TRABAJO DE INGRESO

Polimorfismo de citocromo P-450 (CYP1A1*2A) como factor de riesgo y pronóstico del cáncer de próstata

Polymorphism of cytochrome P450 (CYP1A1 * 2A) as a risk factor and prognosis of prostate cancer

Autor: Acevedo C. [1,2,3] Colaboradores: Quiñones L. [3], Cáceres D. [3,4], Huidobro C. [1], Cabezas J. [1], Roco A. [3,5]

1. Departamento de Urología, Corporación Nacional del Cáncer (CONAC), Santiago, chile. 2. Servicio de Urología, Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH). 3.Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Centro de Investigación Farmacológica y Toxicológica (IFT), ICBM, Programa de Farmacología Clínica y Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile . 4. Programa de Salud Ambiental, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. 5. Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Andrés Bello, Santiago, Chile.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Polimorfismos en enzimas de biotransformación han sido asociados como factores de riesgo de cáncer prostático (CaP), aunque su papel como marcadores de pronóstico no está totalmente validado. El objetivo de este trabajo fue estudiar en un grupo de pacientes sometidos a tamizaje, la utilidad del polimorfismo de CYP1A1 en el diagnóstico y sobrevida de pacientes chilenos con CaP.

MATERIALES Y MÉTODOS: 255 controles y 234 casos con CaP fueron incluidos en programa de tamizaje en CONAC entre 1995 y 2004. De muestras de sangre periférica se obtuvo DNA genómico y determinó polimorfismo de CYP1A1*2A. Para análisis de susceptibilidad se usaron modelos de regresión logística uni y multivariado. Los pacientes con CaP fueron seguidos por 8,76 años en promedio, determinando sobrevida global y cáncer – específica a través de curvas de Kapplan-Meier y test de Log-rank. Se obtuvieron riesgos (Hazard Ratio) ajustados con modelo proporcional de Cox, con IC del 95%.

RESULTADOS: Alelo *2A se encontró más frecuente en pacientes con CaP, comparado con controles. Genotipo *2A/*2A mostró riesgo significativamente mayor (OR=2,87; p=0,001), y al asociar con tacto rectal y PSA>10 ng/mL (OR=9,36; p=0,006 y OR=14,64; p=0,001). Genotipo *2A*2A aumentó el riesgo en pacientes fumadores (OR=5,54; p=0,036). La sobrevida global y específica a 8,76 años fue 83,7% y 56,3% para *1A/*1A, 69,0% y 51,6% para *1A/*2A, 63,9% y 61,5% para *2A/*2A, respectivamente. Genotipos *1A/*2A y *2A/*2A se asociaron significativamente sólo con mortalidad global (Log-rank, p=0,0165 y p=0,0102, respectivamente). Riesgo de *1A/*2A y *2A/*2A en análisis multivariado en límite de significancia sólo para mortalidad global (HR=1,83; p=0,075 y HR=2,23; p=0,053, respectivamente). En tumores de alto riesgo (T2-4, PSA >20,0 ng/mL y Gleason≥7), se observó un riesgo mucho mayor (HR=11,83; p<0,001 y HR=12,84; p=0,001, respectivamente).

CONCLUSIÓN: El polimorfismo CYP1A1*2A, sería un factor independiente de mayor riesgo de CaP, el cual se ve aumentado con hábito tabáquico. Además, en el seguimiento de pacientes con CaP, podría ser un buen factor pronóstico de sobrevida global, especialmente en tumores de alto riesgo.

Palabras Claves: Cáncer de próstata, diagnóstico, sobrevida, polimorfismos, biomaradores, CYP450.

ABSTRACT

INTRODUCTION: polymorphisms in biotransformation enzymes have been associated as risk factors for prostate cancer (CaP), although their role as prognostic markers is not fully validated. The aim of this work was to study in a group of patients undergoing screening, utility CYP1A1 polymorphism in the diagnosis and survival of Chilean patients with PCa.

MATERIALS AND METHODS: 255 cases and 234 controls with CaP that were included in CONAC screening program between 1995 and 2004. Genomic DNA was obtained from samples of peripheral blood and polymorphism of CYP1A1 * 2ª determined. For sensitivity analysis uni and multivariate logistic regression models were used. PCa patients were followed for 8.76 years on average, determining overall and cancer–specific survival through Kapplan- Meier curves and log-rank test. Risks (Hazard Ratio) adjusted Cox proportional model, with 95% was obtained.

RESULTS: *2A allele was more frequent in patients with CaP compared to controls. Genotype * 2A / * 2A showed signifi-

cantly increased risk (OR = 2.87; p = 0.001), and by associating with DRE and PSA> 10 ng / mL (OR = 9.36; p = 0.006 and OR = 14, 64; p = 0.001). * 2A * 2A genotype increased the risk in smokers (OR = 5.54; p = 0.036). The overall and specific survival was 8.76 years 83.7% and 56.3% for * 1A / * 1A, 69.0% and 51.6% for * 1A / * 2A, 63.9% and 61, 5% * 2A / * 2A, respectively. Genotypes * 1A / * 2A and 2A * / * 2A were significantly associated only with overall mortality (log-rank, p = 0.0165 and p = 0.0102, respectively). Risk of *1A/*2A and *2A/*2A in multivariate análisis is at the limit of significance only for overall mortality (HR = 1.83; p = 0.075 and HR = 2.23; p = 0.053, respectively). For high-risk tumors (T2-4, PSA> 20.0 ng / mL and Gleason≥7), a much higher risk was observed (HR = 11.83;P <0.001 and HR = 12.84; p = 0.001, respectively).
CONCLUSION: CYP1A1*2A polymorphism may be an independent predictor of increased risk of CaP, which is also increased with smoking. Furthermore, in the monitoring of patients with CaP, it might be a good prognostic factor for overall survival, especially in high-risk tumors.

Keywords: Prostate cancer diagnosis, survival, polymorphisms, biomarkers, CYP450.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de próstata (CaP) ha aumentado progresivamente en los últimos años, principalmente debido al aumento en la expectativa de vida y envejecimiento de la población, la aplicación masiva en muchos países de programas de tamizaje con antígeno prostático específico (PSA) y biopsias de próstata sistemáticas en pacientes sospechosos. Esto ha llevado al diagnóstico cada vez en etapas más iniciales y en muchos casos de tumores indolentes de naturaleza incierta. Por esto, en la actualidad se ha cuestionado la utilidad del PSA y los programas de detección (Schröder et al., 2012; Andriole et al., 2012).

A nivel mundial, de acuerdo a la base de datos de la WHO GLOBOCAN el CaP es el segundo cáncer más prevalente en diagnóstico y la sexta causa de muerte por cáncer en hombres. En USA y la Unión Europea, el CaP es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres y la segunda causa de muerte, después del cáncer de pulmón (Siegel et al., 2012). En Chile el CaP muestra una tendencia al alza, representando la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, después del cáncer gástrico, con una taza de 22,1/100.000 habitantes (DEIS, 2012a and 2012b).

Los principales factores de riesgo de CaP incluyen la edad, antecedentes familiares (herencia), raza y procedencia, infecciones, inflamación crónica, ocupación, hábitos y estilos de vida como ingesta tabaco, alcohol y carnes rojas, entre otros. Pero, en la mayoría de estos factores, los estudios no han sido consistentes o reproducibles por otros autores, careciendo por lo tanto de utilidad o aplicación a la práctica clínica para ser usados como marcadores de riesgo de desarrollar esta enfermedad. Actualmente, la mayoría de los cánceres diagnosticados son esporádicos, no superando el 15% los casos con agregación familiar. El antecedente de un familiar directo con CaP aumenta el riesgo 2-3 veces de contraer esta enfermedad, y en el caso de 2 o más familiares, el riesgo sería 5-11 veces mayor (Jansson et al., 2012; Hemminki, 2012). Por otra parte, la mayoría de los casos de CaP diagnosticados son esporádicos (>85%), donde se han involucrado en la iniciación y progresión tumoral múltiples polimorfismos genéticos de alta prevalencia en diferentes poblaciones, pero de baja penetrancia. Por lo tanto, se supone que en la mayoría de éstos casos, estarían involucrados en el desarrollo y progresión una combinación de múltiples genes con variantes polimórficas, relacionadas principalmente con vías del ciclo celular, apoptosis, diferenciación celular, adhesión y el metabolismo de xenobióticos, como por ejemplo citocromos P450 o Glutatión S-Transferasas.

En este sentido, múltiples investigaciones, incluyendo las nuestras, han propuesto diversos polimorfismos genéticos en enzimas de biotransformación como marcadores de susceptibilidad a varios tipos de cáncer, entre ellos el CaP (Rebbeck et al., 1999; Couglin & Hall, 2002; Acevedo et al., 2003; Eeles et al., 2009; Gudmundsson et al., 2009; Mo et al., 2009; Zheng et al., 2008 y 2010; Li et al., 2012). Las enzimas de biotransformación están relacionadas con la activación de carcinógenos ambientales derivados del tabaco, tales como hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs), nitrosaminas, y arilaminas. El citocromo P450 1A1 (CYP1A1) es una enzima de fase I que metaboliza drogas y activa los PAHs hacia formas reactivas que producen aductos de DNA, pudiendo generar procesos mutagénicos y carcinogénicos (Quiñones et al., 1999).

En la práctica clínica, los pacientes con CaP, luego de ser diagnósticados se estratifican según sistema TNM y pueden ser categorizados en riesgo bajo, intermedio y alto, dependiendo de la etapa clínica, nivel del PSA y el puntaje de Gleason de la biopsia transrectal (Hernandez et al., 2007; Partin et al., 2001). Esto ayuda a estimar el riesgo de recidiva bioquímica y/o progresión posterior a prostatectomía radical o radioterapia. Actualmente, más del 50% de los casos nuevos de CaP son en etapa T1c, con elementos de bajo riesgo de progresión: PSA bajo 10 ng/ml y Gleason menor a 7 (Klolt, 2008). Por lo tanto, en este tipo de pacientes y casos seleccionados, se ha propuesto como alternativa al tratamiento radical, la vigilancia activa (active surveillance), con un 97,2% de sobrevida enfermedad – específica a 10 años, un 28% de reclasificación y solo un 81% de adhesión con primera repetición de biopsia (Kenfield et al., 2007; Cooperberg et al., 2011; Bul et al., 2012). A pesar de esta clasificación en grupos de riesgo, o alternativas de tratamiento como el seguimiento activo, la evolución y pronóstico sigue siendo heterogénea, incluso en casos clasificados de muy bajo riesgo, con altas

tasas de sobre tratamiento, elevados costos en seguimiento y procedimientos innecesarios. Por lo tanto, es clara la necesidad de nuevos marcadores que permitan predecir de mejor manera la progresión de esta enfermedad y el riesgo de morir, para dirigir las terapias a casos seleccionados. Estos marcadores podrían ser usados para guiar la decisión sobre qué pacientes y qué tan agresivamente tratarlos (Liu et al., 2012, Shen et al., 2000). En una reciente publicación (Epub), las mutaciones en BRCA 1 y 2 mostraron ser un factor de pronóstico importante, que confieren muy mal pronóstico en el seguimiento de pacientes con CaP (Castro et al., 2013). Las mutaciones en BRCA 2 son unos de los genes involucrados en CaP familiar, pero estarían presentes solo en el 1,2% de los casos de CaP (Kote-Jarai et al., 2011).

Es escasa la información disponible sobre marcadores genéticos y su rol en la progresión y sobrevida de pacientes con CaP. De esta manera, la utilidad de estos polimorfismos como factores de pronóstico y sobrevida no han sido totalmente probados.

En el presente estudio se investiga la asociación y utilidad de la variante genética CYP1A1*2A en el diagnóstico de pacientes sometidos a tamizaje de CaP y su rol como factor pronóstico en la sobrevida de estos pacientes.

MÉTODOS

PACIENTES

Entre el 21 junio de 1995 y 27 de diciembre de 2004, 489 hombres mayores de 50 años fueron incluidos (255 controles sin CaP y 234 casos con CaP), en un programa de tamizaje (screening) voluntario realizado en Santiago de Chile, en la Corporación Nacional del Cáncer (CONAC). Los voluntarios se realizaron determinación sanguínea de antígeno prostático específico (PSA) y tacto rectal, realizando biopsia prostática transrectal guiada por ecografía, por sextantes con esquema de 6 muestras a pacientes con PSA ≥4,0 ng/mL y/o tacto rectal sospechoso. Los especímenes de biopsia fueron analizados por un solo patólogo, quien asignó puntaje de Gleason a los pacientes con CaP. El grupo control sin CaP fueron los sujetos con sospecha clínica de CaP (PSA y/o TR alterados), en donde la biopsia de próstata fue negativa.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en esta investigación bajo un protocolo aprobado por el Comité de Ética para estudios en humanos de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile (declaración de Helsinki, 1964). Los pacientes realizaron cuestionario auto-administrado más entrevista complementaria sobre hábitos y antecedentes epidemiológicos relevantes. Se consultó específicamente por antecedente conocido de familiar con CaP, tanto de la línea paterna (abuelo, tío, padre, hermano) y materna. Los fumadores fueron definidos usando el índice de Brinkman (Brinkman & Coates, 1963), que considera fumador con ≥20 cajetillas/año. Fumadores actuales y exfumadores al momento del diagnóstico fueron considerados como fumadores. Para evaluar consumo de alcohol se consideró bebedor al consumo ≥280 gramos de alcohol por semana en hombres (OMS, 2011). Para análisis de sobrevida se consideraron los objetivos primario y secundario la mortalidad específica por cáncer de próstata y mortalidad global por cualquier causa, respectivamente. En el seguimiento, se perdieron el 30% de casos, de los cuales se obtuvo la causa de muerte a través de certificados de defunción.

GENOTIPIFICACIÓN

Se usó nomenclatura según recomendación internacional: http://www.imm.ki.se/CYPalleles, para CYP1A1, de esta manera el genotipo silvestre, heterocigoto y homocigoto recesivo corresponden a *1A/*1A, *1A/*2A y *2A/*2A, respectivamente. Se obtuvo DNA genómico de muestras sanguíneas usando kit comercial (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche Diagnostics®), el cual se amplificó por PCR usando partidores específicos. Para la determinación de polimorfismo CYP1A1*2A, los amplicones fueron sometidos a digestión con enzima MspI (GIBCO BRL, Life Technologies, Inc. Gaithersburg, MD) a 37°C por 3 horas y analizados a través de electroforesis en gel de agarosa 2% (Quiñones et al., 1999).

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para análisis se utilizó el programa Stata® versión 10.2 (StataCorp LP, Texas). En estadística descriptiva y comparaciones se aplicó test t-student no pareado, test chi2 o test exacto de Fisher. La frecuencia genotípica de CYP1A1 se calculó como la proporción de individuos con un determinado genotipo dividido por el total de sujetos, y la frecuencia alélica se calculó como el número de alelos, dividido por el número de cromosomas, considerando equilibrio de Hardy–Weinberg.

Los análisis de asociación y riesgo entre el grupo control y casos con CaP de las variantes genotípicas de CYP1A1 se realizaron con análisis de tablas 2 x 2 comparando con genotipo "silvestre" (*1A/*1A), considerando parámetros clínicos, antecedentes familiares, tabaco y alcohol; además se aplicaron modelos de regresión logística univariado y multivariado con cálculo de Odds Ratios (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95%. También se estudió influencia de CYP1A1 en el rendimiento del PSA como test diagnóstico con el análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) y el área bajo la curva.

La sobrevida en pacientes con CaP fue evaluada desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de muerte o fin del período de observación (31 de agosto de 2012) con curvas de Kaplan-Meier y test de Log-rank. Como referente para comparaciones y estimación de riesgo, se usó genotipo silvestre realizando modelos univariado y multivariados con edad, PSA, etapa clínica (T), puntaje de Gleason y hábito tabáquico. También se realizó estimación de riesgos a través del modelo proporcional de Cox, con cálculo de Hazard Ratios (HR) e IC 95%. Para todos los análisis se consideró nivel de significancia de p value bivariado menor a 0,05.

RESULTADOS

RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA

Se incluyeron un total 485 hombres sometidos a tamizaje

Factor	Todos N=489	Controles N=255	Casos N=234	*P* value‡
Edad (años, DE)	64,7 (7,9)	62,5 (7,6)	67,0 (7,6)	<0,0001
Tacto rectal (TR)				
Sospechoso	153 (33,1)	45 (19,1)	108 (47,8)	<0,0001
PSA (ng/mL)	16,0 (43,8)	6,6 (7,1)	25,5 (60,3)	<0,0001
Tabaco (%)				
Si	99 (21,0)	53 (22,1)	46 (19,8)	0,547
Alcohol (%)				
Si	166 (35,2)	84 (35)	82 (35,3)	0,937
Antecedente familiar				
Abuelo (%)	7 (1,7)	6 (2,8)	1 (0,5)	0,084
Tío paterno (%)	9 (2,2)	7 (3,3)	2 (1,1)	0,128
Padre (%)	31 (7,4)	14 (6,2)	17 (8,7)	0,336
Hermano (%)	19 (4,5)	5 (2,2)	14 (7,1)	0,014
Familiar materno (%)	3 (0,7)	0 (0,0)	3 (1,6)	0,061
Genotipos				
*CYP1A1*2A (%)*				
*1A/*1A	223 (45,6)	125 (49,0)	98 (41,9)	Referencia
*1A/*2A	214 (43,8)	114 (44,7)	100 (42,7)	0,559
*2A/*2A	52 (10,6)	16 (6,3)	36 (15,4)	0,001

‡: test Chi2, test exacto de Fisher o t-student; DE: Desviación Estándar; PSA: Prostatic Specific Antigen.
Controles: pacientes sin cáncer de próstata, descartado con biopsia guidada por Ecografía transrectal en caso de sospecha clínica (TR y/o PSA alterados). *Casos:* pacientes con cáncer de próstata confirmado histológicamente.
Frecuencia de alelos *1A y *2A: controles = 0,714 y 0,286; casos = 0,632 y 0,368, respectivamente.

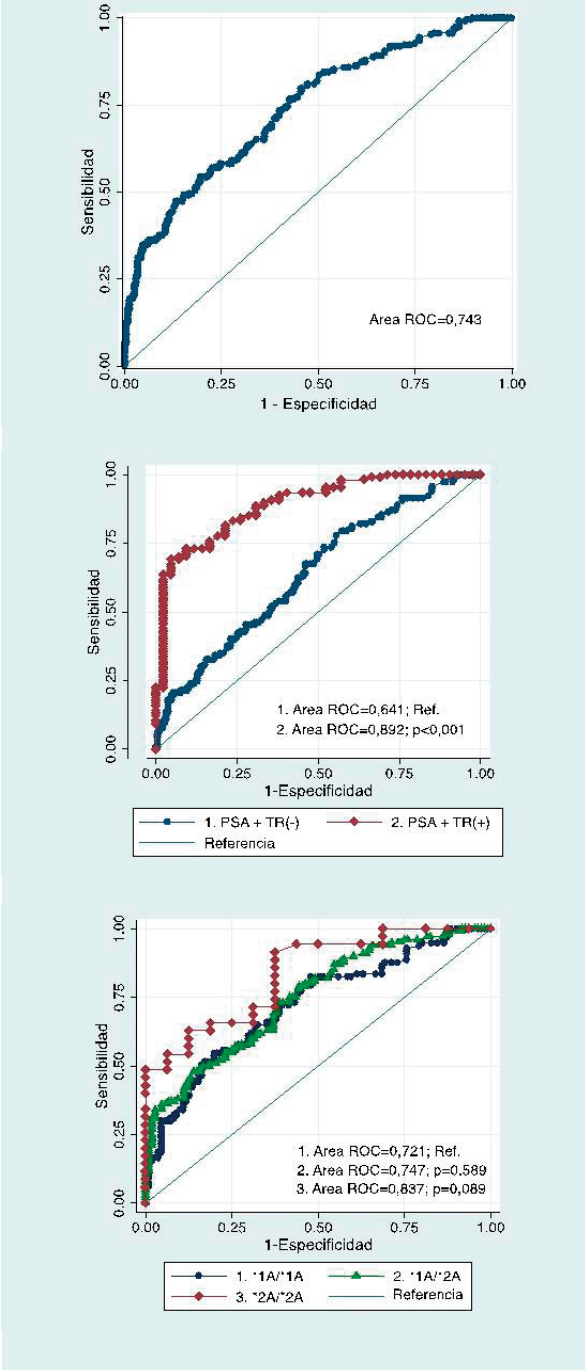
Tabla 1. Características Generales de los pacientes y frecuencia genotípica de polimorfismo CYP1A1*2A, según diagnóstico.

UNIVARIADO			
Factor	OR ‡	IC 95%	*P* value
Edad	1,08	1,05-1,11	<0,001
Tacto rectal	3,84	2,56-5,89	<0,001
PSA	1,10	1,07-1,14	<0,001
PSA>10 ng/mL	4,65	3,04-7,11	<0,001
Tabaco	0,87	0,56-1,36	0,547
Alcohol	1,01	0,69-1,48	0,937
Antecedente familiar			
Abuelo	0,19	0,02-1,57	0,122
Tío paterno	0,31	0,06-1,52	0,149
Padre	1,43	0,69-2,99	0,338
Hermano	3,41	1,21-9,66	0,021
*CYP1A1*2A*			
*1A/*1A	1,00	--	Ref.
*1A/*2A	1,12	0,77-1,63	0,559
*2A/*2A	2,87	1,50-5,47	0,001
MULTIVARIADO			
Factor	OR ‡	IC 95%	*P* value
(A) *CYP1A1*2A*			
*1A/*1A	1,00	--	Ref.
*1A/*2A	0,99	0,63-1,54	0,949
*2A/*2A	2,45	1,17-5,12	0,017
(B) *CYP1A1*2A + TR*			
*1A/*1A	1,90	0,96-4,77	0,067
*1A/*2A	2,90	1,41-5,98	0,004
*2A/*2A	9,36	1,91-45,93	0,006
(C) *CYP1A1*2A + PSA >10*			
*1A/*1A	4,58	2,25-9,31	<0,001
*1A/*2A	3,03	1,58-5,82	0,001
*2A/*2A	14,64	3,13-68,38	0,001
(D) *CYP1A1*2A + Tabaco*			
*1A/*1A	1,27	0,63-2,55	0,507
*1A/*2A	1,14	0,54-2,39	0,729
*2A/*2A	5,54	1,12-27,35	0,036

‡ OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza. (A) Modelo ajustado por edad, tacto rectal, PSA y tabaco. (B) Modelo en pacientes con tacto rectal sospechoso; ajustado por edad, PSA y tabaco. (C) Modelo en pacientes con PSA >10 ng/mL; ajustado por edad, tacto rectal y tabaco. (D) Modelo en pacientes fumadores; ajustado por edad. Referente para cálculos en modelos (B), (C) y (D) son: *1A/*1A y tacto rectal no sospechoso, *1A/*1A y PSA ≤ 10 ng/mL, *1A/*1A y no fumador, respectivamente.

Tabla 2. Asociación de factores de riesgo con diagnóstico de cáncer de próstata en modelos univariado y multivariado de Polimorfismo de CYP1A1*2A. Regresión Logística.

(screening) de CaP. En la tabla 1 se muestran las características de los sujetos. Los pacientes con CaP (casos) tuvieron una edad significativamente mayor que los sin cáncer (controles) (p<0,0001). Como es de esperar, el PSA y tacto rectal se asocian positiva y significativamente con diagnóstico de CaP y en relación a los antecedentes familiares, solo se encontró asociación con el antecedente de hermano con CaP (p=0,014). El hábito tabáquico y consumo de alcohol no mostraron una asociación de riesgo significativa. Finalmente, la distribución de genotipos de CYP1A1 muestran una frecuencia mayor significativa de genotipo *2A/*2A en pacientes con CaP v/s los controles (p=0,001), con una frecuencia del alelo *2A de 0,286 y 0,368 en controles y casos, respectivamente.



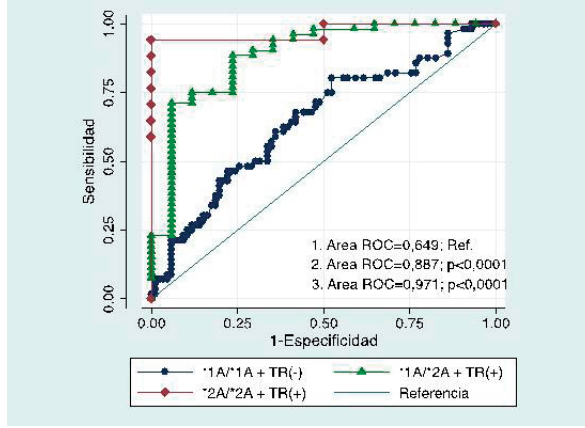


Figura 1. Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) de antígeno prostático específico (PSA) con tacto rectal (TR) y genotipos de CYP1A1. (A) PSA solo, (B) PSA con tacto rectal (TR (-) y TR (+)), (C) PSA con genotipos *1A/*1A, *1A/*2A y *2A/*2A, (D) PSA con genotipos *1A/*1A +TR (-), *1A/*2A + TR (+) y *2A/*2A + TR (+). Area ROC: área bajo curva ROC. Valores de significancia p calculados contra curva referente (Ref.)

La tabla 2 muestra, en modelos de regresión logística univariado y multivariados, los riesgos (OR) asociados a las distintas variables. En modelo univariado, genotipo *2A/*2A se asocia significativamente a mayor riesgo de CaP (OR=2,87; p=0,001), de igual forma que la edad, PSA, tacto rectal y antecedente de hermano con CaP. Por lo tanto, se realizaron modelos multivariados para eliminar efecto confundente de otros factores que también se asociaron con mayor riesgo (OR) de CaP. Destacando, que genotipo *2A/*2A en modelo multivariado mantiene su asociación significativa (OR=2,45; p=0,017), y se observa además una potenciación del riesgo al combinar *2A*2A con tacto rectal (OR=9,36; p=0,006) y PSA>10 ng/mL (OR=14,64; p=0,001). Por otro lado, interesantemente, el tabaco en los diferentes modelos multivariados produjo un aumento del riesgo (OR) de genotipo *2A*2A (datos no mostrados), y también en modelo realizado en sub-grupo de pacientes fumadores (OR=5,54; p=0,036).

En la figura 1 se muestra el rendimiento del PSA como test diagnóstico a través del área bajo curvas ROC, en forma independiente y también en relación a los genotipos de CYP1A1 y tacto rectal. Globalmente, el PSA tiene un área de 0,743; la cual aumenta casi en forma significativa a 0,837 en genotipo *2A/*2A, comparado con *1A/*1A (p=0,089). Destaca en la curva ROC de PSA, que en el nivel de corte de ≥3,8 ng/mL hay una sensibilidad y especificidad de 90,0% y 32,8%, respectivamente y que en pacientes con genotipo *2A/*2A, en nivel de corte ≥4,0 ng/mL la especificidad aumenta a 62,5%, con una sensibilidad de 91,4%. El rendimiento del PSA aumenta significativamente al asociar con tacto rectal sospechoso (área ROC=0,892; p<0,001), lo que es mayor aún en pacientes con genotipo *2A/*2A (área ROC=0,971; p<0,0001). Analizando valores de corte de PSA en pacientes con tacto rectal sospechoso y genotipo *2A/*2A, hay una sensibilidad de 91,4% y especificidad 50-100% en valores de corte ≥2,1-4,1 ng/mL.

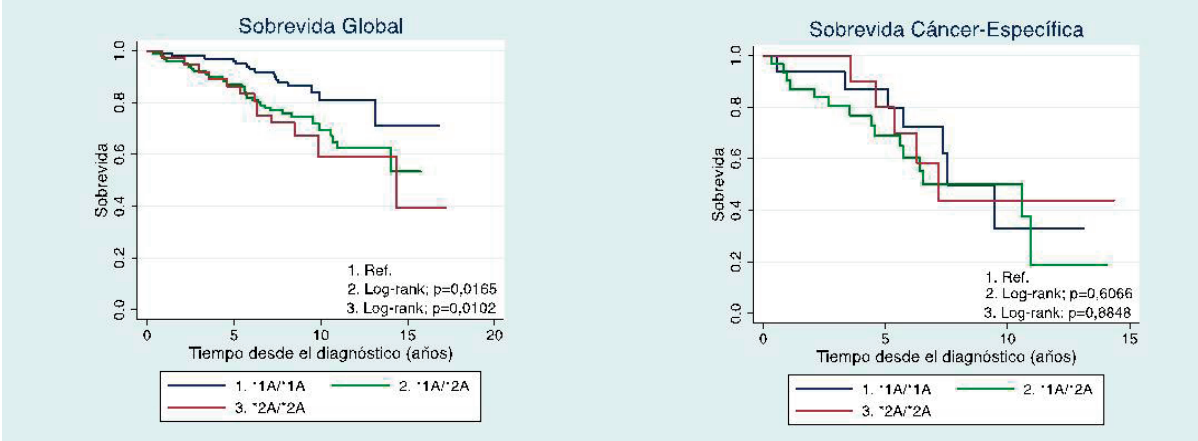


Figura 2. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier según genotipos de CYP1A1*2A. Sobrevida global (A) y cáncer-específica (B).

Factor	Todos N=234	Vivos N=174	Fallecidos N=60	*P* value†
Edad (años, DE)	67,0 (7,6)	65,9 (7,1)	70,4 (8,3)	0,0001
PSA (ng/mL, DE)	25,5 (60,3)	21,1 (62,6)	38,5 (51,3)	0,0552
PSA>20 ng/mL (%)	60 (25,6)	33 (19,0)	27 (45,0)	<0,0001
Tacto rectal (T2-4) (%)	113 (48,3)	68 (39,1)	45 (75,0)	<0,0001
Gleason≥7 (%)	57 (24,4)	28 (16,1)	29 (48,3)	<0,0001
PSA>20 ng/mL, T2-4, Gleason≥7 [TAR] (%) ǂǂ	28 (22,9)	10 (10,5)	18 (66,7)	<0,0001
Hábitos (%)				
Tabaco	46 (19,7)	32 (18,4)	14 (23,3)	0,4299
Alcohol	83 (35,4)	67 (38,5)	16 (26,7)	0,1032
Etapa clínica (%)				
T1	121 (51,7)	106 (60,9)	15 (25,0)	Ref.
T2	86 (36,7)	63 (36,2)	23 (38,3)	0,0107
T3-4	27 (11,5)	5 (2,9)	22 (33,3)	<0,0001
Terapia primaria (%) ǂǂǂ				
Prostatectomía radical	118 (50,4)	114 (65,5)	4 (6,7)	<0,001
Radioterapia externa	66 (28,2)	49 (28,2)	17 (28,3)	0,3190
Hormonoterapia	91 (38,9)	54 (31,0)	37 (61,7)	<0,001
***CYP1A1*2A* (%)**				
***1A/*1A**	98 (41,9)	82 (47,1)	16 (26,7)	Ref.
***1A/*2A**	100 (42,7)	69 (39,7)	31 (51,7)	0,0155
***2A/*2A**	36 (15,4)	23 (13,2)	13 (21,6)	0,0141

ǂ: test Chi2, test exacto de Fisher o t-student; DE: Desviación Estándar; PSA: Prostatic Specific Antigen.
ǂǂ: TAR: Tumores de Alto Riesgo, definido como pacientes con PSA mayor a 20 ng/mL, etapa clínica T2-T4 y Gleason ≥ 7. Referente para análisis: PSA ≤ 20 ng/mL, T1 y Gleason < 7.
ǂǂǂ: algunos pacientes se realizaron más de una terapia, por lo cual sumatoria supera totales en algunos grupos y porcentajes no suman 100%.
Al momento del diagnóstico de CaP el estado general de salud de los pacientes fue evaluado con el ECOG score, 95% de los pacientes con ECOG score 0-1.

Tabla 3. Características Generales y Frecuencia Genotípica de Polimorfismo CYP1A1*2A en pacientes con cáncer de próstata, vivos y fallecidos.

SEGUIMIENTO Y FACTORES PRONÓSTICOS

Para el estudio de sobrevida, se incluyeron 234 pacientes con diagnóstico de CaP, con un seguimiento promedio de 8,76 años (rango: 0,33 - 16,96). Sesenta pacientes (25,6%) fallecieron en total, con 27 muertes por CaP y 33 por otras causas. Como se muestra en la tabla 3, hay diferencias significativas entre vivos y fallecidos con respecto a la edad, etapa clínica, puntaje de Gleason y PSA (solo al considerarlo como variable dicotómica en valor de corte >20 ng/mL). La distribución de genotipos de CYP1A1 fue: *1A/*1A 41,9%, *1A/*2A 42,7% y *2A/*2A 15,4%, mostrando también una diferencia significativa entre ambos grupos (p=0,0155; p=0,0141).

La sobrevida global a casi 9 años de seguimiento para genotipos *1A/*1A, *1A/*2A y *2A/*2A, fue 83,7%, 69,0% y 63,9% respectivamente. La sobrevida cáncer – específica a 9 años para genotipos *1A/*1A, *1A/*2A y

	1. UNIVARIADO					
	Mortalidad Global			Mortalidad Cáncer - Específica		
Factor	**HR ǂ**	**IC 95%**	***P* value**	**HR ǂ**	**IC 95%**	***P* value**
T2-T4	3,04	1,64-5,64	<0,001	4,93	1,14-21,27	0,032
PSA>20 ng/mL	2,54	1,52-4,27	<0,001	1,68	0,76-3,68	0,198
Gleason≥7	3,04	1,83-5,06	<0,001	1,37	0,63-2,97	0,429
T2-T4, PSA>20 ng/mL, Gleason ≥7	9,15	4,06-20,58	<0,001	6,6	0,84-52,40	0,073
Tabaco	1,85	1,00-3,41	0,050	2,17	0,85-5,54	0,106
Alcohol	0,81	0,45-1,45	0,478	1,96	0,90-4,28	0,092
CYP1A1*2A						
***1A/*1A**	--	--	Ref.	--	--	Ref.
***1A/*2A**	1,88	1,02-3,44	0,041	1,53	0,61-3,86	0,363
***2A/*2A**	2,41	1,16-5,02	0,019	1,06	0,33-3,36	0,920

	2. MULTIVARIADO					
	Mortalidad Global			Mortalidad Cáncer - Específica		
Factor	**HR ǂ**	**IC 95%**	***P* value**	**HR ǂ**	**IC 95%**	***P* value**
(A) *CYP1A1*2A*						
***1A/*1A**	--	--	Ref.	--	--	Ref.
***1A/*2A**	1,83	0,94-3,58	0,075	1,17	0,35-3,94	0,799
***2A/*2A**	2,23	0,99-5,04	0,053	0,85	0,21-3,53	0,829
(B) *CYP1A1*2A*						
***1A/*1A**	1,46	0,32-7,00	0,623	--	--	--
***1A/*2A**	3,25	0,90-11,75	0,072	--	--	--
***2A/*2A**	4,43	0,93-21,01	0,061	--	--	--
(C) *CYP1A1*2A*						
***1A/*1A**	2,40	0,48-11,90	0,283	4,57	0,37-56,38	0,235
***1A/*2A**	7,10	2,50-20,17	<0,001	1,76	0,20-15,66	0,611
***2A/*2A**	6,58	2,02-21,41	0,002	1,80	0,16-20,0	0,633
(D) *CYP1A1*2A*						
***1A/*1A**	4,69	0,80-27,32	0,086	--	--	--
***1A/*2A**	11,83	3,76-37,21	<0,001	--	--	--
***2A/*2A**	12,84	2,94-55,99	0,001	--	--	--

ǂ HR: Hazard ratio. 1. Ajustado por edad. 2. (A) Ajustado por edad, PSA, etapa clínica, Gleason y tabaco. (B) Modelo en pacientes con etapa T2-T4 y PSA > 20 ng/mL; ajustado por edad, tabaco y Gleason. (C) Modelo en pacientes con etapa T2-T4 y Gleason ≥ 7; ajustado por edad, PSA y tabaco. (D) Modelo en pacientes con etapa T2-T4, PSA >20 ng/mL y Gleason ≥ 7; ajustado por edad y tabaco.

Tabla 4. Asociación de factores de riesgo con Mortalidad Global y Cáncer - específica en modelo univariado y multivariado de Polimorfismo de CYP1A1*2A en pacientes con Cáncer de Próstata.

*2A/*2A, fue 56,3%, 51,6% y 61,5% respectivamente. En la figura 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global y cáncer – específica, en donde los genotipos *1A/*2A y *2A/*2A se asociaron significativamente con una menor sobrevida global (test Log-rank, p=0,0165 y test Log-rank, p=0,0102, respectivamente), pero no con mortalidad cáncer – específica (test Log-rank, p=0,6066 y test Log-rank, p=0,8848).

La tabla 4 muestra, primero en un modelo ajustado solo por edad la asociación de las distintas variables con el riesgo de mortalidad global y cáncer – específica. La etapa clínica (T2-4), PSA>20 ng/mL y Gleason≥7, en forma independiente o en conjunto, se asociaron significativamente con mortalidad global, pero solo la etapa clínica se asoció con mortalidad cáncer – específica. Los genotipos *1A/*2A y *2A/*2A de CYP1A1 se asociaron significativamente con mortalidad global (HR=1,88; p=0,041 y HR=2,41; p=0,019, respectivamente), pero no con mortalidad cáncer – específica. Por otra parte, el hábito tabáquico mostró una asociación en el límite de significancia (HR=1,85; p=0,050). Después, en modelo multivariado con todas las posibles variables confundentes que mostraron asociación como variables independientes, se puede observar que la asociación de genotipos *1A/*2A y *2A/*2A estuvo en el límite de significancia, solo para mortalidad global

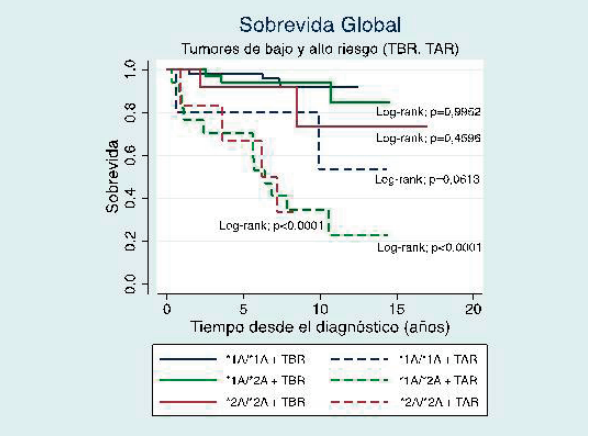


Figura 3. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier según genotipos de CYP1A1*2A. Sobrevida global en pacientes con tumores de bajo riesgo (TBR: PSA ≤ 20 ng/mL, etapa T1 y Gleason < 7), y tumores de alto riesgo (TAR: PSA > 20 ng/mL, etapa T2-T4 y Gleason ≥ 7).

(HR=1,83; p=0,075 y HR=2,23; p=0,053, respectivamente). Finalmente, se realizaron modelos multivariados en pacientes con tumores de alto riesgo, con T2-4 asociado a PSA>20 ng/mL o Gleason≥7 o las 3 variables en conjunto, para analizar posible efecto sinérgico con los polimorfismos estudiados.

Interesantemente, se observa una sinergia significativa para 1A/*2A y *2A/*2A en todas las combinaciones, sobre todo en pacientes con T2-4 junto a Gleason≥7 (HR=7,10; p<0,001 y HR=6,58; p=0,002, respectivamente), o T2-4 junto a PSA>20 ng/mL y Gleason≥7 (HR=11,83; p<0,001 y HR=12,84; p=0,001, respectivamente). No se observó asociación en estos modelos multivariados con mortalidad cáncer – específica.

Finalmente, en la figura 3 se muestran curvas de Kaplan-Meier estratificadas por tumores considerados de bajo y alto riesgo, según las tres variables clínicas mencionadas anteriormente, observando en pacientes con tumores de alto riesgo una sobrevida global significativamente menor en genotipos 1A/*2A y *2A/*2A (test Log-rank, p<0,0001 y test Log-rank, p=0,0001, respectivamente).

DISCUSIÓN

Se han estudiado numerosos polimorfismos en diversos genes, para ser usados como marcadores de riesgo/susceptibilidad de cáncer de próstata (CaP), y dentro de ellos, los polimorfismos de P450 (CYP1A1) y glutatión S-transferasas (GST), han mostrado asociación con mayor susceptibilidad y mortalidad en CaP (Mo et al., 2009; Zheng et al., 2010; Li et al., 2012). Aunque estos polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs) no han sido claramente probados como marcadores genéticos de pronóstico y sobrevida. El 2003, publicamos un estudio de casos y controles, que mostró una susceptibilidad mayor de CaP en genotipos simples y combinados de CYP1A1 y GSTM1 (Acevedo et al., 2003). En el presente estudio se analiza una muestra de más del doble de sujetos en un estudio de casos/controles y además se siguieron los pacientes con CaP por casi 9 años, con el objetivo de evaluar la utilidad del polimorfismos de CYP1A1 en el diagnóstico de pacientes sometidos a tamizaje y sobrevida de pacientes con CaP.

En los análisis de susceptibilidad, encontramos una frecuencia significativamente mayor del alelo *2A en pacientes con cáncer prostático, con ORs significativos en modelos univariado y multivariados, demostrando una asociación independiente de genotipo *2A/*2A, la que presenta un efecto sinérgico al combinar con otras variables que se asocian con esta enfermedad como tacto rectal y PSA (OR=9,36; p=0,006 y OR=14,64; p=0,001, respectivamente) (Tabla 2). El genotipo *1A/*2A a pesar de mostrar asociación de riesgo (OR) significativa en modelos con tacto rectal sospechoso o PSA>10 ng/mL, éstos son de menor magnitud a los que presentan el tacto rectal o PSA>10 ng/mL en forma independiente. Lo que confirma que el efecto sobre el riesgo (OR) lo produce la variante genética que contiene los dos alelos raros (*2A/*2A).

Otro aspecto muy interesante es el efecto del tabaco, que no mostró una asociación como variable independiente, pero al asociar con CYP1A1 produjo un efecto potenciador del riesgo (OR) en genotipo *2A/*2A, lo que también se observó en pacientes con tacto rectal sospechoso y PSA>10 ng/mL. Los estudios con tabaco por otros autores han sido controversiales (Bostwick et al., 2004) y en nuestro estudio previo, no encontramos una asociación epidemiológica de riesgo con tabaco o alcohol. En un estudio con medición de aductos de DNA en tejido de CaP, se ha visto asociación entre tabaco y polimorfismos de enzimas de biotransformación que pudieran explicar diferencias raciales (Nock et al., 2007). Todo esto sugiere que los individuos que tienen alelo *2A en forma homocigota, al ser expuestos a contaminantes ambientales y el tabaco, pueden generar una mayor cantidad carcinógenos activados (PAHs), aumentando la probabilidad de iniciación carcinogénica. Aunque no todos los autores han encontrado asociación entre este polimorfismo y mayor frecuencia de CaP, en dos meta-análisis recientes, que incluyen nuestras publicaciones (Li et al., 2012; Ding et al., 2013), muestran que CYP1A1 sería un factor que confiere mayor riesgo de desarrollar CaP.

Otro aspecto de interés es el comportamiento como test diagnóstico en el análisis de curvas ROC, destacando que CYP1A1 afecta el rendimiento diagnóstico del PSA, con un aumento cercano a la significancia en área bajo la curva (0,721 a 0,837), y cuando se asocia con tacto rectal sospechoso se alcanza un área de 0,97. En los niveles de corte donde el PSA tiene una sensibilidad mayor a un 90%, estos aumentos en el área bajo la curva se reflejan en aumentos considerables en la especificidad.

Este estudio confirma el riesgo aumentado de contraer CaP en pacientes sometidos a tamizaje, y el efecto de la exposición ambiental a tabaco en portadores de los 2 alelos raros *2A de polimorfismo de CYP1A. Por lo tanto, el uso de este marcador genético, pudiera ser de utilidad en prevención primaria, estratificar mejor el riesgo de pacientes sometidos a tamizaje y evitar biopsias innecesarias, sobre todo en pacientes con biopsia prostática previa negativa.

En el seguimiento del grupo de pacientes con CaP, fallecieron antes los pacientes con genotipo *1A/*2A y *2A/*2A de CYP1A1 (tabla 3, figura 2). Y en los análisis de riesgo de las distintas variables clínicas con mortalidad global y cáncer – específica, encontramos que la etapa clínica (T), PSA>20 ng/mL y Gleason≥7 se asociaron significativamente con mayor riesgo de mortalidad global y solamente la etapa clínica con mortalidad específica. De forma similar, otros autores usando modelos multivariados también no han encontrado asociación de éstos factores con mortalidad específica (Roehl et al., 2004).

Al ajustar el riesgo de CYP1A1 por edad, PSA, etapa clínica, Gleason y tabaco, hubo una mínima reducción del riesgo, pero en el límite de la significancia estadística (HR=1,83; p=0,075 y HR=2,23; p=0,053, respectivamente), lo que sugiere que CYP1A1 pudiera ser un factor independiente de agresividad tumoral, pronóstico y sobrevida. Además, en pacientes considerados habitualmente de mal pronóstico y alto riesgo de progresión al momento del diagnóstico (T2-4, PSA>20 ng/mL, o Gleason≥7) (Kattan et al., 2001), observamos un riesgo mayor y altamente significativo al observado en pacientes con Gleason≥7 o los tres factores juntos en pacientes con genotipo *1A/*2A y *2A/*2A (Tabla 4, (C y D)). En los análisis multivariados, CYP1A1 no se asoció con mortalidad específica y en algunos casos debido al bajo

número de pacientes en los diferentes grupos, no se obtuvieron resultados. Al momento de la revisión bibliográfica, no se encontraron trabajos sobre sobrevida de pacientes con CaP y polimorfismos en CYP1A1. En relación a polimorfismos en enzimas de biotransformación, específicamente GST, Nock y cols. (2009) han encontrado asociación con recidiva bioquímica, Nørskov y cols. (2011) ha encontrado diferencias en sobrevida a 5 años en CaP. También se ha descrito que polimorfismos en GSTM1 y GSTT1 podrían ser marcadores de mal pronóstico en el seguimiento de pacientes con CaP (Agalliu et al., 2006; Cotignola et al., 2012).

Por lo tanto, nuestros resultados en relación CYP1A1, muestran que pudiera ser un buen factor independiente de pronóstico y sobrevida en pacientes con CaP, especialmente en tumores de alto riesgo.

Las principales limitaciones de este estudio radican en lo heterogéneo del grupo de pacientes con CaP y los tratamientos recibidos. Además, en el seguimiento y análisis de sobrevida, principalmente por el número relativamente pequeño de la muestra y también debido a aspectos raciales, considerando que la población chilena es una mezcla, lo que impide extrapolar nuestros resultados de riesgo/susceptibilidad y sobrevida a otras etnias. Finalmente, el porcentaje de mortalidad en la muestra (25,6%) es aún bajo, lo que pudiera explicar que no se encuentre una diferencia en mortalidad cáncer – específica. Por lo tanto creemos que debemos prolongar el seguimiento para validar nuestros resultados.

CONCLUSIÓN

En estudio de casos y controles, el polimorfismo de CYP1A1*2A, relacionado con desintoxicación de contaminantes y efecto ambiental del tabaco en diversos cánceres, sería un factor independiente de mayor riesgo de CaP. Este efecto se ve aumentado con el hábito tabáquico. Además, en el seguimiento de pacientes con CaP, podría ser un buen factor pronóstico de sobrevida global, especialmente en tumores de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

• Acevedo C, Opazo JL, Huidobro C, Cabezas J, Iturrieta J, Quiñones Sepúlveda L. Positive correlation between single or combined genotypes of CYP1A1 and GSTM1 in relation to prostate cancer in Chilean people. Prostate. 2003 Oct 1; 57(2):111-7.

• Agalliu I, Lin DW, Salinas CA, Feng Z, Stanford JL. Polymorphisms in the glutathione S-transferase M1, T1, and P1 genes and prostate cancer prognosis. Prostate. 2006 Oct 1; 66(14):1535-41.

• Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst. 2012 Jan 18; 104(2):125-32.

• Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B. Human prostate cancer risk factors. Cancer. 2004 Nov 15; 101(10 Suppl):2371-490.

• Brinkman GL and Coates O. The effect of bronchitis, smoking and occupation in ventilation. Am Rev Respir Dis. 1963; 87: 68-93.

• Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, Bjartell A, van der Schoot DK, Cornel EB, Conti GN, Boevé ER, Staerman F, Vis-Maters JJ, Vergunst H, Jaspars JJ, Strölin P, van Muilekom E, Schröder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Worldwide: The PRIAS Study. Eur Urol. 2012 Nov 12. doi:pii: S0302-2838(12)01336-X. 10.1016/j.eururo.2012.11.005. [Epub ahead of print]

• Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2013 Apr 8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23569316.

• Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. J Clin Oncol. 2011 Sep 20; 29(27):3669-76.

• Cotignola J, Leonardi DB, Shahabi A, Acuña AD, Stern MC, Navone N, Scorticati C, De Siervi A, Mazza O, Vazquez E. Glutathione-S-transferase (GST) polymorphisms are associated with relapse after radical prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2012 Nov 13. doi: 10.1038/pcan.2012.45. [Epub ahead of print]

• Coughlin SS, Hall IJ (2002) A review of genetic polymorphisms and prostate cancer risk. Ann Epidemiol 12(3):182–196.

• DEIS, 2012a. http://webdeis.minsal.cl/estadisticas-mortalidad/

• DEIS, 2012b. http://deis.minsal.cl/vitales/Mortalidad_causa/tree.aspx

• Ding G, Xu W, Liu H, Zhang M, Huang Q, Liao Z. CYP1A1 MspI polymorphism is associated with prostate cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2013; 40(5):3483-91.

• Eeles RA, Kote-Jarai Z, Al Olama AA, Giles GG, Guy M, Severi G, Muir K, Hopper JL, Henderson BE, Haiman CA, Schleutker J, Hamdy FC, Neal DE, Donovan JL, Stanford JL, Ostrander EA, Ingles SA, John EM, Thibodeau SN, Schaid D, Park JY, Spurdle A, Clements J, Dickinson JL, Maier C, Vogel W, Dörk T, Rebbeck TR, Cooney KA, Cannon-Albright L, Chappuis PO, Hutter P, Zeegers M, Kaneva R, Zhang HW, Lu YJ, Foulkes WD, English DR, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, Morrison J, Ardern-Jones AT, Hall AL, O'Brien LT, Wilkinson RA, Saunders EJ, Page EC, Sawyer EJ, Edwards SM, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Khoo VS, Parker CC, Van As N, Woodhouse CJ, Thompson A, Christmas T, Ogden C, Cooper CS, Southey MC, Lophatananon A, Liu JF, Kolonel LN, Le Marchand L, Wahlfors T, Tammela TL, Auvinen A, Lewis SJ, Cox A, FitzGerald LM, Koopmeiners JS, Karyadi DM, Kwon EM, Stern MC, Corral R,

Joshi AD, Shahabi A, McDonnell SK, Sellers TA, Pow-Sang J, Chambers S, Aitken J, Gardiner RA, Batra J, Kedda MA, Lose F, Polanowski A, Patterson B, Serth J, Meyer A, Luedeke M, Stefflova K, Ray AM, Lange EM, Farnham J, Khan H, Slavov C, Mitkova A, Cao G. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genome-wide association study. Nat Genet. 2009 Oct; 41(10):1116-21.

• Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Blondal T, Gylfason A, Agnarsson BA, Benediktsdottir KR, Magnusdottir DN, Orlygsdottir G, Jakobsdottir M, Stacey SN, Sigurdsson A, Wahlfors T, Tammela T, Breyer JP, McReynolds KM, Bradley KM, Saez B, Godino J, Navarrete S, Fuertes F, Murillo L, Polo E, Aben KK, van Oort IM, Suarez BK, Helfand BT, Kan D, Zanon C, Frigge ML, Kristjansson K, Gulcher JR, Einarsson GV, Jonsson E, Catalona WJ, Mayordomo JI, Kiemeney LA, Smith JR, Schleutker J, Barkardottir RB, Kong A, Thorsteinsdottir U, Rafnar T, Stefansson K. Genome-wide association and replication studies identify four variants associated with prostate cancer susceptibility. Nat Genet. 2009 Oct; 41(10):1122-6. Epub 2009 Sep 20.

• Helsinki Declaration (1964), disponible en: http://www.bioetica.uchile.cl/doc/helsink.htm

• Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol. 2012; 30(2):143-8.

• Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the D'amico risk classification of prostate cancer. Urology. 2007 Nov; 70(5):931-5.

• Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelson A, Adolfsson J, Stattin P, Bratt O. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. Eur Urol. 2012 Oct; (4):656-61.

• Kattan MW, Scardino PT (2002) Prediction of progression: nomograms of clinical utility. Clin Prostate Cancer 1: 90–96.

• Kenfield SA, Chang ST, and Chan JM: Diet and lifestyle interventions in active surveillance patients with favorable-risk prostate cancer. Curr Treat Options Oncol 8, 173–196, 2007.

• Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. World J Urol 2008 Sep; 26(5):437-42.

• Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Castro E, Mahmud N, Guy M, Edwards S, O'Brien L, Sawyer E, Hall A, Wilkinson R, Dadaev T, Goh C, Easton D; UKGPCS Collaborators, Goldgar D, Eeles R. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. Br J Cancer. 2011; 105(8):1230-4.

• Li H, Xiao D, Hu L, He T. Association of CYP1A1 polymorphisms with prostate cancer risk: an updated meta-analysis. Mol Biol Rep. 2012 Dec; 39(12):10273-84.

• Liu Y, Hegde P, Zhang F, Hampton G, Jia S. Prostate cancer - a biomarker perspective. Front Endocrinol (Lausanne). 2012; 3: 72.

• Mo Z., Gao Y., Cao Y., Gao F., Jian L.An Updating Meta-Analysis of the GSTM1,GSTT1, and GSTP1 Polymorphisms and Prostate Cancer: A HuGE Review. The Prostate 69:662-688 (2009)

• Nock NL, Bock C, Neslund-Dudas C, Beebe-Dimmer J, Rundle A, Tang D, Jankowski M, Rybicki BA. Polymorphisms in glutathione S-transferase genes increase risk of prostate cancer biochemical recurrence differentially by ethnicity and disease severity. Cancer Causes Control. 2009 Dec; 20(10):1915-26.

• Nock NL, Tang D, Rundle A, Neslund-Dudas C, Savera AT, Bock CH, Monaghan KG, Koprowski A, Mitrache N, Yang JJ, Rybicki BA. Associations between smoking, polymorphisms in polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) metabolism and conjugation genes and PAH-DNA adducts in prostate tumors differ by race. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Jun; 16(6):1236-45.

• Nørskov MS, Frikke-Schmidt R, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Loft S, Tybjærg-Hansen A. Copy number variation in glutathione-S-transferase T1 and M1 predicts incidence and 5-year survival from prostate and bladder cancer, and incidence of corpus uteri cancer in the general population. Pharmacogenomics J. 2011 Aug; 11(4):292-9.

• Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001 Dec; 58(6):843-8.

• Quiñones L., Berthou F., Varela N., Simon B., Gil L., and Lucas D. (1999). Ethnic susceptibility to cancer: differences in CYP2E1, CYP1A1and GSTμ genetic polymorphisms between French and Chilean populations. CancerLett. 141, 167–171.

• Rebbeck T.R., Walker A.H., Jaffe J.M., White D.L., Wein A.J.,and Malkowicz S.B. (1999). Glutathione S-transferase-mu (GSTM1) and- theta (GSTT1) genotypes in the etiology of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 8(4 Pt1), 283–287.

• Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. J Urol. 2004; 172(3):910-4.

• Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med. 2012 Mar 15; 366(11):981-90.

• Shen M. & Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. genes dev. 2010 24: 1967-2000.

• Siegel, R., Naishadham, D., AndJemal, A. (2012). Cancer statistics, 2012. CA Cancer J.Clin. 62, 10–29.

• WHO. (2011) Disponible en: http://www.who.int/features/qa/15/es/index.html

• Zheng SL, Hsing AW, Sun J, Chu LW, Yu K, Li G, Gao Z, Kim ST, Isaacs WB, Shen MC, Gao YT, Hoover RN, Xu J. Association of 17 prostate cancer susceptibility loci with prostate cancer risk in Chinese men. Prostate. 2010 Mar 1; 70(4):425-32.

• Zheng SL, Sun J, Wiklund F, et al. Cumulative association of five Genetic variants with prostate cancer. N Engl J Med 2008; 358:910-9.

Comentario del Revisor

Dr. Rodrigo Pinochet Fuenzalida

Urología - Oncología, Clínica Alemana Santiago.

Estimado Dr. Acevedo, estimadas autoridades de la Sociedad Chilena de Urología, estimados miembros de nuestra Sociedad, familiares y amigos.
Antes que todo agradecer la oportunidad de revisar este trabajo que sin duda es de alta relevancia ya que traslada la investigación básica hacia aplicaciones en la práctica clínica.
En los últimos años el concierto médico se ha visto enfrentado a importantes cambios en el manejo del screening y diagnóstico del cáncer de próstata.
Por una parte la publicación de controvertidos reportes del PLCO, Estados Unidos que no mostró beneficio del screening y del estudio Europeo ERSPC que si mostró disminuir la mortalidad, han generado importantes controversias con respecto a la utilidad del antígeno prostático.
Eso que ha llevado al US Preventive Service Task Force a realizar una recomendación Grado D que desaconsejar el screening utilizando el Antígeno Prostático y que cuya justificación es muy discutible lo que sin duda es un retroceso y puede condenar a muchos pacientes que albergan un cáncer de alto riesgo a una lenta, dolorosa y evitable muerte.
Sin embargo, a pesar de lo inapropiado que nos pueda parecer ser la recomendación, no cabe duda que sobretodo en Estados Unidos no se ha realizado el screening en forma óptima, realizando demasiadas biopsias en pacientes con expectativas de vida limitada o se han tratado muchos pacientes con cáncer de bajo riesgo con las consecuentes efectos adversos de estos tratamientos.
De hecho el reciente estudio PIVOT mostró el tratamiento quirúrgico del cáncer prostático localizado comparado con la observación Activa no mostró beneficios especialmente en los grupos de bajo resiego y APE meno a 10.
Frente todo lo anterior existen opciones una dejar de hacer screening, o realizar lo que podríamos llamar un Screening inteligente, esto es utilizando mejor las herramientas clínicas y moleculares disponibles.
Una aproximación podría ser obteniendo un PSA basal precozmente separando los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un cáncer significativo en el de aquellos de bajo riesgo. Otra medida es que la mayoría de los pacientes diagnosticados con cáncer de bajo riesgo debieran ser manejados al menos inicialmente con observación activa y la otra es incorporar más activamente los nuevos marcadores moleculares y genéticos disponibles.
En ese sentido el Trabajo presentado por el Dr. Acevedo hace importante aporte al estudio de los factores de riesgo en Cáncer en general y específicamente en Ca prostático en la población Chilena.
Su trabajo nos muestra la Utilidad del polimorfismo CYP1A1 como factor de riesgo en el desarrollo de Cáncer prostático y su potencial utilidad como factor pronóstico.
En el estudio de casos y controles, que incluye 489 evaluados en La CONAC entre los años 1995 y 2004, se demuestra que este polimorfismo sería un factor independiente de mayor riesgo para el desarrollo de Ca prostático.
Dado la mayor prevalencia de estos polimorfismos en la población general su utilidad podría estar en el escenario prescreening como un factor de riesgo de susceptibilidad de Cáncer Prostático y otros cánceres.
En ese sentido ya hay en estudio diversos polimorfismos genéticos llamados SNPs (single nucleotide polimorfisms) donde se han identificado > de 40 y que su utilización combinada pudiera predecir el desarrollo de cáncer prostático.
En el caso del screening propiamente tal no cabe duda que el PSA solo no es suficiente, por lo que la utilización de diferentes subtipos de PSA, como es el prostate health index llamado PHi (recientemente aprobado por la FDA) o el Panel de 4 Kalikreinas (incluye PSA TOTAL, PSA Libre, PSA Intacto y HK2), o los tests realizados en orina como el PCA3 y TMPRSS2 que han demostrado disminuir el números de biopsias innecesarias en algunos casos hasta el 50% y con ello disminuir el sobrediagnóstico.

Con respecto a los factores pronósticos se hace necesario la aplicación de estos marcadores por una parte para definir aquellos candidatos a observación activa vs los que requieren un manejo activo. En esa línea han aparecido marcadores prometedores como: La pérdida de PTEN, el TMPRSS2_ERG KI-67.
En el caso polimorfismo CYP1A1 y su posible rol pronóstico de en estudio sólo se asociaron a mayor riesgo de mortalidad especialmente en pacientes de alto riesgo.
Probablemente falta un número mayor de pacientes y un seguimiento más largo para demostrar su utilidad pero no cabe duda que puede jugar un rol futuro en esta área.
La línea de investigación Dr. Acevedo e polimorfismos de enzimas de biotransformación es novedosa y original, refleja un trabajo de varios años de dedicación y disciplina personal en la recolección de información y seguimiento de estos pacientes. No cabe duda que esta casuística debiera ser ampliada y validada por otros centros.

Además De su aplicación en cáncer prostático, estos polimorfismos están siendo estudiados por el autor en otras neoplasias como por ejemplo en cáncer testicular lo que nos traerá novedades información en el futuro.

El Dr. Cristian Acevedo es casado con La Dra. Luz Martínez quien es Médico Internista de Clínica Alemana. Tiene dos hijos Daniel 13 y Sofía 11 años.
Estudió Medicina en La Universidad de Chile, en 1998 Realiza un Magister en Ciencias Médicas (mención Biología de la reproducción) y en 2001. Realiza su especialización en Urología en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Actualmente es Profesor Asistente y Urólogo Staff de este mismo hospital y Director del Departamento de Urología de la Corporación nacional del Cáncer (CONAC).
Las áreas de investigación incluyen: Marcadores genéticos (polimorfismos) de CaP, marcadores moleculares de progresión de CaP en cultivos celulares, trabajos en screening y detección precoz de CaP, terapias mínimamente invasivas para el tratamiento en HPB (termoterapia, inyectoterapia (OH, Botox) y terapia focal).
Finalmente Felicito al Dr. Cristian Acevedo por el excelente nivel de su trabajo y por la disciplina y consistencia demostrada en la línea de investigación que realiza.
Estimados Autoridades de nuestra Sociedad me alegra recomendar al Dr. Acevedo para ser aceptado como miembro titular de la Sociedad Chilena de Urología.

Felicitaciones.
Muchas gracias

Dr. Rodrigo Pinochet Fuenzalida
Urología - Oncología
Clínica Alemana Santiago