los EE.UU., Puerto Rico y el distrito de Columbia, seguidos desde 1982 para determinar mortalidad por cáncer. La edad promedio de la población del CPS II es de 63 años. El cuestionario completado en 1992/1993 permitió obtener información sobre dieta, actividad física, antecedentes médicos y otros hábitos de vida. La cohorte fue contactada nuevamente cada 2 años entre 1997 y 2003. La información se conecta automáticamente con el *National Death Index*. El análisis actual se basa en 1 667 casos de cáncer de colon y recto aparecidos desde el momento de la incorporación en 1992/1993 hasta 2001. La cohorte final de evaluación estuvo integrada por 69 664 hombres y 78 946 mujeres, 81% de la población del CPS II. Se identificaron 1 197 cánceres de colon y 470 de recto o unión rectosigmoidea. El tipo de alimentación se conoció mediante el cuestionario de frecuencia alimentaria (FFQ); los participantes refirieron sus hábitos dietéticos en relación con comidas y bebidas en el año previo. La cantidad de alimentos ingerida se estimó en g/semana, esencialmente en los rubros de carnes rojas, de ave, de pescado y carne procesada.

## Resultados

Los individuos de ambos sexos refirieron consumo importante de carnes rojas y procesadas en 1992/1993. Se registró una diferencia de 10 y 17 veces entre la categoría más alta y la más baja en hombres y mujeres, respectivamente. Los hombres refirieron mayor consumo de carnes rojas y procesadas; la ingesta promedio fue de 427 g por semana *versus* 274 g/semana en mujeres. El consumo de carne procesada fue de 95 y 43 g/semana, en igual orden. Se registró escasa variación en el consumo de aves y pescado por quintiles de consumo de carne roja. Casi la mitad de los hombres y mujeres que refirieron un consumo elevado de carne roja o procesada en 1982 también refirió una ingesta alta en 1992/1993. Los hombres y mujeres con consumo elevado de carnes rojas refirieron poca actividad física, tenían mayor índice de masa corporal, más frecuentemente eran fumadores y bebedores de cerveza y licor. Además, fue más probable que refirieran poca ingesta de frutas y verduras. El consumo elevado de carnes rojas y procesadas se asoció con riesgo elevado de cáncer de colon en hombres y mujeres en modelos ajustados según edad e ingesta energética. Sin embargo, la asociación se atenuó en el análisis que incluyó factores no dietéticos, entre ellos educación, índice de masa corporal, hábito de fumar, actividad física recreativa, uso de multivitaminas o aspirina y, en mujeres, terapia de reemplazo hormonal. No se observó asociación entre la incidencia de cáncer de colon y la frecuencia de consumo de carne de vaca, cerdo o cordero como platos principales. El consumo elevado de carne de ave se relacionó inversamente con el riesgo de cáncer de colon en mujeres pero no en varones. El control posterior según parámetros adicionales atenuó la asociación aunque, entre las mujeres la asociación negativa permaneció significativa. La correlación positiva entre riesgo de cáncer de colon y relación entre ingesta de carne roja y carne de ave o pescado (CR/AP) también fue más fuerte en mujeres que en hombres. No se registró ningún patrón de asociación entre la ingesta de carnes y la localización de ninguna neoplasia en particular. Los análisis que aplicaron consumo energético dieron resultados similares aunque la asociación entre cáncer de colon y consumo de carnes procesadas (*rate ratio* [RR] de 1.35) se hizo más fuerte en hombres, mientras que la relación entre cáncer de recto e ingesta de carne roja (RR de 1.31) se atenuó en el análisis combinado de hombres y mujeres. El consumo prolongado de carne roja se acompañó de un aumento del riesgo estadísticamente no significativo de cáncer de colon distal (RR de 1.29). La asociación más firme se observó entre el cáncer de colon distal y el consumo de carne procesada (RR de 1.50) y la relación CR/AP (RR 1.53). Estas relaciones no se observaron en el caso de cáncer de colon proximal. El consumo prolongado de carne de aves o pescado se asoció con riesgo marginalmente más bajo de cáncer proximal (RR de 0.77) y distal (RR de 0.70). La ingesta de carnes rojas se acompañó de mayor riesgo de cáncer de recto (RR de 1.43); la asociación fue ligeramente más firme en el caso de neoplasias de la unión rectosigmoidea (RR de 1.75).

## Comentario

La asociación entre el consumo de carnes procesadas y el riesgo de cáncer de colon fue independiente de otros parámetros de confusión sólo cuando la ingesta se evaluó en dos momentos durante el intervalo de 10 años. Más aun, la asociación fue firme únicamente en el caso de cánceres de colon distal. El consumo prolongado de carne roja se acompañó de mayor



probabilidad de cáncer de recto, especialmente de la unión rectosigmoidea, mientras que la alimentación basada fundamentalmente en carne de aves y pescado se asoció con un descenso marginal del riesgo de neoplasias de colon, no así de recto. En opinión de los autores, un punto importante del estudio actual tuvo que ver con la posibilidad de efectuar el ajuste según múltiples variables de confusión que pueden influir en la aparición de estos tumores. De hecho, este aspecto puede explicar, al menos en parte, los resultados discordantes de investigaciones anteriores. Las observaciones en conjunto indican que el consumo prolongado de grandes cantidades de carnes rojas y procesadas parece asociarse con aumento sustancial del riesgo de aparición de cáncer de colon distal, concluyen los expertos.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál es la asociación entre la ingesta de carnes rojas y cáncer colorrectal?

- A. No existe ninguna asociación.**
- B. Aumenta considerablemente la incidencia de cáncer de colon proximal.**
- C. Incrementa sustancialmente el riesgo de cáncer de recto.**
- D. Reduce significativamente el riesgo de cáncer colorrectal.**

[Respuesta Correcta](#)

---

Trabajos Distinguidos, Oncología , integra el Programa SIIC-ASARCA de Educación Médica  
Continuada