



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
Facultad de Medicina
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgica



TESIS DOCTORAL
Luis Mariano López López

Directoras:
Dra. Inés Gómez Acebo y Dra. Trinidad Dierssen Sotos



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
Facultad de Medicina
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

TESIS DOCTORAL

EFEECTO DE LA EXPOSICIÓN A FACTORES DE RIESGO MEDIOAMBIENTALES EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Luis Mariano López López

Directoras:

Dra. Inés Gómez Acebo

Dra. Trinidad Dierssen Sotos

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
Facultad de Medicina
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

EFECTO DE LA EXPOSICIÓN A FACTORES DE RIESGO MEDIOAMBIENTALES EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Tesis presentada para obtener el grado de
Doctor por la Universidad de Cantabria
en el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Presentada por
Luis Mariano López López

Dirigida por
Dra. Inés Gómez Acebo
Dra. Trinidad Dierssen Sotos

Santander, 2016

AGRADECIMIENTOS

Desde estas líneas pretendo hacer un análisis objetivo y dejar constancia en este espacio de mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas e instituciones que en un día confiaron en mí para desarrollar este trabajo, brindándome su conocimiento de forma desinteresada, su apoyo, su colaboración y sobre todo, mucho ánimo. Gracias a todos porque sin vuestra contribución la finalización de esta tesis doctoral no hubiese sido posible.

Debo agradecer, de manera especial, a las doctoras Dña. Trinidad Dierssen Sotos y Dña. Inés Gómez Acebo, profesoras del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral. Bajo su dirección, me han guiado, apoyado y orientado en toda la labor científica del trabajo, con sus conocimientos, rigurosidad, dedicación y entrega invaluable, superando las expectativas que, como alumno, deposité en su persona para mi formación como investigador. Han sido la clave del buen trabajo que hemos realizado juntos porque han hecho fácil lo difícil.

Por supuesto, el agradecimiento más sentido es para mi familia por enseñarme que con esfuerzo, trabajo y constancia se pueden conseguir todas las metas que uno se plantea. A mis padres, M^a Teresa y Mariano, por estar siempre a mi lado apoyándome, instruirme en los valores de la vida y confiar en mis decisiones; a mi hermana, por su capacidad y superación; a mi cuñado, por su continua comprensión y ayuda; a mis tíos Gloria y Valentín por ser un ejemplo de valentía, lucha y honestidad.

Entre los profesores y compañeros del departamento de enfermería de la Universidad de Cantabria, a pesar de que todos me han ofrecido siempre su atenta y efectiva colaboración, debo destacar al Profesor Titular de Universidad D. Elías Rodríguez Martín al que quiero extender mi más sincero agradecimiento como amigo y compañero, por aconsejarme ante cualquier duda dándome su mas sincera opinión. Su colaboración y generosidad para compartir experiencia y amplio conocimiento han sido fundamentales durante la realización de este trabajo.

Mención especial merecen, sin duda, mis compañeras del grupo de entrevistas, por todo el apoyo que me han dado, los momentos que hemos pasado juntos y ser un pilar importante en este nuevo desafío con la aportación de su trabajo y las palabras de constante motivación.

A mis amigos, que de una manera u otra, han sido coparticipes de este trabajo y han compartido conmigo los momentos más difíciles con palabras de aliento, claves en mi vida personal y, por extensión, en la profesional. A todos, gracias por el cariño, la simpatía y el aprecio que siento hacia cada uno de vosotros.

No puedo dejar de mencionar a mis compañeros de trabajo, porque me alegro de haber formado parte de un equipo y nutrirme de sus consejos, que, no cabe duda, han sabido enriquecer este trabajo. Además, el haberles conocido ha hecho posible establecer una sólida amistad con ellos.

Finalmente, tengo sólo palabras de agradecimiento para todas aquellas personas que de forma desinteresada aceptaron participar en el estudio y que de alguna forma compartieron su tiempo y enfermedad conmigo. Ha sido un camino largo en el que, algunas veces, me he encontrado con testimonios duros e inolvidables en los que vivir no era una rutina, sino un milagro inseparable de la incertidumbre. Todo ello me ha llevado a reflexionar como profesional y persona sobre la importancia del contacto humano, las emociones y los valores de las personas.

PREÁMBULO

Financiación del proyecto

La presente tesis doctoral forma parte de los estudios realizados bajo el soporte económico del proyecto “Acción Transversal del Cáncer”, aprobado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) el 11 de octubre de 2007, y del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) que ha financiado los siguientes proyectos:

- “Estudio Multicaso-Control de base poblacional: cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gastro-esofágico y cáncer de próstata” PS09/00773.
- “Variantes genéticas y pathways relacionadas con cánceres de mama y próstata y su interacción con la exposición a hormonas sexuales endógenas y exógenas: MCC” PI12/00715.

Así como, la financiación otorgada por el Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), al proyecto “Estudio Multicaso-Control de base poblacional: cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gastro-esofágico y cáncer de próstata” API-10/09.

Índices

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	1
1. CÁNCER DE PRÓSTATA: DEFINICIÓN Y DIMENSIÓN DEL PROBLEMA.....	5
1.1. Concepto del cáncer de próstata	5
1.1.1. Anatomía e histología de la próstata	5
1.1.2. Regulación hormonal en la glándula prostática	8
1.2. Patologías benignas de la próstata.....	9
1.2.1. Prostatitis	9
1.2.2. Hipertrofia benigna de próstata.....	10
1.3. Cáncer de próstata	11
1.3.1. Afecciones precancerosas de la próstata	11
1.3.1.1. Atrofia proliferativa inflamatoria.....	11
1.3.1.2. Neoplasia intraepitelial prostática.....	12
1.4. Clasificación del cáncer de próstata.....	14
1.4.1. Clasificación TNM. Estudio de la extensión del cáncer de próstata	14
1.4.2. Clasificación del grado histopatológico (puntuación de Gleason).....	16
1.4.3. Clasificación según estadio clínico-patológico	18
1.4.4. Clasificación según factores de riesgo (clasificación de D'Amico).....	18
1.5. Descripción epidemiológica del cáncer de próstata	18
1.5.1. Incidencia.....	20
1.5.2. Mortalidad.....	22
1.5.3. Supervivencia	25
1.6. Factores de riesgo del cáncer de próstata	25
1.6.1. Factores de riesgo intrínsecos o biológicos.....	26
1.6.2. Factores de riesgo extrínsecos o ambientales	31

2. DIETA Y CÁNCER DE PRÓSTATA: MECANISMOS DE ACCIÓN E IMPLICACIÓN DE LOS AGENTES QUIMIOPREVENTIVOS	41
2.1. Conceptos básicos de alimentación versus nutrición	41
2.2. Métodos de valoración del consumo alimentario	42
2.2.1. Métodos indirectos (recogida de información dietética de colectivos o grupos poblacionales).....	42
2.2.2. Métodos directos (recogida de información dietética a nivel individual).....	43
2.3. Factores nutricionales y cáncer de próstata: una relación compleja.....	45
2.3.1. Ingesta de grasas muy sanas o grasas peligrosas	48
2.3.2. Ingesta de pescado.....	51
2.3.3. Productos lácteos, calcio y vitamina D	52
2.4. La revolución de los fitoquímicos o fitonutrientes: fármacos naturales.....	54
2.4.1. Carotenoides: beta-caroteno y licopeno	56
2.4.2. Fitoestrógenos - Soja	58
2.5. Prevención del cáncer y antioxidantes: vitamina E y selenio	60
2.5.1. Vitamina E (α -tocoferol)	60
2.5.2. Selenio	61
2.6. Métodos de preparación y cocción de los alimentos.....	62
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	65
3.1. Hipótesis	65
3.1.1. Hipótesis principal	65
3.1.2. Hipótesis secundarias	65
3.2. Objetivos	66
3.2.1. Objetivo principal.....	66
3.2.2. Objetivos específicos	66
4. MATERIAL Y MÉTODOS	67
4.1. Diseño del estudio	67
4.2. Población a estudio	67
4.3. Identificación de los casos	67
4.3.1. Criterios de inclusión de los casos	68
4.3.2. Criterios de exclusión de los casos.....	69
4.4. Selección de los controles.....	69
4.4.1. Criterios de inclusión de los controles	71
4.4.2. Criterios de exclusión de los controles	71
4.5. Estimación del poder estadístico del estudio.....	71
4.6. Procedimientos del estudio: método de recogida de la información	72
4.6.1. Recogida de medidas antropométricas	72
4.6.1.1. Medida de la estatura y el peso	72
4.6.1.2. Medida del contorno cintura y cadera	72
4.6.1.3. Evaluación de ratio (2D: 4D), longitud del dedo índice y anular	73

4.6.2. Entrevista y cuestionario de alimentación	74
4.6.2.1. Entrevista personal.....	74
4.6.2.2. Cuestionario autoadministrado de alimentación	76
4.6.3. Obtención de muestras biológicas.....	78
4.6.4. Cuestionario de datos clínicos.....	80
4.7. Registro de variables y gestión de base de datos.....	80
4.8. Análisis estadístico de datos.....	81
4.8.1. Estadística descriptiva.....	81
4.8.2. Estadística inferencial	81
4.9. Aspectos éticos y confidencialidad de datos	81
5. RESULTADOS.....	83
5.1. Descripción de las características sociodemográficas y epidemiológicas de los participantes en el estudio	83
5.2. Factores asociados al desarrollo de cáncer de próstata.....	84
5.2.1. Grupo de alimentos consumidos, ingesta de energía diaria y grado de cocción	84
5.2.2. Consumo de tabaco	84
5.2.3. Historia familiar de cáncer	85
5.2.4. Susceptibilidad genética, SNPs de mayor impacto en relación al cáncer de próstata	86
5.2.5. Características antropométricas	86
5.2.6. Consumo de fármacos.....	87
5.2.7. Medida de la longitud de los dedos, disruptores endocrinos	88
5.2.8. Hábitos de toma de sol	88
5.2.8.1. Capacidad de adaptación al sol (Fototipo)	88
5.2.8.2. Tipo de exposición solar.....	88
5.3. Tablas	90
6. DISCUSIÓN.....	149
6.1. Discusión de la metodología.....	149
6.1.1. Diseño del estudio: debilidades y fortalezas	149
6.1.2. Selección de la población del estudio.....	149
6.1.3. Recogida de información	150
6.1.3.1. Cuestionario dietético.....	151
6.1.3.2. Evaluación de la exposición intraútero a disruptores endocrinos.....	152
6.1.4. Control de factores de confusión	152
6.2. Discusión de los resultados	152
6.2.1. Características socio-demográficos de la población a estudio	152
6.2.2. Influencia del grupo de alimentos consumidos e ingesta de energía	153
6.2.3. Consumo de alcohol y tabaco	156
6.2.4. Historia familiar de cáncer	158
6.2.5. Susceptibilidad genética, SNPs relacionados con el cáncer de próstata	159

6.2.6. Evaluación antropométrica	160
6.2.7. Uso de fármacos y riesgo de cáncer de próstata	162
6.2.7.1. Antihipertensivos.....	162
6.2.7.2. Antiinflamatorios.....	162
6.2.8. Disrupción endocrina y micro ambiente hormonal perinatal	163
6.2.9. Hábitos de toma de sol	163
6.2.9.1. Capacidad de adaptación a la radiación solar ultravioleta (fototipo).....	163
6.2.9.2. Tipo de exposición solar.....	164
7. CONCLUSIONES.....	165
8. BIBLIOGRAFIA	167
9. ANEXOS	187
ANEXO I: Hoja de información específica del estudio	187
ANEXO II: Consentimiento informado del estudio	189
ANEXO III: Cuestionario alimentario	190
ANEXO IV: Hoja de información y consentimiento informado, estudio genético.....	225
ANEXO V: Instrucciones recolección de saliva para usuarios I	227
ANEXO VI: Instrucciones recolección de saliva para usuarios II	228
ANEXO VII: Principales variables del estudio.....	229
ANEXO VIII: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria	231
ANEXO IX: Resolución de la inscripción de un fichero en el Registro General de Protección de Datos	232
ANEXO X: Listado LOCI relacionados con el cáncer de próstata seleccionados para el estudio según la literatura.....	233

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de las zonas glandulares de la próstata	6
Tabla 2. Clasificación del TNM, cáncer de próstata.....	15
Tabla 3. Puntuación de Gleason y probabilidad de progresión	17
Tabla 4. Factores de riesgo, clasificación de D'Amico	18
Tabla 5. Incidencia y mortalidad del cáncer de próstata por zonas geográficas	19
Tabla 6. Tasa de Incidencia estandarizada para los países de la Unión Europea (UE-28)	22
Tabla 7. Antecedentes familiares y riesgo de cáncer de próstata	28
Tabla 8. Genes susceptibles al cáncer de próstata	30
Tabla 9. Ventajas e inconvenientes de los métodos directos cuantitativos que recogen información dietética a nivel individual	43
Tabla 10. Contenido de licopeno en frutas y hortalizas	57
Tabla 11. Registro de llamadas, archivo Excel	70
Tabla 12. Códigos de llamadas y resultados finales	70
Tabla 13. Resumen de las principales características del estudio	71
Tabla 14. Secciones del cuestionario de alimentación	77
Tabla 15. Distribución de las características descriptivas socio-demográficas entre los casos y controles de cáncer de próstata.....	90
Tabla 16. Distribución de las características descriptivas historia personal y datos antropométricos entre los casos y controles de cáncer de próstata	91
Tabla 17. Puntuaciones de Gleason y categorías de riesgo de D' Amico en los casos.....	93
Tabla 18. Relación entre el grupo de alimentos consumidos y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	94
Tabla 19. Relación entre grado de cocción de los alimentos y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	96
Tabla 20. Relación entre consumo de tabaco actual y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	97
Tabla 21. Relación entre antecedentes familiares de cáncer y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	98
Tabla 22. Relación entre antecedentes familiares de cáncer primer grado y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	102
Tabla 23. Relación entre SNPs y cáncer de próstata en toda la población de hombres.....	105
Tabla 24. Relación entre estatura al inicio del estudio y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	106
Tabla 25. Relación entre peso al inicio del estudio y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	108
Tabla 26. Relación entre peso a los 20 años y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.....	110
Tabla 27. Relación entre peso a los 45 años y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	112
Tabla 28. Relación entre peso hace un año y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	114

Tabla 29. Relación entre IMC al inicio del estudio y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	116
Tabla 30. Relación entre cambio de peso (peso ganado) y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	117
Tabla 31. Relación entre consumo de fármacos antihipertensivos y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	119
Tabla 32. Relación entre la duración del fármaco antihipertensivo y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	121
Tabla 33. Relación entre consumo de fármacos antiinflamatorios y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	124
Tabla 34. Relación entre la duración del fármaco antihipertensivo y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	127
Tabla 35. Relación entre disruptores endocrinos y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.....	130
Tabla 36. Relación entre color natural del pelo y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.....	132
Tabla 37. Relación entre el color de piel y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.....	134
Tabla 38. Relación entre color de ojos y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	136
Tabla 39. Relación entre pecas abundantes y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.....	138
Tabla 40. Relación entre fototipo y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.....	139
Tabla 41. Relación entre número de quemaduras el año pasado y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	141
Tabla 42. Relación entre número de quemaduras hasta los 30 años y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	142
Tabla 43. Relación entre número de quemaduras a partir de los 30 años y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral	143
Tabla 44. Relación entre tiempo de sol actual y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.....	144
Tabla 45. Relación entre tiempo de sol hace 10 años y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.....	146

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras anatómicas de la próstata.....	6
Figura 2. Componentes de la unidad epitelial y estromal de la próstata.....	8
Figura 3. Modelo de progresión del cáncer de próstata	13
Figura 4. Representación anatomopatológica del estadio Gleason	17
Figura 5. Incidencia y Mortalidad estandarizadas por edad	21
Figura 6. Tendencias en la de incidencia de cáncer de próstata: Tasas de incidencia estandarizadas por edad	22
Figura 7. Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de próstata. España, 2014.....	24
Figura 8. Ruta metabólica de síntesis de eicosanoides; Omega-3, Omega-6, Omega-9	50
Figura 9. Esquema del estudio de casos y controles de base poblacional	67
Figura 10. Selección aleatoria de los participantes.....	69
Figura 11. Técnica e instrumento de medición de la longitud de los dedos índice y anular (2D:4D).....	73
Figura 12. Diferenciación del plasma, el buffy coat y la fracción de células rojas.....	79
Figura 13. Dispositivos de recogida de muestras para análisis genético de ADN	79

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AA	Ácido Araquidónico
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AF	Antecedentes Familiares
AGE	Ácidos Grasos Esenciales
AGMI / (MUFA)	Ácido Graso Monoinsaturado
AGPI / (PUFA)	Ácido Graso Poliinsaturado
AGS	Ácido Graso Saturado
AINE	Anti-inflamatorio no Esteroideo
ALA	Acido Alfa-linolénico
AR	Receptor de Andrógenos
ATBC	Alfa Tocoferol Beta Caroteno
CaP	Cáncer de Próstata
CAP	Centro de Atención Primaria
CFCA	Cuestionarios de Frecuencia de Consumo Alimentario
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
COX	Ciclooxigenasa
CPH	Cáncer de Próstata Hereditario
DE	Desviación Estándar
DHA	Ácido Docosahexaenoico (22: 6, n-3)
DTH	Dihidrotestosterona
EGCG	Epigallocatequina-3-Galato
EGF	Factor de Crecimiento Epidémico
EPA	Ácido Eicosapentaenoico (20: 5, n-3)
ETS	Enfermedades de Transmisión Sexual
FGF	Factor de Crecimiento de Fibroblastos
GWAS	Estudios de Asociación del Genoma Completo
HAP	Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos
HBP	Hipertrofia Benigna de Próstata
HCA	Aminas Heterocíclicas
HCG	Gonadotropina Coriónica Humana
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC 95%	Intervalo de Confianza del 95%
ID	Número de Identificación
IGF-1	Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 1
IGF-2	Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 2
IMC	Índice de Masa Corporal
LA	Ácido Linoleico

LH	Hormona Lutenizante
LTB	Leucotrienos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PAP	Fosfatasa Ácida Prostática
PGE	Prostaglandinas
PIA	Atrofia Proliferativa Inflamatoria
PIN	Neoplasia Prostática Intraepitelial
PSA	Antígeno Prostático Específico
RTUP	Resección Transuretral de la Próstata
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Polimorfismos de Neucleótido Simple
TGF- β	Factor de Crecimiento Transformante- β
TNM	Tumor- Ganglios-Metástasis
TR	Tacto Rectal
TV	Trichomonas Vaginalis
TXA	Tromboxanos
VPH	Virus del Papiloma Humano
XMRV	Virus Xenotrópico Relacionado con el Virus de la Leucemia Murina
ZC	Zona Central
ZP	Zona Periférica
ZT	Zona Transicional

Introducción

Cáncer de próstata: definición y dimensión del problema

El cáncer constituye uno de los problemas de salud más importantes de nuestro medio y en los países de nuestro entorno. Se puede manifestar a cualquier edad, aunque su incidencia aumenta conforme envejecemos, estableciéndose una fuerte asociación entre envejecimiento y cáncer.

En este sentido, en España, con una sociedad que envejece (una de cada seis personas tiene más de 65 años), los diagnósticos van en aumento. En el año 2008 fueron 196.902 casos, en 2012 eran 215.534 (un 9,6% más, alrededor de dos tercios en pacientes con 65 o más años) y se estima que en el 2015 habrá 227.076 personas afectadas por este problema de salud inherente a la vida (1).

En la perspectiva de las enfermedad neoplásicas, existen dos tipos de cáncer que afectan a mujeres y hombres respectivamente, de una forma frecuente en los países occidentales, representando, cada uno de ellos, una cuarta parte de todos los cánceres malignos: el cáncer de mama, en la mujer, y el cáncer de próstata (CaP) en el hombre.

El CaP ha pasado de ser una enfermedad testimonial a principios de siglo XX, a convertirse en la actualidad en una de las enfermedades de mayor relevancia de la salud pública en los países occidentales, por la morbilidad, la calidad de vida, el impacto social y económico que produce y el gran número de personas afectadas. A menos que las ciencias médicas prosperen o se modifiquen los estilos de vida de la población, muchos de los individuos varones que nacen cada año desarrollaran esta enfermedad.

Mientras que el cáncer de mama en la mujer ha sido investigado en un abrumador número de estudios epidemiológicos. El CaP, sin embargo, hasta hace relativamente poco, seguía siendo una enfermedad oculta, de etiología enigmática y con escasos estudios epidemiológicos. Es a

partir de 1980 cuando la situación cambia con un elevado número de estudios científicos, intentando dar respuesta a un diagnóstico y tratamiento precoz, aunque bien es cierto, que este progreso en la prevención y en la cura del CaP es actualmente escaso (2).

El CaP es un tumor que afecta fundamentalmente a varones de edad avanzada y es alentador recordar que los pacientes que padecen la forma más grave de esta enfermedad y se encuentran en la séptima y octava décadas de la vida, normalmente mueren más con ella que a causa de ella (2).

Todo comienza en la célula...

Los tejidos y órganos están formados por varios millones de células. Las células son los elementos constitutivos de nuestro organismo, que crecen, se dividen y mueren de forma ordenada. Cada una contiene, en su núcleo, el "plan de construcción" derecho del individuo: el patrimonio genético (cromosomas y genes) o ácido desoxirribonucleico (ADN).

Desde el momento de la concepción y durante los primeros años de vida, la mitosis (división celular), es un proceso fisiológico acelerado que favorece el crecimiento de los tejidos. Sin embargo al alcanzar la edad adulta, esta división celular se enlentece y la mayoría de las células solo se dividen para remplazar las células viejas que están dañadas, las que han muerto y para reparar lesiones; manteniéndose un balance entre la proliferación y la muerte celular programada, mediante los mecanismos de apoptosis.

Múltiples causas, hacen que bajo el efecto de la oportunidad de influencias externas; medio ambiente, alimentos, contaminantes, la radiación ultravioleta y el estilo de vida; o internas como el envejecimiento natural o los factores congénitos, hagan que una célula pueda verse afectada, y se produzca cambios genéticos como epigenéticos que pueden afectar a determinadas regiones del ADN. Los cambios en el ADN, son originados por los daños causados por mutágenos o por errores de las polimerasas durante la replicación que provocan un crecimiento celular de forma anómala, rápida y descontrolada (3).

Inicialmente, el sistema inmunológico sería capaz de reparar este tipo de alteraciones en el material genético, pero si éste falla o es sobrepasado, la célula anómala puede dividirse descontroladamente, convirtiéndose en inmortal y generando nuevas células anormales (con alteración del material genético). Las células que proliferan descontroladamente, finalmente pueden invadir o propagarse a otros tejidos con el tiempo y formar un nódulo o tumor que según las características de éste podrá ser benigno o maligno.

Los tumores benignos son neoplasias que crecen localmente, no se diseminan a lugares lejanos del punto original donde se formaron en el organismo ni invaden a otros tejidos. En cambio, las células cancerosas malignas, con capacidad de formar nuevos vasos sanguíneos

exclusivos del tumor (angiogénesis), pueden diseminarse a otras partes de nuestro organismo por vía linfática o hematológica, empezando a crecer en un lugar distante del tumor primario y formando nuevas tumoraciones, dando lugar a un proceso que se denomina metástasis.

Las células cancerígenas pueden afectar tanto a personas que viven de una forma sana y a las que adoptan unos estilos de vida peligrosos. Pero, en última instancia, el riesgo de padecer la enfermedad tiene mayor prevalencia en el segundo de los grupos.

A todo este proceso de proliferación celular no controlada, apoptosis disminuida, invasión, y metastatización que se ha desencadenado por la acción conjunta de diversos factores de riesgo y que va en constante evolución pasando por distintos estadios: desde un tumor localizado hasta un tumor metastatizado a distancia, provocando lesiones genéticas, se le denomina carcinogénesis.

Los diferentes eventos producidos por los factores de riesgo generan finalmente mutaciones que se pueden clasificar según el tipo de célula afectada en: mutaciones germinales y somáticas. Los cambios producidos en las células germinales pueden fijarse en el material genético del individuo y verse implicados en la descendencia. En cambio, las mutaciones somáticas, que no se transmiten con la descendencia, pueden iniciar la carcinogénesis o causar algún tipo de patología (4).

1

Cáncer de próstata: definición y dimensión del problema

1.1. Concepto del cáncer de próstata

1.1.1. Anatomía e Histología de la próstata

La próstata es un órgano, en parte, glandular y, en parte, fibromuscular. Forma parte de las estructuras genitales masculinas, aunque está estrechamente relacionada con la vejiga y la uretra, órganos urinarios. También se relaciona con las estructuras anatómicas de los conductos deferentes y las vesículas seminales.

Se ubica en la zona retroperitoneal de la cavidad pélvica del hombre, delante del recto y por debajo de la vejiga urinaria, rodeando a la primera porción de la uretra. Winslow la consideró “conformada aproximadamente como una castaña”, de 3,5 x 2,5 x 2,5 cm de dimensiones. Su desarrollo comienza antes del nacimiento, y en la pubertad, su crecimiento es más rápido debido a la acción de la hormona masculina testosterona y dihidrotestosterona (DTH) que se produce en los testículos. Mientras esta hormona está presente el tamaño de la próstata es similar o crece lentamente pero a medida que se envejece se produce un aumento relativo de la hormonas femeninas en forma de estrógenos sobre la testosterona, provocando cambios histológicos con aumento de la glándula prostática, o hipertrofia benigna de próstata (HPB). El peso varía de 18 a 20 gramos en el hombre adulto y suele mantener estable hasta los 40 años. Contiene células glandulares que tiene como función producir una parte del fluido seminal y ayuda a transportar los espermatozoides hacia el exterior como parte del semen en el momento de la eyaculación (5).

En 1979, McNeal dividió los elementos glandulares de la próstata en cuatro regiones que pueden ser claramente diferenciadas, con gran significación clínica desde un punto de vista patológico, funcional y morfológico (6):

- **Zona anterior o estroma fibromuscular (ZA)**, ocupa un tercio de la masa total prostática. Está constituida por tejido no glandular que se adelgaza a medida que se va extendiendo posterolateralmente, formando la capsula prostática, no participa en ninguna patología de la próstata.
- **Zona periférica (ZP)**, que representa el 70% del volumen de la próstata glandular y es la zona donde se localizan casi el 80% de los carcinomas y la más afectada por la prostatitis crónica (7). Esta región es palpable mediante el examen digital del recto o tacto rectal (TR).
- **Zona central (ZC)**, es atravesada por los conductos eyaculadores y constituye el 20-25% del volumen del tejido glandular prostático. En esta región asientan el 10% de las neoplasias malignas y es menos sensible a los procesos inflamatorios que la ZP.
- **Zona de transición (ZT)**, y periuretral, que ocupan el 10% del volumen de la próstata; es la zona donde se desarrolla la HPB (al hipertrofiarse ésta con la edad por la acción androgénica), y el 10% - 20% de los tumores malignos de próstata (Figura 1) (Tabla 1).

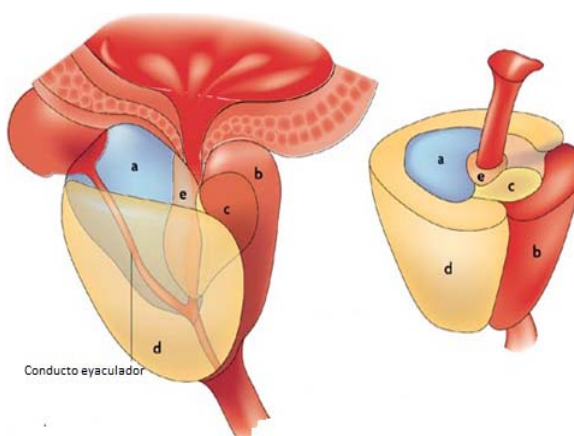


Figura 1. Estructuras anatómicas de la próstata.

Fuente: De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature reviews. Cancer* 2007;7(4):256-269.

Tabla 1:
Distribución de las zonas glandulares de la próstata.

Zona glandular	Zona periférica (d)
	Zona central (a)
	Zona de transición (c) (e)
Zona no glandular	Estroma fibromuscular anterior (b)
	Cápsula prostática
	Esfínter prostático
	Esfínter estriado

Fuente: McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35-49

El CaP, tiende a ser multifocal y generalmente afecta a la zona periférica de la próstata glandular, características que hacen que sea impracticable la resección transuretral, mientras que las hiperplasias aparecen en la zona de transición provocando obstrucción de la uretra.

Al menos un 95% de los cánceres prostáticos son derivados de las células epiteliales glandulares denominados adenocarcinomas, siendo la zona periférica del epitelio glandular su origen más común. Los otros tipos de CaP registran una incidencia baja: tumores de estirpe epitelial, estroma, secundarios a órganos adyacentes o por metástasis. Son excepcionales los de tipo síndrome mieloproliferativo (8) (6).

Histológicamente, la glándula prostática está formada por el estroma (células musculares lisas, colágeno, fibroblastos, vasos, nervios y células inmunes) y el epitelio glandular (glándulas ramificadas y conductos), delimitados por la cápsula prostática. En el epitelio prostático normal se pueden diferenciar tres tipos de células: secretoras luminales, basales, y neuroendocrinas (Figura 2) (9).

- Las *células epiteliales secretoras*, de aspecto cilíndrico, muy abundantes en la próstata y totalmente diferenciadas, secretan glicoproteínas como el antígeno prostático específico (PSA) (10) y la fosfatasa ácida prostática (PAP) en el lumen glandular que sirven como marcadores tumorales. Además, expresan altos niveles del receptor de andrógenos (AR) y son dependientes de andrógenos para su supervivencia (11).
- Las *células basales* están poco diferenciadas, carecen de actividad secretora y se sitúan por debajo de las secretoras y neuroendocrinas formando la membrana basal. Tienen forma fibroblástica, y se identifican por su reacción inmuno-histoquímica para citoqueratinas, al igual que las secretoras (12). Este tipo de células se caracterizan por estar desprovistas de productos de secreción como la PSA o la PAP, expresan niveles bajos, casi indetectables de AR, por lo que son andrógeno independientes para su supervivencia (13) (14) (15).
- Las *células neuroendocrinas*, distribuidas de forma irregular entre los acinos y los conductos de la glándula, carecen de receptores de andrógenos, están bien diferenciadas y no proliferan. Permiten a la próstata segregar sustancias como la serotonina y una gran variedad de neuropéptidos: somatostatina, cromogranina, gonadotropina coriónica humana (HCG), etc. y microscópicamente tienen un aspecto similar al de las neuronas (9).

Por cada cinco unidades de epitelio glandular existe una estromal, esta conformación es en parte debida a que el estroma es el encargado de comprimir el epitelio glandular en el acto de la eyaculación para secretar el contenido a la luz de la glándula.

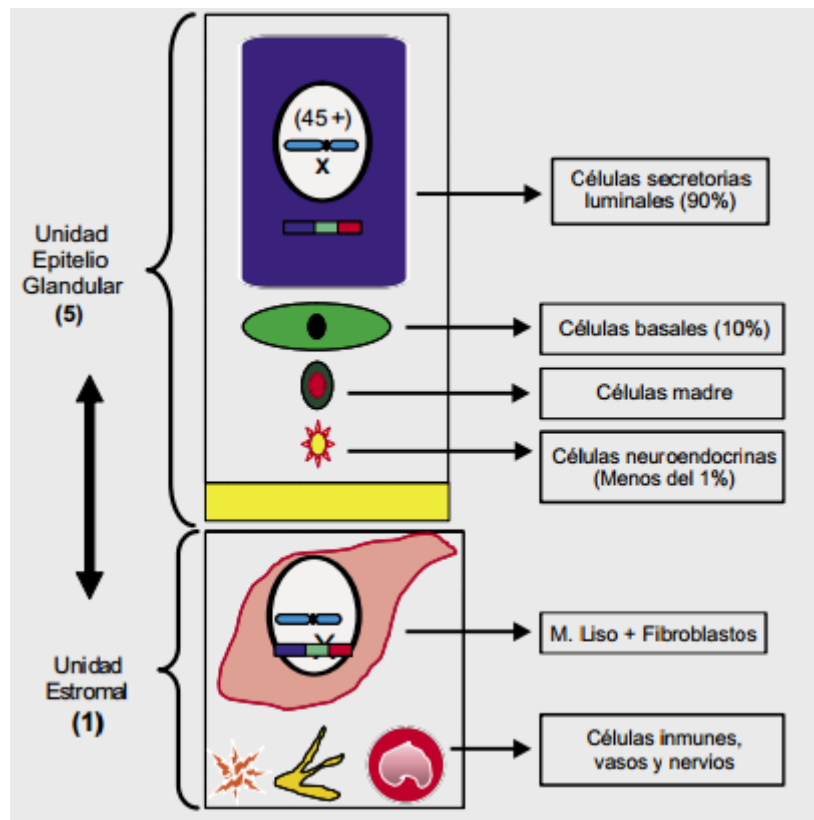


Figura 2. Componentes de la unidad epitelial y estromal de la próstata.

Fuente: Uribe Arcila JF. Cáncer de Próstata Parte I ¿Por qué se produce el cáncer de próstata? Aproximación a un modelo genético y molecular. Revista Urología Colombiana 2005XIV19-32. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149120315005>. Accessed 09/02, 2012.

1.1.2. Regulación hormonal en la glándula prostática

En la regulación del crecimiento y desarrollo prostático influyen; los andrógenos, las hormonas esteroideas sexuales masculinas, una serie de hormonas peptídicas y los factores de crecimiento.

La síntesis de los andrógenos se regula en el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. En el hipotálamo se libera de forma pulsátil la hormona luteinizante (LH), esta hormona, viaja a través del sistema circulatorio hasta llegar a los testículos donde se estimula la acción de las células Leydig que secretan testosterona a nivel circulatorio. Posteriormente, la testosterona se unirá a la albúmina o a la globulina transportadora de hormonas sexuales para llegar hasta la próstata y ejercer sus efectos (16) (17). Tanto la fracción libre de testosterona como la fracción unida se difunden a través de las membranas y entran en la célula prostática. Allí, la enzima 5- α -reductasa biotransforma la testosterona en su metabolito más activo, DTH, que es transportada por difusión al citoplasma de la célula epitelial, siendo el principal andrógeno mediador del crecimiento prostático (18).

La DTH se une al receptor de andrógenos (AR), localizado en el citoplasma de las células estromales y secretoras del epitelio, actuando como un factor de transcripción nuclear (copian ADN a través de un RNA mensajero). Esta unión, aumenta la translocación del complejo esteroide-receptor en el núcleo y activa los elementos de respuesta a los andrógenos (19) a través de sus tres dominios: NH₂-terminal, encargado de la activación transcripcional, un dominio central de unión al ADN y un dominio de unión a esteroides, C-terminal (20). Diferentes genes específicos son regulados por el AR cuando se transloca al núcleo de la célula: PSA, PAP, factores de crecimiento y sus receptores que hacen que crezcan las células de la próstata (21).

Los factores de crecimiento presentes en la próstata; TGF- β (factor de crecimiento transformante β), FGF (factor de crecimiento relacionado con los fibroblastos), IGF-I/II (factor de crecimiento semejante a la insulina) y EGF (factor de crecimiento epidémico), regulan la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis de las células epiteliales. La existencia de un fino equilibrio entre los factores de crecimiento y los inhibidores del mismo, hacen que en condiciones normales se mantenga la estructura y función correcta de la próstata. Sin embargo, si el equilibrio es alterado, se ocasiona el desarrollo y progresión de lesiones como la HBP y estados premalignos que pueden evolucionar a CaP (22). Por otra parte, la falta de exposición de la próstata a la DTH se considera un factor protector contra el desarrollo del CaP, al igual, que la ausencia de testosterona en hombres después de la castración quirúrgica.

1.2. Patologías benignas de la próstata

1.2.1. Prostatitis

La glándula prostática puede verse afectada por diversos procesos de naturaleza inflamatoria o infecciosa. Uno de estos síndromes benigno común en los hombres es la prostatitis con sus diferentes tipos: prostatitis bacteriana y no bacteriana (23) (24). El patrón de inflamación más característico es el de un infiltrado linfocítico a nivel del estroma junto a los acinos prostáticos.

Los factores de riesgo que facilitan infección de la próstata por microorganismos patógenos son: la fimosis, el reflujo urinario intraprostático, las relaciones sexuales sin protección, la cirugía transuretral y las infecciones urinarias, entre otras. La prostatitis no bacteriana o síndrome del dolor pélvico crónico es la más común de las prostatitis, de etiología desconocida y puede ser inflamatoria (con presencia de leucocitos en las secreciones prostáticas) y no inflamatoria (25).

La prostatitis bacteriana a su vez puede ser clasificada en aguda o crónica, en el primero de los casos, la infección aguda de la próstata es causada en su gran mayoría por microorganismos

gramnegativos, enterobacterias, que provienen del tracto urinario inferior o de la vía linfática de la zona rectal, aunque también puede ser causada por enfermedades de transmisión sexual (ETS). En la prostatitis crónica el proceso inflamatorio e infeccioso recurrente de la vía urinaria inferior es producido por una bacteria gramnegativa enterobacteriaceae, que se localiza en la glándula prostática. Esta inflamación crónica provoca daños en el estroma y en las células epiteliales (26), así como, cambios en la estructura y función de las proteínas, alteraciones genéticas somáticas y modificaciones en el ADN (27), que pueden inducir a un tumor prostático.

Por otro lado, la enfermedad inflamatoria prostática es una patología que clínicamente es muy inespecífica. Los investigadores han evidenciado que entre los metabolitos de la orina, los uratos, están presentes en la secreción prostática de pacientes con neoplasia cancerígena, por lo que se plantea la hipótesis de que la inflamación también puede ser inducida por estas sustancias nocivas secundarias a un reflujo urinario intraprostático.

Un metanálisis reveló una significancia estadística en pacientes quienes tuvieron alguna vez de sus vidas prostatitis un odds ratio (OR) de 1,57 con relación al desarrollo de cáncer prostático (28). Hay que tener en cuenta de todos modos, que los pacientes que acuden por sintomatología de prostatitis tienen una mayor probabilidad de ser estudiados y diagnosticados incidentalmente de CaP. A pesar de que no hay datos concluyentes, estudios epidemiológicos realizados en pacientes con prostatitis crónica se han asociado con un aumento del PSA (29), mientras que otros han sugerido que una historia de prostatitis puede estar relacionada con la HBP (30) o incluso con el CaP (26) (31) (32).

1.2.2. Hipertrofia benigna de próstata

La HBP es una enfermedad progresiva que se caracteriza por un incremento del tamaño de la glándula en la zona de transición periuretral (33). Se han descrito diferentes factores implicados en la etiología del crecimiento de la glándula prostática: la edad avanzada, la acción paracrina o autocrina de los factores de crecimiento modulada por hormonas sexuales, el incremento de los estrógenos y el aumento de la actividad de la enzima 5- α -reductasa, que biotransforma la testosterona en DHT en el estroma, desempeñando un papel clave en el desarrollo de esta enfermedad (34). Los bajos niveles de estrógenos están presentes en la vida de los varones pero hay dos periodos de tiempo (durante el desarrollo en el útero y en el envejecimiento), cuando los niveles son más altos y afectan a la glándula prostática. El aumento de los estrógenos tiene efectos sobre el crecimiento anómalo en las células epiteliales y un incremento en la proliferación de células del estroma de la próstata (35).

El crecimiento de la HBP se ha relacionado también con la obesidad, la hipertensión arterial, la talla y la diabetes mellitus. En situaciones metabólicas asociadas a la hiperinsulinemia se evidencia un mayor agrandamiento de la glándula prostática, no sólo en la zona de transición, sino que existe un crecimiento significativo en toda la glándula. Pacientes afectados con síndrome metabólico (obesidad, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipertensión arterial), presentan una mayor estimulación del simpático, lo que produce un aumento en la producción de los receptores adrenérgicos de la próstata, aumentando su crecimiento. Este rápido crecimiento de la próstata conduce a retención urinaria e infecciones (36) y la interacción entre los diversos factores de riesgo pueden desencadenar un CaP clínico (37) (38).

Aunque la HBP y el CaP son hormono dependientes de andrógenos, no se ha podido identificar una relación directa entre el desarrollo de HBP y el cáncer prostático. Teniendo en cuenta la división anatómica de la glándula prostática según McNeal (6), más del 80% de los tumores prostáticos se dan en la zona periférica, y un 10%-20% a nivel periuretral, zona de transición, sin embargo, las áreas afectadas por la HBP se ocasionan en la zona de transicional. Es posible que la existencia de síntomas genitourinarios derivados de la hipertrofia prostática, conlleven a una vigilancia urológica más exhaustiva y se diagnostiquen más CaP.

1.3. Cáncer de próstata

El CaP es un tumor maligno constituido por células epiteliales con un comportamiento heterogéneo y una evolución lenta desde el momento que se diagnostica. Los más confirmados histológicamente son los del tipo de adenocarcinoma acinar, siendo este, el tumor más común entre los hombres.

1.3.1. Afecciones precancerosas de la próstata

El 20% de todos los tumores malignos en adultos derivan de un proceso inflamatorio crónico que puede provocar una alteración o daño celular acumulativo y secuencial en el epitelio en forma de atrofia, desencadenando un estadio premaligno de la patología (7) (39) (40). Alcanzar este estadio de premalignidad implica una serie de mutaciones en la líneas germinales, alteraciones cromosómicas, hipermetilación del ADN, etc. Entre las afecciones premalignas de la próstata que se pueden encontrar en una biopsia se diferencian:

1.3.1.1. Atrofia proliferativa inflamatoria

El término “Atrofia Proliferativa Inflamatoria” (PIA), hace referencia a un tipo de lesión causada por daños repetitivos en las células epiteliales derivados de un proceso inflamatorio crónico. La

presencia de estas células inflamatorias, altamente proliferativas, más pequeñas de lo normal y que aparecen predominantemente en la zona periférica de la glándula prostática, tanto en el epitelio como en el estroma, producen muerte celular, ocasionando una remodelación del tejido en forma de atrofia o fibrosis (41) (42) (43).

Existen dos tipos de atrofia: difusa y normal. En la difusa, de tipo hormonal, se produce una disminución de andrógenos que provocan un cambio histológico en la glándula de forma uniforme y en su capa celular, mientras que en la atrofia focal no existe una disminución en los niveles de andrógenos y se presenta como focos aislados de glándulas atróficas rodeados de tejido glandular normal. La atrofia prostática focal, además, contiene infiltrado inflamatorio crónico considerándose que puede contribuir a un proceso inflamatorio crónico severo.

Aunque la mayor parte de las atrofas focales se consideran quiescentes, sus células dañadas pueden ser precursoras de una neoplasia intraepitelial prostática (PIN), de alto grado o de una neoplasia de próstata incipiente (44) (45), concurriendo a una vía genética determinable entre la PIA, la PIN de alto grado y la neoplasia prostática (42) (46).

Este tipo de lesiones histológicas mediadas por procesos inflamatorios, provocan daño celular y conllevan a una inflamación crónica en la próstata, causando estrés oxidativo, defectos en las enzimas antioxidantes, daño oxidativo del ADN y mutaciones en las células que escapan a la apoptosis, dando como resultado células malignas y carcinogénesis prostática. Si, la persona tiene alteración hereditaria (por ejemplo: en el cromosoma 8), según la hipótesis genética del cáncer de Knudson, solo se necesitaría de un evento en el alelo para que el CaP pueda progresar y desarrollarse (47).

1.3.1.2. Neoplasia Intraepitelial Prostática

En numerosas estudios de autopsias se ha podido comprobar, incluso en edades medias, una elevada prevalencia del precursor de una PIN y pocos cánceres invasivos, aunque se desconoce si el potencial biológico de estas lesiones puede progresar a un cáncer clínico (48) (49).

Las PIN o displasias intraductales se caracterizan por una proliferación intraluminal de las células epiteliales secretoras del sistema ductual-acinar de la próstata, normalmente afectan a la zona periférica de la glándula prostática, que es donde la mayoría de los casos de próstata se desarrollan y son consideradas unas lesiones precursoras del cáncer, ya que histológicamente muestran muchas características genéticas, morfológicas e inmunohistoquímicas semejantes a este tipo de tumor aunque no sean invasivas. Se puede ocasionar por los daños repetitivos producidos en las células epiteliales que acontecen durante la PIA, provocando una proliferación celular y lesiones en el genoma.

En 1985, McNeal y Bostwick corroboraron en sus estudios que las transformaciones somáticas sufridas en estas células representan una continuidad de una lesión preneoplásica de bajo grado a una displasia de carcinoma in situ (50). Este proceso produce una disrupción de la capa celular basal producto de la elevación de la secreción de enzimas proteolíticas, que provoca una invasión del estroma y se puede extender, en el peor de los casos, hacia otros tejidos (51) (Figura 3).

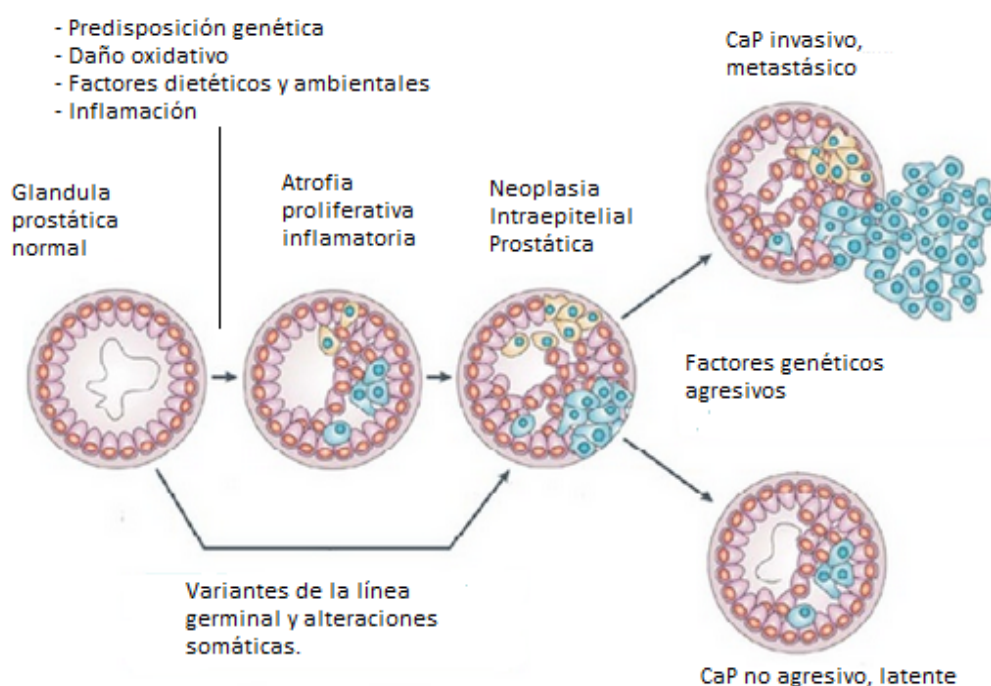


Figura 3. Modelo de progresión del cáncer de próstata.

Fuente: Modificado de Witte, J. S. (2009). *Prostate cancer genomics: towards a new understanding*. *Nature Reviews Genetics*, 10(2), 77-82.

Se pueden clasificar las PIN en tres grados histológicos, dependiendo de la severidad de los cambios estructurales celulares: incremento del tamaño nuclear, alteración del patrón cromático, estratificación celular, pleomorfismo y aparición de nucléolo (52). Aunque el criterio más aceptado actualmente para clasificar estas lesiones hace referencia a dos grados: un PIN de bajo grado, donde se incluye el grado I (baja malignidad) y otro de alto grado que incluiría los de grado II y III (alta malignidad), en el último de los grados, el grado III, se asocia con carcinoma en el 80% de los casos (53) (50). En la PIN de bajo grado la capa de células basales está intacta u ocasionalmente interrumpida, al contrario, que en las lesiones de alto grado donde la interrupción es frecuente. La afección de bajo grado puede aparecer en hombres a edades tempranas, pero no necesariamente padecerán cáncer, sin embargo, la incidencia y extensión de los hombres que tienen PIN de alto grado aumenta a partir los 50 años.

La PIN no aumenta las concentraciones del PSA, no puede ser palpado por un TR ni detectado en una ecografía transrectal, por lo que la única forma de detección es la biopsia o el hallazgo durante un procedimiento de resección transuretral prostática (RTUP) para la HBP.

En una biopsia prostática, la importancia clínica de la PIN de alto grado, radica fundamentalmente en la asociación que tiene con el riesgo aumentado de CaP, identificándose en casi el 82% de las próstatas con adenocarcinoma, en comparación con hombres mayores de 50 años y glándulas prostáticas benignas en las que este tipo de lesión solo están presentes en un 43%.

La identificación de una PIN en la glándula prostática no es significativo de un tratamiento radical sino de un seguimiento exhaustivo, pero parece ser que los hombres con una PIN de alto grado, tienen un alto riesgo de ser diagnosticados de CaP en una biopsia de seguimiento, en comparación con aquellos que sus biopsia iniciales revelaron una PIN de bajo grado o tejido normal. La PIN y el carcinoma de próstata son multifocales, y comparten localizaciones similares, diferentes trabajos de investigación han demostrado que en el 72% de las prostatectomías radicales con cáncer, el 63% periférico, el 7% en la zona de transición y el 2% tienen focos en todas las zonas (50) (54).

1.4. Clasificación del cáncer de próstata

Los sistemas para clasificar en qué fase se encuentra un tumor de próstata son variados en función del método utilizado e imprescindibles ya que la terapia depende del estadio clínico del tumor. La clasificación del paciente con CaP se suele hacer en base a la extensión del tumor (TNM), el grado histopatológico (Gleason), el estadio clínico y el factor de riesgo o pronóstico.

1.4.1. Clasificación TNM. Estudio de la extensión del cáncer de próstata

Este sistema de estadiaje sigue siendo uno de los más ampliamente utilizados y aceptados mundialmente. Se fundamenta en la evaluación de la extensión del tumor (adenocarcinoma) y el pronóstico, según la clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), (Tabla 2).

(T) Tumor primario

(N) Afectación de adenopatías linfáticas regionales

(M) Presencia o no de metástasis a distancia

Tabla 2:
Clasificación del TNM, cáncer de próstata.

T: Tumor Primario		
Tx	No se puede evaluar el tumor primario	
T0	No hay evidencia de tumor primario	
T1	Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante pruebas de imagen	
	T1a	Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado
	T1b	Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado
	T1c	Tumor identificado mediante punción biopsica (por ejemplo, a consecuencia de un PSA elevado)
T2	Tumor confinado en la próstata.	
	T2a	El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos
	T2b	El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos
	T2c	El tumor abarca ambos lóbulos
T3	Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática	
	T3a	Extensión extracapsular unilateral o bilateral
	T3b	Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica	
N: Ganglios Linfáticos Regionales		
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales	
N0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales	
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales	
M: Metástasis a distancia		
Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia	
M0	No hay metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia	
	M1a	Ganglio/s linfático/s no regionales
	M1b	Hueso/s
	M1c	Otra/s localización/es

Fuente: Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. ed 7. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009. p. 243–8.

1.4.2. Clasificación del grado histopatológico (puntuación de Gleason)

El sistema de gradación o puntuación desarrollado por Gleason, es el más utilizado para la determinación de los grados de diferenciación glandular y el patrón de crecimiento en relación con el estroma del adenocarcinoma de próstata. Este sistema identifica cinco patrones histológicos de crecimiento del adenocarcinoma prostático, representado en una escala progresivamente decreciente de diferenciación glandular que se determina a partir de las muestras de tejido que se han recogido de la próstata durante la biopsia (55) (56).

El sistema de puntuación de Gleason tiene en cuenta la disposición de las células tras el análisis histológico de la muestra tumoral y asigna una puntuación en una escala de 1 a 5 (de mayor a menor diferenciación), (Figura 4). Las células tumorales con apariencia histológica similar a células sanas reciben una puntuación baja, mientras que las que se parecen menos a las células sanas reciben puntuaciones más altas. La suma de las puntuaciones de los dos grados de patrones predominantes, da como resultado una puntuación general que oscila entre el más bajo 1+1 y el más alto 5+5, facilitando una información útil sobre el pronóstico de la enfermedad.

Las características arquitecturales e histológicas en el diagrama conceptual, de los cinco grados son las siguientes:

Grado 1: glándulas uniformes, bien diferenciadas, pequeñas, únicas y adosadas entre sí con poca cantidad de estroma. Este tipo de patrón es poco frecuente y se parece mucho a las células normales de la próstata.

Grado 2: el patrón Gleason 2 es bastante similar al uno, con mayor cantidad de estroma entre las glándulas uniformes y acinos que varían en morfología y tamaño, así como, una atipia celular característica.

Grado 3: es el grado más común con una marcada variación en la morfología y en el tamaño glandular. Las glándulas son más pequeñas que en el Gleason 1-2 de disposición irregular, mal definidas e invaden el estroma.

Grado 4: los acinos glandulares se fusionan en formas encadenadas, nidos o masas que son difíciles de distinguir con infiltraciones en el estroma.

Grado 5: no hay ninguna o mínima diferenciación glandular, es un tumor anaplásico con células características en anillo y que infiltran el estroma.

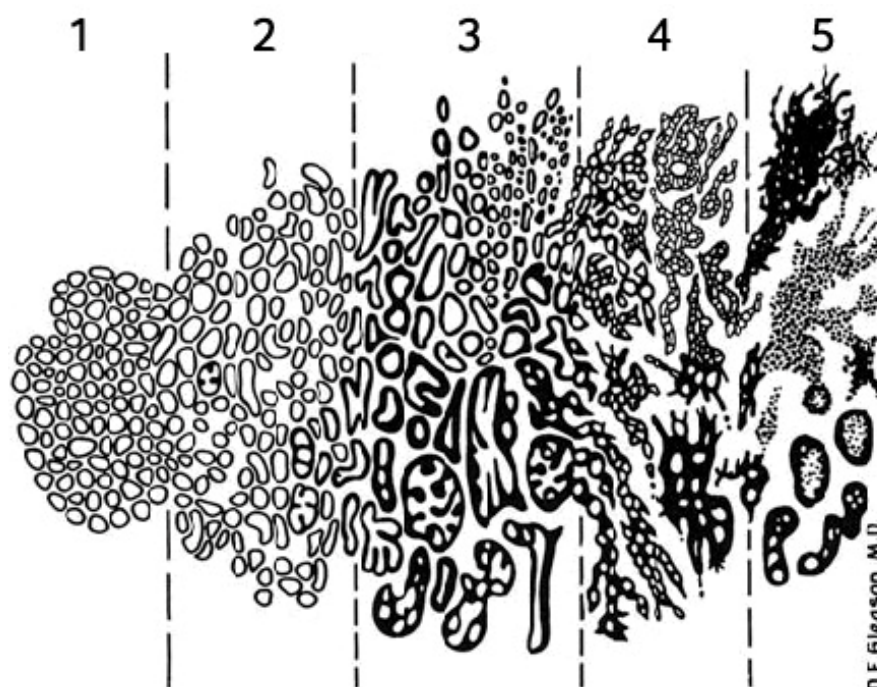


Figura 4. Representación anatomopatológica del estadio Gleason.

Fuente: Gleason DF. The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Tannenbaum M (ed.) Urologic Pathology: The Prostate. Lea and Febiger, Philadelphia, 1977;171-198.

La interpretación de los grados bajos de Gleason nos indica un tumor que crece más lentamente y con menor probabilidad de diseminarse en comparación con aquellos que presentan puntuaciones por encima de 6, que están asociados con una mayor agresividad y una disminución de la supervivencia, el riesgo de fallecimiento por CaP es diez veces mayor en tumores de alto grado (Gleason 8-10), que en los de bajo grado (Gleason 2-4) (57) (58).

Es importante conocer la sumatoria del grado de Gleason en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de prostatectomía radical para establecer la agresividad del tumor y pronosticar los resultados de la cirugía (59), (Tabla 3).

Tabla 3:
Puntuación de Gleason y probabilidad de progresión.

Puntuación de Gleason	Características Histológicas	Probabilidad de progresión local a los 10 años
<4	Las células están bien diferenciadas	25%
5-7	Las células están moderadamente diferenciadas	50%
>7	Las células están mal diferenciadas o indiferenciadas	75%

Fuente: Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974;111:58-64.

1.4.3. Clasificación según estadio clínico-patológico

La fase en la que se encuentra el paciente puede ser definida según el estadio clínico mediante la exploración física, información clínica o pruebas complementarias de apoyo al diagnóstico como: test bioquímicos, técnicas de imagen, endoscopias, biopsias, etc.; y posteriormente se puede definir según el estadio patológico tras la realización de la cirugía correspondiente si procede, con la información que proporciona el estudio anatomopatológico del tejido extirpado. De este modo, y según los datos obtenidos, podemos encontrar diferentes definiciones de las fases: CaP localizado (adenocarcinoma de próstata dentro de la glándula prostática sin afectación linfática ni metástasis, cT1-cT2), avanzado (invasión extra-capsular, no linfática, ni metástasis, cT3), diseminado o metastásico (tumor primario fijo o invasivo, con afectación linfática y metástasis, N1 ó M1 ó cT4) (60).

1.4.4. Clasificación según factores de riesgo (clasificación de D'Amico)

El modelo de estratificación desarrollado por D'Amico en 1998, se utiliza para evaluar el riesgo de recidiva y determinar las opciones de tratamiento más adecuadas en pacientes con CaP localizado. Este sistema clasifica a los pacientes en categorías de riesgo o pronósticos (bajo, intermedio, alto riesgo), teniendo en cuenta tres predictores importantes: el tamaño del tumor, la puntuación de Gleason y la concentración de PSA en sangre (Tabla 4) (61).

Tabla 4:
Factores de riesgo, clasificación de D'Amico.

Categorías de riesgo o pronóstico	Factores de riesgo
Bajo riesgo	Estadio clínico cT1-cT2a, Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml
Riesgo intermedio	Estadio clínico cT2b, Gleason =7 ó (PSA>10 y ≤20 ng/ml)
Riesgo Alto	Estadio clínico cT2 o Gleason>7 ó PSA>20 ng/ml

Fuente: D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280(11):969-74.

La supervivencia de los pacientes sin recidiva bioquímica a los 5 años estando estratificados en riesgo bajo es del 80%, en el riesgo intermedio 60% y en aquellos que se encuentran en la categoría de riesgo alto, un 30% (61).

1.5. Descripción epidemiológica del cáncer de próstata

Actualmente, los sistemas de registro de tumores conforman auténticos circuitos de información epidemiológica, con transmisión de datos entre agentes sanitarios, que permiten

conocer los casos que se producen en una población. Estos registros de tumores son fundamentales en el ámbito de la epidemiología del cáncer, pero aún no son homogéneos en los distintos países y necesitan mejorar la calidad de la información para que su utilidad sea mayor y no tener a veces que basarse en estimaciones (62).

El CaP es uno de los tumores más relevantes con una elevada prevalencia en relación con su incidencia clínica entre la población. La Organización Mundial de la Salud (OMS) por medio de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), proyecto Globocan2012, señala que el carcinoma de próstata es el segundo cáncer más frecuente en el mundo y el primero en Europa y España en hombres desde hace unos años, (situándose por delante del cáncer de pulmón y colorectal) y convirtiéndose en un problema de salud pública a nivel mundial (1). La combinación de las tasas de incidencia, su crecimiento lento y baja agresividad en los estadios iniciales de la enfermedad hacen de sus características un campo de gran interés para las investigaciones epidemiológicas, la prevención y el tratamiento (Tabla 5).

Tabla 5:
Incidencia y mortalidad del cáncer de próstata por zonas geográficas.

Cáncer de Próstata	Casos	Tasa Cruda*	Tasa Ajustada**	Muertes	Tasa Cruda*	Tasa Ajustada**
Mundo	1.094.916	30,8	30,6	307.481	8,6	7,8
Países desarrollados	741.966	122,4	68,0	142.014	23,4	10,0
Países no desarrollados	352.950	12,0	14,5	165.467	5,6	6,6
Norteamérica	260.336	150,2	97,2	34.112	19,7	9,8
Estados Unidos	23.159	149,5	98,2	30.383	19,5	9,8
Japón	55.970	90,9	30,4	11.644	18,9	5,0
China	46.745	6,6	5,3	22.603	3,2	2,5
Europa (EU-28)	345.195	139,0	70,4	71.789	28,9	10,9
Europa del Este	65.432	47,5	31,3	25.862	18,8	11,6
Polonia	11.029	59,7	35,9	4.242	23,0	12,2
Norte de Europa	81.696	165,4	85,0	18.099	36,7	14,5
Reino Unido	45.406	146,7	73,2	10.595	34,2	13,1
Suecia	11.596	244,9	119,0	2.444	51,6	17,8
Finlandia	5.366	202,2	96,6	832	31,4	12,0
Dinamarca	5.205	187,6	91,3	1.316	47,4	19,5

Tabla 5 (continuación)

Cáncer de Próstata	Casos	Tasa Cruda*	Tasa Ajustada**	Muertes	Tasa Cruda*	Tasa Ajustada**
Sur de Europa	91.355	118,0	58,6	20.229	26,1	9,1
Italia	44.525	149,0	67,6	7.814	26,2	7,9
España	27.853	120,5	65,2	5.481	23,7	8,6
Portugal	6.622	127,7	63,6	1.582	30,5	10,7
Grecia	3.244	57,4	20,2	1.821	32,2	9,8
Europa Occidental	161.881	174,2	85,8	28.138	30,3	10,7
Alemania	68.262	169,7	77,3	12.548	31,2	10,4
Francia	56.841	184,0	98,0	8.606	27,9	10,0
Holanda	13.300	160,2	83,4	2.650	31,9	13,5
Bélgica	9.393	177,6	90,9	1.913	36,2	12,7
Cantabria***	240	83,1	50,6	98	34,8	10,31

*Tasas crudas por 100.000 habitantes.

** Tasas ajustadas a la población mundial por 100.000 habitantes.

Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, R Dikshit, Eser S, Mathers C, M Rebelo, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cáncer de incidencia y mortalidad en el mundo: IARC Cáncer Base No. 11 [Internet]. Lyon, Francia: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, consultado el 8/7/2015.

*** Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. [Internet]. Madrid, España; 2015. Disponible en: <http://ariadna.cne.isciii.es/MapaPI/>, consultado el 15/7/2015.

1.5.1. Incidencia

La incidencia del carcinoma de próstata ha cambiado en las últimas décadas, hasta convertirse en el segundo tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres (excluyendo el cáncer de piel) con aproximadamente 1.094.916 millones de nuevos casos en el mundo en 2012, representando el 15,0% del total. Las tasas de incidencia son superiores en Australia/Nueva Zelanda y América Norte (entre 111,6 y 97,2 por 100.000 personas/año respectivamente), y en los países de Europa del Norte y Occidental, estas diferencias pueden ser debidas en parte a la práctica de la determinación del PSA en sangre y su posterior biopsia que se ha generalizado de forma sistemática en regiones desarrolladas con respecto a los países en vías de desarrollo. La incidencia también es alta en regiones menos desarrolladas como Caribe y África del Sur (79,8 y 61,8 por 100.000 personas/año). En contraposición, las tasas de incidencia siguen siendo bajas en países asiáticos con tasas de 10,5 en el este y 4,5 en la zona sur-central, al igual, que en Europa Central y del Este.

La incidencia varía en general entre los países y las etnias, con unas tasas de enfermedad que pueden diferir hasta 25 veces entre las poblaciones (Figura 5).

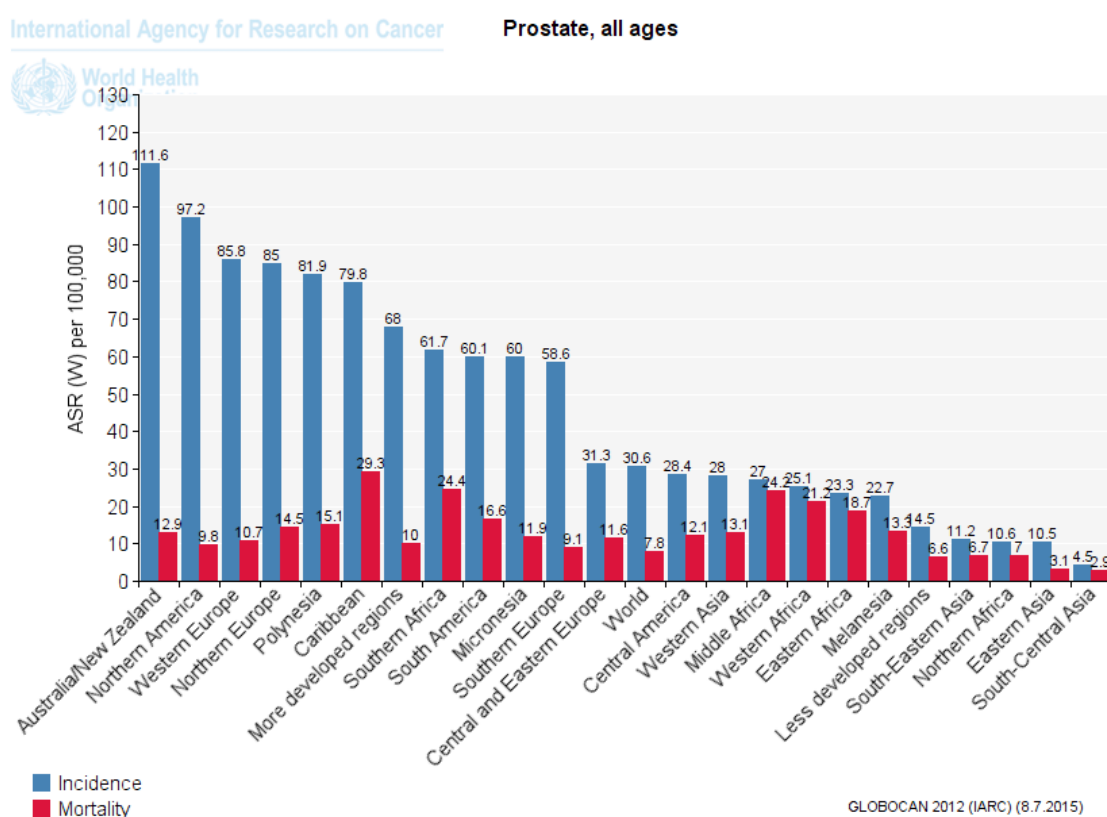


Figura 5. Incidencia y Mortalidad estandarizadas por edad.

Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, R Dikshit, Eser S, Mathers C, M Rebelo, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cáncer de incidencia y mortalidad en el mundo: IARC Cáncer Base No. 11 [Internet]. Lyon, Francia: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, consultado el 8/7/2015.

En Europa, se diagnosticaron un total de 345.195 nuevos casos de CaP en 2012, la incidencia en los países de la Unión Europea (UE-28) varía según el área geográfica (Tabla 6), oscilando entre los 119,0 casos por 100.000 hombres/año de Suecia y los 20,2 de Grecia. En España, según el informe de la IARC 2012, la incidencia estimada es 65,2 casos por cada 100.000 personas/año con 27.853 nuevos diagnósticos, lo que representa 21,7% de las neoplasias en hombres. En 2014 se registraron un total de 32.641 casos/año siendo el cáncer más frecuente en hombres.

La incidencia del CaP ha aumentado a lo largo de las últimas tres décadas en los países desarrollados (Figura 6), este incremento obedece en parte a múltiples cambios que se han dado en cuanto a la detección precoz, a la mejora de los sistemas de registro de tumores, a una vigilancia médica más exhaustiva, a la mejora de los métodos de diagnóstico por la imagen y al aumento de la esperanza de vida, con el consiguiente envejecimiento de la población.

Tabla 6:
Tasa de Incidencia estandarizada para los países de la Unión Europea (UE-28).

POBLACIÓN	Números	Tasa de incidencia estandarizada	POBLACIÓN	Números	Tasa de incidencia estandarizada
Suecia	11596	119,0	Reino Unido	45406	73,2
Irlanda	3788	114,2	República Checa	6848	72,2
Suiza	7851	107,2	Italia	44525	67,6
Francia	56841	98,0	España	27853	65,2
Finlandia	5366	96,6	Portugal	6622	63,6
Estonia	1021	94,4	Lituania	1516	60,9
Dinamarca	5205	91,3	Chipre	480	55,1
Bélgica	9393	90,9	Malta	202	50,8
Países Bajos	13300	83,4	Eslovaquia	1934	50,0
Eslovenia	1573	82,9	Hungría	3167	37,5
Letonia	1484	82,7	Polonia	11029	35,9
Luxemburgo	336	78,8	Rumania	4532	24,2
Alemania	68262	77,3	Bulgaria	1818	23,5
Austria	5833	74,7	Grecia	3244	20,2

Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, R Dikshit, Eser S, Mathers C, M Rebelo, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cáncer de incidencia y mortalidad en el mundo: IARC Cáncer Base No. 11 [Internet]. Lyon, Francia: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, consultado el 7/7/2015.

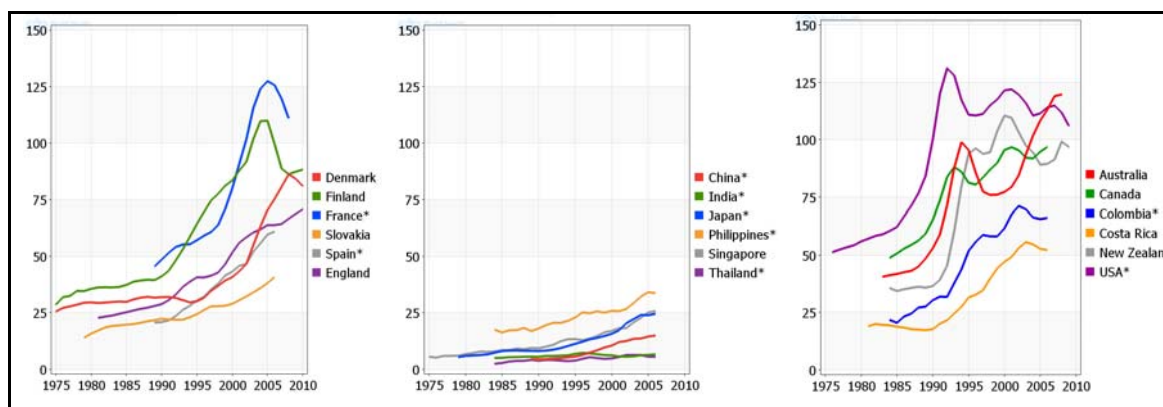


Figura 6. Tendencias en la de incidencia de CaP: tasas estandarizadas por edad por 100.000 habitantes.

Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, R Dikshit, Eser S, Mathers C, M Rebelo, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cáncer de incidencia y mortalidad en el mundo: IARC Cáncer Base No. 11 [Internet]. Lyon, Francia: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, consultado el 7/7/2015.

En España durante los años 70 y 80 las tasas de incidencia del CaP muestran un aumento gradual del 1,3% al año. Sin embargo, desde principios de los años 90 debido a la generalización del uso del test del PSA (63), que ha permitido el diagnóstico de cánceres latentes que con anterioridad no se llegaban a diagnosticar, el ascenso se hace más pronunciado llegando a una tasa de variación interanual del 7,3% desde 1990 hasta el 2005 y de forma más llamativa en hombres por debajo de los 65 años, donde la incidencia aumentó un 14,6%. En el año 2012, España tenía una tasa de incidencia ajustada a la población estándar europea ligeramente inferior a la media europea (103,4 versus 110,8 por 100.000 personas/año).

Según datos publicados por el departamento de Salud Pública de Cantabria, en el registro de cáncer de base poblacional, entre 1997-2011 se diagnosticaron 3.443 casos totales. Este tipo de tumor es el segundo más frecuente en varones por detrás del cáncer de pulmón, con un promedio de 229,53 casos anuales y una tendencia decreciente en la incidencia de (-18,3%). La tasa de incidencia específica por edad en Cantabria entre 1997-2011 mostró, a partir de los 45 años, un aumento lineal para cada tramo de edad con más de 700 casos por 100.000 habitantes en grupos de edad >84 años. En el año 2012 se registraron 240 tumores de próstata.

1.5.2. Mortalidad

El CaP es la quinta causa de muerte por cáncer en hombres a nivel mundial con 307.000 defunciones (6,6 % del total de muertes en hombres por cáncer en 2012). Las tasas son más altas en poblaciones de raza negra (Caribe - África Subsahariana 19,0-24,0 por 100.000 habitantes/año) y más baja en Asia (2,9 por 100.000 habitantes/año). La edad promedio de muerte en pacientes con CaP, (independientemente del grado) es de 80 años. La mortalidad entre los 75 y 84 años de edad es del 29,1%.

En España, el CaP ocupa el tercer lugar por mortalidad en hombres con 5481 defunciones/año (8,6%), en el año 2012, por detrás del cáncer de pulmón que se sitúa como primera casusa de muerte y el colorrectal. El CaP presenta una tasa cruda de mortalidad de 25,19 defunciones por 100.000 habitantes y una tasa ajustada a la población europea de 15,51 defunciones por 100.000 habitantes. Entre las comunidades autónomas las tasas de mortalidad son ampliamente inferiores a las de la incidencia.

En España, se observa como las tasas de mortalidad por CaP aumentaron hasta el año 1998 y a partir de esta fecha empiezan a descender a un ritmo del 3,6% anual. Esta tendencia decreciente se hace patente en todas las autonomías, aunque el momento del cambio de la tendencia varía entre ellas. Entre las comunidades autónomas las diferencias no son muy relevantes, presentando la provincia de Barcelona las tasas más altas (Figura 7).

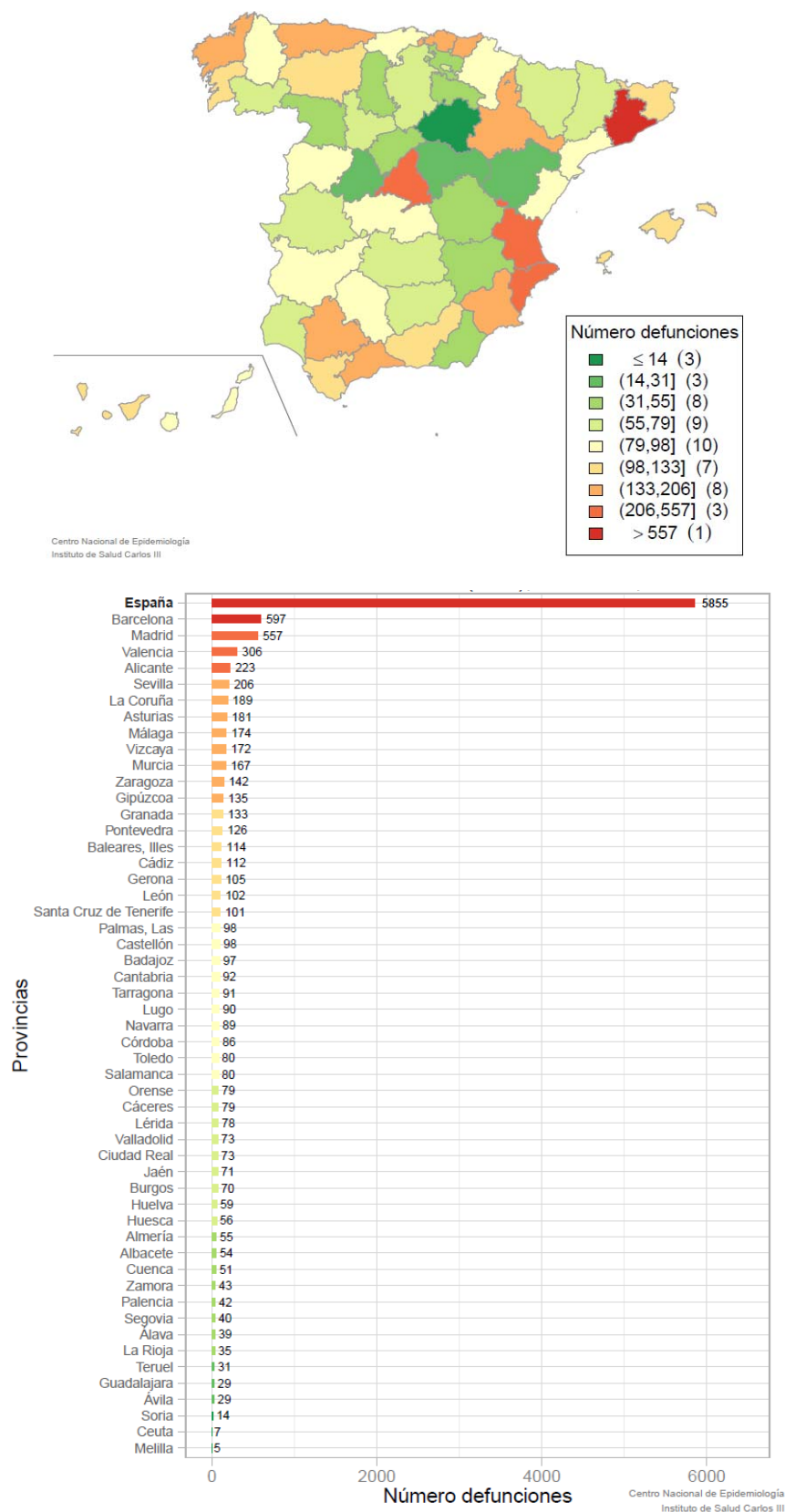


Figura 7. Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de próstata. España, 2014.

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. [Internet]. Madrid, España; 2015. Disponible en: <http://ariadna.cne.isciii.es/MapaP/>, consultado el 15/7/2015.

La mortalidad por este tumor muestra una tendencia decreciente, entre 1999-2013, en la comunidad autónoma de Cantabria según los datos del registro de tumores con 1273 defunciones. Los cambios en la mortalidad siguen un patrón bimodal, con un periodo ascendente hasta 2003 y un descenso en los siguientes años hasta el 2010 con un promedio anual de 84,86 defunciones.

1.5.3. Supervivencia

Es importante destacar el aumento significativo de la supervivencia relativa, medida como el porcentaje de pacientes con cáncer que logran sobrevivir un tiempo preestablecido después del diagnóstico (uno, tres, cinco años). La supervivencia relativa es un indicador importante en los sistemas de atención sanitaria para conocer si los casos son diagnosticados en estadios iniciales de la enfermedad y el grado de eficacia de los procedimientos terapéuticos. Si el desarrollo del cáncer se encuentra dentro de la glándula prostática la expectativa de vida es mayor a 5 años, pero si éste ha metastatizado la expectativa se reduce de 1 a 3 años (64).

Según los resultados del proyecto EUROCARE-5, (65) (mayor estudio de supervivencia de cáncer de base poblacional en Europa), la supervivencia relativa de carcinoma de próstata a cinco años en los pacientes españoles es similar a la de los países de europeos y ha aumentado, en general, en todas las regiones de Europa. En el periodo comprendido entre los años 1999-2001 y 2005-2007 fue de 73,4% versus 81,7%.

El cambio en las tasas de supervivencia relativa a los cinco años en España para el CaP en el periodo 1990-1994 fue del 57,2%, entre 1995-1999 del 73,90% y en el 2000-2007 del 84,48%. Este incremento de 10,58 puntos es el más elevado entre los tumores más frecuentes.

En Cantabria, entre 1997-2011, el 80,28% de los pacientes sobrevive al primer año del diagnóstico de CaP, porcentaje que disminuye a 57,69% al ampliar la barrera de supervivencia relativa a los 5 años, y que se sitúa en 48,45% transcurridos diez años desde la detección (66).

1.6. Factores de riesgo del cáncer de próstata

El CaP puede ser causado por múltiples factores internos como: las mutaciones genéticas heredadas, las hormonas, las alteraciones inmunológicas, procesos inflamatorios crónicos en la próstata, microorganismos infecciosos, además de otros factores medio ambientales y estilos de vida tales como: el consumo de alcohol, de tabaco, de agua potable en el lugar de residencia, la dieta, la exposición a la radiación o el sedentarismo (67) (68).

1.6.1. Factores de riesgo intrínsecos o biológicos

- **Edad**

El riesgo estimado de sufrir un CaP latente o clínicamente detectado aumenta con la edad, estimándose en un 17,6% (uno de cada seis hombres), la probabilidad de desarrollar la enfermedad a lo largo de la vida, incrementándose esta incidencia en los hombres afroamericanos en comparación con otros grupos raciales o étnicos hasta un 20%. Menos del 1% de casos se diagnostican antes de los 40 años (68), entre los 70 y 74 años, aumenta la probabilidad de ser diagnosticado de CaP, y es a partir de los 65 años de edad cuando se diagnostican el 85% de este tipo de tumores (69).

En diferentes estudios de necropsias realizadas en personas sin antecedentes conocidos de CaP se han detectado lesiones microscópicas de cáncer prostático latente en la cuarta década de la vida, en un 30% de los hombres y más del 75% en mayores de 85 años (3).

Asimismo, con la edad aparecen las afecciones precancerosas de la próstata; atrofia proliferativa inflamatoria y PIN, con periodos de latencia y evolutivos de larga duración hasta convertirse en un carcinoma clínicamente detectable, siendo plausible que esta lesión aparezca a edades más avanzadas.

La edad es por tanto uno de los mayores factores de riesgo para la aparición y desarrollo del CaP, de manera que los hombres entre 40-44 años de edad tienen una incidencia de 1,8 CaP /100.000 hombres/año, y entre los 70-74 años de 710,6/100.000 hombres/año en los países de la Unión Europea (EU-28) (1). Es conocido que el factor del tiempo de evolución para el desarrollo y acumulación de mutaciones es innegable, esto se ha demostrado mediante estudios epidemiológicos que demuestran que a mayor edad, mayor es el riesgo de presentar una neoplasia en el tejido prostático (70).

- **Diferencias étnico-raciales y geográficas**

Aunque la antropología acepta la existencia de diferencias biológicas entre las poblaciones, en una misma zona geográfica, la incidencia del CaP puede llegar a afectar de forma diferente a grupos étnicos o razas, los hombres afro-americanos tienen las tasas más elevadas de CaP en comparación con sus homólogos de otras razas con las tasas más bajas como los asiáticos (47). Este hecho puede ser debido a la diferencia de hormonas esteroides entre los hombres de raza negra y los de raza blanca. Los niveles de testosterona libre en los negros son de un 13% superior a la de los caucásicos (71). La población afroamericana, presentan mayor mortalidad y a una edad más temprana, así como, puntuaciones de Gleason más elevadas en el momento del diagnóstico (72).

La posibilidad de ser diagnosticado de una enfermedad crónica está determinada no por el país del que procedemos, sino por el país en el que vivimos. Existe una gran disparidad racial en el diagnóstico, ya que los hombres afroamericanos tienen 1,4 veces más riesgo de ser diagnosticados que los hombres caucásicos y la incidencia sigue siendo mayor en los Estados Unidos de América y Norte de Europa que en Asia y Europa del Sur (73).

- **Historia familiar**

La biología humana es en realidad mucho más complicada de lo que imaginamos. Cada una de las células de nuestros tejidos está previamente determinada con un material genético que lleva impreso su ADN. Todo el mundo habla de los genes que recibieron de su madre y padre, para este rasgo o el otro. Pero, en realidad, esos genes, con un acúmulo de mutaciones cromosómicas, según algunos estudios, como los llevados a cabo en gemelos con CaP, apoyan la hipótesis de que ejercen una elevada influencia, sugiriendo que el componente hereditario representa el 30% a 40% del riesgo de este tipo de cáncer (74), con una concordancia más alta en gemelos monocigóticos que para dicigóticos (75).

En el *cáncer de próstata hereditario* (CPH), el material genético viene dañado. La hipótesis de Knudson establece que se necesitan dos eventos mutacionales negativos (*two hits*), independientes para inactivar un gen dado. Si bien, en el adenocarcinoma prostático hereditario, uno de los eventos se da en la formación del genoma, solamente se necesitaría de otro esporádico o adquirido para que se origine el cáncer. La definición CPH, implica tres o más familiares afectados padeciendo la enfermedad y en tres generaciones consecutivas, (ya sea paterna o materna), o la existencia de dos familiares afectados a una edad temprana (antes de los 55 años).

En cuanto al cáncer de próstata *esporádico*, los afectados no tiene aparentemente influencias genéticas, el material genético es dañado por carcinógenos durante la exposición del sujeto en su vida diaria a factores dietéticos, ocupacionales, edad, etc. participando dos tipos de factores: los genotóxicos y epigenéticos. Este tipo representa el 85% de todos los CaP, mientras que el 15% restante son familiares o hereditarios, comportándose de forma menos agresiva y con un pronóstico más favorable que el de tipo hereditario (76).

Los hombres con un historial familiar de CaP, tienen un mayor riesgo de diagnóstico de cáncer prostático y de mortalidad, y aquellos en los que su familiar directo, padre, fue diagnosticado con CaP tienen aproximadamente el doble de riesgo que los hombres sin antecedentes familiares (AF) paternos (77). Tener un hermano afectado aumenta el riesgo casi tres veces. Los AF, tanto en el padre como en un hermano aumentan el riesgo de diagnóstico en casi nueve veces (78). Los AF también se asocian con el CaP letal. El riesgo de muerte por CaP es

aproximadamente dos veces mayor en los hombres con un padre o un hermano que murió de CaP, en comparación con los hombres con CaP que no tienen una historia familiar positiva (Tabla 7) (79) (80).

Tabla 7:
Antecedentes familiares y riesgo de cáncer de próstata.

Grupo de Riesgo	RR Próstata (IC 95%)
Hermano con cáncer de próstata diagnosticado a cualquier edad	3,37 (2,97–3,83)
Padre con cáncer de próstata diagnosticado a cualquier edad	1,90 (2,49–2,17)
Familiar de primer grado diagnosticado a cualquier edad	2,57 (2,32–2,84)
Familiar de segundo grado diagnosticado a cualquier edad	1,68 (1,07–2,64)
Familiar de primer grado diagnosticado <65 años	3,34 (2,64–4,23)
Familiar de primer grado diagnosticado >65 años	2,35 (2,05–2,70)
Dos o más familiares de primer grado diagnosticados a cualquier edad	5,08 (3,31–7,79)

Fuente: Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. *Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer* 2003 Apr 15;97(8):1894-1903.

Aproximadamente el 25% de los casos de CaP presentan agregación familiar, con 2 o más familiares diagnosticados de la enfermedad.

Varios estudios de revisiones y metaanálisis han demostrado que familiares masculinos de primer grado con CaP tienen de dos a cuatro veces más riesgo de padecer esta enfermedad (80). Algunos estudios han confirmado que los hombres con familiares afectados por esta enfermedad, son más proclives a realizarse cribados, detectándose un incremento en CaP latente y una asociación de la historia familiar y la incidencia del CaP (81).

En este sentido, otros estudios, aseguran que los genes no determinan de ninguna manera nuestro destino, y exponen que estos nos pueden dar información útil sobre el aumento del riesgo de una enfermedad, pero, en mayoría de los casos, no van a determinar la causa real o la incidencia de la misma, sino que ésta será vendrá determinada por la compleja interacción de todos: las proteínas y la células con los factores ambientales, y no impulsada directamente por el código genético.

▪ Hormonales

El CaP es un tumor andrógeno-dependiente. En el desarrollo y crecimiento normal de la próstata los andrógenos actúan a través del receptor androgénico (AR), afectando a la proliferación y diferenciación del epitelio glandular prostático. La testosterona (andrógeno

circulante) y la DTH (andrógeno tisular) son los más importantes. Estudios en animales han investigado el papel del tratamiento crónico con testosterona demostrando una elevada incidencia de carcinomas, pero en hombres los resultados son contradictorios y muy pocos establecen un mayor riesgo con niveles altos de andrógenos (82). La capacidad anabolizante de los andrógenos puede ser el mecanismo de desarrollo del cáncer prostático, activando la proliferación celular e inhibiendo la apoptosis (11). También se ha estudiado la fuerte asociación entre los niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y su potente actividad mitógena en las células epiteliales de la glándula prostática. Esta hormona peptídica, promueve el crecimiento en la edad adulta, estimula la proliferación e inhibe la apoptosis en las células de la próstata normal (83). Sin embargo, se ha encontrado una relación inversa entre los niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 2 (IGF-2) y el CaP (84).

▪ Herencia y susceptibilidad genética

El ADN sufre daños constantes por los radicales libres de oxígeno endógenos y por productos químicos exógenos, que provocan alrededor de 20.000-40.000 mutaciones de forma espontánea todos los días. En este proceso de reparación de ADN, que es importante para la supervivencia de la célula, participan numerosos enzimas a través de diferentes vías que revierten los diferentes tipos de daño provocados en el ADN. Cuando en estas vías de reparación del ADN se producen defectos, éstos pueden aumentar las mutaciones genéticas persistiendo en generaciones de células hijas, dando lugar a inestabilidad genómica y en última instancia al CaP.

Debido a esto, ha habido un creciente interés en el papel de los polimorfismos de nucleótido simple (SNP), no solo en la progresión y desarrollo del CaP, sino también por la importancia que estos pueden tener en el diagnóstico y la predicción del riesgo. Los SNPs son variaciones de la secuencia de ADN que afectan a una sola base de la secuencia del genoma y que aparecen debido a mutaciones en algunos individuos. Son conocidos por ser la base de las diferencias en nuestra susceptibilidad a las enfermedades y por transmitirse en la descendencia de múltiples generaciones. Las variaciones en uno de sus alelos deben de ser superiores al 1% para ser consideradas como polimorfismo. Además, una de sus características es que diferentes individuos presenten distintos nucleótidos en una posición concreta del genoma, “locus”. En la actualidad los trabajos de investigación centran sus esfuerzos en identificar genes con polimorfismos que se dan con una elevada frecuencia entre la población y su relación con la susceptibilidad al cáncer humano.

Existe una gran evidencia de variaciones genéticas predisponentes al CaP, unas responden a mutaciones genéticas poco frecuentes y de alta penetrancia con un patrón genético Mendeliano que se transmiten de forma autosómica dominante, mientras que otras, hacen

referencia a un modo recesivo ligado al cromosoma X. En la Tabla 8, se muestran algunos de los genes humanos y trastornos genéticos asociados con el CaP de herencia mendeliana en el hombre (68).

Tabla 8:
Genes susceptibles al cáncer de próstata.

	Gen	Localización en el cromosoma	Año de identificación	Función
Tavtgian y col.	ELAC2/HPC2	17p11	2001	Desconocida
Carpeten y col.	RNasa L/HPC1	1q24-25	2002	Apoptosis y susceptibilidad a la infección
Xu y col.	SR-A/MSR1	8p22-23	2002	Inflamación y susceptibilidad a la infección
Xu y col.	OGG1	3p26.2	2002	Reparación de DNA del daño oxidativo
Dong y col.	CHEK2	22q12.1	2003	Señalamiento del daño del DNA y control del ciclo celular
Edwards y col.	BRCA2	13q12.3	2003	Reparación del DNA
Marchesani y col.	PON1	7q21.3	2003	Antioxidante, eliminador de radicales libres
Lindmark y col.	MIC1	19p13	2004	Inflamación

Fuente: De *Online Mendelian Inheritance In Man*. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>.

En los últimos años, se han identificado genes mutados predisponentes para cáncer que se apoyan en un modelo genético Mendeliano de herencia, como son las mutaciones germinales, transmitiéndose de generación en generación, en el gen autosómico dominante de predisposición al cáncer de mama BRCA1 y el BRCA2. El gen BRCA2, que se localiza en el cromosoma 13, confiere 8,6 veces mayor riesgo de desarrollar CaP esporádico en hombres portadores con sesenta y cinco o más años que el BRCA1 localizado en el cromosoma 17, que tiene 3,4 veces mayor riesgo. Los hombres con CaP son portadores de la mutación BRCA2 en un 1,2% y en un 0,44% la mutación BRCA1. Además los pacientes que portan los genes defectuosos son más propensos a ser diagnosticados con CaP en estadios avanzados y con menos posibilidades de sobrevivir (85).

Pero en general, el componente genético de la mayoría de los casos de CaP es poligénico, implica una combinación desfavorable de variantes genéticas comunes, resultado de una mezcla de la herencia genética de los progenitores. Por esto, la búsqueda de alelos frecuentes requiere comparar grandes fragmentos genómicos para la identificación de SNPs entre casos y controles siendo únicamente posible a través del genotipado masivo y la comparación a gran escala. En este sentido, estudios recientes han realizado análisis de asociación del genoma

completo (GWAS, Genome Wide Association Studies) y el CaP, identificando más de 76 SNPs como alelos de riesgo (que explicarían el 30% de la herencia del CaP), así como, algunas variantes comunes en 5 loci y otros nuevos SNPs en el cromosoma 10 cerca del gen MSMB o variantes en Xp 11,22, aunque los resultados no son consistentes en todos los estudios (86) (87) (88).

- **Factores perinatales**

La influencia de las exposiciones fetales sobre el desarrollo de carcinoma prostático se planteó a principios de 1990. El peso al nacer, consecuencia de las exposiciones en la etapa prenatal y perinatal a los nutrientes maternos, así como, el factor de crecimiento fetal y las hormonas esteroideas se han relacionado con el CaP (89). Un estudio de casos y controles demostró que la pre-eclampsia y la prematuridad están inversamente relacionadas con el desarrollo del CaP, al igual que la paridad materna (90).

Otro aspecto importante es la disrupción endocrina exógena, que en los tumores hormono dependientes, como el de próstata, toma especial importancia debido al microambiente hormonal dentro del útero. Los efectos disruptores endocrinos se evalúan mediante la utilización de fenotipos como la razón entre la longitud del segundo y cuarto dígitos o la evaluación del déficit de la hormona testosterona mediante la ratio cintura-cadera. La medición de la antropometría de la mano usando la longitud de los dedos es un rasgo dimorfo que posiblemente se establezca en el útero y que es utilizado como un indicador de la exposición a andrógenos durante el periodo fetal y factor de riesgo para enfermedades relacionadas con los esteroides. Según algunos estudios una razón menor de los dígitos se relaciona con una mayor tasa de detención de CaP y una alta puntuación de Gleason (91).

La exposición intrauterina a hormonas sexuales también determina la disposición de la grasa corporal, que puede medirse a través de la ratio cintura-cadera. Los andrógenos dentro del útero favorecen el acúmulo ventral de tejido adiposo. En cambio la exposición a la testosterona en la edad adulta tiende a disminuir dicha grasa. La mayoría de los estudios epidemiológicos se han basado en el IMC para evaluar la adiposidad, mientras que sólo unos pocos han examinado si la distribución de la grasa corporal predice el CaP.

1.6.2. Factores de riesgo extrínsecos o ambientales

- **Obesidad**

La obesidad es una enfermedad crónica o desorden metabólico de origen multifactorial que se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en

el cuerpo. Las causas de la obesidad son múltiples e incluyen factores como: la herencia genética, el comportamiento del sistema nervioso central (SNC), endocrino y metabólico, así como, el estilo de vida que adoptamos.

Según Mazza, los factores etiológicos de la obesidad constituyen el 30% de los factores genéticos y el 70% de los ambientales. Los mecanismos para que estos factores causen exceso de grasa son un mayor aumento de calorías de las que el cuerpo necesita y una menor actividad de la que el cuerpo precisa (92).

La OMS, define la obesidad cuando el índice de masa corporal (IMC), o cociente entre el peso de una persona en kilogramos y la estatura en metros al cuadrado es superior a 30 Kg/m². También se considera obesidad un perímetro abdominal en hombres mayor o superior a 102 cm.

En los últimos años muchos investigadores han relacionado el impacto de la obesidad, medida a través del IMC y la circunferencia de la cintura como factor de riesgo en el CaP, encontrando una correlación positiva con los marcadores del estrés oxidativo (93). La reducción de la ingesta de grasas acompañada de un aumento de la actividad física reducen el estrés oxidativo, lo que sugiere que adoptar un estilo de vida saludable puede ser una buena terapia para disminuir el riesgo de padecer CaP (94).

El tejido graso se divide en tejido adiposo blanco y marrón con diferentes funciones en el organismo como son: el almacenamiento del exceso de calorías en forma de lípidos y un papel activo en la señalización endocrina, con secreción de citocinas y sus receptores solubles a otras partes del organismo (95). Estudios epidemiológicos han demostrado que los tejidos grasos secretan hormonas señalizadoras para órganos metabólicos y el cerebro. Probablemente algunas de esas hormonas, como: la leptina o la adiponectina, ostentan un papel en la modulación del riesgo de desarrollo de cáncer y otras favorecen la inflamación.

En la obesidad se produce un aumento del tamaño y el número de los adipocitos. Este cambio en el tejido graso hace que se incrementen los niveles de leptina y citocinas inflamatorias y que posteriormente se reduzca la secreción de adiponectina, relacionándose estos cambios con fenómenos que pudieran favorecer la carcinogénesis.

La leptina es una hormona peptídica derivada de los adipocitos que está relacionada con la regulación del apetito y la homeostasis energética, esta se encuentra en concentraciones más altas en personas obesas (96). Algunos estudios han demostrado la presencia de los receptores de leptina en varios tipos de cánceres como el de próstata. Sorprendentemente, la leptina estimula la proliferación celular específica de algunas de las líneas celulares de CaP,

independientes de los andrógenos (97). Esta hormona, además, induce a los factores de crecimiento, estimula la migración celular y se sugiere que su mediación en el desequilibrio energético pueda ser contribuyente en la progresión del tumor prostático (98).

La adiponectina es otra hormona sintetizada por el tejido adiposo que puede desempeñar un papel protector en la progresión del cáncer. En la obesidad, los niveles de adiponectina se reducen y actúan sobre un determinado número de tejidos para regular el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Los resultados de un meta-análisis han concluido que la disminución en la concentración de estos niveles de adiponectina se asocian con un riesgo significativamente mayor de padecer CaP (99).

Otros estudios previos establecieron una asociación inversa entre la concentración de andrógenos y el IMC. Este hecho pone de manifiesto que los hombres con IMC más alto se les asocian con una concentración menor de PSA en suero (100), lo cual explica, por qué en hombres obesos y con sobrepeso se puede ocasionar un sesgo de determinación de biopsia y enmascarar el carcinoma de próstata.

▪ Factores infecciosos e inflamatorios

La inflamación crónica provoca una hiperproliferación celular para reparar el tejido dañado contribuyendo al desarrollo del cáncer (28). Se ha estudiado la relación de la inflamación crónica provocada por la infección prostática, su progresión y relación con el CaP, a través, de datos epidemiológicos, genéticos e histológicos. Potencialmente, las pruebas reunidas identifican que los agentes infecciosos pueden influir en la carcinogénesis a través de diferentes mecanismos ya conocidos como son la incorporación de oncogenes víricos en el genoma del portador, la inhibición de los genes supresores de tumores, la estimulación de señales proliferantes y mediante la supresión o debilitamiento del sistema de vigilancia inmunológica. Si bien, la prostatitis crónica ocasionada por las enfermedades de transmisión sexual se asocia con un mayor riesgo de CaP, hasta la fecha no hay ningún agente infeccioso específico que se haya relacionado como agente causal de la enfermedad (101).

El virus del papiloma humano (VPH) ha recibido una considerable atención en relación con cánceres del sistema genitourinario, pero es controvertida su vinculación con el CaP. Algunos estudios han identificado al tipo VPH-16, tipo también asociado a cánceres anorectales (102).

Las infecciones por *Trichomonas vaginalis* (TV) se ocasionan por la adhesión del parásito flagelado patógeno a las células epiteliales reduciendo la expresión de genes antiapoptóticos. Este agente infeccioso es asintomático en la mayoría de los casos, y si persiste sin ser detectado, esta infección no es tratada y como consecuencia puede ocasionar inflamación e

irritación crónica en la próstata con mayor facilidad que otros agentes de transmisión sexual sintomáticos. Un gran estudio anidado de casos y controles observó que existía una cierta relación etiológica entre la seropositividad de anticuerpos y el carcinoma prostático (103). También se han encontrado asociaciones positivas a exposición de otras ETS, como la gonorrea y la sífilis (104).

▪ Factores de exposición ocupacional

El lugar de trabajo a veces se convierte en un lugar de exposición a diversos factores de riesgo. Las exposiciones a radiaciones solares, al tabaco ambiental, al polvo de la madera, al radón, al cadmio y a los humos de los motores diesel, entre otras, son agentes reconocidos como carcinógenos.

Algunas investigaciones aportaron evidencias sobre un mayor riesgo de sufrir CaP entre los hombres expuestos en el medio laboral a la inhalación o ingestión de un metal tóxico como el cadmio, a lo largo de su vida profesional. Este metal es usado en la industria de cerámica, en la textil, la soldadura, en las baterías para móviles, etc. Las fundiciones de hornos también generan partículas de cadmio que se encuentran en el aire, en este colectivo de trabajadores expuestos se han encontrado dosis de cadmio mucho más altas en el pelo y en orina que en otros profesionales no expuestos directamente a este tipo de metal (105). En áreas industrializadas la ingestión puede ser por los alimentos contaminados y el agua variando según la región, otra forma de exposición es a través del consumo de tabaco. Cuando el cadmio entra en contacto con los tejidos se fija rápidamente a ellos y se combina con una proteína para acumularse en el hígado y los riñones.

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer el cadmio es un cancerígeno para el ser humano, y la exposición prolongada puede transformar en malignas las células epiteliales de la próstata o producir lesiones proliferativas (hiperplasia focal atípica y adenomas) (106) (107). Asimismo, se encontró mayor concentración de cadmio en el CaP en comparación con la hipertrofia prostática benigna y mayores cantidades de este metal en los cánceres de mayor grado histológico. En algunas investigaciones se ha demostrado que los efectos carcinógenos del cadmio podrían ser modificados por el metabolismo del zinc, elemento indispensable en la reparación del ADN alterado, ya que ambos parecen tener efectos antagónicos en la próstata. La glándula prostática cuenta con las mayores concentraciones de zinc del organismo y dichas concentraciones disminuyen el CaP. Sin embargo la incapacidad de la próstata para mantener una homeostasis adecuada del zinc hace que se vea favorecida la carcinogénesis inducida por el cadmio. Estudios recientes demuestran que la cantidad de zinc o niveles elevados pueden tener un efecto inhibitorio sobre las células epiteliales de la próstata (108).

Los plaguicidas son productos químicos empleados contra las plagas de origen vegetal. Los resultados de numerosas investigaciones apuntan a la exposición ocupacional a herbicidas como un posible factor de riesgo para el CaP. Un estudio llevado a cabo en veteranos americanos de la guerra del Vietnam, expuestos a herbicidas respecto a veteranos no expuestos, encontró el doble riesgo de padecer CaP entre los expuestos, con edades más tempranas del diagnóstico, mayor puntuación de Gleason y una elevada probabilidad de metástasis (109).

De igual modo, la exposición a pesticidas y la incidencia de cáncer prostático han sido analizadas, aunque, existen dificultades para identificar el riesgo de los mismos por la existencia de centenares de principios activos y el tipo de exposición. Algunos metaanálisis recientes han comunicado un riesgo en el uso de estos compuestos químicos. Uno de ellos se centraba sobre usuarios de pesticidas, en trabajadores agrícolas y no agrícolas y los datos subyacentes identificaron que los trabajadores que usaban pesticidas, tenían un riesgo mayor de sufrir CaP (110).

Todas estas investigaciones ponen de manifiesto que la exposición a determinados agentes plaguicidas puede interaccionar con factores de riesgo genéticos y potenciar la carcinogénesis en la glándula prostática.

- **Medio ambiente**

Actualmente, las poblaciones de las ciudades industrializadas se exponen a diario a multitud de tóxicos presentes en el agua, el aire o en los alimentos. La contaminación por diferentes partículas en suspensión como dióxido de azufre, ozono, óxido de nitrógeno etc., puede provocar ciertas enfermedades y morbi-mortalidad en la población en general producto de la atmosfera contaminada. Por otro lado, el agua de bebida no embotellada, que es considerada de gran calidad en los países industrializados, ha centrado el debate de los diferentes gobiernos sobre los niveles máximos de distintos contaminantes orgánicos e inorgánicos tales como: arsénico, trihalometanos, metales, y nitratos. En concreto, los trihalometanos que se forman en el agua por la combinación de derivados halogenados y materia orgánica, son usados en la potabilización y hacen que la población esté expuesta a sus propiedades mutagénicas y cancerígenas como se ha demostrado en animales. También las radiaciones ionizantes son consideradas como carcinógenos humanos y logran actuar en todos los pasos de la carcinogénesis, su efecto de exposición sobre la salud provoca diferentes tipos de cánceres entre los que se incluye el CaP, la mayor fuente de radiación a la que es sometida la población procede de las pruebas de apoyo al diagnóstico o terapias utilizadas en medicina.

▪ Actividad sexual y Vasectomía

Diversos estudios han encontrado mayor riesgo de CaP en hombres con numerosas parejas sexuales e inicio precoz de la actividad sexual, debido a la exposición de la próstata a agentes infecciosos que pueden desencadenar la patogénesis. Otros autores hacen referencia a que los hombres con mayor actividad sexual tienen niveles de testosterona en sangre más elevados y pueden sufrir riesgo de desarrollar CaP (111). En cambio, un estudio de cohorte prospectivo notificó un efecto protector en hombres con una alta frecuencia de actividad sexual y eyaculación aunque se desconocen el mecanismo biológico de tal efecto, puede ser debido a la eliminación de carcinógenos y toxinas provenientes de la próstata (112).

La asociación del CaP con la vasectomía es contradictoria, mientras algunos autores encuentran riesgos incrementados, otros no han podido demostrar una relación consistente en el desarrollo de CaP en pacientes vasectomizados (113). En los últimos años se asocia CaP con vasectomizados antes de los 20 años previos al estudio y los que se realizaron por debajo de los 35-40 años (114). Un meta-análisis al respecto comunicó una asociación entre el tiempo transcurrido desde la vasectomía y el riesgo de CaP aumentando en un 10% por cada diez años adicionales desde la vasectomía (115). Sin embargo, no se conoce aún el mecanismo por el cual la vasectomía puede inducir al desarrollo del CaP, aunque se han propuesto diversas hipótesis al respecto como la disminución de andrógenos en el líquido seminal o la actividad secretora, así como, un incremento de los casos debido a que este tipo de hombres acuden más asiduamente al médico.

▪ Tabaquismo

La exposición al humo de la combustión del cigarro, tanto activa como pasiva, puede ser un factor de riesgo de CaP puesto que es una fuente de exposición importante al cadmio. La planta de tabaco absorbe el cadmio del suelo contaminado y la concentración de este en niveles sanguíneos de fumadores es mayor (116), provocando un aumento en las concentraciones de andrógenos circulantes y un importante estrés oxidativo celular. Un cigarrillo contiene 1-2 gr de este elemento químico, y la susceptibilidad al humo de tabaco es muy variable, el riesgo puede variar en función de numerosos factores, entre ellos la edad de comienzo de consumo, la duración, la intensidad o el tipo de tabaco. Sin embargo, los resultados no son concluyentes, y aún no se ha podido demostrar una clara relación entre CaP y tabaco, ni se ha valorado la influencia de los posibles factores de riesgo dietéticos que confunden (117).

Respecto a la mortalidad, los datos epidemiológicos de algunos estudios han dado como resultado una asociación directa entre el tabaquismo y letalidad de CaP. Los fumadores activos

tienen mayor riesgo de mortalidad, 14% con respecto a los no fumadores, incrementándose según las dosis consumidas (118)(117). Esta asociación puede ser admisible ya que el humo del tabaco actúa provocando mutaciones en el ADN por vía directa e indirectamente genera cambios en el metabolismo hormonal. En este sentido, algunos estudios epidemiológicos han encontrado ciertas interacciones genético-ambientales entre la exposición al humo de tabaco y polimorfismos genéticos relacionados con un mayor riesgo de padecer CaP.

- **Consumo de alcohol**

El consumo de alcohol ha suscitado gran interés por su asociación con otros cánceres, por el efecto que produce sobre los estrógenos y la testosterona y por su composición (los compuestos polifenólicos, el resveratrol del vino tinto, etc., que contienen propiedades antioxidantes). La asociación alcohol-CaP ha sido investigada en un metaanálisis, que examinó el riesgo en base a los diversos diseños utilizados en los estudios. Teniendo en cuenta todos los diseños los autores encontraron un incremento del 16% en el riesgo de desarrollar CaP por dosis/día en el consumo. Al analizar por tipo de estudio, los de casos y controles se mantuvieron estadísticamente significativos, con un aumento del riesgo de 24% por dosis /día (119). Otro estudio prospectivo de cohorte encontró asociación positiva entre el consumo moderado (3 bebidas /día) de alcohol de alta graduación durante un periodo de once años y el riesgo de CaP (120). Las investigaciones indican que cuanto más cantidad de alcohol ingiere una persona de forma regular con el paso del tiempo, mayor probabilidad tiene de desarrollar un cáncer que se asocie con la bebida. El metabolismo descompone la sustancia tóxica ingerida en las bebidas alcohólicas, etanol, en acetaldehído, posible carcinógeno que puede dañar el ADN y las proteínas mediante un proceso oxidativo. Este deterioro puede verse aumentado debido a que el organismo no tiene capacidad de absorber y disolver nutrientes que pueden estar asociados con el riesgo del cáncer (vitamina C, carotenoides...), además, el alcohol contiene otros contaminantes cancerígenos producto de la fermentación y producción como nitrosamidas o hidrocarburos que también son considerados carcinógenos. Un aspecto a tener en cuenta es que la exposición al consumo de tabaco y alcohol tiene un efecto sinérgico que aumenta el riesgo para algunas neoplasias.

- **Factores socioeconómicos**

Los factores de riesgo sociales, económicos, estilos de vida y nivel educacional no influyen directamente en el riesgo de padecer CaP. En cambio, sí que pueden intervenir indirectamente condicionando otros factores como son: los dietéticos, las exposiciones ocupacionales o el acceso al sistema sanitario, tanto para las pruebas de detección precoz como para las terapias más adecuadas que indiscutiblemente influyen en la incidencia y mortalidad del carcinoma prostático (117) (121).

▪ Dieta

La diversidad de las dietas a lo largo del mundo y las consecuencias de esta en el CaP están aún por esclarecer, aunque estudios epidemiológicos descriptivos sobre poblaciones emigrantes de primer grado de Japón y China a los EE.UU. han encontrado que la tasa de CaP en estos hombres fue mayor en comparación con los hombres en sus países de origen (122). Siendo esta una de las pruebas más convincentes de que la exposición ambiental, incluida la dieta e ingesta de micronutrientes durante largos períodos, determinan si el CaP latente progresa a una enfermedad clínicamente significativa. Se han descrito una gran cantidad de factores dietéticos que ejercen un papel relevante disminuyendo o aumentando el riesgo del cáncer prostático y que se describen de forma más detallada en el apartado de dieta y CaP.

▪ Fármacos

Las estatinas han sido últimamente propuestas como una posible estrategia en la prevención del desarrollo, progresión y mortalidad del CaP. Estas actúan en la vía del mevalonato inhibiendo la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), y parecen conferir una protección frente al CaP avanzado o agresivo (123). Las estatinas son un grupo de fármacos destinados a reducir la hipercolesterolemia, a pesar de su corta historia, es uno de los principios activos más prescritos en el mundo. Además de su principal mecanismo de acción, se ha evidenciado que pacientes con niveles bajos de colesterol presentan un menor riesgo de padecer CaP, así como, grados menos agresivos debido a sus posibles efectos antineoplásicos e inmunomoduladores. Los datos obtenidos de diferentes estudios muestran que el tejido prostático sintetiza grandes cantidades de colesterol, probablemente por tratarse de un órgano que se encuentra bajo las influencias de los andrógenos. Por otra parte, los niveles decrecientes de la síntesis de colesterol producto de la estatinas pueden tener efectos antiinflamatorios, antiproliferativos e inmunomoduladores que pueden prevenir el desarrollo del cáncer prostático (124).

Por otra parte, es conocida la participación de las prostaglandinas en el desarrollo de diferentes neoplasias. La ciclooxigenasa (COX) con sus dos isoformas: la COX-1 (reguladora de la proliferación celular) y la COX-2 (mediadora de los procesos de la inflamación), juegan un papel esencial en la carcinogénesis y son unos enzimas muy importantes en la síntesis de las prostaglandinas. La COX-2 está presente en concentraciones altas en el CaP. Por eso, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los inhibidores selectivos de la COX-2 podrían reducir el riesgo de varios tipos de cáncer, incluido el de próstata, disminuyendo la síntesis de prostaglandinas (125). Un análisis centrado en la potencial relación entre los AINE y el desarrollo de CaP, mostró que el consumo de este tipo de antiinflamatorios podría prevenir el CaP desde el desarrollo hasta la enfermedad avanzada y que potencialmente podrían tener

efectos preventivos sobre el mismo (126). No obstante los estudios epidemiológicos sobre la asociación entre el consumo de AINE y el riesgo de CaP todavía son polémicos y escasos.

Por último, en los últimos años numerosos estudios han evaluado la relación de los fármacos antihipertensivos con el desarrollo de CaP. Los fármacos bloqueantes del calcio se han asociado a un aumento de riesgo de CaP mientras que algunos estudios muestran cierto efecto protector de los beta bloqueantes y de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) (127).

▪ Quimioprevención

El CaP es un tumor con una elevada incidencia y prevalencia, que aparece en edades avanzadas y tiene un largo periodo de latencia. Todas estas características hacen que sea un tumor idóneo para poder emplear estrategias de quimioprevención. Cualquier actuación sobre las fases previas al desarrollo tumoral, evitaría la carcinogénesis y llevaría a una reducción de la incidencia, en este sentido, las PIN pueden ser un objetivo importante para la quimioprevención.

La hipótesis de que en los hombres con déficit 5- α -reductasa, la incidencia de CaP era menor y que no desarrollaban HBP, llevó a los investigadores a realizar uno de los estudios más importantes diseñado para determinar el efecto protector de una sustancia antiandrogénica llamada, finasterida, (inhibidor de la enzima 5- α -reductasa que transforma la testosterona en DHT). Este estudio fue el ensayo clínico "*Prostate cancer prevention trial*" (128). En él, un total de 18.882 hombres, de 55 años o mayores y sin evidencia de CaP, fueron asignados aleatoriamente para tomar un placebo ó 5 mg de finasterida al día, durante un periodo de siete años. Los primeros análisis de los datos informaron de una reducción del 24,8% en el riesgo de CaP. En los participantes expuestos a la finasterida se diagnosticaron más cánceres prostáticos de alto grado (puntuación de Gleason ≥ 7) que en el grupo placebo, pero después de dieciocho años de seguimiento, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos y las tasas de supervivencia.

Uno de los fármacos esperanzadores en la prevención del CaP es la dutasterida, este inhibidor de la 5- α -reductasa es más potente que la finasterida y los resultados de un ensayo clínico en el que participaron 6729 hombres demostró que reducía el riesgo de CaP en un 22,8% (129).

2

Dieta y cáncer de próstata: mecanismos de acción e implicación de los agentes quimiopreventivos

2.1. Conceptos básicos de alimentación versus nutrición

Diferentes líneas de investigación han estudiado la posible asociación de la dieta y los factores relacionados con la misma, con patologías como el cáncer, y se han centrado en el estudio de diversos componentes (o la interacción entre los mismos), siendo preciso establecer diferencias conceptuales y tomar conciencia de que no es lo mismo nutrirse que alimentarse.

La alimentación es el acto voluntario, consciente y, por tanto, educable, que nos lleva a elegir, preparar, e ingerir determinados alimentos. Sin embargo, la nutrición comprende todos los procesos y transformaciones que sufren los alimentos en el organismo hasta llegar a su completa asimilación; es un acto involuntario, inconsciente y no educable (130) (131).

- **Alimento:** (*lat. Alimentan*) producto o sustancia que, es utilizado por el organismo para la producción de energía, reparación, mantenimiento y desarrollo de la estructura de sus células y tejidos.
- **Nutriente:** (*lat. Nūtriente*) sustancia asimilable contenida en los alimentos y que, tras ser incorporada al organismo por la digestión, permite regular los procesos metabólicos y las funciones fisiológicas del organismo.
- **Macronutriente:** Sustancias requeridas en grandes cantidades por el organismo y que aportan la mayor parte de energía metabólica, encontrándose en los hidratos de carbono, proteínas y lípidos.
- **Micronutriente:** Componentes dietéticos esenciales para mantener la salud pero no para producir energía, necesarios en pequeñas cantidades, como los minerales (calcio y fósforo), oligoelementos (hierro, zinc, selenio, magnesio) y las vitaminas (A, B, C, D, E, K).

- Otros compuestos no nutrientes bioactivos, de origen vegetal, conocidos como fitoquímicos o fitonutrientes (terpenos, fenoles, tioles, lignanos).

A partir de estos conocimientos básicos, y muy vinculado a los progresos en los conocimientos sobre nutrición, se establece que un nutriente es esencial cuando; está presente en los tejidos de todos los seres vivos, la ingesta insuficiente del mismo produce una sintomatología definida que desaparece tras su aportación, la carencia es detectable en diferentes órganos y tejidos, y es necesario para el correcto desarrollo y funcionamiento del organismo.

2.2. Métodos de valoración del consumo alimentario

Es preciso conocer el tipo de alimentos que consumimos para poder predeterminar nuestro estado de salud o el de una población, la cantidad y el tipo de alimentos consumidos nos aportan datos significativos que pueden relacionarse con el desarrollo, prevención y tratamiento de ciertas enfermedades, pero a la hora de recoger la información dietética nos encontramos con un problema importante, que radica en la delimitación metodológica para la evaluación del consumo alimentario. Existen diferentes métodos de recogida de información dietética tanto a nivel individual, como colectiva a nivel mundial, no obstante, cuantificar las ingestas individuales de una población durante muchos días es difícil, aun dependiendo del método de recogida del consumo alimentario.

Para que estos métodos puedan ser una herramienta útil se han de diseñar de forma cuidadosa, consensuados y teniendo en cuenta una serie de factores como; los objetivos del estudio para el que va a ser utilizado, las características demográficas de la población a estudiar, el tipo de estudio epidemiológico o los recursos materiales y humanos con los que se cuentan.

A la hora de clasificar los métodos más empleados para la recogida de información de ingesta alimentaria, es habitual distinguir entre:

2.2.1. Métodos indirectos (recogida de información dietética de colectivos o grupos poblacionales)

Este tipo de métodos utilizan patrones dietéticos que permiten recoger información y hacer una estimación del consumo de alimentos de una población en función de su grado de agregación a nivel; familiar, institucional, nacional o en grandes grupos poblacionales.

- Hojas de balance alimentario.
- Encuestas familiares o institucionales en grupos y comunidades.

2.2.2. Métodos directos (recogida de información dietética a nivel individual)

- Recordatorio de 24 horas.
- Diario o registro dietético prospectivo de alimentos consumidos.
- Cuestionarios de frecuencia de consumo alimentario, (CFCA).
- Historia dietética.

Existe una gran controversia en cuál de estos métodos de recogida de la información es el más adecuado y fiable del consumo real de alimentos de la población, de hecho, ninguno de todos los anteriores cuantifica y detalla con precisión la ingesta alimentaria, a veces, es necesario combinar varios métodos en un mismo estudio para establecer una estimación más fiable y precisa de la dieta de la persona entrevistada, potenciando así, las limitaciones de un método con las ventajas del otro (132). Del mismo modo, cabe tener en cuenta que la cumplimentación de un determinado cuestionario puede precisar de un encuestador experimentado y con conocimientos de la materia, por un lado, realizar un correcto planteamiento de las preguntas para adaptarse a cada paciente en función de sus circunstancias y, por otro, conseguir una información válida ante respuestas ambiguas o de difícil interpretación ya que pueden afectar a la calidad de la información recibida.

Algunos autores en sus publicaciones detallan las principales ventajas e inconvenientes de diferentes métodos de encuestas alimentarias y la confiabilidad de estas fuentes de recogida de información dietética (133) (Tabla 9).

Tabla 9:

Ventajas e inconvenientes de los métodos directos cuantitativos que recogen información dietética a nivel individual.

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Recordatorio de 24 horas	
1. El tiempo de administración es corto. 2. El procedimiento no altera la ingesta habitual del individuo. 3. Un solo contacto es necesario. 4. Puede usarse en personas analfabetas. 5. Su costo es moderado, especialmente si la entrevista se realiza por teléfono.	1. Un solo recordatorio de 24 horas no estima la ingesta habitual de un individuo. 2. Es difícil de estimar con precisión el tamaño de las porciones. 3. Depende de la memoria del encuestado. 4. Entrevistadores entrenados son necesarios para su administración.

Tabla 9 (continuación).

VENTAJAS		INCONVENIENTES	
Diario dietético			
1. Precisión en la estimación o cálculo de las porciones ingeridas. 2. El procedimiento no depende de la memoria del individuo.		1. El individuo ha de saber leer, escribir y contar. 2. Requiere mucho tiempo y cooperación por parte del encuestado, especialmente el registro por pesada. 3. La precisión del diario disminuye al aumentar el número de días consecutivos. 4. El costo de codificación y análisis es elevado.	
Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario			
1. Puede estimar la ingesta habitual de un individuo. 2. Rápido y sencillo de administrar. 3. El patrón de consumo habitual no se altera. 4. Costo de administración muy bajo, especialmente si se realiza por correo. 5. Capacidad de clasificar individuos en categorías de consumo, útil en estudios epidemiológicos.		1. El desarrollo del instrumento (cuestionario) requiere un esfuerzo considerable y mucho tiempo. 2. Dudosa validez en la estimación de la ingesta de individuos o grupos con patrones dietéticos muy diferentes de los alimentos de la lista. 3. Ha de establecerse la validez para cada nuevo cuestionario y población. 4. Requiere memoria de los hábitos alimentarios en el pasado. 5. Poca precisión en la estimación y cuantificación de las porciones de alimentos. 6. El recordatorio de la dieta en el pasado puede estar sesgado por la dieta actual. 7. El tiempo y las molestias para el encuestado aumentan de acuerdo al número y complejidad de la lista de alimentos, y los procedimientos de cuantificación.	
Historia dietética			
1. Puede dar una descripción más completa y detallada de la ingesta alimentaria habitual que los otros métodos 2. Puede usarse en personas analfabetas		1. Requiere un entrevistador muy entrenado, generalmente un dietista 2. Requiere tiempo y mucha cooperación por parte del entrevistado 3. El costo de administración es elevado 4. No existe una manera estándar de realizar la historia dietética.	

Fuente: Sabaté J. Estimación de la ingesta dietética: métodos y desafíos. *Med Clin (Barc)*. 1993;100:591-6

Los estudios que se llevan a cabo entre los hábitos alimentarios y la salud exigen, por lo general, la observación de grandes cohortes de individuos durante largos períodos de tiempo. Estos estudios presentan numerosas dificultades metodológicas, que se deben conocer para comprender la fortaleza de unas observaciones y la debilidad de otros hallazgos, y para ayudar a interpretar la importancia de las asociaciones entre los nutrientes, los alimentos o la dieta y la salud de una población (132).

Las limitaciones metodológicas de los estudios dietéticos son muchas, destacando las siguientes:

- El método de recogida de información requiere de mucha colaboración, no siempre adaptado al nivel cultural de la persona ni al lugar donde se utiliza.
- La información dietética básica proviene de los alimentos y es su descomposición artificial la que nos proporciona datos de los nutrientes ingeridos.
- En estudios retrospectivos que se requiere de memoria puede existir un sesgo importante.
- Se dan largos periodos de tiempo entre el consumo del factor dietético y el desarrollo del evento a estudiar (CaP).
- Poca precisión, falta de reproductibilidad y validez de los cuestionarios.

Por consiguiente, si seguimos estas orientaciones, no hay duda de que es necesario que los estudios apliquen métodos de valoración de consumo de alimentos válidos y precisos (134).

2.3. Factores nutricionales y cáncer de próstata: una relación compleja

En los países industrializados se han producido cambios importantes en el estilo de vida, relacionados con los alimentos. Son tantas las opciones a disposición del consumidor, que éste se ve obligado constantemente a tomar decisiones a la hora de elegir y preparar los alimentos, pero, para ello, se hace necesaria una información completa y una elección correcta respecto a: la cantidad, la calidad, la adecuación y la variedad, para evitar la probabilidad de que la alimentación se convierta en un efecto adverso para la salud (131).

Alimentarse supone, pues, elegir; se trata de un acto libre en el que la capacidad del ser humano tiene la opción de manifestarse. Únicamente se deja de elegir los alimentos cuando las circunstancias obligan y cuando se dispone de una sola opción (131).

Desde 1990, una amplia gama de estudios intentan explicar cómo influyen los factores nutricionales en la causalidad del CaP, y cómo los factores dietéticos contribuyen en la progresión del mismo. Pero, aún, no han surgido respuestas concluyentes que establezcan una

relación clara y directa entre alimentación y cáncer. Esta relación debería ser estudiada desde una perspectiva globalizadora, analizando una gran combinación de distintos tipos de investigaciones epidemiológicas respaldadas por los hallazgos experimentales obtenidos (135).

Doll y Peto consideran que, aproximadamente el 35% de los tumores, podrían prevenirse mediante la modificación de los hábitos alimentarios, siendo después del tabaco la causa prevenible del cáncer más importante (136). Esta aseveración pone de manifiesto la importancia de una alimentación adecuada y el establecimiento de unos correctos hábitos alimentarios, como parte de un estilo de vida saludable, para prevenir el desarrollo de problemas de salud.

"El cáncer de próstata: una enfermedad nutricional", fue una de las cuestiones que se planteó, William Fair, en un estudio que llevó a cabo poniendo de manifiesto que los factores nutricionales juegan un papel importante en la tasa de progresión del CaP, pudiendo ayudar a explicar la variación geográfica en la incidencia observada del mismo (137).

Pero, ¿puede ser el alimento una medicina?. Hipócrates, médico griego del siglo IV a.C., considerado el padre de la medicina moderna, enseñaba con reiteración que el alimento debería de ser nuestra medicina y la medicina nuestro alimento. Se mantiene arraigada la idea de que el alimento sólo nos nutre, sin tener en cuenta que el alimento, si es el adecuado, también puede sanar nuestro cuerpo, reequilibrándolo cuando se ha desviado ligeramente del centro (138).

En los países desarrollados, la incidencia de esta patología y las tasas de mortalidad son variables. Esto indica que, algunos factores exógenos modificables, en particular, la dieta, que ha cambiado sustancialmente a través de los siglos y sigue cambiando a causa de factores económicos y culturales, puede contribuir, en el desarrollo y progresión de la enfermedad o, por el contrario, actuar como agente preventivo de la misma. Estadísticamente, la incidencia del CaP latente es similar en todo el mundo, pero el CaP clínicamente manifiesto difiere, con tasas elevadas, en países occidentales, como los Estados Unidos (EE.UU) y Europa occidental, en contraposición con los países asiáticos donde las tasas de incidencia son mucho más bajas (139) (1).

Durante años, los hábitos alimenticios de los países occidentales y su pauta de consumo habitual de alimentos han sido considerados como un factor de riesgo importante. La dieta occidental tiende a ser alta en productos animales y alimentos procesados y refinados, con un elevado consumo de grasas saturadas, grasas poliinsaturadas procesadas (ácidos grasos trans) y carbohidratos refinados (140). Además, la dieta occidental es, a menudo, baja en vegetales

frescos, frutas, legumbres y cereales integrales, con una baja ingesta de fibra y fitonutrientes. Por el contrario, en el lejano Oriente, en países como Japón y China, donde la incidencia de CaP es menor, la dieta es principalmente a base de vegetales y alimentos mínimamente procesados o refinados. Cantidades relativamente pequeñas de productos de origen animal acompañan a las verduras, frutas y otros alimentos vegetales, con menos calorías que la dieta occidental, pero con una mayor cantidad de ciertos nutrientes esenciales. Alimentos particulares que cuentan con mayor peso en la dieta tradicional de Oriente y que puedan tener un impacto sobre el riesgo de CaP incluyen: el té verde, la soja y las verduras crucíferas (140).

Comparando las tasas internacionales de mortalidad por CaP, se observa una disparidad importante en los índices de progresión del CaP desde su estadio inicial a la enfermedad en fase avanzada, en las poblaciones migratorias y sus descendientes, que pasan de áreas geográficas de bajo a alto riesgo, asumiendo así, el perfil de riesgo elevado de los países de adopción. Ambas observaciones sugieren que están implicados fuertes factores medioambientales (2).

Estudios epidemiológicos sobre poblaciones emigrantes de Japón y China a los EE.UU. han encontrado que la tasa de CaP en estos hombres fue mayor en comparación con los hombres en sus países de origen. En la segunda generación, la tasa de incidencia se aproxima rápidamente a la media de América (141) (122).

Otros estudios de poblaciones de hombres inmigrantes de países del este, con una baja incidencia de CaP clínico, revelaron un aumento de la incidencia durante los 20 años posteriores de su emigración al oeste (142). Este aumento sugiere que la exposición ambiental, incluida la dieta e ingesta de micronutrientes durante largos periodos, determina si el CaP latente progresa a una enfermedad clínicamente significativa (143) (144).

Teniendo en cuenta todas estas investigaciones y las diferencias observadas, se puede afirmar con seguridad que muchos tumores no son de origen hereditario y que la exposición a factores ambientales relacionados con el estilo de vida, tales como: los hábitos dietéticos, fumar, el consumo de alcohol, los desequilibrios hormonales y las infecciones ejercen una profunda influencia en su desarrollo y progresión (145).

Esta variación notable en la incidencia del CaP, la mortalidad en todos los grupos étnicos y geográficos, así como los cambios en el riesgo observado entre los emigrantes, han acelerado los estudios analíticos epidemiológicos para evaluar ciertas sustancias, tanto protectoras como inductoras, en los alimentos, nutrientes, implicados en el desarrollo o la prevención de esta enfermedad.

La afirmación de Hipócrates “somos lo que comemos”, (146) debería hacer reflexionar a la población sobre la idea de “qué comemos” y “cómo lo comemos”, así como considerar que los alimentos pueden ser factores de riesgo que influyen sobre la propia enfermedad.

“Que comemos”...

2.3.1. Ingesta de grasas muy sanas o grasas peligrosas

Las grasas son componentes necesarios y vitales para la salud, pero para la mayoría de las personas el concepto “grasa” es una palabra con una connotación negativa. La percepción popular es que las grasas no sólo engordan, sino que también aumentan el riesgo de padecer ciertas enfermedades: coronarias, apoplejía y algunos tipos de cáncer (147). Aunque esto puede llegar a producir cierta confusión, hay que decir que ni todas las grasas son perjudiciales para la salud, ni su presencia en la dieta debe ser la misma.

Las grasas son compuestos químicos formados por triésteres de glicerol y ácidos grasos, obtenidos de una amplia variedad de fuentes animales y vegetales, existen diferentes tipos y es importante reconocer en qué tipo de alimentos están presentes, las cantidades o porciones que debemos de ingerir así como la forma de prepararlas para su consumo, ya que nuestra salud dependerá una vez más de la correcta elección. En la actualidad, las enfermedades degenerativas en las que intervienen las grasas matan de forma prematura a casi dos tercios de las personas que viven en países industrializados. Un 68% de las personas mueren de patologías en las que interviene la degeneración grasa: enfermedad cardiovascular (43,8%), cáncer (22,4%) y diabetes mellitus (1,8%); todas estas muertes son producto de unos malos hábitos alimentarios (147).

Sin embargo, el papel de la ingesta de grasa sobre el desarrollo de CaP aún no se han determinado, se cree que entre los mecanismos potenciales de acción se pueden incluir el posible efecto de cambios que produce la grasa de la dieta en el medio hormonal y la inducción de estrés oxidativo.

La correlación entre el consumo per cápita de ciertos alimentos, como grasas de origen animal, y el aumento de las tasas de mortalidad por CaP en 71 países (148), despierta un interés significativo entre la dieta con alimentos ricos en grasas y el riesgo de padecer CaP. La ingesta elevada de grasa en la dieta estimula la proliferación de las células malignas del CaP tanto in vitro como in vivo, y algunos experimentos en animales desvelan que dietas pobres en grasa pueden reducir el crecimiento de los tumores hormono-dependientes (149) (150) (151) (148).

La dieta grasa incrementa los niveles de andrógenos circulantes, aumentando de este modo el crecimiento de las células prostáticas. Un estudio llevado a cabo en hombres de raza caucásica y negra, observó un decrecimiento de los niveles de andrógenos tras una reducción de la grasa ingerida (152). Estudios de niveles de andrógenos en vegetarianos, así como, estudios cruzados aleatorios de dietas altas y bajas en grasa apoyan esta teoría (153).

En general, los estudios epidemiológicos sobre la ingesta de grasas y el riesgo de CaP son contradictorios, y se centran en los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) / (MUFA), los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) / (PUFA) de la serie n-3, n-6 y en los ácidos grasos saturados (AGS), aunque éstos últimos en menor medida. Estudios de casos y controles, y de cohortes han demostrado de forma consistente una asociación positiva (69). Otros estudios experimentales puntualizan cómo ciertos ácidos grasos y sus metabolitos ostentan un efecto importante y promotor en el crecimiento tumoral prostático (154). Al mismo tiempo, algunos estudios son menos partidarios en implicar el consumo aparente de la grasa, *per se*, con la incidencia del CaP; puntualizan que se sobreestima mucho el consumo efectivo. Cuando se expresa el contenido de grasas como porcentaje de la energía total, los valores se aproximan al consumo habitual y muestran un resultado positivo de asociación con la mortalidad por cáncer en seres humanos (155). Sin embargo, esta relación del efecto de la grasa en el CaP no queda definitivamente clara en el estudio EPIC (estudio multicentrico Europeo Prospectivo de Investigación en Cáncer y Nutrición), en el que después de un tiempo de seguimiento no se encontró asociación significativa (156).

El CaP no es más que un proceso inflamatorio silencioso crónico que daña a nuestro cuerpo, desencadenando una rápida división celular y haciendo que las células sanas se vuelvan cancerosas. La inflamación juega un papel importante en el 20% de todos los canceres humanos (26). Por lo tanto, el secreto para mantener el bienestar es hacer todo lo posible para controlar la inflamación silenciosa a lo largo de nuestra vida.

El equipo interno de control de la inflamación depende de una amplia variedad de herramientas, entre las que están los denominados mediadores solubles de la respuesta inflamatoria, como son los eicosanoides, formados a partir de ácidos grasos de membrana celular y que incluyen: las prostaglandinas (PGE), los tromboxanos (TXA) y los leucotrienos (LTB). Los eicosanoides ejercen un control importante en la inflamación y proliferación tumoral que ha sido ampliamente revisado (157) (158) (Figura 8).

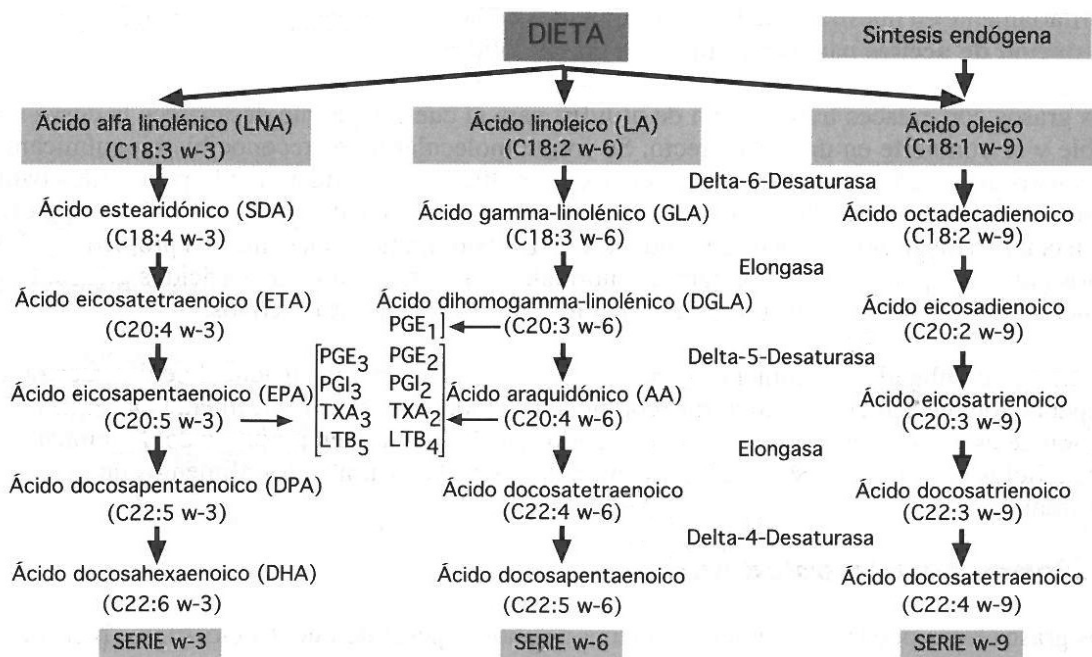


Figura 8. Ruta metabólica de síntesis de eicosanoides; Omega-3, Omega-6, Omega-9.

Fuente: Lehninger, Michael, Cox. Principios de Bioquímica. Ed. Omega, 2002.

La primera defensa externa contra la inflamación ha de ser la dieta; todos los eicosanoides se producen a partir de los ácidos grasos esenciales que el cuerpo no puede generar y que, por tanto, deben proceder de la dieta.

En la actualidad, más que la cantidad total de grasa, lo más importante es el tipo de ácidos grasos ingeridos y la cantidad de los mismos. El ácido linoleico (omega-6), (LA) y el ácido α -linolénico (omega-3), (ALA) son ácidos grasos esenciales para el ser humano y que sirven como precursores de otros ácidos grasos que el organismo, en teoría, podrá fabricar. Los ácidos grasos esenciales solo tienen 18 átomos de carbono de longitud, y nuestro cuerpo ha de alargarlos a 20 átomos de carbono mediante un procesamiento en el hígado para poder sintetizar directamente los ecosanoides.

Un pequeño incremento en el porcentaje de calorías que provienen del ácido más común de nuestra dieta (LA), detiene el metabolismo de los omega-3 en un 50%, así pues, los ácidos grasos se deben de consumir en cantidades suficientes y guardar una cierta proporción ideal en la dieta entre omega-6 y omega-3, (1:1 ó 1:2), para que exista una protección frente al desarrollo de cáncer (159). Las grasas con carácter más pro-oxidante, pro-inflamatorias, ácidos grasos omega-6, como los aceites de semillas (girasol, maíz, cártamo, etc.), ricas en poliinsaturados serán más pro-cancerígenas. El exceso de omega-6, genera una producción excesiva de ácido araquidónico (AA) induciendo un desequilibrio en la producción de eicosanoides perjudiciales, (TXA2, PGE2, LTB4), que favorecen el proceso inflamatorio, la

proliferación celular, estimulan la angiogénesis, reducen la apoptosis y la adhesión de moléculas tumorales al endotelio, conduciendo a la iniciación y desarrollo progresivo del cáncer (160).

En contraposición, las menos pro-cancerígenas, como el aceite de oliva, en especial el virgen, se asocia con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Los compuestos fenólicos presentes en el aceite de oliva pueden interactuar con la cascada inflamatoria a través de su acción antioxidante. Esta interacción está relacionada principalmente con su capacidad para eliminar los radicales libres, evitando así la lesión celular. Además, una concentración relativamente alta de ácido oleico, el ácido principal grasos monoinsaturados (MUFA) de aceite de oliva en los fosfolípidos de la membrana, hace que la célula sea menos susceptible a la oxidación mediante la reducción de la formación de moléculas pro-inflamatorias. También los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (aceite de pescado), al modular o evitar la síntesis excesiva de PGE2 (inmunodepresora), tienen un papel protector, supresor del crecimiento tumoral gracias al ácido eicosapentanoico (EPA 20:5) y al ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6).

Un estudio llevado a cabo por Chavarro et al. muestra como elevados niveles en sangre de ácidos de cadena larga omega-3, se asocian con un menor riesgo de CaP (161). Los estudios epidemiológicos sobre la asociación de la grasa de la dieta y el cáncer refieren un efecto protector de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (162) y un efecto promotor de los omega-6 (163) (164). Otros estudios no han logrado demostrar una asociación significativa entre los omega-3 PUFA y un menor riesgo de CaP o crecimiento tumoral (165) (166) (167).

Existen diferencias a nivel internacional entre las tasas de incidencia de cáncer en relación con la ingesta de grasas en la dieta, la incidencia en los países mediterráneos es más baja que en otros del norte de Europa y EE.UU., esto llama bastante la atención pues en los países del área mediterránea la ingesta media de grasa es, en algunos casos, muy superior. La diferencia radica en el tipo de grasa consumida; en los países mediterráneos es el ácido oleico, aceite de oliva, mientras que en los otros son grasas poliinsaturadas de la serie omega-6. Pero, la realidad es que la mayoría de las dietas occidentales contiene grandes cantidades de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 en relación con los omega-3, aproximadamente 30:1 desproporción que se asocia con una mayor incidencia en el CaP (163).

2.3.2. Ingesta de pescado

El pescado es una fuente importante de proteínas, ácidos grasos omega-3 y otros nutrientes. Las poblaciones de Japón y los esquimales de Alaska, con una dieta tradicional rica en consumo de pescado, tienen menores tasas de CaP que poblaciones con hábitos dietéticos occidentales, en las que el consumo de pescado es generalmente más bajo. Este tipo de dietas

ricas en ácidos grasos omega-3, reducen el riesgo y la progresión de CaP, disminuyendo la inflamación a través de los mediadores enzimáticos de la COX.

Desafortunadamente los diferentes estudios analizados han reportado resultados inconsistentes en relación a la frecuencia de la ingesta de pescado y el riesgo del CaP. La evidencia sugiere que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 pueden tener un efecto protector más pronunciado en el CaP avanzado y no en los primeros estadios de la enfermedad.

Augustsson et al, en un estudio prospectivo llevado a cabo en EE.UU, examinaron la relación entre la ingesta de pescado tres o más veces por semana y el riesgo de CaP con resultados positivos y con una asociación más fuerte para el cáncer metastásico (168). Curiosamente, otro estudio reciente llegó a la conclusión que el consumo frecuente de pescado reduce el CaP y esta asociación, puede ser modificada por variaciones genéticas en genes implicados en la inflamación (169).

Las revisiones de la literatura sobre estudios epidemiológicos de asociación entre consumo de aceite de pescado o pescado graso y riesgo de CaP, han relevado un efecto positivo como precursores de la fabricación de las prostaglandinas antiinflamatorias, beneficioso para la salud, una vez más, se ha propuesto que los omega-3 de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) que se encuentran en el pescado, sobre todo crudo y especies grasas, podrían explicar esta asociación.

2.3.3. Productos lácteos, calcio y vitamina D

Los ácidos grasos de la leche y sus derivados, tienen 12, 14 y 16 átomos de carbono, lo que les confiere un poder aterogénico, por encima de los ácidos grasos de las carnes de ternera o vaca, en las que predomina el ácido esteárico de 18 átomos de carbono, que en el metabolismo se convierte en ácido graso monoinsaturado oleico.

Los productos lácteos contienen ácido araquidónico, un ácido graso precursor, en las células, de prostaglandinas PGE₂, mediadoras de los procesos inflamatorios. Además, en la homogeneización, otro proceso rutinario al que se somete la leche para mejorar su textura, hace que los glóbulos de grasa se reduzcan, al menos, diez veces las grasas y facilita el paso a través de las paredes intestinales de las finísimas partículas de grasa sin previa digestión, lo que hace que se eleven los niveles de colesterol y de grasas saturadas en sangre. Cuando tomamos productos lácteos, aparte de agua, hidratos de carbono, proteínas, grasas, minerales y vitaminas, estamos ingiriendo hormonas.

La leche de vaca contiene las hormonas necesarias para el rápido desarrollo de sus crías. Las más importantes son los factores de crecimiento epitelial, como la hormona IGF-1, factor de crecimiento análogo a la insulina. La leche bovina y la humana son similares. Al entrar por el aparato digestivo estas hormonas se destruyen e hidrolizan en aminoácidos, puesto que son proteínas, pero, en el caso de la leche, dado el problema de digestión de las proteínas lácteas (forman una cuajada gruesa y dura, resistente a la digestión del ácido del estómago), hace que parte de éstas pasen a la sangre intactas, y la homogeneización les facilita el paso a través de las células intestinales. Al ser iguales a las humanas, el cuerpo no las reconoce como extrañas y no intenta eliminarlas. En los niños, la hormona IGF-1 estimula el crecimiento y desarrollo de los órganos, sin embargo, en los adultos, estimula la división y proliferación de células en la próstata sean estas normales o cancerígenas. Estas células que proliferan rápidamente incrementan la oportunidad de que se produzcan mutaciones genéticas que pueden llevar al CaP y una vez que las células cancerígenas se empiezan a formar, promueve su crecimiento. Además, la IGF-1 inhibe la muerte celular programada o apoptosis de las células dañadas.

En general, un aumento de las proteínas de la leche o productos lácteos en la dieta puede elevar las concentraciones séricas de IGF-1, que es un importante mitógeno para las células normales y cancerígenas. Hasta la fecha, una cantidad significativa de estudios han demostrado una asociación positiva entre la IGF-1 y el riesgo de desarrollar diversos tumores como el de próstata y promover su malignidad. Una revisión sistemática de 42 estudios retrospectivos y prospectivos reveló que la literatura es consistente con un promedio del 21% más de riesgo de CaP por aumento de la desviación estándar de IGF-1 (170).

Por otra parte, el papel fundamental de la vitamina D, calciferol, es actuar sobre el metabolismo mineral óseo. El aumento de la ingesta de productos lácteos ha sido asociado con el riesgo de CaP en varios estudios de casos-controles y estudios de cohortes (171) (172). Los productos dietéticos que contienen una gran cantidad de grasa animal, son fuentes ricas en calcio y vitamina D. La fuerte correlación entre alimentos lácteos y estos nutrientes crea fuertes desafíos al tratar de desentrañar la independencia de los efectos.

El calcio ha sido mencionado en diferentes estudios como favorecedor del riesgo de CaP al suprimir los niveles circulantes de dihidroxivitamina D (posible factor protector) (173). Ese metabólico bioactivo de la vitamina D es una hormona esteroidea implicada en regular la diferenciación y la proliferación de muchos tipos de células, incluyendo también a las epiteliales prostáticas. Algunas evidencias científicas asocian los niveles circulantes elevados de este complejo con un bajo riesgo de cáncer. Sin embargo, suficientes resultados contradictorios se han publicado como para hacer desmentir esta relación (173).

Cabe señalar, que la vitamina D es esencial para absorber el calcio de los alimentos hacia el flujo sanguíneo. La vitamina D se elabora en nuestra piel cuando la luz solar incide sobre ella; la cantidad de luz solar que recibimos durante los meses de verano se refleja en nuestros niveles de vitamina D a lo largo de todo el año.

La vitamina D es soluble en grasa, lo que significa que se almacena en la grasa corporal durante largos periodos de tiempo, especialmente para los periodos de baja exposición solar, como son los meses de invierno. Exponer la cara y los brazos durante tan sólo 15 minutos tres veces por semana proporciona cantidades adecuadas de vitamina D. De modo que se puede obtener suficiente vitamina D realizando las actividades normales; no necesitamos beber leche para obtenerla, pues no está presente en ella en grandes cantidades.

Las personas que tienen poca o nula exposición al sol, que viven en los países del norte de Europa presentan mayores tasas de CaP y los niveles de vitamina D en sangre son bajos, el CaP en la raza negra es superior que en la blanca, este fenómeno, puede ser debido, a que los hombres de color no sintetizan adecuadamente la vitamina D por la gran cantidad de melanina que tienen en su piel que bloquea la radiación ultravioleta teniendo también bajos niveles de esta vitamina y mayor posibilidad de CaP. Por otra parte, las observaciones epidemiológicas, muestran como los hombres de edad avanzada presentan una mayor incidencia de CaP debido en parte a la falta de exposición solar y la disminución del metabolismo en la síntesis de vitamina D y también como, la dieta los japoneses nativos, rica en vitamina D, se asocia con un riesgo bajo de CaP, debido a que la fuente principal de consumo es el pescado azul (174).

2.4. La revolución de los fitoquímicos o fitonutrientes: fármacos naturales

Los fitoquímicos son compuestos químicos que se encuentran en los vegetales, no tienen valor nutricional e intervienen en diferentes procesos del organismo. Estos compuestos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias biológicamente activas de las plantas, siendo secretados como mecanismo de defensa frente a peligros ambientales como: la contaminación, el estrés, la exposición a rayos ultravioleta o como agentes protectores frente a la acción de patógenos. Son conocidos como metabolitos secundarios de las plantas, es decir, compuestos químicos que son sintetizados por las plantas, pero que no cumplen funciones esenciales en las mismas, sino que intervienen en las interacciones ecológicas entre la planta y su ambiente (175).

Recientemente, se ha mostrado un interés por estos compuestos y sus propiedades biológicas debido a sus implicaciones beneficiosas en la protección de la salud humana, tales como la prevención del cáncer y otras patologías de carácter inflamatorio. Si bien aún no se ha podido

identificar el mecanismo de acción de estos fármacos naturales, se están realizando estudios que intentan dar respuesta a diferentes hipótesis. Algunos fitoquímicos, pueden prevenir la fase de iniciación de carcinogénesis (proteger el ADN de la mutación), inhibiendo los enzimas que activan los carcinógenos, bloquear la formación de compuestos cancerígenos, neutralizar la formación de los radicales libres, alterar estructuras de las membranas celulares, competir con las hormonas por los receptores celulares o suprimir la replicación del ADN.

Se han identificado miles de fitoquímicos, aunque solo una parte de ellos han sido investigados en profundidad. Estos compuestos químicos se agrupan atendiendo a su función, actividad biológica y características químicas estructurales. Sin embargo, la categoría más importante y la más ampliamente distribuida en el reino vegetal es la de los fitoquímicos fenólicos, siendo parte importante de la dieta tanto humana como animal.

Los polifenoles o compuestos fenólicos han despertado un gran interés científico por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antineoplásicas, la gran presencia en la dieta, el papel de prevención en ciertas enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo y como potenciales agentes terapéuticos. Según su estructura química básica, los polifenoles se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- No flavonoides
 - Ácido hidroxibenzoico
 - Ácido hidroxicinámico
 - Taninos hidrolizables
- Flavonoides
 - Antocianos
 - Flavonas, flavononas, flavonoles, flavanoles
 - Lignanos

La mayoría de los alimentos de origen vegetal contienen compuestos fenólicos, aunque existen diferencias en cuanto a la cantidad o concentración de acuerdo a la parte del vegetal que se trate, fruto, hoja o parte leñosa de la planta, principalmente son las hojas y en el exterior de las plantas donde más flavonoides se encuentran. La naturaleza de los polifenoles es muy variada y se pueden presentar en moléculas simples como los ácidos fenólicos o compuestos polimerizados como los taninos. Esta gran diversidad de compuestos fenólicos en los vegetales y sus diferentes estructuras químicas ha traído consigo un desarrollo importante de técnicas para su identificación y cuantificación como las cromatográficas que identifican cada uno de los polifenoles que pueden interesar desde el punto de vista nutricional.

Los flavonoides forman el grupo de polifenoles más grande dentro del mundo vegetal, con más de 5000 compuestos naturales diferentes que se encuentran en vegetales, semillas, frutas, y en bebidas de origen vegetal como el vino, la cerveza, el té verde o la soja, y a las que los investigadores han dedicado más atención en los últimos años desde que fuesen descubiertos por el premio Nobel en bioquímica Szent-György, en 1930, quien la denominó “vitamina P”. Este investigador descubrió como estas sustancias vegetales favorecían la función de la vitamina C, mejorando la absorción y protegiéndola de la oxidación. Estas sustancias confieren el color natural de las hojas, frutas o flores que observamos en la naturaleza y que van desde el amarillo, naranja, azul, rojo hasta el violeta. Sin darnos cuenta estas desconocidas sustancias, flavonoides, han estado presentes en nuestra vida, en nuestras mesas, dando color a una gran parte de los alimentos que ingeríamos con la dieta y que eran los responsables del sabor amargo en: los cítricos, la cerveza, el vino o la sidra.

El organismo humano es incapaz de elaborar este tipo de sustancias químicas bioactivas protectoras y las debemos de ingerir con los alimentos o a través de suplementos dietéticos, si nos queremos beneficiar de sus efectos protectores. Para su estudio sistemático estas sustancias polifenólicas con una amplia gama de estructuras, se han clasificado en varios grupos: flavanonas, flavonas, flavonoles, flavanonoles, isoflavonoides, catequinas, chalconas, taninos, antocianidinas, etc. El valor medio de la ingesta de flavonoides es de 23 mg al día siendo la quercetina el principal flavonoide consumido que se encuentra en el té.

A los flavonoides se les ha asociado un efecto antiinflamatorio importante por su capacidad de actuar contra las histaminas y otros mediadores de los procesos inflamatorios como las prostaglandinas y los leucotrienos.

2.4.1. Carotenoides: beta-caroteno y licopeno

El licopeno es un pigmento vegetal de la familia carotenoide que aporta el color rojo característico a los tomates, las sandías, las papayas, pomelo rosado, guayaba y, en menor cantidad, a otras frutas y verduras. La relación entre el consumo de productos derivados del tomate y el CaP ha recibido una gran atención, algunos estudios sugieren un beneficio significativo asociado con alta ingesta de tomates o de licopeno, representando una posible vía para la prevención del CaP (176). El ser humano, al igual que otros animales, no es capaz de sintetizar los carotenoides, para obtenerlos necesitan una ingesta adecuada de los mismos a través de la dieta. La isoforma más común del licopeno es la trans, encontrándose mayoritariamente en los productos naturales que ingerimos, pero su absorción es menor. La isomerización a configuración cis del licopeno a través de procesos de calentamiento o de reacciones químicas dentro del organismo le convierten en un isómero más activo y con mayor biodisponibilidad que el tomate fresco.

El licopeno es más biodisponible en la pasta de tomate que en los tomates frescos (177) (178) (179) (Tabla 10). Está estrechamente ligado a las macromoléculas en la matriz del alimento, por lo que su biodisponibilidad en los alimentos es relativamente pobre (180). Sin embargo, la cocción o procesamiento de alimentos ricos en licopeno, como el tomate, puede liberar licopeno de complejos de proteínas y mejorar su biodisponibilidad oral. Dado que el licopeno es altamente lipofílico, su consumo con los lípidos también puede aumentar su biodisponibilidad (181).

Tabla 10:
Contenido de licopeno en frutas y hortalizas.

Contenido de licopeno (mg/100 g peso húmedo)	Fuente
0,72-20	Tomates frescos
3,7	Tomates cocidos
2,3-7,2	Sandia fresca
2,0-5,3	Papaya fresca
5,2-5,5	Guayaba rosada
0,4-3,4	Pomelo rosado
0,01-0,05	Albaricoque

Fuente: Holzapfel NP, Holzapfel BM, Champ S, Feldthusen J, Clements J, Hutmacher DW. The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical evidence. Int J Mol Sci 2013 Jul 12;14(7):14620-14646.

Los carotenoides licopeno y beta-caroteno, son los más abundantes en la sangre y los tejidos humanos y, aunque carecen de actividad provitamina A, pueden ser biológicamente activos, contribuyendo al sistema de defensa antioxidante del organismo, regular al alza el elemento de respuesta antioxidante en las células de la próstata y, por lo tanto, inducir la síntesis de enzimas que protegen contra metabolitos electrofílicos y el estrés oxidativo. El licopeno puede inducir la apoptosis en las células cancerosas e inhibir su proliferación mediante la detención del ciclo celular (182). Estudios epidemiológicos prospectivos proporcionan un fuerte apoyo a la hipótesis de que el consumo de productos del tomate y, probablemente, el licopeno puede actuar como un potente antioxidante protegiendo a las células prostáticas a partir de acciones reactivas del oxígeno y bloqueando o disminuyendo los receptores de la molécula mediadora de la proliferación del factor insulínico de crecimiento-1, (IGF-1) (183).

Obermuller-Jevic y otros autores demostraron que el licopeno inhibe el crecimiento de células epiteliales prostáticas benignas y malignas in vitro (184). Cabe destacar que es un compuesto extremadamente hidrofóbico, lo que representa un obstáculo para la realización de estudios de cultivo celular. No sólo es insoluble en agua, es prácticamente insoluble en la mayoría de los

co-disolventes que a menudo se utilizan para promover la disolución de los agentes de ensayo en medios de cultivo celular.

En conjunto, hay pruebas epidemiológicas que sustentan la hipótesis de que el consumo elevado de alimentos ricos en licopeno es activo contra varios tipos de cáncer, especialmente CaP. El realizado por investigadores de la Universidad de Harvard reveló que el consumo de licopeno redujo en un 45% las posibilidades de desarrollar CaP en una población de 48.000 sujetos que tenían en su dieta, por lo menos, 10 raciones semanales de tomate o subproductos de éste (185).

Aunque existe un gran interés en el licopeno como agente potencial en la prevención y la terapia del CaP, y se han reportado resultados de estudios epidemiológicos prospectivos que proporcionan un fuerte apoyo para la hipótesis de que productos ricos en licopeno reducen el CaP, así como ensayos en vitro y ensayos clínicos, se espera que durante los próximos años los ensayos clínicos en fase III controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego demuestren e informen adecuadamente de la eficacia del licopeno en la quimioprevención del CaP.

2.4.2. Fitoestrógenos -Soja

Los fitoestrógenos, o estrógenos de las plantas, que se encuentra en grandes cantidades en los productos de la soja y el trébol rojo, son compuestos vegetales que tienen propiedades estrogénicas y antiestrogénicas. Cuando los niveles circulantes de estrógenos son altos, pueden ligar receptores estrogénicos y bloquear la acción hormonal. En cambio, cuando los niveles de estrógenos son bajos, los fitoestrógenos actúan estrogénicamente. Los científicos han postulado que la dieta rica en soja de los hombres asiáticos puede explicar parcialmente porqué el riesgo de CaP clínico sigue siendo muy inferior al de los hombres de otras etnias (186). Los varones japoneses presentan cifras muy superiores de estos compuestos en suero, especialmente genisteína, en relación con los varones del Reino Unido (la concentración media en orina en varones japoneses fue de 492,7 nmol/L en comparación con la de los británicos de 33,2 nmol/L (187). En paralelo, niveles relativamente altos de isoflavonas de la soja se han encontrado en el suero, orina y fluido de próstata de los hombres asiáticos que consumen una dieta rica en soja posiblemente contribuyendo en la reducción de la incidencia de CaP (188) (189).

La concentración de isoflavona, como la genisteína, en alimentos de soja puede variar de 1 a 2 mg/g, las poblaciones orientales consumen 20-80 mg de genisteína por día, en promedio, mientras que el consumo medio en los EE.UU. es sólo 1-3 mg de genisteína por día. Esta diferencia en la absorción diaria puede explicar los efectos protectores observados de la genisteína contra CaP en las poblaciones orientales (190).

En efecto, las isoflavonas, flavonoides que se encuentran en los vegetales, entre ellos, en la soja, han demostrado inhibir el crecimiento del cultivo celular de CaP (191). La genisteína, el componente de isoflavona más abundante en la soja, se está estudiando en ensayos clínicos actuales, debido a que los estudios ya realizados con anterioridad en especies animales (ratas), indicaban un posible papel quimiopreventivo y una menor incidencia de CaP avanzado (192). Además, estudios en animales han sugerido que las isoflavonas de la soja pueden suprimir el desarrollo de CaP invasivo. Para explicar este efecto, los científicos han propuesto que el potencial anticancerígeno de los fitoestrógenos puede ser debido a su capacidad de inhibición enzimática sobre la tirosina quinasa, sus propiedades estrogénicas inherentes o debido a su acción inhibitoria sobre la actividad de la 5- α -reductasa.

Pero, afirmar que la población asiática tiene menos cánceres de próstata porque consumen soja en lugar de proteínas animales, sería falso. En estos países, la soja nunca es un sustituto de las proteínas animales, se consume moderadamente y de forma diferente, como alimento fermentado, lo que minimiza sus anti-nutrientes y, además, hay otros muchos factores que no se consideran en los estudios que atribuyen al supuesto consumo de soja la disminución del CaP, tales como, el consumo de algas, la elevada ingesta de pescado crudo o el consumo de ácidos grasos poli-insaturados.

Hasta la fecha, la evidencia del efecto de los fitoestrógenos sobre el riesgo de CaP sigue siendo limitada. El único estudio epidemiológico a gran escala de los efectos de los productos derivados de la soja en el desarrollo del CaP fue un proyecto internacional llevado a cabo en 59 países. En este estudio, Hebert et al, encontraron que los productos de soja de manera significativa producen un papel de protección (193).

El arroz, alimento rico en isoflavonas, puede tener un efecto protector en la incidencia del CaP cuando su consumo es elevado, de hecho, un estudio realizado en Finlandia, país del mundo con una prevalencia de CaP elevada, comprobó cómo la población del noroeste del país donde el consumo de este tipo de cereal es habitual en la dieta, presentaban tasas inferiores (194).

Numerosos estudios realizados sobre las isoflavonas de la soja y sus componentes principales, fitoestrogénicos como la genisteína, la daidzeína y sus metabolitos, muestran los efectos inhibidores del desarrollo y crecimiento de las células epiteliales prostáticas, tanto de las benignas como las malignas, la modulación negativa de los genes regulados por los andrógenos y la reducción del crecimiento tumoral en modelos animales (195) (196). Por otro lado, un ensayo clínico en fase II, sugiere que la genisteína a una dosis que se puede obtener fácilmente a partir de una dieta rica en soja reduce el nivel de PSA sérico en pacientes con CaP localizado (197).

En todo caso no podemos olvidar que la mayor evidencia disponible es de tipo epidemiológico y experimental, a expensas de los resultados de los estudios clínicos para evaluar si estos fármacos naturales pueden jugar un papel importante en la prevención y terapéutica de un cáncer dependiente de hormonas como el de próstata.

2.5. Prevención del cáncer y antioxidantes: vitamina E y selenio

2.5.1. Vitamina E (α -tocoferol)

La vitamina liposoluble E, es un antioxidante importante con capacidad para reducir ADN dañado e inhibir la malignidad de la transformación celular, agrupa una serie de compuestos llamados tocoferoles y tocotrienoles. Esta vitamina, provoca un efecto estimulante sobre el sistema inmunológico disminuyendo la actividad de la proteína C kinasa (involucrada en la regulación de la de la proliferación celular) e induciendo la apoptosis, diferentes autores han investigado el papel potencial que esta vitamina tiene en las enfermedades crónicas y los beneficios para la salud (198) (199). También se ha demostrado que su uso de forma crónica tiene un efecto en la disminución de los niveles de andrógenos, por la cual se supone se cumple su efecto protector.

La forma más activa de vitamina E es el α -tocoferol, predominante en la naturaleza y en los tejidos humanos. Los alimentos que más vitamina E nos proporcionan son aquellos de origen vegetal, sobre todo los de hoja verde (brócoli, espinacas), aunque también hay que tener en cuenta, semillas, como la soja, germen de trigo, y la levadura de cerveza, todos ellos tienen niveles altos de vitamina E. El consumo de cereales en el desayuno, y determinados aceites vegetales también proporcionan un gran aporte de esta vitamina a nuestro organismo.

Otro "Estudio de Prevención de Cáncer por α -tocoferol y β -caroteno (ATBC)", fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron un total de 29.133 hombres finlandeses, fumadores de cinco o más cigarrillos/día y con edades comprendidas entre los 50-69 años, estos recibieron α -tocoferol 50 mg y β -caroteno 20 mg, ambos agentes o placebo diariamente durante 5-8 años y presentaron una reducción del 34% en incidencia de CaP y una reducción del 41% en la mortalidad, sustentando el papel de la vitamina E en la prevención del CaP (200). Desafortunadamente, un estudio posterior a la intervención de seguimiento de la incidencia de cáncer y mortalidad demuestra como los efectos beneficiosos y adversos de los suplementos de α -tocoferol y β -caroteno desaparecieron durante el seguimiento posterior a la intervención (201).

En líneas generales, la mayoría de los estudios se han centrado específicamente en la vitamina E en la forma de α -tocoferol, mientras que algunos estudios de medición de gamma-tocoferol mostraron una asociación inversa con el riesgo de CaP (202) (203).

2.5.2. Selenio

El selenio es un oligoelemento biológico importante para el ser humano para mantener o mejorar su salud, aunque una ingesta excesiva puede llegar a ser nociva para nuestro organismo. Las reservas corporales de este micronutriente son derivadas principalmente de la ingestión dietética de los alimentos que crecen en suelos ricos en selenio. En la mayoría de las dietas, las fuentes principales de selenio son los productos de los granos de cereales, las carnes rojas, los pescados, los mariscos, la yema de huevo y el pollo. Las dietas con restricción de proteínas presentan una deficiencia de selenio. Los vegetales y las frutas contienen muy pocas cantidades de selenio, menos del 8% del total de consumo. Este antioxidante es esencial para procesos fisiológicos que van desde la función del sistema músculo-esquelético e inmunológico, hasta la espermatogénesis y el funcionamiento normal de la glándula prostática.

Existe una variabilidad geográfica importante del selenio en los alimentos de acuerdo con el contenido en el suelo. La mayor parte de América del Norte es un área geográfica con bajas cantidades de selenio en el suelo donde cultivan los productos locales y en la región de Keshan de China. Diferentes estudios epidemiológicos sugieren que los seres humanos que viven en áreas geográficas donde la ingesta de cantidades de selenio es baja tienen un mayor riesgo de padecer cáncer (204). La asociación que existe entre el selenio y el riesgo de padecer CaP fue descubierta de forma fortuita, ya que se deriva de un estudio previo de prevención del cáncer llevado a cabo por Clarke et al, en el que se estudió a 1.312 hombres con cáncer de piel no melanoma. Este estudio controlado y doble ciego administró selenio en dosis de 200 microgramos al día o placebo durante una media de 4,5 años. Sorprendentemente, este compuesto no tuvo ninguna repercusión sobre el cáncer de piel, pero la incidencia del CaP entre los hombres asignados al azar al selenio se redujo en un 63% comparación con el placebo (205). Una comunicación más reciente de este ensayo de prevención nutricional del cáncer con un seguimiento más prolongado, seguía mostrando una reducción del 52% en la incidencia del CaP (206).

Similar a la historia de la vitamina E, los resultados de este ensayo de fase III llevaron a estudios adicionales que sugieren que el selenio poseía propiedades significativas contra la tumorigénesis en distintos modelos experimentales in vivo e in vitro, incluyendo la inducción de la apoptosis, aumento de la reparación del ADN, y la detención del ciclo celular en humanos con células cancerígenas de próstata (207) (208). Los mecanismos potencialmente anticancerígenos de este antioxidante parecen ser atribuidos a sus efectos de reparación del ADN, disminución de la proliferación celular, la inducción de la apoptosis y la estimulación de las defensas del sistema

inmunitario (209). Además, actúa sinérgicamente junto con la vitamina E sobre la supresión del crecimiento y modula la acción de genes regulados por andrógenos.

En general la evidencia sugiere un efecto protector al selenio en la carcinogénesis de próstata, aunque, una revisión sistemática y metaanálisis llevado a cabo Hurst et al, encontró una asociación significativamente inversa entre elevadas concentraciones de selenio en plasma (135-170 ng/ml) o uñas de los pies y riesgo de CaP (210).

“Cómo lo comemos”...

2.6. Métodos de preparación y cocción de los alimentos

Los métodos de cocción provocan una transformación profunda del alimento, sin la cual no podríamos consumir ciertos productos, bien por resultar éstos tóxicos (soja cruda), por ser difíciles de digerir (cereales, leguminosas) o por contener microorganismos (carnes crudas). Pero, la cocción también destruye elementos vitales de los alimentos por acción de la temperatura, pudiendo llegar a ser sutil alquimia o transformación en veneno. Si deseamos utilizar la cocción, hay que tener en cuenta algo esencial: las modificaciones en los alimentos inducidas por el calor y que estas modificaciones son aún más importantes cuanto más alta es la temperatura y mayor el tiempo de exposición al calor. Así, la forma de preparar y cocinar un producto hace que este tenga unas cualidades u otras, con los beneficios o perjuicios que puede conllevar.

La frontera por encima de la cual los alimentos sufren importantes transformaciones se sitúa alrededor de los 110°C. A temperatura elevada (por encima de los 110°C y, principalmente, de los 200°C) puede producirse una reacción “reacción de Maillard”, los productos resultantes de la reacción son potencialmente tóxicos y contribuyen a la producción en los alimentos cocinados de ciertas sustancias mutágenas, cancerígenas, como las aminas heterocíclicas (HCA) y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP). Ciertos alimentos como la carne y el pescado que consumimos provienen de músculos, y para funcionar necesitan de una sustancia denominada creatinina. Cuando cocinamos a temperaturas elevadas esta creatinina reacciona con las proteínas y la glucosa produciendo aminas heterocíclicas. La formación de estas sustancias es favorecida por la presencia de hierro, en particular en las carnes rojas.

La reacción de Maillard o glucosilación no enzimática de proteínas, también denominada glicación, básicamente, es una especie de caramelización de los azúcares de los alimentos, que colorea de marrón la costra de la carne. Esta reacción química compleja descrita por Louis-Camille Maillard a comienzos de siglo XX, de la que aún no se han descubierto todas sus propiedades físico-químicas, puede ocurrir durante el calentamiento, elaboración o

almacenamiento prolongado de alimentos y consta de varias etapas. Las más iniciales son reversibles y se llevan a cabo en tiempos relativamente cortos, en ellas se produce la interacción entre los hidratos de carbono (azúcares reductores) y los aminoácidos libres (grupos amino terminales de las proteínas), produciéndose la eliminación de una molécula de agua y formándose la denominada “base de Schiff “. Esta molécula, que es poco estable en el tiempo, sufre un reordenamiento químico de sus enlaces dando lugar a un producto más estable denominado Amadori, la formación de dicetosaminas, una enolización y la reacción de degradación de Strecker.

Los productos finales de estas reacciones químicas aportan sabor, color y aroma a los alimentos, aunque también componentes cancerígenos como la acrilamida, una sustancia química tóxica, cuyo efecto carcinógeno en el hombre considera demostrado la OMS. Una causa importante de la formación de este compuesto es la temperatura de cocción; a mayor temperatura, mayor formación de acrilamida. En general, los científicos coinciden en que los productos que más acrilamida contienen son los alimentos fritos u horneados, como los pasteles, las galletas, las patatas fritas, patatas chips, cereales, café y el pan tostado (211).

Dado que hasta 100°C, e incluso a 110°C, se forman muy pocos mutágenos, moléculas de Maillard e isómeros, a menos que se prolongue el procedimiento durante mucho tiempo, se recomienda la cocción: al vapor suave, el estofar, la plancha ligera y el escalfar, así como evitar métodos de cocción más abrasivos en hornos a altas temperaturas y, principalmente, las parrilladas (asados) y las frituras, que alcanzan temperaturas de 300°C a 700°C. Estos últimos métodos de cocción han sido investigados por diferentes estudios epidemiológicos por su papel de la exposición de mutágenos que producen en los alimentos y el riesgo de cáncer.

El consumo de carne roja de buey, vaca, cerdo y cordero así como carne procesada curada, salada, adobada o ahumada, incluyendo los embutidos, las salchichas, las hamburguesas y la carne envasada bien hecha, se ha asociado con el CaP. Los métodos de cocción a altas temperaturas de este tipo de carne, como la parrilla, la barbacoa o la sartén pueden producir sustancias como las aminas heterocíclicas o los hidrocarburos aromáticos policíclicos que son carcinógenos conocidos, y así queda patente en varios de los estudios analizados que han dado una asociación positiva (212) (213).

Del mismo modo, cuanto más inestable sea un aceite, como aquellos ricos en ácidos grasos poli- o mono-insaturados, peor soportará las temperaturas elevadas. Es el punto de humo, a partir del cual el aceite resulta nocivo, llegándose a encontrar más de cincuenta compuestos orgánicos volátiles (hidrocarburos aromáticos policíclicos), algunos, conocidos como poderosos mutágenos. Se trata del benceno, el benzopireno, el antoceno, la acroleína y el

formaldehído; todos ellos, terribles cancerígenos que se generan mediante la descomposición por el calor o por la combustión incompleta de la materia orgánica del tejido vivo.

Stott-Miller et al, en su estudio sobre el consumo de alimentos fritos y el riesgo de CaP encontraron una asociación positiva (214), de forma similar pero inversa, otros autores evaluaron que el consumo de carne poco cocinada o menos hecha no se asociaba con un mayor riesgo de CaP (215).

3

Hipótesis y Objetivos

3.1. Hipótesis

3.1.1. Hipótesis principal:

- El desarrollo de cáncer de próstata se encuentra fuertemente influido por exposiciones medioambientales.

3.1.2. Hipótesis secundarias:

- El tipo de dieta ingerida se asocia al desarrollo de cáncer de próstata.
- El consumo de tabaco se asocia al desarrollo de cáncer de próstata.
- Los factores genéticos presentan mayor asociación con el cáncer de próstata que los ambientales.
- Valores de peso o talla superiores al percentil 75 aumentan el riesgo de desarrollo de cáncer de próstata.
- El uso prolongado de fármacos antiinflamatorios y antihipertensivos se asocia al riesgo de cáncer de próstata.
- El microambiente intraútero, estimado a través de medidas antropomórficas con dimorfismo sexual modifica el riesgo de cáncer de próstata.
- La exposición solar actúa como un factor protector frente al cáncer de próstata.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo principal:

- Evaluar la influencia de distintos factores de riesgo ambientales sobre el desarrollo de cáncer de próstata.

3.2.2. Objetivos específicos:

- Valorar la influencia del grupo de alimentos consumidos y su grado de cocción sobre el desarrollo de cáncer de próstata.
- Valorar la influencia del tabaco sobre el desarrollo de cáncer de próstata.
- Valorar la influencia de factores genéticos (antecedentes familiares de cáncer y SNPs) sobre el desarrollo de cáncer de próstata.
- Valorar la influencia de las características antropométricas sobre el desarrollo de cáncer de próstata.
- Valorar la influencia del consumo de analgésicos y antihipertensivos sobre el desarrollo de cáncer de próstata.
- Valorar la influencia de la exposición a disruptores endocrinos sobre el desarrollo de cáncer de próstata.
- Valorar la influencia de la exposición solar y el fototipo sobre el desarrollo de cáncer de próstata.

4

Material y Métodos

4.1. Diseño del estudio

Para alcanzar los objetivos propuestos se diseñó un estudio de casos y controles de base poblacional emparejados por frecuencia de edad. La Figura 9 resume las características de la selección de la población de estudio.



Figura 9. Esquema del estudio de casos y controles de base poblacional.

4.2. Población a estudio

4.3. Identificación de los casos

Dentro de la rutina del estudio se realizó un proceso de identificación de casos con la siguiente sistemática de trabajo:

En primer lugar se ofreció la participación en el estudio a todos los casos incidentes que se producían y a cada sujeto se le asignaba un número de identificación (ID) que estaba formado por 6 caracteres, independientemente de la decisión de participar o no en el estudio.

- *S (letra de identificación del hospital)*
- *1 dígito (0=control,3=caso)*
- *4 dígitos identificativos del número de orden del sujeto (0001 a 9999)*

Una vez identificado un posible caso y tras haber comprobado que cumplía con los criterios de inclusión, se le asignaba un ID y se rellenaba el formulario de selección del caso. A continuación, se contactaba con el paciente y se le pedía el consentimiento informado por duplicado para participar en el estudio.

En todos los casos se intentó seleccionar a los pacientes para realizar las entrevistas y recoger las muestras biológicas antes de comenzar con la terapia (cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, etc.). En aquellas situaciones que no fue posible se registró la información relativa a los tratamientos recibidos.

Los casos incidentes se identificaron principalmente a través de los listados del servicio de urología y de anatomía patológica y se les invitaba a participar por vía telefónica. En algunas ocasiones, las menos, coincidiendo con su visita a la consulta del especialista en caso de no tener que someterse a un tratamiento quirúrgico o en la unidad de hospitalización si se precisaba de cirugía.

Por último, el diagnóstico confirmatorio de caso se verificaba posteriormente con la información histológica del servicio de anatomía patológica y se validaba el diagnóstico por un grupo de expertos que cumplimentaban el apartado final del formulario de selección de casos. En los casos confirmados, se registraba la tipificación histológica de la lesión tumoral, así como, la fecha del informe de anatomía patológica y en los casos sin confirmación histológica, el sujeto era excluido del estudio.

4.3.1. Criterios de inclusión de los casos

- Diagnosticado de cáncer próstata (C61, D07.5)
- Cáncer de próstata histológicamente confirmado
- Edad del paciente entre 20-85 años
- Municipio de residencia dentro del área de influencia del Hospital Marqués de Valdecilla, como mínimo 6 meses antes de la selección

4.3.2. Criterios de exclusión de los casos

- Dificultad para la comunicación (discapacidad mental, alteración de la locución, etc.)
- Discapacidad física para participar en el estudio.
- Diagnóstico histológico previo de cáncer de la misma localización objeto de estudio
- Rechazo a la participación.

4.4. Selección de los Controles

El procedimiento de la selección de los controles fue aleatorio a partir de listas de distribución de profesionales-población asignada a los médicos de familia de los Centros de Atención Primaria (CAP) seleccionados para realizar el estudio, emparejando por frecuencia, sexo y edad de los casos.

Posteriormente, se llamó a los controles para invitarles a participar en el estudio y concertar una cita para la realización de una entrevista personal y la recogida de muestras biológicas en el centro de salud. Se eligieron 5 personas por cada control potencial y se realizaron un máximo de 5 llamadas telefónicas con el fin de poder contactar con cada persona elegida (Figura 10).



Figura 10. Selección aleatoria de los participantes (5 personas).

En el primer contacto con la persona elegida, se realizaron unas preguntas de cribado con el fin de asegurar que esa persona era elegible para el estudio:

1. Residencia dentro del área de influencia del Hospital Marqués de Valdecilla en los últimos 6 meses.
2. Edad y sexo.

En el marco de este criterio, para cada uno de los controles se seleccionaron al azar cinco personas y se intentó contactar con las mismas telefónicamente hasta un máximo de 5 veces. Se registraron todos los intentos de llamada en un archivo Excel (Tabla 11-12), anotando (ID, número del intento, edad, nombre de la persona, hora, día, CAP, código de la llamada, etc.). Al encontrar a una persona que aceptaba participar en el estudio se le asignaba un ID. Por el contrario, si después de 5 llamadas a cada una de las 5 personas seleccionadas no se encontraba a ningún interesado en participar en el estudio, le asignábamos ID a la última persona y lo contabilizamos como no participación.

Los controles no seleccionados por edad, capacidades mentales, lugar de residencia, etc., no se tuvieron en cuenta en éste cómputo de 5 personas. Las personas no localizables o las que tienen número erróneo de teléfono fueron contabilizadas.

Tabla 11:
Registro de llamadas, archivo Excel.

ID	INTENTO	EDAD	HORA	DÍA	CAP	CÓDIGO LLAMADA	CÓDIGO RESULTADOS FINALES	OBSERVACIONES
S-0001-0	1	72	13:40	14/05/2012	1	NN	1	Teléfono erróneo
S-0002-3	2	68	09:25	14/05/2012	1	CF		No está llamar por las tardes
S-0003-3	1	66	14:55	21/05/2012	1	CF	6	
S-0004-0	1	77	12:30	22/05/2012	1	CT	4	Cita el 24/05 a las 16:00
S-0005-0	2	82	17:15	22/05/2012	1	CA		

Tabla 12:
Códigos de llamadas y resultados finales.

CÓDIGOS DE LLAMADAS		CÓDIGOS DE RESULTADOS FINALES	
NN	Llamada sin respuesta	1	Entrevista completa
TT	Comunica	2	Entrevista parcial
CA	Contestador automático (no se deja mensaje)	3	Rechaza hacer entrevista, anotar motivo
CT	Cita concertada	4	No elegible
CF	Contacto con familiar o conocido	5	Discapacidad mental
TE	Teléfono erróneo	6	No localizable (después 5 llamadas en varias franjas horarias y comprobando que el teléfono es correcto).
CE	Contacto establecido con sujeto sin citar	7	Citado, no se presenta
		8	No se consigue control tras 5 personas
		9	Pendiente de seguir llamando
		10	Citado, pendiente de entrevista

La tasa de respuesta en los casos fue del 72% y en los controles del 53%, se calculó con el total de entrevistados en el numerador y el total de llamadas con respuesta en el denominador. Un 22% de los sujetos no contestaron a la llamada telefónica o el número en el que se les intentó localizar era erróneo.

4.4.1. Criterios de inclusión de los controles

- Edad del participante entre 20-85 años.
- Municipio de residencia dentro del área de influencia del Hospital Marqués de Valdecilla como mínimo 6 meses antes de la selección.

4.4.2. Criterios de exclusión de los controles

- Dificultad para la comunicación (discapacidad mental, alteración de la locución...).
- Discapacidad física para participar en el estudio.
- Rechazo a la participación.

4.5. Estimación del poder estadístico del estudio

El tamaño muestral seleccionado (175 casos y 190 controles), tiene suficiente poder estadístico (>80%) para detectar como significativos odds ratios de 2 (con un nivel de significación del 5%, test bilateral) para una prevalencia de exposición en los controles del 25%. Estas estimaciones se basan en la fórmula suministrada en Breslow y Day (1987) (216).

La Tabla 13, resume las principales características de diseño del estudio anteriormente expuestas.

Tabla 13:
Resumen de las principales características del estudio.

Tipo de investigación	Estudio epidemiológico, caso-control de base poblacional.
Periodo de estudio	Septiembre de 2008 a Diciembre de 2013.
Población diana	Casos: incidentes identificados a partir de los listados del Servicio de Urología y/o del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Marqués de Valdecilla con cáncer histológicamente confirmado. Controles poblacionales: seleccionados a partir de las listas de población asignada a los médicos de familia de dos centros de atención primaria uno rural y otro urbano.
Población elegible	Personas que cumplan los criterios de inclusión y no sean ni excluidos ni perdidos.
Método de muestreo	Muestreo consecutivo para la selección de los casos y muestreo aleatorio estratificado por edad para los controles Emparejamiento por frecuencia de edad esperada de los casos.

4.6. Procedimientos del estudio: método de recogida de la información

4.6.1. Recogida de medidas antropométricas

Una vez que los pacientes fueron informados del proceso (Anexo I) y después de comprobar que habían firmado el consentimiento informado del estudio (Anexo II), se procedía a verificar el número de identificación y se tomaban medidas antropométricas y a continuación se anotaban las mediciones en la base de datos creada a tal fin.

4.6.1.1. *Medida de la estatura y el peso*

El peso y la estatura fueron variables autodeclaradas. El IMC se calculó con el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros (Kg/m^2), de acuerdo con la OMS se clasificó en cuatro categorías: Peso insuficiente ($<18,50$), Normopeso ($18,50$ a $24,99$), Sobrepeso I-II (≥ 25), Obesidad III-IV (≥ 30).

4.6.1.2. *Medida del contorno cintura y cadera*

El instrumento utilizado para la medición fue una cinta antropométrica para medir perímetros, el individuo permanecía en bipedestación, erguido, de perfil y el entrevistador realizaba la medición del contorno de la cintura en la línea media entre el último borde costal inferior y el borde superior de la cresta iliaca, por encima de la zona umbilical. La medida era tomada al finalizar la espiración, después de una respiración normal. La cinta métrica permanecía paralela al plano del suelo, circunscrita a la cintura, sin comprimir pero con la suficiente amplitud como para poder introducir un dedo entre la cinta y el cuerpo del sujeto. En primera instancia, se realizaban dos mediciones por paciente y se registraban, pero si al analizar las mismas existía una diferencia entre ambas por encima de 0,5 cm, se tomaba una tercera medición.

A continuación se realizaba la medición de la cadera con la mayor circunferencia posible, pasando la cinta métrica por los trocánteres mayores del fémur. Al igual que en la medición anterior la holgura debería de ser la suficiente como para permitir introducir un dedo entre la cinta y las caderas del sujeto y se realizaban dos mediciones iniciales que si diferenciaban en 0,5 cm, daba lugar a una tercera medición, quedando registradas todas las mediciones en la base de datos.

En ambos procesos se tenía en cuenta que la cinta métrica no estuviese retorcida, inclinada, o interpuesta por la ropa del paciente en ningún punto de la circunferencia.

4.6.1.3. Evaluación de ratio (2D: 4D), longitud del dedo índice y anular

El instrumento utilizado para realizar la medición de la razón entre la longitud del dedo índice y del dedo anular de la misma mano fue el pie de rey digital (resolución 0,05 mm). Tanto el entrevistador como el sujeto permanecían sentados para proporcionar una correcta medición.

Antes de comenzar con el proceso y tras la información del mismo, se le solicitaba a la persona la retirada de anillos o cualquier otro objeto que pudiese entorpecer o alterar la medición. Se procedía al calibrado del aparataje comprobando que estaba a cero y a continuación se realizaba la medición con precisión del siguiente modo:

1. El entrevistador colocaba la parte ventral de la mano derecha e izquierda de la persona a entrevistar bien estiradas sobre una superficie plana para recoger un esquema de las dos manos. Si tras la colocación de las mismas observaba que no se podía estirar alguno de los dedos por alguna discapacidad física, registraba este hecho y procedía a la medición de los dedos de la misma mano que no tenían este problema.
2. Seguidamente se localizaba el dedo anular (4º dedo/4D), y se procedía a realizar la medición desde el lugar donde éste se une con la palma de la mano, (tomando como referencia el pliegue transversal más proximal a la mano), hasta la punta del dedo sin tener en cuenta las uñas ni aplastar la zona del pulpejo.
3. El procedimiento era repetido siguiendo los mismos pasos para tomar las medidas del dedo índice (2º dedo/2D).

En ambas manos se realizaba la medición en dos ocasiones y si tras el registro de la misma y análisis posterior se identificaba que existía una diferencia entre ambas superior a 0,5 mm se procedía de nuevo a una tercera medición y a su registro (Figura 11).

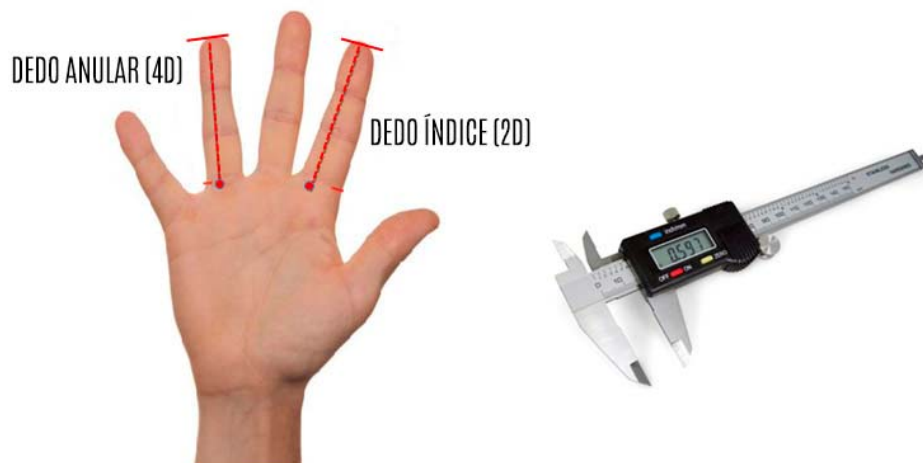


Figura 11. Técnica e instrumento de medición de la longitud de los dedos índice y anular (2D: 4D).

4.6.2. Entrevista y cuestionario de alimentación

4.6.2.1. *Entrevista personal*

La entrevista recogía factores ambientales, laborales, alimentarios y de consumo de fármacos utilizando un cuestionario estructurado e informatizado administrado por entrevistadores entrenados mediante una entrevista personal a todos los sujetos del estudio. La entrevista tenía una duración aproximada de sesenta minutos. Se intentó entrevistar a los casos antes de ser sometidos a la terapia y en un momento en el que estuviesen psíquica y físicamente estables, perseverando la intimidad de las personas. En la entrevista, categorizada por apartados se planteaban varias preguntas específicas relacionadas con:

- **Aspectos socio-demográficos**

Se recogieron datos de: edad, raza, grupo cultural al que pertenecían los padres, nivel de estudios, situación socio económico y estado civil.

- **Historia personal y datos antropométricos**

Además de las medidas antropométricas de la estatura y el peso, se registraron los cambios de peso y estatura corporal en los últimos años, la parte del cuerpo donde se acumuló más la grasa y la edad de desarrollo. También, se recogieron datos sobre la edad biológica de los padres cuando nacieron los participantes del estudio, el número de embarazos de la madre o el número de hermanos.

- **Tabaquismo y humo pasivo**

La exposición activa y pasiva al humo del tabaco fue recogida con preguntas relacionadas con: la cantidad y frecuencia en el consumo, el tipo de tabaco, los ambientes con humo en los que habitualmente se encontraba (entorno familiar, laboral, espacios cargados de humo en el tiempo de ocio, etc.).

- **Historia laboral**

En el apartado de ocupación se registraron los datos relacionados con cada uno de los trabajos que la persona había tenido, con una duración de al menos 1 año. El tipo de empresa, cargo, actividad principal, años trabajados, horarios, exposiciones a factores ambientales, pesticidas, insecticidas y herbicidas.

- **Actividad física**

La anamnesis de la actividad física realizada y el sedentarismo, así como, los cambios en esta conducta a lo largo de la vida y hasta el momento actual de la entrevista se dividió entre las realizadas en casa, en el trabajo, o fuera de las horas de trabajo. Los ítems preguntados hacían referencia al tipo de actividad (baja intensidad, media, intensa), frecuencia en la práctica y el tiempo que se pasaba sentado en los últimos años.

- **Exposiciones ambientales**

La exposición a la radiación ultravioleta y los tipos de fototipos de las personas entrevistadas fueron explorados e incluidos en el programa informático. También se realizó una evaluación de la exposición a contaminantes del agua y pesticidas. Se recogió información detallada sobre consumo de líquidos (agua del grifo, pozos, agua de botella, etc.) a lo largo de la vida en todos los domicilios y puestos de trabajo. Así mismo, se registró información sobre circunstancias donde ocurre la exposición por inhalación o absorción cutánea de subproductos de la cloración (duchas, piscinas, lavar platos, etc.).

- **Productos de higiene y cosméticos**

En este apartado se indagó y anotaron el uso de productos colorantes de barba y pelo, perfumes, productos de higiene personal, cremas, lacas..., así como, la frecuencia de su utilización.

- **Historia médica, uso de medicamentos**

La historia médica recopiló datos sobre los problemas de salud que habían tenido los participantes en cualquier momento de su vida, las pruebas de diagnóstico precoz o prevención del cáncer realizadas en los últimos 5 años (PSA, TR, ecografía transrectal...). Para cada sujeto se determinó la exposición a los fármacos de interés (estatinas, otros hipolipemiantes y otros fármacos relevantes incluyendo analgésicos) en base a su respuesta a la parte específica del cuestionario incluyendo información sobre indicación de uso de dichos medicamentos. En el cuestionario del estudio se evaluó, además del tipo de fármaco, la duración total de la exposición, la edad de consumo, la dosis y las comorbilidades.

- **Historia familiar**

Las preguntas de esta sección fueron encaminadas a conocer los AF tanto de los vivos como de los que habían fallecido en base al grado de familiar, la causa de muerte, padecimiento de algún tumor maligno, etc.

- **Calidad de la entrevista**

El resultado final de la entrevista, la cooperación de la persona entrevistada y las observaciones del entrevistador tras finalizar la misma, se plasmaban en este apartado.

4.6.2.2. Cuestionario autoadministrado de alimentación

Una vez acabada la entrevista y realizadas las lecturas de las mediciones antropométricas, se entregaba al sujeto un cuestionario validado, auto-administrado de frecuencia alimentaria de aproximadamente 200 ítems y unas instrucciones para la cumplimentación del mismo. Cuando este cuestionario de dieta era recibido en el centro, se valoraba su grado de cumplimentación y una detección de posibles errores, en caso de faltar datos o de errores en los mismos se localizaba por llamada telefónica a la persona para confirmarlos o corregirlos. En el caso de no recibir el cuestionario después dos semanas de haber realizado la entrevista se les llamaba también para ver cuál era el problema de la falta en la entrega. Toda la información obtenida, era introducida por parte del entrevistador en un programa informático específico que facilitó la recogida y análisis posterior de los datos sin necesidad de manipulación.

Este tipo de cuestionario semicuantitativo, estructurado de ingesta, sirvió para conocer la historia dietética de las personas entrevistadas en el último año, así como, la frecuencia en el consumo de alimentos, la variabilidad y el procesado de los mismos.

La entrevista se orientó por alimentos o grupos de alimentos solicitando a la personas un ejercicio de memoria para indicar aquellos que consumía de forma habitual o esporádicamente según los listados (Tabla 14). De cada alimento se preguntó la frecuencia (nunca o menos de una vez por mes, una vez por mes, 2-3 veces al mes, 1-2 veces por semana, 3-4 veces por semana, 5-6 veces por semana, 1 vez al día ó 2 veces al día), por el tamaño de la porción, el método de elaboración del alimento (a la plancha, rebozado, frito, guisado, al horno, a la brasa, otros.), y el nivel de cocción de la carne (con la ayuda de un manual de fotos). Los patrones irregulares de consumo se recogieron con preguntas concretas (comidas fuera del hogar...).

Se empleó un cuestionario validado utilizado en el estudio multicéntrico MCC-Spain, con una lista cerrada de aproximadamente 200 alimentos distribuidos en 10 grupos, sobre los que se preguntaba la cantidad y frecuencia habitual de consumo (Anexo III). El cuestionario, contaba también con una serie de preguntas específicas para evaluar ciertos alimentos como los aceites, la sal o el consumo de fluidos, y al final del mismo se dejó un espacio para especificar aquellos alimentos que no figuraban en las listas y eran consumidos de forma habitual por la persona. El punto de cocción de la carne era identificado de forma visual a través de fotografías.

Aunque la información recogida en este tipo de CFCA es cualitativa, al incorporar en cada alimento la ración, permite cuantificar por métodos indirectos tanto el consumo de alimentos como el de nutrientes.

Tabla 14:
Secciones del cuestionario de alimentación.

Preguntas de hábitos generales	
Carnes, pescados y mariscos	Aves y huevos. Cerdo. Ternera, buey, vaca o res. Otros platos de carne (cerdo y ternera). Cordero o cabrito. Otras carnes y vísceras. Pescado y mariscos. Otros pescados y marisco. Precocinados, pre-elaborados y otros.
Verduras y Legumbres	Lechuga. Vegetales de hoja verde; escarola, endivias. Pepinos. Cebolla. Rábanos. Espárragos. Zanahoria. Judías verdes. Espinacas, acelgas, berros...etc.
Frutas y frutos secos	Naranja, pomelo, mandarinas. Plátano. Manzana. Pera. Uva. Kiwi. Fresas o fresones en temporada. Cerezas o picotas en temporada. Melocotón, nectarina, albaricoque, paraguayos, en temporada, etc.
Productos lácteos	Leche desnatada. Leche entera. Leche condensada. Leche de soja. Yogurt descremado. Yogurt entero. Requesón, mató, cuajada. Queso blanco o fresco: de Burgos o cabra, etc.
Pan, cereales y similares	Cereales integrales. Cereales normales. Pan blanco. Pan integral. Roscos, rosquillas, palitos, picos y similares. Arroz. Pasta. Pizza, etc.
Salsas y otros condimentos	Sopas y cremas de sobre. Mayonesa. Mayonesa light o ligera. Salsa de tomate. Nata o crema de leche. Picantes: Tabasco, pimienta, guindilla, mojo. Sal. Ajo.
Aceites y grasas	Aceite de oliva. Aceite de semillas. Mantequilla. Margarina. Manteca.
Dulces, Pasteles y otros aperitivos y Snacks salados	Galletas sin chocolate. Galletas con chocolate. Croissant, donut, ensaimada, napolitana. Magdalena. Pastel, tarta. Churros, porras, masa frita. Chocolate, bombones. Mermelada, confitura, miel. Sacarina. Azúcar, etc.
Suplementos, vitaminas y minerales	Complejos vitamínicos. Vitamina C. Vitamina A. Complejo vitamínico B. Hierro. Calcio. Calcio + vitamina D. Ácido fólico. Ácidos grasos Omega-3. Otros.
Consumo de fluidos	Refrescos, Zumos. Horchata. Agua. Gaseosa. Café. Vino blanco o rosado. Vino tinto. Cerveza con alcohol. Cerveza sin alcohol. Champán, cava. Vino dulce. Brandy, coñac, carajillo, ginebra, ron, whisky, orujo, aguardiente, licores, anises, pacharán, etc.

4.6.3. Obtención de muestras biológicas

Casos y controles

La recogida de muestras biológicas fue precedida de la lectura de una hoja informativa con aclaraciones en caso de dudas por parte del entrevistador, en la misma se exponía el objetivo de la obtención de las muestras y se solicitaba el consentimiento informado para el estudio genético (Anexo IV). Todo el material biológico obtenido para el estudio fue alicuotado y conservado en condiciones apropiadas que permitan testar en años sucesivos nuevas hipótesis.

1. Muestra de Sangre:

La extracción fue realizada por un profesional sanitario cualificado, bajo las condiciones de bioseguridad y utilización del material de extracción que indica el protocolo vigente del sistema autonómico de salud. Se extraían 18,5 ml de sangre (un tubo con EDTA de 10 ml, para obtención de plasma y ADN, y otro tubo para obtención de suero de 8,5 ml), seguidamente se rellenaba un formulario correspondiente a la extracción y se identificaban las muestras con el ID del sujeto. Una vez extraída la sangre los tubos fueron protegidos de la luz solar e introducidos en neveras a temperatura de 4°C para su almacenamiento, 24-48h después de la extracción, se realizaba el procesamiento de las muestras de acuerdo a sus particularidades:

1a. Procesado del tubo con EDTA de 10 ml para obtención de plasma, sangre total y muestra de ADN:

En esta fase se recogieron 4 ml de sangre total y se guardaron en 4 alícuotas de 1 ml en cuatro tubos a -80 °C. A continuación, se procedió al etiquetado con las etiquetas codificadas como sangre total (W) y se almacenó en cajas independientes a -20 °C ó -80 °C.

Los 6 ml de sangre restante se centrifugaron durante 10-15 minutos a 2500 revoluciones por minuto (rpm) a temperatura ambiente. Una vez centrifugado se diferenció el plasma, el buffy coat (leucocitos y plaquetas) y la fracción de células rojas (Figura 12).

Con cuidado de no volver a mezclarlo se recogió a través de una pipeta 2 ml de plasma que se repartieron en cuatro tubos de 500 µl cada uno, etiquetándose individualmente con las etiquetas de plasma (P) y se guardó en cajas a -20 °C ó -80 °C.

Por último, a la fracción celular (buffy coat y eritrocitos) así como, al resto del plasma se les añadió 2 ml de PBS, correspondiente al volumen de plasma que se había extraído. Esta muestra se identificó con las etiquetas de ADN (A) y se procedió a su almacenamiento individual a -20 °C ó -80 °C.

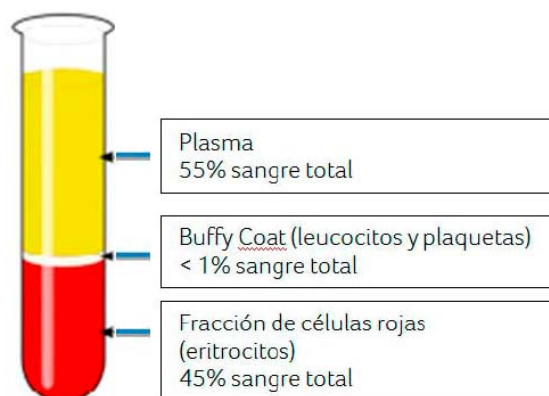


Figura 12. Diferenciación del plasma, el buffy coat y la fracción de células rojas.

1b. Procesado del tubo de suero de 8,5 ml para obtención de suero:

Se realizó un centrifugando del tubo de sangre durante 10-15 minutos a 2500 rpm a temperatura ambiente y se diferenció el suero del coágulo. Seguidamente, se realizaron alícuotas de 500 μ l (mínimo 4) y se guardaron en cajas de plástico independientes a -20°C ó -80°C .

2. Muestra de Saliva

Antes de proceder a la técnica de recolección de saliva se informaba a todos los sujetos de cómo realizar la misma a través de un prospecto informativo (Anexo V-VI). Se recogían 2 ml utilizando para ello dispositivos o kits específicos que aseguraban una adecuada recogida, estabilización y transporte del ADN de la saliva (Figura 13). Inmediatamente después se procedía a la identificación con las etiquetas del ID del sujeto y se conservaba a temperatura ambiente. Estas muestras se recogían en el supuesto de que los casos o los controles rechazaran someterse a la extracción de sangre o cuando no se podía realizar. A partir de saliva se obtenían 500 μ l, aproximadamente 50 μ g para un análisis genético de ADN, que era conservado en placas micronic® a 4°C .



Figura 13. Dispositivos de recogida de muestras para análisis genético de ADN, Kit Oragene®

3. Muestras de tejido:

En los casos se recogieron muestras de tejido tumoral (T1) y de tejido normal o sano (T2) que fueron almacenadas en el biobanco de tejidos. Las muestras frescas fueron congeladas a -80°C e identificadas de forma correcta con etiquetas inmediatamente después de su obtención, aunque este tipo de muestra fue poco frecuente. La mayor parte de las muestras se procesaron en forma parafinada.

4.6.4. Cuestionario de datos clínicos

En los casos se recogió información sobre los síntomas (tipo y fecha de aparición), los métodos diagnósticos, el estadio tumoral y el tipo histológico. En cada centro participante, un médico/enfermera asignado al estudio realizó la recogida de esta información en un impreso estructurado. La información sobre el proceso diagnóstico se obtuvo a partir de las historias clínicas hospitalarias y la anatomo-patológica a partir de los informes de los servicios de Anatomía Patológica.

4.7. Registro de variables y gestión de base de datos

Para mejorar el proceso de recogida y tratamiento de la información, los datos de las entrevistas se gestionaron mediante una aplicación informática, permitiendo trabajar a tiempo real en un ordenador portátil evitando, así, errores en el proceso de grabación y transcripción de respuestas. Los datos del cuestionario de alimentación fueron introducidos una vez recibidos, quedando toda la información en formato electrónico. A posteriori se realizó una detección de posibles errores o falta de cumplimentación de datos, siendo estos corregidos por los entrevistadores mediante llamadas telefónicas a los sujetos implicados en el estudio. Toda la información obtenida del CFCA fue convertida a gr/día, energía y nutrientes utilizando el programa informático ACCES. Del mismo modo, se utilizó el programa para procesar los datos de cantidad y frecuencia de consumo habitual de alimentos. Por otro lado, se insertaron los datos del formulario de selección, de no participación o participación parcial dependiendo del caso.

Para reducir las posibilidades de error, el propio sistema informático impedía la continuidad del registro en caso de detectar en un campo la entrada de un código incorrecto, mejorando, así, la homogeneidad de los datos. Periódicamente se realizaban controles de calidad por parte del coordinador del estudio en el reclutamiento de participantes, calidad de las entrevistas, registro de datos y concordancia entre variables. La base de datos, una vez completada con todos los participantes y depurada para detectar variables con datos imposibles, se anonimizó eliminando todos aquellos datos de identificación personal. El anexo VII recoge la estrategia de categorización de las variables a estudio.

4.8. Análisis estadístico de datos

4.8.1. Estadística descriptiva

Los resultados de las variables cuantitativas continuas se expresaron con la media y desviación típica observando su distribución y estableciendo puntos de corte en base a la misma. Mientras que en las variables categóricas se calcularon proporciones.

4.8.2. Estadística inferencial

La fuerza de asociación entre los factores estudiados y el evento (CaP), fue estimada mediante la OR y su intervalo de confianza al 95% (IC del 95%). El análisis ajustado por potenciales factores de confusión se realizó mediante regresión logística no condicional permitiendo relacionar factores cualitativos y cuantitativos con respuestas binarias. En los resultados inferenciales, se consideró que existía significación estadística si $p \leq 0,05$.

Las variables de ajuste utilizadas fueron: la edad (continua), IMC (continuo), antecedentes familiares de CaP (dicotómica: S/N), puntuación de D'Amico y Gleason (categórica). En determinados modelos se incluyeron también las variable nivel educativo y tabaquismo.

Para todas las exposiciones evaluadas se realizó, a continuación del análisis sobre el total de la población de estudio, un análisis estratificado por potenciales factores de interacción como: edad, IMC y las escalas de Gleason, D'Amico.

Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa estadístico STATA vs 12.

4.9. Aspectos éticos y confidencialidad de datos

En el estudio se han seguido las directivas nacionales e internacionales (código deontológico, declaración de Helsinki), y la ley española sobre confidencialidad de datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal [LOPD]). El anexo VIII, recoge el documento de aprobación del protocolo del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria.

Los participantes de este estudio recibieron información detallada por escrito en la que se solicitaba su participación de forma voluntaria, pudiendo rechazar participar o retirarse en cualquier momento del estudio. En caso de retirada del consentimiento del participante las muestras eran destruidas y eliminados los datos de la base de datos. En la información por escrito se detallaba en qué consistía el estudio (Anexo I): objetivos, explicación de los procedimientos, los beneficios potenciales, los riesgos, así como la confidencialidad de la

información obtenida y se aportaba de un número telefónico para, en caso de dudas, contactar con el coordinador del estudio.

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado por duplicado específico para el estudio (Anexo II).

Toda la información recopilada se incluyó en una base de datos protegida con usuario y contraseña (código del entrevistador), registrando en qué momento y quién accedía a la misma.

Los datos de carácter personal de los participantes sufrían un proceso de anonimización asegurando la privacidad. A su vez se realizó el registro pertinente en la Agencia Española de Protección de Datos bajo el número 513429/2010 (Anexo IX).

5

Resultados

5.1. Descripción de las características sociodemográficas y epidemiológicas de los participantes en el estudio

De los 352 participantes incluidos en el estudio, 175 corresponden a hombres diagnosticados de CaP y 177 a la población control.

La edad de los participantes se encontraba en un rango de entre 46 y 85 años, con una edad media de $66,2 \pm 8,2$ años para el grupo control, y $67,2 \pm 7,7$ años para la población diagnosticada de CaP.

Al comparar la distribución de las características sociodemográficas entre casos y controles (Tabla 15) no se obtuvieron diferencias significativas.

Focalizando el análisis en la historia personal y los datos antropométricos (Tabla 16) no se observan diferencias relevantes ni estadísticamente significativas para la mayoría de variables analizadas entre casos y controles, siendo muy similar en ambos grupos las características antropométricas y de desarrollo (estatura en la infancia, edad de desarrollo, IMC y peso en distintos momentos de su vida).

Sin embargo, destacan la mayor proporción de gemelos o mellizos en el grupo control (2,82% vs 1,14%, $p=0,258$) y la mayor ingesta calórica de los casos ($2073,7 \pm 676,1$ Kcal/persona/día vs $2000,4 \pm 665,2$ Kcal/persona/día; $p=0,358$), aunque esta diferencia no alcanza significación estadística. Además, se observan diferencias significativas entre los dos grupos en el consumo de alcohol y tabaco, superior en los casos. Por su parte, los casos presentaron en mayor proporción que los controles AF de CaP (16,57% frente a 7,34%).

Finalmente, centrándonos en la agresividad del tumor, de acuerdo con la propuesta de la escala de Gleason, el 66,85% de los pacientes con CaP presenta un tumor con un grado de

agresividad medio-alto en el momento del diagnóstico, mientras que, en las categorías de riesgo de D'Amico, el 77,14% se encuadran dentro del intervalo de riesgo intermedio-alto (Tabla 17).

5.2. Factores asociados al desarrollo de cáncer de próstata

5.2.1. Grupo de alimentos consumidos, ingesta de energía diaria y grado de cocción

La Tabla 18 muestra la influencia de los distintos grupos de alimentos y del consumo energético total sobre el desarrollo de CaP. De todos los factores evaluados sólo las carnes blancas, los embutidos y el consumo de alcohol muestran asociación significativa con el desarrollo del CaP.

En cuanto a la carne blanca, el consumo de cantidades iguales o superiores a 20,80 gr/día (p50 de la distribución de consumo en los controles) fue un factor protector frente al CaP OR: 0,59 (IC 95%: 0,35-0,98), perdiéndose la significación con consumos superiores. Por el contrario, el consumo de embutidos por encima de 16,67 gr/día (p50 de los controles), demostró aumentar en un 78% el riesgo de padecer CaP, OR: 1,78 (IC 95%: 1,06-2,99), incrementándose la fuerza de asociación a 2,48 para el consumo superior al p90, aunque con significación limítrofe (OR: 2,48 (IC 95%: 0,99-6,25).

Respecto al consumo de alcohol, no se observó asociación con el consumo actual, pero sí con el consumo pasado. La OR prácticamente se duplicó (OR: 1,87 (IC 95%: 1,15-3,05)) en las personas que consumieron alcohol de forma regular en el pasado en cantidad superior a 2 consumiciones/día (≥ 24 -96 gr/día). Además, hay que señalar que, los consumos de este tipo de sustancias tóxicas superiores del p50 (18,80 gr/día) y del p90, duplicaron el riesgo (OR: 2,37 (IC 95%: 1,07-5,26)), aunque no se alcanzó la significación estadística para el p75 (Tabla 18).

Al evaluar el grado de cocción de distintos tipos de carne (pollo, ternera, cerdo y cordero) las mayores OR se observaron para el consumo de carne sometida a alto grado de cocción (respecto al no consumo), sin embargo sólo se alcanzó la significación estadística en el caso de la carne de pollo OR: 3,78 (IC 95%: 1,00- 14,31) y al analizar globalmente la cocción OR: 2,31 (IC 95%: 1,07- 4,97) (Tabla 19).

5.2.2. Consumo de tabaco

En relación a los datos del tabaquismo (Tabla 20), se observa que las mayores OR se corresponden con personas exfumadoras, alcanzándose significación estadística en el análisis global de la población, OR:2,18 (IC 95%: 1,29-3,68), en los tumores con agresividad media-alta estadificados como D'Amico 2, OR:2,93 (IC 95%: 1,44-5,96), Gleason =7 OR:2,30 (IC95%:

1,20-4,41) y Gleason >7 OR: 3,76 (IC95%: 1,10-12,87). En esta última estratificación se observó una asociación más fuerte, llegándose a multiplicar casi por cuatro el riesgo entre las personas exfumadoras con enfermedad más agresiva.

Asimismo, al estratificar por IMC, se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tabaquismo y el CaP en el subgrupo con IMC ≥ 25 , tanto en los fumadores actuales OR:2,25 (IC95%: 1,09-4,66) como en los exfumadores OR:2,61(1,40-4,87).

5.2.3. Historia familiar de cáncer

Los hombres con AF de CaP (Tabla 21), tienen una probabilidad 2,5 veces superior de ser diagnosticados de la enfermedad OR: 2,50 (IC 95%: 1,21-5,16), en comparación con aquellos sin historia familiar de cáncer. Esta fuerza de asociación aumentó cuando al seleccionar el grupo de menores de 65 años, multiplicándose la odds prácticamente por 23, OR:22,99 (IC 95%: 2,69-196,27) si existían antecedentes de CaP. Cuando se analiza el efecto de los AF de cáncer en otras localizaciones en este grupo de edad sólo se mantiene una asociación significativa con el cáncer de estómago OR: 5,35 (IC 95% 1,18-24,26), mientras que tener antecedentes de cáncer en cualquier localización presentó una odds ratio de 2,41 (OR:2.41 (IC 95%: 1,00-5,83)). Al limitar el análisis al subgrupo de mayores de 65 años se perdió la asociación con los AF.

Al estratificar el análisis en función del IMC el efecto de los AF se limitó al grupo con sobrepeso-obesidad (IMC ≥ 25 Kg/m²) y AF de CaP, OR: 2,72 (IC 95%: 1,19-6,20).

Por otra parte, al estratificar por agresividad tumoral (valorada con las escalas de D'Amico y Gleason), la asociación entre CaP y AF de CaP solo se mantuvo en estadios intermedios (D'Amico 2 y Gleason =7) con una fuerza de asociación en ambos casos, en torno a 4. El resto de AF de cáncer no presentaron asociación con el desarrollo de CaP a excepción de los antecedentes de leucemia que mostraron una fuerte asociación en niveles bajos de ambas escalas (D'Amico 1 y Gleason ≤ 6) si bien en ambos casos los intervalos de confianza son muy amplios.

Por último, al evaluar la influencia de los AF de CaP en función del riesgo al diagnóstico (valorado con las escalas de D'Amico y Gleason), el efecto se restringe a los subgrupos D'Amico 2 OR:4,42 (IC 95%: 1,92-10,16) y Gleason =7 OR: 3,57(IC 95%:1,61-7,89).

Al analizar separadamente la influencia de los AF de primer grado los datos prácticamente no varían en el caso de antecedentes de CaP, dado que la práctica totalidad de los encuestados con AF en esta localización presentaban antecedentes de primer grado. En cuanto al resto de localizaciones tumorales, solo se observó asociación en el caso de los antecedentes de

leucemia, que multiplicaron el riesgo prácticamente por 14 en los subgrupos D'Amico 1 (OR: 13,98 (IC 95%: 0,93-211,15)) y Gleason ≤ 6 (OR: 13,98 (IC 95%: 1,36-131,26)), aunque en ambos casos esta asociación presentó unos intervalos de confianza muy amplios (Tabla 22).

5.2.4. Susceptibilidad genética, SNPs de mayor impacto en relación al CaP

De los 60 SNPs analizados en la población general (Anexo X), y de acuerdo con los datos obtenidos (Tabla 23), seis de las variantes genéticas se relacionaron significativamente con el CaP en los hombres de Cantabria. El alelo homocigoto recesivo, (tt) del polimorfismo rs7501939 y el heterocigoto (aG) del rs742134 presentaron un efecto protector frente al CaP, OR: 0,44 (IC 95% 0,22-0,87) y OR: 0,57 (IC 95% 0,34-0,97), respectivamente, respecto al modelo dominante (referencia). Por otro lado, se identificaron cuatro SNPs asociados a un aumento de riesgo de CaP; los alelos homocigóticos recesivos, (tt) del rs12653946 en el cromosoma 5p15.33, OR: 2,16 (IC 95% 1,10-4,22) y el (cc) del polimorfismo rs9623117 en el cromosoma 22q13.1, OR: 4,30 (IC 95% 1,17-15,84). Así como, los alelos heterocigotos (cT) del rs6465657 en el gen LMTK2, OR: 1,88 (IC 95% 1,10-3,22) y el (aG) del polimorfismo rs4430796 en el gen HNF1B, OR: 1,89 (IC 95% 1,10-3,25).

5.2.5. Características antropométricas

Las características antropométricas evaluadas fueron: talla, peso y cambios en el peso a lo largo de la vida e IMC.

En relación a la **talla** (Tabla 24), al evaluar su efecto sobre el desarrollo de CaP solo se encontró asociación significativa al estratificar por agresividad tumoral. En el subgrupo de tumores con un Gleason >7 , la estatura entre (172,6 a 177,5 cm), multiplicó por 4 la odds de desarrollar CaP (OR: 4,41 (IC 95%: 1,06-18,40)).

En cuanto al **peso**, se evaluó su efecto en distintas etapas de la vida (Tablas 25 a 28), encontrándose asociación significativa para el peso a los 20 años, a los 45 años y el peso hace 1 año, aunque dicha asociación sólo se presentó en algunos subgrupos, pero no en el global de la población.

Comenzando con el **peso a los 20 años** (Tabla 26) sólo en el subgrupo D'Amico 3 se observó asociación significativa, multiplicándose casi por 5 el riesgo (OR: 4,74 (IC 95%: 1,55-14,50)) para aquellos con peso situado en el tercer cuartil (80 a 87,6 Kg).

Respecto al **peso a los 45 años** (Tabla 27), en los mayores de 65 años, el peso situado en el tercer cuartil (de 80,0 a 87,6 Kg) multiplicó la odds por 2,5, desapareciendo este efecto en los diagnosticados a edades más tempranas ($<$ de 65 años). Por su parte, al estratificar por IMC,

sólo se obtuvo asociación significativa en el subgrupo de sobrepeso u obesidad. Presentar, a la edad de 45 años, un peso en el segundo cuartil (de 73,0 a 79,9 Kg,) se asoció con una protección significativa frente al CaP (OR: 0,40 (IC 95%: 0,20-0,82)). El mismo efecto se observó al estratificar por agresividad tumoral en el subgrupo D'Amico 3 (OR:0,36 (IC 95%: 0,13-0,97)).

Por último, en aquellos con un Gleason >7 que **hace un año** (Tabla 28) tenían un peso superior o igual a 87,6 Kg se multiplicó por 9,43 la odds (OR: 9,43 (IC 95%: 1,07-83,54)).

El resto de factores antropométricos analizados (IMC y peso ganado a lo largo de la vida) no presentó asociación con el CaP ni en el análisis global ni por subgrupos (Tablas 29 y 30).

5.2.6. Consumo de fármacos

En este estudio se han evaluado dos grupos de fármacos: antihipertensivos y antiinflamatorios, analizando su efecto global y por distintos tipos de fármacos.

▪ Fármacos antihipertensivos

No se observó asociación significativa entre el consumo de antihipertensivos y el CaP, ni en el análisis global ni al estratificar por potenciales factores modificadores del efecto (edad, IMC, agresividad tumoral). Tampoco se obtuvo asociación al evaluar separadamente los distintos tipos de antihipertensivos consumidos (IECA, ARA II, betabloqueantes, diuréticos y antagonistas del calcio) (Tabla 31), ni al analizar la duración del tratamiento (Tabla 32).

En términos generales, los pacientes que tomaban determinados medicamentos antihipertensivos (IECA, ARA II, betabloqueantes, diuréticos, antagonistas del calcio, etc.), no presentaban un significativo incremento de las posibilidades de ser diagnosticados como nuevos casos de cáncer prostático, en comparación con el grupo control.

▪ Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Para estudiar la exposición a AINES se realizó un análisis global (consumo de AINES) y por subgrupos (ácido acetil salicílico, derivados del ácido acético, derivados del ácido propiónico, COX-2 y otros AINES). Aunque globalmente no se encontró asociación, el consumo de ácido acetil salicílico, se relacionó con un aumento del riesgo de CaP en los subgrupos con tumores de bajo grado (Gleason <6 y D'Amico 1), triplicándose en ambos la OR (OR: 2,99 para Gleason <6 y de 3,64 para D'Amico 1) (Tabla 33). Al analizar el efecto en función de la duración del consumo (Tabla 34) no se obtuvo ninguna asociación significativa.

5.2.7. Medida de la longitud de los dedos, disruptores endocrinos

En el presente estudio, los participantes fueron clasificados de acuerdo a su ratio digital D2:D4 en dos grupos: los que tenían una ratio digital ≥ 1 y aquellos con un valor < 1 (siendo 1 el valor de referencia), realizándose esta medición en ambas manos (Tabla 35).

El ratio 2D/4D de la mano derecha no mostró asociación con el desarrollo de CaP, por el contrario, el de la mano izquierda presentó una fuerte asociación a CaP (OR=2,5) limitada al subgrupo de < 65 años.

5.2.8. Hábitos de toma de sol

Para evaluar la relación entre el CaP y los hábitos de tomar el sol se analizaron separadamente los distintos componentes del fototipo (color de la piel, ojos y cabello, presencia o no de pecas, capacidad para broncearse o padecer quemaduras) además del tiempo de exposición solar actual y hace 10 años (Tablas 36 a 45).

5.2.8.1. Capacidad de adaptación al sol (Fototipo)

Los hombres con color de pelo castaño, fueron significativamente menos propensos a desarrollar CaP OR: 0,42 (IC 95%: 0,25-0,70), que aquellos que tenían un fenotipo de cabellos negros o castaños muy oscuros (referencia). Esta asociación protectora, se mantuvo en mayores de 65 años OR: 0,43 (IC 95%: 0,23-0,81), en los obesos o con sobrepeso OR: 0,32 (IC 95%: 0,17-0,58) y en los tumores más agresivos (D'Amico 2-3 y Gleason ≥ 7) (Tabla 36).

En cuanto al color de ojos, en los individuos con color de los ojos claro (azul/gris), se triplicó la odds de desarrollar un tumor de próstata de bajo grado (D'Amico 1 y Gleason ≤ 6) con una OR: 3,24 (IC 95%: 1,04-10,07) y OR: 2,65 (IC 95%: 1,02-6,88), respectivamente (Tabla 38).

Finalmente y refiriéndonos a la relación entre los hábitos de tomar el sol y el color de piel (Tabla 37) o la presencia de pecas abundantes (Tabla 39), hay que indicar que no se alcanzó ninguna asociación estadísticamente significativa.

5.2.8.2. Tipo de exposición solar

En este apartado se valoró en primer lugar la **tolerancia dérmica a la exposición solar**. Tomando como referencia al grupo con alta tolerancia solar (“no me quemo/me bronceo fácil”), se diferenciaron otros tres grupos: tolerancia intermedia “no me quemo/me bronceo”, tolerancia baja “me quemo/quedo moreno” y tolerancia muy baja “me quemo/no quedo moreno”. La baja tolerancia solar duplicó el riesgo de CaP tanto en el subgrupo de mayores de

65 años OR: 2,12 (IC 95%: 1,02-4,40), como en aquellos con D'Amico 3 OR: 2,44 (IC 95%: 1,07-5,60) (Tabla 40).

El **número de quemaduras solares**, se evaluó en tres periodos distintos (antes de los 30 años, después de los 30 años y el año pasado) (Tablas 41-43). En las personas expuestas al sol antes de los 30 años y que se quemaron en 5 o más ocasiones, se duplicó el riesgo de sufrir CaP OR: 2,15 (IC 95%: 1,04-4,42), esta fuerza de asociación se incrementó en los menores de 65 años, aunque sin alcanzar la significación estadística (OR: 4,47 (IC 95%: 0,93-21,53)) y en estadios intermedios (Gleason =7) OR: 2,75 (IC 95%: 1,22-6,22). Al evaluar la exposición a partir de los 30 años, sólo se encontró asociación en el subgrupo de menores de 65 años y en el de tumores menos agresivos. En ambos subgrupos el antecedente de quemaduras solares en 5 o menos ocasiones, aumentó el riesgo respecto a no haberse quemado (en menores de 65 años, OR: 4,13 (IC 95%: 1,56-10,98) y en Gleason $\leq$ 6, OR: 2,13 (IC 95%: 1,04-4,38). Finalmente, no se observó asociación entre el número de quemaduras en el último año y CaP.

Respecto a la influencia de la **duración de la exposición al sol hace 10 años**, las exposiciones superiores a 1 hora al día aumentaron el riesgo de CaP en el análisis global, manteniéndose la significación estadística con las exposiciones diarias superiores a 4 horas en todos subgrupos evaluados, llegando a alcanzarse una OR superior a 9 en los menores de 65 años (Tabla 45).

Por otra parte, cuando se valora el número de horas de **exposición al sol actual**, en aquellos expuestos a más de 4 horas diarias se duplicó el riesgo de CaP (OR: 2,31 (IC 95%: 1,21-4,40). Esta misma asociación se observó en aquellos con IMC $\geq$ 25 (OR: 2,34), multiplicándose por 5 en los menores de 65 años (OR=5,44) y en el subgrupo de tumores más agresivos (Gleason >7) (OR=5,52) (Tabla 44).

5.3. Tablas

Tabla 15:

Distribución de las características descriptivas socio-demográficas entre los casos y controles de cáncer de próstata.

A, Sección socio-demográfica	Población Controles N (%)	Cáncer de Próstata Casos N (%)	P
Edad Media (<i>Media ± DE</i>)	66,2 ± 8,2	67,2 ± 7,7	0,256
Grupo de Edad (años)			
<50	4 (2,26%)	3 (1,71%)	
50-59	24 (13,56%)	23 (13,14%)	
60-69	84 (47,46%)	83 (47,43%)	
≥70	65 (36,72%)	66 (37,71%)	0,983
Raza- Etnia			
Blanco / Caucásico	175 (99,43%)	174 (99,43%)	
Magrebí	0 (0,00%)	1 (0,57%)	
Gitano	1 (0,57%)	0 (0,00%)	0,368
Estado Civil			
Soltero	9 (5,11%)	10 (5,71%)	
Casado o viviendo con un compañero/a sentimental	151 (85,80%)	138 (78,86%)	
Separado o divorciado	11 (6,25%)	12 (6,86%)	
Viudo	5 (2,84%)	15 (8,57%)	0,128
Nivel de Estudios			
Primarios incompletos	21 (11,86%)	34 (19,43%)	
Primarios completos	62 (35,03%)	71 (40,57%)	
Pre-universitarios / Técnicos F.P.	57 (32,20%)	42 (24,00%)	
Universitarios	37 (20,90%)	28 (16,00%)	0,066
Nivel socioeconómico padres a su nacimiento			
Clase social baja	69 (39,20%)	58 (33,14%)	
Clase social media	99 (56,25%)	113 (64,57%)	
Clase social alta	8 (4,55%)	4 (2,29%)	0,201

Tabla 16:

Distribución de las características descriptivas historia personal y datos antropométricos entre los casos y controles de cáncer de próstata.

B, Historia personal y datos antropométricos	Población Controles N (%)	Cáncer de Próstata Casos N (%)	p
Edad padre biológico a su nacimiento (<i>Media ± DE</i>)	32,5 ± 7,2	32,1 ± 6,4	0,591
Edad madre biológica a su nacimiento (<i>Media ± DE</i>)	28,8 ± 6,4	29,2 ± 6,2	0,587
Número embarazos madre antes de su nacimiento (<i>Media ± DE</i>)	2,1 ± 3,2	2,1 ± 2,4	0,839
Número partos madre antes de su nacimiento (<i>Media ± DE</i>)	1,8 ± 2,2	1,9 ± 2,0	0,956
Número de hermanos			
0-sin hermanos	10 (5,65%)	8 (4,57%)	
1-2	64 (36,16%)	67 (38,29%)	
> 3	103 (58,19%)	100 (57,14%)	0,850
Hermanos gemelos-mellizos			
Si	5 (2,82%)	2 (1,14%)	
No	172 (97,18%)	173 (98,86%)	0,258
Nacimiento Prematuro			
Si	3 (1,69%)	2 (1,14%)	
No	171 (96,61%)	165 (94,29%)	
NS	3 (1,69%)	8 (4,57%)	0,277
Peso al nacer (<i>Kg</i>) (<i>Media ± DE</i>)	3,80 ± 0,79	3,94 ± 0,89	0,527
Rango de peso al nacer (<i>Kg</i>)			
< 2,5	4 (2,82%)	4 (2,86%)	
2,5 – 4	102 (71,83%)	111 (79,29%)	
≥ 4	8 (5,63%)	12 (8,57%)	
NS	28 (19,72%)	13 (9,29%)	0,084
Lactancia materna			
Si	144 (81,36%)	143 (82,18%)	
No	15 (8,47%)	8 (4,60%)	
NS	18 (10,17%)	23 (13,22%)	0,257
Tiempo de lactancia materna			
< 6 meses	8 (14,55%)	5 (9,80%)	
> 6 meses	47 (85,45%)	46 (90,20)	0,457

Tabla 16 (continuación).

Estatura en la infancia			
Más alto que los demás	35 (19,77%)	35 (20,00%)	0,358
Normal	111 (62,71%)	115 (65,71%)	
Más bajo que la mayoría	28 (15,82%)	25 (14,29%)	
NS	3 (1,69%)	0 (0,00%)	
Edad de desarrollo (años) (Media $\pm$ DE)	14,4 $\pm$ 1,3	14,3 $\pm$ 1,3	0,315
Estatura (cm) (Media $\pm$ DE)	170,6 $\pm$ 6,1	170,7 $\pm$ 7,0	0,849
Edad (años) máxima altura (Media $\pm$ DE)	18,8 $\pm$ 2,4	19,1 $\pm$ 2,2	0,204
Peso (Kg) (Media $\pm$ DE)	79,6 $\pm$ 11,9	80,5 $\pm$ 11,6	0,466
B, Historia personal- datos antropométricos- tabaco-alimentos	Población Controles N (%)	Cáncer de Próstata Casos N (%)	p
Índice de Masa Corporal (Kg/m²)			
Peso insuficiente <18,50	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,624
Normopeso (18,50 a 24,99)	49 (27,68%)	43 (24,57%)	
Sobrepeso I-II ($\geq$ 25)	90 (50,85%)	98 (56,00%)	
Obesidad III-IV ($\geq$ 30)	38 (21,47%)	34 (19,43%)	
Peso a los 20 años (Kg)	68,0 $\pm$ 9,1	68,9 $\pm$ 11,1	0,451
Peso a los 45 años (Kg)	73,6 $\pm$ 9,4	74,3 $\pm$ 10,9	0,555
Peso hace un año (Kg)	79,4 $\pm$ 12,0	80,7 $\pm$ 12,4	0,329
Peso máximo alcanzado (Kg)	83,3 $\pm$ 13,7	85,0 $\pm$ 13,3	0,237
Edad (años) peso máximo	57,0 $\pm$ 15,3	58,0 $\pm$ 14,8	0,539
Acumulo de grasa			
Alrededor del pecho y de los hombros	1 (0,56%)	0 (0,00%)	0,072
Alrededor de la cadera y muslos	0 (0,00%)	2 (1,14%)	
Alrededor de la cintura, tripa o vientre	125 (70,62%)	139 (79,43%)	
De forma parecida en todo el cuerpo	23 (12,99%)	20 (11,43%)	
Siempre se mantiene en su peso	28 (15,82%)	14 (8,00%)	
Número de veces que ha adelgazado ($\geq$6 kg y luego lo ha recuperado)	0,3 $\pm$ 0,9	0,5 $\pm$ 1,3	0,275

Tabla 16 (continuación).

Número de veces que ha adelgazado (≥6 kg y luego lo ha recuperado)			
≤ 1	166 (94,85%)	161 (92,00%)	
2 – 3	8 (4,57%)	10 (5,72%)	
≥ 4	1 (0,57%)	4 (2,28%)	0,350
Fumador (≥ 100 cigarrillos o 360 gr tabaco /vida)			
Nunca ha fumado	65 (36,72%)	44 (25,14%)	
Ex fumador	69 (38,98%)	90 (51,43%)	
Fumador actual	43 (24,29%)	41 (23,43%)	0,032
Antecedentes familiares (CaP)			
No	164 (92,66%)	146 (83,43%)	
Familiar de primer grado	13 (7,34%)	26 (14,86%)	
Familiar de otro grado	0 (0,00%)	3 (1,71%)	0,015
Total energía (Kcal/día) (Media ± DE)	2000,4 ± 665,2	2073,7 ± 676,1	0,358
Consumo de carnes rojas (gr/día) (Media ± DE)	33,4 ± 25,7	33,8 ± 24,2	0,886
Consumo frutas frescas (gr/día) (Media ± DE)	294,2 ± 218,2	286,7 ± 188,3	0,756
Consumo de vegetales (g/día) (Media ± DE)	116,1 ± 85,5	110,1 ± 81,7	0,548
Consumo de alcohol (g/día) (Media ± DE)	29,1 ± 30,9	44,5 ± 45,8	< 0,001

Tabla 17:

Puntuaciones de Gleason y categorías de riesgo de D'Amico en los casos.

Sistemas de clasificación	Cáncer de Próstata Casos N= 175 (%)
Índice de Gleason	
≤ 6	53 (30,29%)
7	93 (53,14%)
>7	24 (13,71%)
NC	5 (2,86%)
Clasificación de D'Amico	
Bajo riesgo	35 (20,00%)
Riesgo Intermedio	76 (43,43%)
Alto riesgo	59 (33,71%)
NC	5 (2,86%)

Tabla 18:
Relación entre el grupo de alimentos consumido y el cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad del tumoral.

Consumo de alimentos (gr/persona/día) – energía diaria		Población Controles		Cáncer de próstata Casos			
		Exp/ No exp		Exp/ No exp	OR	IC 95%	P
Total energía (Kcal/día)	P50	1996,18	76 / 82	71 / 67	1,17	(0,72-1,90)	0,533
	P75	2406,42	38 / 120	38 / 100	1,17	(0,67-2,01)	0,583
	P90	2855,77	15 / 143	14 / 124	1,02	(0,45-2,27)	0,970
Calorías totales sin alcohol (Kcal/día)	P50	1854,15	75 / 83	67 / 71	1,11	(0,68-1,81)	0,672
	P75	2245,20	40 / 118	35 / 103	0,98	(0,56-1,71)	0,935
	P90	2694,21	16 / 142	16 / 122	1,18	(0,55-2,56)	0,669
Carne roja (g/día)	P50	29,30	77 / 81	71 / 67	1,24	(0,76-2,01)	0,386
	P75	46,37	32 / 126	37 / 101	1,46	(0,83-2,57)	0,190
	P90	65,62	14 / 144	13 / 125	0,86	(0,38-1,98)	0,729
Carne blanca (g/día)	P50	20,86	67 / 91	45 / 93	0,59	(0,35-0,98)	0,040
	P75	27,22	33 / 125	27 / 111	0,87	(0,47-1,60)	0,645
	P90	43,97	15 / 143	10 / 128	0,68	(0,28-1,65)	0,397
Vísceras animales (g/día)	P50	20,86	46 / 112	49 / 89	1,18	(0,70-1,99)	0,537
	P75	1,91	43 / 115	48 / 90	1,23	(0,72-2,09)	0,445
	P90	4,56	16 / 142	9 / 129	0,53	(0,22-1,30)	0,165
Carne procesada (g/día)	P50	11,23	93 / 65	65 / 73	0,68	(0,41-1,11)	0,120
	P75	21,64	49 / 109	29 / 109	0,72	(0,41-1,28)	0,263
	P90	35,95	14 / 144	10 / 128	0,88	(0,36-2,15)	0,779
Embutidos (gr/día)	P50	16,67	46 / 112	55 / 83	1,78	(1,06-2,99)	0,030
	P75	27,66	21 / 137	28 / 110	1,79	(0,93-3,47)	0,082
	P90	40,94	8 / 150	16 / 122	2,48	(0,99-6,25)	0,053

Tabla 18 (continuación).

Consumo de alimentos (gr/persona/día)– energía diaria		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
		Exp/ No exp	Exp/ No exp	OR	IC 95%	P
Consumo total carnes rojas (gr/día)	P50	64,91	69 / 89	59 / 79	1,10	(0,67-1,80)
	P75	93,43	31 / 127	30 / 108	1,13	(0,62-2,05)
	P90	125,08	14 / 144	12 / 126	0,98	(0,41-2,32)
Consumo total de carne (gr/día)	P50	88,03	71 / 87	55 / 83	0,89	(0,54-1,46)
	P75	119,18	33 / 125	28 / 110	0,92	(0,51-1,67)
	P90	155,53	14 / 144	9 / 129	0,72	(0,29-1,79)
Frutas frescas (g/día)	P50	304,15	58 / 100	64 / 74	1,47	(0,89-2,44)
	P75	438,16	35 / 123	22 / 116	0,65	(0,34-1,21)
	P90	569,64	20 / 138	12 / 126	0,67	(0,30-1,51)
Vegetales (g/día)	P50	158,17	34 / 124	26 / 112	0,93	(0,50-1,73)
	P75	230,49	14 / 144	11 / 127	1,14	(0,48-2,74)
	P90	322,34	5 / 153	3 / 135	1,02	(0,22-4,71)
Alcohol actualmente (g/día)	P50	10,21	79 / 79	82 / 56	1,44	(0,88-2,34)
	P75	24,04	40 / 118	49 / 89	1,52	(0,90-2,59)
	P90	40,88	19 / 139	28 / 110	1,62	(0,83-3,16)
Alcohol pasado(g/día)	P50	18,80	75 / 83	93 / 45	2,04	(1,24-3,35)
	P75	40,45	45 / 113	54 / 84	1,34	(0,80-2,25)
	P90	68,62	13 / 145	25 / 113	2,37	(1,07-5,26)
Consumo actual alcohol- número de bebidas (g/día)						
≥ 2	(≥ 24-96 g)		40 / 118	49 / 89	1,52	(0,90-2,59)
Consumo pasado alcohol- número de bebidas (g/día)						
≥ 2	(≥ 24-96 g)		67/91	83/55	1,87	(1,15-3,05)

Tabla 19:

Relación entre el grado de cocción de los alimentos y el cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad del tumoral.

Grado de cocción alimentos	Toda la población			
	N= 352(%)	OR	IC 95%	P
Cocción global				
Poco hecho (Ref)	318 (90,34%)	1		
Muy hecho / quemado	34 (9,66%)	2,31	(1,07-4,97)	0,032
Carne de Pollo				
Poco hecho (Ref)	22 (6,25%)	1		
Medio hecho	25 (6,72%)	1,26	(0,38-4,25)	0,706
Hecho	213 (60,51%)	1,04	(0,41-2,65)	0,930
Muy hecho / quemado	21 (5,96%)	3,78	(1,00-14,31)	0,050
Carne de cerdo				
Poco hecho (Ref)	92 (26,13%)	1		
Medio hecho	36 (10,22%)	0,77	(0,34-1,77)	0,541
Hecho	145 (41,19%)	0,98	(0,56-1,72)	0,951
Muy hecho / quemado	5 (1,42%)	1,81	(0,27-12,21)	0,543
Carne de ternera				
Poco hecho (Ref)	34 (9,49%)	1		
Medio hecho	55 (15,62%)	1,11	(0,45-2,77)	0,822
Hecho	178 (48,76%)	1,38	(0,63-3,00)	0,419
Muy hecho / quemado	12 (3,28%)	2,53	(0,62-10,40)	0,197
Carne cordero				
Poco hecho (Ref)	170 (48,29%)	1		
Medio hecho	1 (0,28%)	1,00	(1,00-1,00)	-
Hecho	101(28,69%)	0,93	(0,55-1,56)	0,778
Muy hecho / quemado	7 (1,98%)	3,16	(0,55-18,12)	0,197

Tabla 20:

Relación entre consumo de tabaco actual y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.

Consumo de tabaco - Cáncer de próstata		Población Controles	Cáncer de próstata Casos			P
		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	
Toda la población	No fumador (Ref.)			1		
	Exfumador	69/65	90/44	2,18	(1,29-3,68)	0,003
	Fumador actual	43/65	41/44	1,76	(0,96-3,22)	0,066
Edad < 65	No fumador (Ref.)			1		
	Exfumador	22/26	29/15	3,26	(1,19-8,96)	0,022
	Fumador actual	17/26	18/15	2,82	(0,96-8,24)	0,058
Edad ≥ 65	No fumador (Ref.)			1		
	Exfumador	47/39	61/29	1,81	(0,96-3,43)	0,066
	Fumador actual	26/39	23/29	1,37	(0,63-2,94)	0,426
IMC < 25	No fumador (Ref.)			1		
	Exfumador	18/17	20/13	1,43	(0,53-3,86)	0,478
	Fumador actual	14/17	10/13	0,99	(0,32-3,08)	0,984
IMC ≥ 25	No fumador (Ref.)			1		
	Exfumador	51/48	70/31	2,61	(1,40-4,87)	0,002
	Fumador actual	29/48	31/31	2,25	(1,09-4,66)	0,028
D'Amico 1	No fumador (Ref.)			1		
	Exfumador	90/44	90/44	2,11	(0,80-5,55)	0,131
	Fumador actual	41/44	41/44	1,97	(0,67-5,81)	0,218
D'Amico 2	No fumador (Ref.)			1		
	Exfumador	69/65	42/18	2,93	(1,44-5,96)	0,003
	Fumador actual	43/65	16/18	1,75	(0,76-4,02)	0,185
D'Amico 3	No fumador (Ref.)			1		
	Exfumador	69/65	28/16	1,68	(0,79-3,58)	0,175
	Fumador actual	43/65	15/16	1,80	(0,77-4,21)	0,174
GLEASON ≤ 6	No fumador (Ref.)			1		
	Exfumador	69/65	26/15	1,95	(0,90-4,23)	0,089
	Fumador actual	43/65	12/15	1,44	(0,59-3,52)	0,418
GLEASON = 7	No fumador (Ref.)			1		
	Exfumador	69/65	48/23	2,30	(1,20-4,41)	0,012
	Fumador actual	43/65	22/23	1,83	(0,87-3,88)	0,112
GLEASON > 7	No fumador (Ref.)			1		
	Exfumador	69/65	14/4	3,76	(1,10-12,87)	0,035
	Fumador actual	43/65	6/4	3,56	(0,87-14,66)	0,078

Tabla 21:
Relación entre antecedentes familiares de cáncer y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.

Antecedentes familiares cáncer (AF) - cáncer de próstata	Población Controles		Cáncer de próstata Casos			
	Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P	
Toda la población	AF cáncer	90 / 78	110 / 58	1,38	(0,86-2,22)	0,187
	AF de cáncer de mama	19 / 158	12 / 163	0,58	(0,26-1,28)	0,177
	AF de cáncer de colon	17 / 160	12 / 163	0,75	(0,34-1,68)	0,484
	AF de cáncer de próstata	13 / 164	29 / 146	2,50	(1,21-5,16)	0,013
	AF de cáncer de estomago	18 / 159	15 / 160	0,95	(0,45-2,01)	0,901
	AF de Leucemias	2 / 175	7 / 168	3,30	(0,65-16,77)	0,150
	AF de cáncer digestivo	36 / 129	34 / 134	0,89	(0,64-1,25)	0,504
Edad < 65 años	AF cáncer	30 / 32	46 / 14	2,41	(1,00-5,83)	0,050
	AF de cáncer de mama	6 / 59	5 / 57	0,82	(0,19-3,48)	0,790
	AF de cáncer de colon	7 / 58	5 / 57	1,62	(0,41-6,33)	0,487
	AF de cáncer de próstata	1 / 64	14 / 48	22,99	(2,69-196,27)	0,004
	AF de cáncer de estomago	4 / 61	8 / 54	5,35	(1,18-24,26)	0,029
	AF de Leucemias	0 / 65	5 / 57	1,00	(1,00-1,00)	-
	AF de cáncer digestivo	13 / 50	11 / 47	1,81	(0,95-3,44)	0,069
Edad ≥ 65 años	AF cáncer	60 / 46	64 / 44	1,05	(0,58-1,90)	0,865
	AF de cáncer de mama	13 / 99	7 / 106	0,55	(0,20-1,49)	0,236
	AF de cáncer de colon	10 / 102	7 / 106	0,65	(0,23-1,82)	0,411
	AF de cáncer de próstata	12 / 100	15 / 98	1,26	(0,54-2,93)	0,598
	AF de cáncer de estomago	14 / 98	7 / 106	0,51	(0,19-1,35)	0,173
	AF de Leucemias	2 / 110	2 / 111	0,96	(0,12-7,47)	0,965
	AF de cáncer digestivo	23 / 79	23 / 87	0,72	(0,46-1,11)	0,137

Tabla 21 (continuación).

Antecedentes familiares cáncer (AF) - cáncer de próstata	Población Controles		Cáncer de próstata Casos			
	Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P	
IMC < 25	AF cáncer	23/24	25/15	1,63	(0,63-4,23)	0,313
	AF de cáncer de mama	7/42	4/39	0,60	(0,15-2,39)	0,467
	AF de cáncer de colon	5/44	4/39	0,91	(0,20-4,06)	0,904
	AF de cáncer de próstata	3/46	4/39	2,01	(0,37-10,82)	0,417
	AF de cáncer de estomago	6/43	1/42	0,14	(0,02-1,32)	0,085
	AF de Leucemias	2/47	2/41	0,70	(0,08-5,97)	0,746
	AF de cáncer digestivo	13/36	9/34	0,70	(0,25-1,94)	0,494
IMC ≥ 25	AF cáncer	67/54	85/43	1,29	(0,74-2,27)	0,371
	AF de cáncer de mama	12/116	8/124	0,53	(0,20-1,41)	0,203
	AF de cáncer de colon	12/116	8/124	0,71	(0,27-1,91)	0,502
	AF de cáncer de próstata	10/118	25/107	2,72	(1,19-6,20)	0,017
	AF de cáncer de estomago	12/116	14/118	1,46	(0,62-3,43)	0,328
	AF de Leucemias	0/128	5/127	1,00	(1,00-1,00)	-
	AF de cáncer digestivo	35/93	32/100	0,97	(0,54-1,75)	0,923
D'AMICO 1	AF cáncer	90 / 78	22 / 13	1,29	(0,58-2,87)	0,531
	AF de cáncer de mama	19 / 158	2 / 33	0,57	(0,12-2,66)	0,477
	AF de cáncer de colon	17 / 160	4 / 31	1,48	(0,44-5,00)	0,525
	AF de cáncer de próstata	13 / 164	4 / 31	1,24	(0,32-4,91)	0,755
	AF de cáncer de estomago	18 / 159	5 / 30	1,51	(0,50-4,62)	0,467
	AF de Leucemias	2 / 175	3 / 32	9,09	(1,14-72,14)	0,036
	AF de cáncer digestivo	48 / 129	10 / 25	1,26	(0,54-2,92)	0,590

Tabla 21 (continuación).

Antecedentes familiares cáncer (AF) - cáncer de próstata	Población Controles	Cáncer de próstata Casos				
	Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P	
D'AMICO 2	AF cáncer	90 / 78	50 / 24	1,35	(0,72-2,54)	0,355
	AF de cáncer de mama	19 / 158	8 / 68	0,80	(0,31-2,06)	0,639
	AF de cáncer de colon	17 / 160	6 / 70	0,78	(0,28-2,20)	0,640
	AF de cáncer de próstata	13 / 164	17 / 59	4,42	(1,92-10,16)	<0,001
	AF de cáncer de estomago	18 / 159	8 / 68	1,35	(0,53-3,41)	0,527
	AF de Leucemias	2 / 175	3 / 73	2,66	(0,39-18,29)	0,321
	AF de cáncer digestivo	48 / 129	19 / 57	0,94	(0,49-1,80)	0,854
D'AMICO 3	AF cáncer	90 / 78	34 / 20	1,36	(0,69-2,70)	0,378
	AF de cáncer de mama	19 / 158	2 / 57	0,32	(0,07-1,46)	0,140
	AF de cáncer de colon	17 / 160	2 / 57	0,41	(0,09-1,92)	0,259
	AF de cáncer de próstata	13 / 164	7 / 52	0,96	(0,31-3,03)	0,947
	AF de cáncer de estomago	18 / 159	1 / 58	0,16	(0,02-1,27)	0,083
	AF de Leucemias	2 / 175	1 / 58	1,82	(0,15-22,18)	0,639
	AF de cáncer digestivo	48 / 129	10 / 49	0,59	(0,27-1,29)	0,185
GLEASON ≤ 6	AF cáncer	90 / 78	36 / 17	1,67	(0,84-3,32)	0,143
	AF de cáncer de mama	19 / 158	3 / 50	0,51	(0,14-1,83)	0,302
	AF de cáncer de colon	17 / 160	6 / 47	1,44	(0,51-4,06)	0,487
	AF de cáncer de próstata	13 / 164	7 / 46	1,44	(0,47-4,37)	0,519
	AF de cáncer de estomago	18 / 159	7 / 46	1,35	(0,52-3,53)	0,542
	AF de Leucemias	2 / 175	5 / 48	7,91	(1,37-45,79)	0,020
	AF de cáncer digestivo	48 / 129	17 / 36	1,44	(0,72-2,88)	0,301

Tabla 21 (continuación).

Antecedentes familiares cáncer (AF) - cáncer de próstata	Población Controles	Cáncer de próstata Casos				
	Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P	
GLEASON 7	AF cáncer	90 / 78	55 / 32	1,13	(0,62-2,04)	0,691
	AF de cáncer de mama	19 / 158	8 / 85	0,73	(0,29-1,86)	0,509
	AF de cáncer de colon	17 / 160	5 / 88	0,57	(0,19-1,70)	0,315
	AF de cáncer de próstata	13 / 164	20 / 73	3,57	(1,61-7,89)	<0,001
	AF de cáncer de estomago	18 / 159	7 / 86	0,84	(0,33-2,18)	0,724
	AF de Leucemias	2 / 175	2 / 91	1,46	(0,18-11,88)	0,726
	AF de cáncer digestivo	48 / 129	17 / 76	0,65	(0,34-1,24)	0,188
GLEASON > 7	AF cáncer	90 / 78	15 / 8	1,70	(0,63-4,56)	0,294
	AF de cáncer de mama	19 / 158	1 / 23	0,52	(0,06-4,33)	0,545
	AF de cáncer de colon	17 / 160	1 / 23	0,46	(0,05-3,98)	0,484
	AF de cáncer de próstata	13 / 164	1 / 23	0,43	(0,05-3,88)	0,453
	AF de cáncer de estomago	18 / 159	0 / 24	1,00	(1,00-1,00)	-
	AF de Leucemias	2 / 175	0 / 24	1,00	(1,00-1,00)	-
	AF de cáncer digestivo	48 / 129	5 / 19	0,60	(0,20-1,86)	0,378

La categoría de **referencia** es no tener antecedentes familiares (AF) de cáncer.

Tabla 22:

Relación entre antecedentes familiares de primer grado de cáncer y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.

Antecedentes familiares, (AF) primer grado - cáncer de próstata			Población controles	Cáncer de próstata casos			
			Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
AF. Cáncer AF. primer grado	Todos		80/78	101/58	1,45	(0,89-2,36)	0,139
	Edad	<65	29/32	41/14	2,16	(0,88-5,28)	0,092
		≥65	51/46	60/44	1,21	(0,66-2,22)	0,545
	IMC	<25	22/24	25/15	1,87	(0,72-4,87)	0,201
		≥25	58/54	76/43	1,34	(0,75-2,41)	0,320
	D'AMICO	1	80/78	22/13	1,48	(0,66-3,31)	0,336
		2	80/78	48/24	1,46	(0,77-2,80)	0,248
		3	80/78	28/20	1,31	(0,65-2,66)	0,455
	GLEASON	≤ 6	80/78	35/17	1,91	(0,96-3,82)	0,066
		7	80/78	49/32	1,09	(0,59-2,02)	0,777
		>7	80/78	14/8	1,79	(0,66-4,90)	0,255
AF. Ca. Colon AF. primer grado	Todos		15/160	11/163	0,76	(0,33-1,77)	0,522
	Edad	<65	6/58	4/57	1,51	(0,34-6,81)	0,590
		≥65	9/102	7/106	0,71	(0,25-2,03)	0,518
	IMC	<25	5/44	4/39	0,91	(0,20-4,06)	0,904
		≥25	10/116	7/124	0,74	(0,25-2,15)	0,574
	D'AMICO	1	15/160	4/31	1,80	(0,52-6,20)	0,353
		2	15/160	6/70	0,86	(0,30-2,47)	0,778
		3	15/160	1/57	0,22	(0,03-1,76)	0,152
	GLEASON	≤ 6	15/160	6/47	1,70	(0,59-4,88)	0,327
		7	15/160	4/88	0,48	(0,14-1,60)	0,231
		>7	15/160	1/23	0,49	(0,06-4,26)	0,519
AF. Ca. Mama AF. primer grado	Todos		18/158	11/163	0,54	(0,24-1,23)	0,143
	Edad	<65	6/59	5/57	0,82	(0,19-3,48)	0,790
		≥65	12/99	6/106	0,48	(0,17-1,41)	0,182
	IMC	<25	7/42	4/39	0,60	(0,15-2,39)	0,467
		≥25	11/116	7/124	0,47	(0,17-1,36)	0,163
	D'AMICO	1	18/158	2/33	0,61	(0,13-2,83)	0,523
		2	18/158	8/68	0,83	(0,32-2,16)	0,696
		3	18/158	1/57	0,16	(0,02-1,29)	0,085
	GLEASON	≤ 6	18/158	3/50	0,54	(0,15-1,94)	0,342
		7	18/158	7/85	0,64	(0,24-1,70)	0,368
		>7	18/158	1/23	0,54	(0,06-4,49)	0,566

Tabla 22 (continuación).

Antecedentes familiares, (AF) primer grado - cáncer de próstata			Población controles	Cáncer de próstata casos			
			Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
AF. Ca. Próstata AF. primer grado	Todos		13/164	26/146	2,50	(1,21-5,16)	0,013
	Edad	<65	1/64	12/48	22,99	(2,69-196,27)	0,004
		≥65	12/100	14/98	1,26	(0,54-2,93)	0,598
	IMC	<25	3/46	4/39	2,01	(0,37-10,82)	0,417
		≥25	10/118	22/107	2,72	(1,19-6,20)	0,017
	D'AMICO	1	13/164	3/31	1,24	(0,32-4,91)	0,755
		2	13/164	17/59	4,42	(1,92-10,16)	<0,001
		3	13/164	5/52	0,96	(0,31-3,03)	0,947
	GLEASON	≤ 6	13/164	5/46	1,44	(0,47-4,37)	0,519
		7	13/164	19/73	3,57	(1,61-7,89)	<0,001
		>7	13/164	1/23	0,43	(0,05-3,88)	0,453
AF. Ca. Estómago AF. primer grado	Todos		9/159	9/160	1,12	(0,42-3,00)	0,823
	Edad	<65	2/61	5/54	5,57	(0,80-38,94)	0,083
		≥65	7/98	4/106	0,53	(0,14-1,94)	0,335
	IMC	<25	4/43	1/42	0,22	(0,02-2,33)	0,209
		≥25	5/116	8/118	1,96	(0,59-6,54)	0,272
	D'AMICO	1	9/159	5/30	3,17	(0,90-11,10)	0,071
		2	9/159	4/68	1,46	(0,40-5,30)	0,568
		3	9/159	0/58	1,00	(1,00-1,00)	-
	GLEASON	≤ 6	9/159	6/46	2,36	(0,76-7,30)	0,135
		7	9/159	3/86	0,69	(0,17-2,77)	0,597
		>7	9/159	0/24	1,00	(1,00-1,00)	-
AF. Leucemia AF. primer grado	Todos		1/175	6/168	6,14	(0,71-53,09)	0,099
	Edad	<65	0/65	4/57	1,00	(1,00-1,00)	-
		≥65	1/110	2/111	2,02	(0,17-24,45)	0,580
	IMC	<25	1/47	2/41	1,47	(0,11-19,36)	0,770
		≥25	0/128	4/127	1,00	(1,00-1,00)	-
	D'AMICO	1	1/175	2/32	13,98	(0,93-211,15)	0,056
		2	1/175	3/73	5,79	(0,52-63,98)	0,152
		3	1/175	1/58	3,89	(0,22-70-40)	0,357
	GLEASON	≤ 6	1/175	4/48	13,38	(1,36-131,26)	0,026
		7	1/175	2/91	3,13	(0,24-40,25)	0,381
		>7	1/175	0/24	1,00	(1,00-1,00)	-

Tabla 22 (continuación).

Antecedentes familiares, (AF) primer grado - cáncer de próstata			Población controles	Cáncer de próstata casos			
				Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%
AF. Ca. Digestivo AF. primer grado	Todos		36/129	34/134	0,97	(0,56-1,67)	0,903
	Edad	<65	13/50	11/47	1,75	(0,61-5,01)	0,296
		≥65	23/79	23/87	0,93	(0,47-1,83)	0,830
	IMC	<25	11/36	9/34	0,85	(0,30-2,43)	0,763
		≥25	25/93	25/100	1,03	(0,53-2,00)	0,924
	D'AMICO	1	36/129	10/25	1,73	(0,73-4,10)	0,212
		2	36/129	15/57	0,97	(0,47-2,00)	0,939
		3	36/129	8/49	0,59	(0,24-1,41)	0,236
	GLEASON	≤ 6	36/129	16/36	1,86	(0,90-3,86)	0,942
		7	36/129	12/76	0,58	(0,27-1,23)	0,155
		>7	36/129	5/19	0,75	(0,24-2,39)	0,630

Tabla 23:
Relación entre SNPs y cáncer de próstata en toda la población de hombres.

Región Genómica	Alelo salvaje	Alelo de riesgo	Gen	SNP	CaP casos	Población controles	OR (IC 95%)	P
7q21	T	c	LMTK2	rs6465657	TT	57	*	-
					cT	68	1,88 (1,10-3,22)	0,020
					cc	33	1,07 (0,55-2,08)	0,850
17q12	G	a	HNF1B	rs4430796	GG	57	*	-
					aG	61	1,89 (1,10-3,25)	0,021
					aa	40	1,15 (0,61-2,17)	0,656
17q21.2	C	t	HNF1B	rs7501939	CC	50	*	-
					tC	74	0,79 (0,47-1,33)	0,375
					tt	34	0,44 (0,22-0,87)	0,017
5p15.33	C	t	CTD-2194D22.4	rs12653946	CC	54	*	-
					tC	77	1,44 (0,83-2,47)	0,192
					tt	27	2,16 (1,10-4,22)	0,024
22q13.1	T	c	TNRC6B	rs9623117	TT	103	*	-
					cT	52	0,68 (0,40-1,14)	0,143
					cc	3	4,30 (1,17-15,84)	0,028
22q13.2	G	a	BIK	rs742134	GG	100	*	-
					aG	54	0,57 (0,34-0,97)	0,037
					aa	4	1,17 (0,30-4,63)	0,920

*Categoría de referencia. | AA: Homocigoto dominante, Aa: Heterocigoto, aa: Homocigoto recesivo

Tabla 24:

Relación entre estatura al inicio del estudio y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.

Datos antropométricos - cáncer de próstata		Población Controles	Cáncer de próstata Casos			
ESTATURA AL INICIO DEL ESTUDIO		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
Toda la población	< 167,7 cm (Ref.)			1		
	167,7 a 172,5 cm	60/54	53/49	1,00	(0,57-1,75)	0,993
	172,6 a 177,5 cm	35/54	41/49	1,32	(0,70-2,50)	0,388
	≥ 177,6 cm	26/54	30/49	1,36	(0,68-2,73)	0,383
Edad < 65 años	< 167,7 cm (Ref.)			1		
	167,7 a 172,5 cm	22/19	13/22	0,36	(0,12-1,08)	0,067
	172,6 a 177,5 cm	11/19	13/22	0,72	(0,21-2,44)	0,599
	≥ 177,6 cm	12/19	12/22	0,67	(0,20-2,26)	0,513
Edad ≥ 65 años	< 167,7 cm (Ref.)			1		
	167,7 a 172,5 cm	38/35	40/27	1,51	(0,75-3,03)	0,246
	172,6 a 177,5 cm	24/35	28/27	1,81	(0,83-3,97)	0,137
	≥ 177,6 cm	14/35	18/27	1,94	(0,79-4,75)	0,147
IMC < 25	< 167,7 cm (Ref.)			1		
	167,7 a 172,5 cm	12/13	12/11	1,28	(0,35-4,60)	0,708
	172,6 a 177,5 cm	18/13	11/11	0,64	(0,20-2,07)	0,451
	≥ 177,6 cm	5/13	8/11	2,00	(0,47-8,53)	0,348
IMC ≥ 25	< 167,7 cm (Ref.)			1		
	167,7 a 172,5 cm	48/41	41/38	0,94	(0,49-1,80)	0,850
	172,6 a 177,5 cm	17/41	30/38	1,95	(0,88-4,32)	0,098
	≥ 177,6 cm	21/41	22/38	1,19	(0,53-2,67)	0,676
D'Amico 1	< 167,7 cm (Ref.)			1		
	167,7 a 172,5 cm	60/54	11/11	1,05	(0,40-2,73)	0,926
	172,6 a 177,5 cm	35/54	8/11	1,27	(0,43-3,78)	0,667
	≥ 177,6 cm	26/54	5/11	1,05	(0,31-3,57)	0,935
D'Amico 2	< 167,7 cm (Ref.)			1		
	167,7 a 172,5 cm	60/54	24/19	1,21	(0,56-2,59)	0,631
	172,6 a 177,5 cm	35/54	20/19	1,37	(0,60-3,12)	0,450
	≥ 177,6 cm	26/54	11/19	1,21	(0,46-3,18)	0,705
D'Amico 3	< 167,7 cm (Ref.)			1		
	167,7 a 172,5 cm	60/54	17/17	0,98	(0,43-2,22)	0,954
	172,6 a 177,5 cm	35/54	12/17	1,16	(0,46-2,93)	0,747
	≥ 177,6 cm	26/54	13/17	2,02	(0,80-5,05)	0,134

Tabla 24 (continuación).

Datos antropométricos - cáncer de próstata		Población Controles	Cáncer de próstata Casos			
ESTATURA AL INICIO DEL ESTUDIO			Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%
GLEASON ≤ 6	< 167,7 cm (Ref.)			1		
	167,7 a 172,6 cm	60/54	19/15	1,20	(0,53-2,72)	0,654
	172,6 a 177,6 cm	35/54	12/15	1,27	(0,51-3,20)	0,610
	≥ 177,6 cm	26/54	7/15	1,06	(0,37-3,03)	0,918
GLEASON = 7	< 167,7 cm (Ref.)			1		
	167,7 a 172,6 cm	60/54	26/28	0,87	(0,44-1,75)	0,702
	172,6 a 177,6 cm	35/54	20/28	1,03	(0,47-2,24)	0,945
	≥ 177,6 cm	26/54	17/28	1,39	(0,61-3,17)	0,438
GLEASON > 7	< 167,7 cm (Ref.)			1		
	167,7 a 172,6 cm	60/54	7/4	2,19	(0,55-8,78)	0,268
	172,6 a 177,6 cm	35/54	8/4	4,41	(1,06-18,40)	0,041
	≥ 177,6 cm	26/54	5/4	3,43	(0,71-16,64)	0,126

Tabla 25:

Relación entre peso al inicio del estudio y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.

Datos antropométricos - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
PESO AL INICIO DEL ESTUDIO		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
Toda la población	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	43/47	36/42	0,96	(0,51-1,82)	0,900
	80,0 a 87,6 Kg	47/47	52/42	1,14	(0,60-2,19)	0,684
	≥ 87,6 Kg	37/47	43/42	1,10	(0,47-2,56)	0,832
Edad < 65 años	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	13/16	9/17	0,84	(0,24-2,95)	0,785
	80,0 a 87,6 Kg	17/16	19/17	0,86	(0,28-2,69)	0,797
	≥ 87,6 Kg	17/16	17/17	0,77	(0,21-2,89)	0,699
Edad ≥ 65 años	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	30/31	27/25	1,24	(0,56-2,76)	0,593
	80,0 a 87,6 Kg	30/31	33/25	1,51	(0,64-3,52)	0,344
	≥ 87,6 Kg	20/31	26/25	1,91	(0,57-6,38)	0,295
IMC < 25	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	14/30	11/27	0,90	(0,31-2,61)	0,848
	80,0 a 87,6 Kg	4/30	2/27	0,49	(0,08-3,13)	0,448
	≥ 87,6 Kg	1/30	2/27	2,50	(0,18-34,64)	0,495
IMC ≥ 25	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	29/17	25/15	0,94	(0,38-2,36)	0,899
	80,0 a 87,6 Kg	43/17	50/15	1,24	(0,53-2,95)	0,618
	≥ 87,6 Kg	36/17	41/15	1,09	(0,40-2,99)	0,862
D'Amico 1	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	43/47	9/8	1,21	(0,41-3,62)	0,726
	80,0 a 87,6 Kg	47/47	7/8	0,68	(0,19-2,42)	0,549
	≥ 87,6 Kg	37/47	11/8	1,34	(0,28-6,47)	0,715
D'Amico 2	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	43/47	16/20	0,85	(0,36-1,99)	0,708
	80,0 a 87,6 Kg	47/47	25/20	1,21	(0,50-2,90)	0,671
	≥ 87,6 Kg	37/47	13/20	0,76	(0,22-2,59)	0,658
D'Amico 3	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	43/47	9/13	0,71	(0,26-1,91)	0,493
	80,0 a 87,6 Kg	47/47	18/13	1,26	(0,50-3,18)	0,627
	≥ 87,6 Kg	37/47	19/13	1,53	(0,46-5,08)	0,484

Tabla 25 (continuación).

Datos antropométricos - cáncer de próstata		Población Controles	Cáncer de próstata Casos			
PESO AL INICIO DEL ESTUDIO		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
GLEASON ≤ 6	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	43/47	15/14	1,17	(0,48-2,84)	0,724
	80,0 a 87,6 Kg	47/47	11/14	0,67	(0,24-1,90)	0,448
	≥ 87,6 Kg	37/47	12/14	0,75	(0,18-3,14)	0,689
GLEASON = 7	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	43/47	14/24	0,60	(0,26-1,39)	0,234
	80,0 a 87,6 Kg	47/47	32/24	1,27	(0,59-2,74)	0,539
	≥ 87,6 Kg	37/47	22/24	1,07	(0,39-2,90)	0,895
GLEASON > 7	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	43/47	5/3	1,53	(0,30-7,74)	0,609
	80,0 a 87,6 Kg	47/47	7/3	1,96	(0,39-9,91)	0,415
	≥ 87,6 Kg	37/47	9/3	2,76	(0,35-21,81)	0,335

Tabla 26:

Relación entre peso a los 20 años y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.

Datos antropométricos - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
PESOA LOS 20 AÑOS		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
Toda la población	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	22/130	28/116	1,32	(0,68-2,54)	0,409
	80,0 a 87,6 Kg	8/130	14/116	1,98	(0,74-5,30)	0,173
	≥ 87,6 Kg	8/130	10/116	1,53	(0,54-4,28)	0,421
Edad < 65 años	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	10/49	9/41	0,58	(0,17-1,95)	0,380
	80,0 a 87,6 Kg	4/49	6/41	1,53	(0,30-7,94)	0,611
	≥ 87,6 Kg	1/49	4/41	2,26	(0,15-33,85)	0,555
Edad ≥ 65 años	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	12/81	19/75	1,80	(0,77-4,22)	0,175
	80,0 a 87,6 Kg	4/81	8/75	2,24	(0,60-8,38)	0,232
	≥ 87,6 Kg	7/81	6/75	1,06	(0,32-3,50)	0,929
IMC < 25	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	5/36	5/36	0,93	(0,23-3,82)	0,925
	80,0 a 87,6 Kg	0/36	0/36	-	-	-
	≥ 87,6 Kg	4/36	1/36	0,17	(0,02-1,81)	0,141
IMC ≥ 25	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	17/94	23/80	1,51	(0,70-3,23)	0,291
	80,0 a 87,6 Kg	8/94	14/80	2,15	(0,79-5,85)	0,133
	≥ 87,6 Kg	4/94	9/80	3,56	(0,94-13,56)	0,062
D'Amico 1	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	22/130	6/24	1,69	(0,56-5,10)	0,351
	80,0 a 87,6 Kg	8/130	1/24	0,81	(0,09-7,42)	0,852
	≥ 87,6 Kg	8/130	1/24	0,88	(0,09-8,43)	0,908
D'Amico 2	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	22/130	16/52	1,57	(0,71-3,49)	0,268
	80,0 a 87,6 Kg	8/130	3/52	1,18	(0,28-5,03)	0,819
	≥ 87,6 Kg	8/130	5/52	1,65	(0,48-5,70)	0,430
D'Amico 3	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	22/130	5/37	0,81	(0,27-2,42)	0,707
	80,0 a 87,6 Kg	8/130	10/37	4,74	(1,55-14,50)	0,006
	≥ 87,6 Kg	8/130	4/37	1,96	(0,50-7,75)	0,337

Tabla 26 (continuación).

Datos antropométricos - cáncer de próstata		Población Controles	Cáncer de próstata Casos			
PESOA LOS 20 AÑOS		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
GLEASON ≤ 6	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	22/130	7/39	1,18	(0,44-3,15)	0,738
	80,0 a 87,6 Kg	8/130	1/39	0,52	(0,06-4,50)	0,554
	$\geq 87,6$ Kg	8/130	3/39	1,51	(0,35-6,48)	0,581
GLEASON = 7	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	22/130	18/58	1,70	(0,79-3,63)	0,172
	80,0 a 87,6 Kg	8/130	10/58	2,88	(0,97-8,56)	0,057
	$\geq 87,6$ Kg	8/130	6/58	1,06	(0,62-6,84)	0,236
GLEASON > 7	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	22/130	2/16	0,64	(0,12-3,31)	0,593
	80,0 a 87,6 Kg	8/130	3/16	3,23	(0,60-17,44)	0,172
	$\geq 87,6$ Kg	8/130	1/16	1,50	(0,15-15,11)	0,728

Tabla 27:

Relación entre peso a los 45 años y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.

Datos antropométricos - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
PESOA LOS 45 AÑOS		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
Toda la población	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	46/77	31/81	0,58	(0,32-1,06)	0,076
	80,0 a 87,6 Kg	32/77	38/81	1,16	(0,61-2,21)	0,656
	≥ 87,6 Kg	11/77	19/81	1,61	(0,62-4,21)	0,328
Edad < 65 años	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	16/24	11/30	0,42	(0,13-1,35)	0,145
	80,0 a 87,6 Kg	16/24	8/30	0,40	(0,12-1,27)	0,120
	≥ 87,6 Kg	7/24	12/30	0,78	(0,16-3,73)	0,755
Edad ≥ 65 años	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	30/53	20/51	0,66	(0,32-1,36)	0,255
	80,0 a 87,6 Kg	16/53	30/51	2,49	(1,06-5,85)	0,037
	≥ 87,6 Kg	4/53	7/51	2,09	(0,53-8,26)	0,295
IMC < 25	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	7/35	9/28	1,45	(0,44-4,81)	0,543
	80,0 a 87,6 Kg	3/35	4/28	1,28	(0,24-6,82)	0,768
	≥ 87,6 Kg	0/35	0/28	-	-	-
IMC ≥ 25	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	39/42	22/53	0,40	(0,20-0,82)	0,011
	80,0 a 87,6 Kg	29/42	34/53	1,04	(0,50-2,15)	0,911
	≥ 87,6 Kg	11/42	19/53	1,40	(0,52-3,80)	0,503
D'Amico 1	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	46/77	4/15	0,41	(0,12-1,39)	0,151
	80,0 a 87,6 Kg	32/77	8/15	1,42	(0,46-4,40)	0,546
	≥ 87,6 Kg	11/77	6/15	3,21	(0,71-14,63)	0,131
D'Amico 2	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	46/77	18/35	0,75	(0,35-1,59)	0,454
	80,0 a 87,6 Kg	32/77	18/35	1,29	(0,55-3,03)	0,563
	≥ 87,6 Kg	11/77	4/35	1,05	(0,25-4,36)	0,949
D'Amico 3	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	46/77	7/28	0,36	(0,13-0,97)	0,043
	80,0 a 87,6 Kg	32/77	12/28	1,15	(0,46-2,83)	0,766
	≥ 87,6 Kg	11/77	9/28	1,97	(0,56-6,89)	0,289

Tabla 27 (continuación).

Datos antropométricos - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
PESOA LOS 20 AÑOS		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
GLEASON $\leq$ 6	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	46/77	8/27	0,50	(0,20-1,25)	0,135
	80,0 a 87,6 Kg	32/77	8/27	0,81	(0,29-2,26)	0,694
	$\geq$ 87,6 Kg	11/77	7/27	1,56	(0,40-6,15)	0,522
GLEASON = 7	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	46/77	17/40	0,62	(0,29-1,31)	0,209
	80,0 a 87,6 Kg	32/77	24/40	1,56	(0,72-3,38)	0,257
	$\geq$ 87,6 Kg	11/77	10/40	2,43	(0,77-7,67)	0,129
GLEASON > 7	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	46/77	4/11	0,47	(0,13-1,77)	0,266
	80,0 a 87,6 Kg	32/77	6/11	1,03	(0,28-3,83)	0,968
	$\geq$ 87,6 Kg	11/77	2/11	0,72	(0,10-5,26)	0,749

Tabla 28:

Relación entre peso hace un año y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.

Datos antropométricos - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
PESOA HACE UN AÑO		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
Toda la población	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	42/53	35/46	0,97	(0,51-1,87)	0,937
	80,0 a 87,6 Kg	42/53	52/46	1,35	(0,69-2,65)	0,377
	≥ 87,6 Kg	38/53	42/46	1,16	(0,47-2,90)	0,744
Edad < 65 años	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	12/17	11/15	1,26	(0,36-4,40)	0,717
	80,0 a 87,6 Kg	16/17	21/15	1,18	(0,36-3,91)	0,785
	≥ 87,6 Kg	19/17	15/15	0,54	(0,12-2,40)	0,417
Edad ≥ 65 años	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	30/36	24/31	1,13	(0,51-2,53)	0,763
	80,0 a 87,6 Kg	26/36	31/31	1,81	(0,75-4,38)	0,189
	≥ 87,6 Kg	19/36	27/31	2,95	(0,79-11,02)	0,107
IMC < 25	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	12/36	8/32	0,68	(0,21-2,18)	0,519
	80,0 a 87,6 Kg	1/36	2/32	1,74	(0,14-22,16)	0,668
	≥ 87,6 Kg	0/36	1/32	1,00	(1,00-1,00)	-
IMC ≥ 25	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	30/17	27/14	1,16	(0,45-3,00)	0,753
	80,0 a 87,6 Kg	41/17	50/14	1,54	(0,63-3,77)	0,345
	≥ 87,6 Kg	38/17	41/14	1,22	(0,42-3,51)	0,710
D'Amico 1	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	42/53	8/9	1,07	(0,35-3,27)	0,906
	80,0 a 87,6 Kg	42/53	8/9	0,84	(0,24-2,97)	0,782
	≥ 87,6 Kg	38/53	10/9	1,07	(0,20-5,86)	0,937
D'Amico 2	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	42/53	17/23	0,94	(0,40-2,20)	0,891
	80,0 a 87,6 Kg	42/53	23/23	1,22	(0,49-3,04)	0,666
	≥ 87,6 Kg	38/53	13/23	0,80	(0,21-3,04)	0,742
D'Amico 3	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	42/53	8/13	0,72	(0,25-2,10)	0,553
	80,0 a 87,6 Kg	42/53	19/13	1,91	(0,73-4,99)	0,187
	≥ 87,6 Kg	38/53	19/13	2,17	(0,60-7,87)	0,236

Tabla 28 (continuación).

Datos antropométricos - cáncer de próstata		Población Controles	Cáncer de próstata Casos			
PESOA HACE UN AÑO		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
GLEASON $\leq$ 6	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	42/53	13/17	0,97	(0,39-2,37)	0,938
	80,0 a 87,6 Kg	42/53	12/17	0,75	(0,26-2,15)	0,587
	$\geq$ 87,6 Kg	38/53	11/17	0,65	(0,14-3,08)	0,591
GLEASON = 7	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	42/53	18/25	0,82	(0,36-1,85)	0,625
	80,0 a 87,6 Kg	42/53	29/25	1,44	(0,64-3,24)	0,382
	$\geq$ 87,6 Kg	38/53	21/25	1,10	(0,37-3,27)	0,868
GLEASON > 7	<73,0 Kg (Ref.)			1		
	73,0 a 79,9 Kg	42/53	2/3	1,02	(0,15-7,08)	0,982
	80,0 a 87,6 Kg	42/53	9/3	4,33	(0,85-21,97)	0,077
	$\geq$ 87,6 Kg	38/53	10/3	9,43	(1,07-83,54)	0,043

Tabla 29:

Relación entre IMC al inicio del estudio y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.

Datos antropométricos - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
IMC AL INICIO DEL ESTUDIO		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
Toda la población	< 23 kg/m ²	15/34	12/31	1,13	(0,42-3,01)	0,806
	23 a 24,9 kg/m ² (Ref.)			1		
	25 a 29,9 kg/m ²	90/34	98/31	0,80	(0,39-1,65)	0,542
	≥ 30 kg/m ²	38/34	34/31	0,27	(0,07-1,12)	0,070
Edad < 65 años	< 23 kg/m ²	5/8	4/8	1,19	(0,16-8,93)	0,862
	23 a 24,9 kg/m ² (Ref.)			1		
	25 a 30 kg/m ²	36/8	37/8	0,69	(0,16-2,98)	0,621
	≥ 30 kg/m ²	16/8	13/8	0,21	(0,02-2,33)	0,204
Edad ≥ 65 años	< 23 kg/m ²	10/26	8/23	1,10	(0,33-3,59)	0,880
	23 a 24,9 kg/m ² (Ref.)			1		
	25 a 29,9 kg/m ²	54/26	61/23	0,86	(0,35-2,10)	0,743
	≥ 30 kg/m ²	22/26	21/23	0,32	(0,05-2,05)	0,231
D'Amico 1	< 23 kg/m ²	15/34	0/8	1,00	(1,00-1,00)	-
	23 a 24,9 kg/m ² (Ref.)			1		
	25 a 29,9 kg/m ²	90/34	20/8	0,48	(0,14-1,61)	0,231
	≥ 30 kg/m ²	38/34	7/8	0,10	(0,01-1,35)	0,083
D'Amico 2	< 23 kg/m ²	15/34	8/12	1,49	(0,45-5,01)	0,515
	23 a 24,9 kg/m ² (Ref.)			1		
	25 a 29,9 kg/m ²	90/34	43/12	1,33	(0,49-3,63)	0,572
	≥ 30 kg/m ²	38/34	13/12	0,85	(0,12-6,18)	0,872
D'Amico 3	< 23 kg/m ²	15/34	4/11	1,71	(0,41-7,14)	0,463
	23 a 24,9 kg/m ² (Ref.)			1		
	25 a 29,9 kg/m ²	90/34	30/11	0,60	(0,22-1,66)	0,328
	≥ 30 kg/m ²	38/34	14/11	0,15	(0,02-1,10)	0,062
GLEASON ≤ 6	< 23 kg/m ²	15/34	1/15	0,17	(0,02-1,54)	0,116
	23 a 24,9 kg/m ² (Ref.)			1		
	25 a 29,9 kg/m ²	90/34	28/15	0,46	(0,17-1,27)	0,135
	≥ 30 kg/m ²	38/34	9/15	0,14	(0,01-1,32)	0,086
GLEASON = 7	< 23 kg/m ²	15/34	9/14	1,97	(0,63-6,15)	0,241
	23 a 24,9 kg/m ² (Ref.)			1		
	25 a 29,9 kg/m ²	90/34	53/14	1,01	(0,42-2,43)	0,983
	≥ 30 kg/m ²	38/34	17/14	0,35	(0,07-1,77)	0,204
GLEASON > 7	< 23 kg/m ²	15/34	2/2	6,99	(0,70-70,17)	0,098
	23 a 24,9 kg/m ² (Ref.)			1		
	25 a 29,9 kg/m ²	90/34	12/2	1,13	(0,18-7,04)	0,898
	≥ 30 kg/m ²	38/34	8/2	0,24	(0,01-6,04)	0,387

Tabla 30:

Relación entre cambio de peso (peso ganado) y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.

Datos antropométricos - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
CAMBIO DE PESO (PESO GANADO)		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
Toda la población	<0 kg (Ref.)			1		
	0 a 4,9 kg	17/17	15/18	0,71	(0,26-1,97)	0,516
	5 a 9,9 kg	31/17	31/18	0,97	(0,40-2,31)	0,936
	10 a 14,9 kg	36/17	40/18	0,95	(0,40-2,26)	0,914
	>15 kg	53/17	56/18	0,74	(0,30-1,84)	0,519
Edad < 65 años	<0 kg (Ref.)			1		
	0 a 4,9 kg	7/3	2/5	0,12	(0,01-2,26)	0,157
	5 a 9,9 kg	11/3	11/5	2,21	(0,28-17,50)	0,450
	10 a 14,9 kg	13/3	15/5	2,77	(0,33-23,09)	0,345
	>15 kg	25/3	23/5	1,42	(0,19-10,47)	0,733
Edad ≥ 65 años	<0 kg (Ref.)			1		
	0 a 4,9 kg	10/14	13/13	1,16	(0,36-3,71)	0,806
	5 a 9,9 kg	20/14	20/13	0,99	(0,35-2,77)	0,984
	10 a 14,9 kg	23/14	25/13	0,93	(0,34-2,57)	0,892
	>15 kg	28/14	33/13	0,85	(0,27-2,68)	0,779
IMC < 25	<0 kg (Ref.)			1		
	0 a 4,9 kg	11/11	8/8	1,06	(0,26-4,34)	0,930
	5 a 9,9 kg	10/11	13/8	2,05	(0,55-7,67)	0,288
	10 a 14,9 kg	6/11	8/8	1,70	(0,37-7,86)	0,495
	>15 kg	5/11	4/8	1,11	(0,17-7,28)	0,910
IMC ≥ 25	<0 kg (Ref.)			1		
	0 a 4,9 kg	6/6	7/10	0,45	(0,09-2,27)	0,331
	5 a 9,9 kg	21/6	18/10	0,44	(0,12-1,64)	0,223
	10 a 14,9 kg	30/6	32/10	0,52	(0,15-1,79)	0,298
	>15 kg	48/6	52/10	0,41	(0,12-1,41)	0,155
D'Amico 1	<0 kg (Ref.)			1		
	0 a 4,9 kg	17/17	2/2	0,80	(0,09-6,90)	0,837
	5 a 9,9 kg	31/17	9/2	2,12	(0,37-12,30)	0,400
	10 a 14,9 kg	36/17	5/2	0,68	(0,10-4,67)	0,694
	>15 kg	53/17	13/2	0,87	(0,13-6,08)	0,890

Tabla 30 (continuación).

Datos antropométricos - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
CAMBIO DE PESO (PESO GANADO)		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	IC 95%	P
D'Amico 2	<0 kg (Ref.)			1		
	0 a 4,9 kg	17/17	10/10	0,85	(0,26-2,76)	0,787
	5 a 9,9 kg	31/17	10/10	0,50	(0,16-1,56)	0,233
	10 a 14,9 kg	36/17	19/10	0,81	(0,28-2,33)	0,694
	>15 kg	53/17	22/10	0,59	(0,19-1,82)	0,355
D'Amico 3	<0 kg (Ref.)			1		
	0 a 4,9 kg	17/17	2/6	0,14	(0,01-1,36)	0,089
	5 a 9,9 kg	31/17	12/6	1,31	(0,38-4,51)	0,673
	10 a 14,9 kg	36/17	14/6	1,03	(0,30-3,57)	0,963
	>15 kg	53/17	20/6	0,74	(0,19-2,93)	0,665
GLEASON ≤ 6	<0 kg (Ref.)			1		
	0 a 4,9 kg	17/17	2/7	0,23	(0,04-1,33)	0,099
	5 a 9,9 kg	31/17	11/7	1,77	(0,23-2,54)	0,668
	10 a 14,9 kg	36/17	12/7	0,61	(0,18-2,05)	0,421
	>15 kg	53/17	16/7	0,42	(0,11-1,68)	0,219
GLEASON = 7	<0 kg (Ref.)			1		
	0 a 4,9 kg	17/17	12/9	0,98	(0,30-3,18)	0,969
	5 a 9,9 kg	31/17	17/9	0,97	(0,34-2,80)	0,956
	10 a 14,9 kg	36/17	21/9	0,87	(0,31-2,50)	0,801
	>15 kg	53/17	27/9	0,62	(0,21-1,87)	0,395
GLEASON > 7	<0 kg (Ref.)			1		
	0 a 4,9 kg	17/17	0/2	1,00	(1,00-1,00)	-
	5 a 9,9 kg	31/17	3/2	0,95	(0,12-7,48)	0,958
	10 a 14,9 kg	36/17	5/2	1,11	(0,14-8,56)	0,919
	>15 kg	53/17	12/2	1,26	(0,15-10,93)	0,832

Tabla 31:

Relación entre el consumo de fármacos antihipertensivos y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y agresividad tumoral.

Antihipertensivos- cáncer de próstata			Población controles	Cáncer de próstata casos			
			Exp / No exp	Exp/ No Exp	OR	IC 95%	P
Algún antihiper- tensivo	Todos		65/106	74/94	1,14	(0,72-1,81)	0,567
	Edad	<65	18/45	25/35	1,57	(0,65-3,78)	0,311
		≥65	47/61	49/59	1,02	(0,58-1,78)	0,955
	IMC	<25	15/33	16/27	1,34	(0,52-3,44)	0,543
		≥25	50/73	58/67	1,10	(0,64-1,88)	0,740
	D'AMICO	1	65/106	18/15	1,80	(0,80-4,01)	0,153
		2	65/106	31/42	1,11	(0,60-2,02)	0,744
		3	65/106	22/35	0,81	(0,41-1,58)	0,528
	GLEASON	≤6	65/106	27/24	1,74	(0,89-3,39)	0,105
		7	65/106	36/52	1,03	(0,58-1,81)	0,932
		>7	65/106	8/16	0,55	(0,20-1,50)	0,245
Diuréticos	Todos		10/167	9/165	1,00	(0,38-2,63)	0,996
	Edad	<65	3/62	2/60	0,15	(0,01-3,94)	0,253
		≥65	7/105	7/105	1,09	(0,36-3,32)	0,874
	IMC	<25	3/46	2/41	0,76	(0,10-5,73)	0,791
		≥25	7/121	7/124	1,19	(0,37-3,78)	0,774
	D'AMICO	1	10/167	1/34	0,66	(0,08-5,63)	0,703
		2	10/167	6/70	2,01	(0,65-6,24)	0,224
		3	10/167	1/57	0,30	(0,04-2,54)	0,269
	GLEASON	≤6	10/167	1/52	0,43	(0,05-3,50)	0,428
		7	10/167	6/86	1,50	(0,50-4,51)	0,475
		>7	10/167	1/23	0,80	(0,08-7,51)	0,842
Antagonistas del calcio	Todos		8/167	7/166	0,66	(0,21-2,03)	0,469
	Edad	<65	1/63	4/58	2,37	(0,19-29,56)	0,504
		≥65	7/104	3/108	0,41	(0,10-1,70)	0,220
	IMC	<25	2/47	2/41	0,70	(0,07-7,13)	0,760
		≥25	6/120	5/125	0,61	(0,16-2,36)	0,475
	D'AMICO	1	8/167	2/32	1,79	(0,33-9,71)	0,497
		2	8/167	4/72	0,81	(0,21-3,10)	0,759
		3	8/167	1/57	1,00	(1,00-1,00)	-
	GLEASON	≤6	8/167	4/48	1,45	(0,35-6,07)	0,607
		7	8/167	3/89	0,56	(0,14-2,32)	0,424
		>7	8/167	0/24	1,00	(1,00-1,00)	-

Tabla 31 (continuación).

Antihipertensivos- cáncer de próstata			Población controles	Cáncer de próstata casos			
			Exp / No exp	Exp/ No Exp	OR	IC 95%	P
Beta-bloqueantes	Todos		9/166	14/160	1,48	(0,59-3,69)	0,405
	Edad	<65	0/64	3/58	1,00	(1,00-1,00)	-
		≥65	9/102	11/102	1,05	(0,40-2,78)	0,920
	IMC	<25	1/47	2/41	2,68	(0,18-39,20)	0,470
		≥25	8/119	12/119	1,37	(0,51-3,68)	0,537
	D'AMICO	1	9/166	2/33	1,07	(0,21-5,51)	0,937
		2	9/166	7/69	1,63	(0,55-4,85)	0,379
		3	9/166	4/54	0,76	(0,18-3,16)	0,708
	GLEASON	≤6	9/166	3/50	1,14	(0,28-4,60)	0,849
		7	9/166	10/82	1,97	(0,71-5,48)	0,193
		>7	9/166	0/24	1,00	(1,00-1,00)	-
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)	Todos		34/141	41/131	1,13	(0,66-1,94)	0,662
	Edad	<65	12/53	11/51	1,10	(0,37-3,22)	0,865
		≥65	22/88	30/80	1,38	(0,72-2,64)	0,336
	IMC	<25	9/40	9/34	1,13	(0,38-3,40)	0,828
		≥25	25/101	32/97	1,14	(0,61-2,16)	0,676
	D'AMICO	1	34/141	11/24	1,76	(0,73-4,23)	0,205
		2	34/141	18/55	1,15	(0,57-2,33)	0,691
		3	34/141	12/47	1,02	(0,46-2,28)	0,959
	GLEASON	≤6	34/141	16/37	1,74	(0,84-3,63)	0,138
		7	34/141	20/70	0,97	(0,50-1,91)	0,936
		>7	34/141	5/19	0,83	(0,25-2,74)	0,760
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II, (ARA-II)	Todos		19/156	20/153	1,18	(0,59-2,37)	0,633
	Edad	<65	6/58	10/51	1,49	(0,44-5,05)	0,518
		≥65	13/98	10/102	0,87	(0,35-2,15)	0,762
	IMC	<25	3/40	7/85	0,86	(0,17-4,34)	0,857
		≥25	15/111	17/113	1,28	(0,59-2,80)	0,531
	D'AMICO	1	19/156	5/29	1,35	(0,44-4,15)	0,595
		2	19/156	7/69	0,93	(0,36-2,41)	0,875
		3	19/156	7/51	1,30	(0,49-3,45)	0,598
	GLEASON	≤6	19/156	7/45	1,35	(0,52-3,55)	0,538
		7	19/156	10/82	1,25	(0,54-2,93)	0,603
		>7	19/156	2/22	0,82	(0,16-4,15)	0,814

Tabla 32. Relación entre la duración del fármaco antihipertensivo y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y agresividad tumoral.

Duración del Antihipertensivo consumido- cáncer de próstata		Población controles		Cáncer de próstata casos terapia antihipertensiva < 5 años		Población controles		Cáncer de próstata casos terapia antihipertensiva ≥ 5 años	
		Exp/ No exp	Exp/ No exp	OR	IC 95%	Exp/ No exp	Exp/ No exp	OR	IC 95%
Todos		27/106	30/94	1,15	(0,62-2,13)	0,659	38/106	44/94	1,14
Edad									
<65		8/45	13/35	1,89	(0,60-6,02)	0,279	10/45	12/35	1,32
≥65		19/61	17/59	0,90	(0,42-1,94)	0,790	28/61	32/59	1,10
IMC									
<25		9/33	8/27	1,04	(0,31-3,42)	0,954	6/33	8/27	1,80
≥25		18/73	22/67	1,25	(0,59-2,65)	0,556	32/73	36/67	1,01
Algún antihipertensivo	1	27/106	8/15	2,04	(0,74-5,62)	0,166	38/106	10/15	1,62
	2	27/106	10/42	0,76	(0,32-1,81)	0,534	38/106	21/42	1,40
	3	27/106	11/35	1,07	(0,45-2,54)	0,883	38/106	11/35	0,64
GLEASON	≤6	27/106	13/24	1,94	(0,84-4,51)	0,122	38/106	14/24	1,58
	7	27/106	14/52	0,92	(0,43-1,98)	0,829	38/106	22/52	1,11
	>7	27/106	2/16	0,40	(0,08-2,05)	0,274	38/106	6/16	0,64
Todos		5/167	2/165	0,43	(0,08-2,40)	0,338	5/167	7/165	1,61
Edad									
<65		0/62	1/60	1,00	(1,00-1,00)	-	3/62	1/60	0,09
≥65		5/105	1/105	0,23	(0,03-2,07)	0,190	2/105	6/105	3,22
IMC									
<25		2/46	2/41	1,11	(0,12-10,05)	0,926	1/46	0/41	1,00
≥25		3/121	0/124	1,00	(1,00-1,00)	-	4/121	7/124	1,99
Diuréticos	1	5/167	0/34	1,00	(1,00-1,00)	-	5/167	1/34	1,17
	2	5/167	2/70	0,89	(0,14-5,55)	0,901	5/167	4/70	3,61
	3	5/167	0/57	1,00	(1,00-1,00)	-	5/167	1/57	0,62
GLEASON	≤6	5/167	0/52	1,00	(1,00-1,00)	-	5/167	1/52	0,90
	7	5/167	2/86	0,83	(0,14-4,86)	0,839	5/167	4/86	2,31
	>7	5/167	0/23	1,00	(1,00-1,00)	-	5/167	1/23	1,76

Tabla 32 (continuación).

Duración del Antihipertensivo consumido- cáncer de próstata		Población controles		Cáncer de próstata casos terapia antihipertensiva < 5 años			Población controles		Cáncer de próstata casos terapia antihipertensiva ≥ 5 años			
		Exp/ No exp	Exp/ No exp	OR	IC 95%	p	Exp/ No exp	Exp/ No exp	OR	IC 95%	p	
Todos		4/167	6/166	1,12	(0,28-4,50)	0,873	4/167	1/166	0,22	(0,02-2,08)	0,186	
Antagonistas del calcio	Edad	<65	1/63	3/58	0,91	(0,06-14,77)	0,948	0/63	1/58	1,00	(1,00-1,00)	-
		≥65	3/104	3/108	1,10	(0,20-5,92)	0,914	4/104	0/108	1,00	(1,00-1,00)	-
	IMC	<25	1/47	2/41	1,41	(0,08-24,62)	0,812	1/47	0/41	1,00	(1,00-1,00)	-
		≥25	3/120	4/125	1,03	(0,19-5,67)	0,971	3/120	1/125	0,26	(0,03-2,72)	0,261
	D'AMICO	1	4/167	1/32	1,87	(0,18-19,76)	0,601	4/167	1/32	1,72	(0,17-17,48)	0,646
		2	4/167	4/72	1,89	(0,40-9,05)	0,423	4/167	0/72	1,00	(1,00-1,00)	-
		3	4/167	1/57	1,00	(1,00-1,00)	-	4/167	0/57	1,00	(1,00-1,00)	-
	GLEASON	≤6	4/167	3/48	2,06	(0,33-12,75)	0,438	4/167	1/48	0,92	(0,10-8,84)	0,943
		7	4/167	3/89	1,21	(0,24-6,06)	0,812	4/167	0/89	1,00	(1,00-1,00)	-
		>7	4/167	0/24	1,00	(1,00-1,00)	-	4/167	0/24	1,00	(1,00-1,00)	-
Todos		2/166	5/160	2,44	(0,44-13,62)	0,310	7/166	9/160	1,20	(0,41-3,53)	0,741	
Beta-bloqueantes	Edad	<65	0/64	3/58	1,00	(1,00-1,00)	-	-	-	-	-	-
		≥65	2/102	2/102	0,84	(0,11-6,32)	0,868	7/102	9/102	1,12	(0,38-3,31)	0,844
	IMC	<25	1/47	1/41	0,96	(0,04-22,68)	0,978	0/47	1/41	1,00	(1,00-1,00)	-
		≥25	1/119	4/119	4,72	(0,47-47,42)	0,187	7/119	8/119	0,95	(0,31-2,93)	0,927
	D'AMICO	1	2/166	1/33	2,09	(0,17-25,76)	0,565	7/166	1/33	0,72	(0,08-6,46)	0,769
		2	2/166	2/69	1,68	(0,21-13,63)	0,629	7/166	5/69	1,61	(0,46-5,61)	0,450
		3	2/166	1/54	1,16	(0,08-16,25)	0,913	7/166	3/54	0,66	(0,13-3,48)	0,624
	GLEASON	≤6	2/166	1/50	1,55	(0,13-18,09)	0,727	7/166	2/50	1,01	(0,19-5,30)	0,987
		7	2/166	3/82	2,51	(0,37-16,92)	0,344	7/166	7/82	1,80	(0,55-5,88)	0,328
		>7	2/166	0/24	1,00	(1,00-1,00)	-	7/166	0/24	1,00	(1,00-1,00)	-

Tabla 32 (continuación).

Duración del Antihipertensivo consumido- cáncer de próstata		Población controles		Cáncer de próstata casos terapia antihipertensiva < 5 años			Población controles		Cáncer de próstata casos terapia antihipertensiva ≥ 5 años		
		Exp/ No exp	Exp/ No exp	OR	IC 95%	p	Exp/ No exp	Exp/ No exp	OR	IC 95%	p
Todos		17/141	20/131	1,12	(0,54-2,31)	0,764	17/141	21/131	1,14	(0,55-2,34)	0,772
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, (ECA)	Edad										
	<65	5/53	6/51	1,35	(0,31-5,81)	0,687	7/53	5/51	0,90	(0,21-3,81)	0,887
	≥65	12/88	14/80	1,22	(0,52-2,87)	0,651	10/88	16/80	1,56	(0,65-3,75)	0,318
	IMC										
	<25	7/40	4/34	0,52	(0,12-2,24)	0,380	2/40	5/34	3,50	(0,59-20,85)	0,168
	≥25	10/101	16/97	1,59	(0,65-3,86)	0,309	15/101	16/97	0,87	(0,38-1,97)	0,736
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II, (ARA-II)	D'AMICO										
	1	17/141	4/24	1,49	(0,43-5,11)	0,526	17/141	7/24	2,01	(0,68-5,92)	0,206
	2	17/141	7/55	0,73	(0,26-2,02)	0,539	17/141	11/55	1,66	(0,69-3,99)	0,257
	3	17/141	9/47	1,83	(0,69-4,80)	0,222	17/141	3/47	0,42	(0,11-1,62)	0,209
GLEASON	≤6	17/141	6/37	1,35	(0,48-3,77)	0,570	17/141	10/37	2,16	(0,86-5,41)	0,101
	7	17/141	12/70	1,10	(0,46-2,59)	0,835	17/141	8/70	0,84	(0,33-2,17)	0,725
	>7	17/141	2/19	0,93	(0,17-5,22)	0,937	17/141	3/19	0,77	(0,18-3,34)	0,726
Todos		11/156	10/153	1,09	(0,44-2,72)	0,851	8/156	10/153	1,31	(0,48-3,58)	0,600
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II, (ARA-II)	Edad										
	<65	3/58	5/51	1,56	(0,31-7,96)	0,593	3/58	5/51	1,42	(0,25-8,01)	0,689
	≥65	8/98	5/102	0,73	(0,22-2,38)	0,599	5/98	5/102	1,09	(0,29-4,10)	0,894
	IMC										
	<25	3/45	3/40	1,26	(0,23-7,02)	0,791	1/45	0/40	1,00	(1,00-1,00)	-
	≥25	8/111	7/113	1,04	(0,35-3,06)	0,945	7/111	10/113	1,57	(0,54-4,57)	0,406
GLEASON	D'AMICO										
	1	11/156	3/29	1,40	(0,34-5,77)	0,641	8/156	2/29	1,29	(0,25-6,82)	0,762
	2	11/156	5/69	1,15	(0,36-3,66)	0,810	8/156	2/69	0,62	(0,12-3,21)	0,569
	3	11/156	2/51	0,72	(0,15-3,50)	0,682	8/156	5/51	2,03	(0,58-7,08)	0,264
GLEASON	≤6	11/156	4/45	1,33	(0,39-4,57)	0,650	8/156	3/45	1,38	(0,34-5,67)	0,651
	7	11/156	6/82	1,25	(0,43-3,67)	0,681	8/156	4/82	1,25	(0,34-4,62)	0,733
	>7	11/156	0/22	1,00	(1,00-1,00)	-	8/156	2/22	1,75	(0,30-10,20)	0,536

Tabla 33:

Relación entre consumo de fármacos antiinflamatorios y cáncer de próstata en función de la de la edad, IMC y la agresividad tumoral.

Antiinflamatorios- cáncer de próstata			Población controles	Cáncer de próstata casos			
			Exp/ No exp	Exp/ No exp	OR	IC 95%	p
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	Todos		32/145	30/145	0,95	(0,53-1,72)	0,868
	Edad	<65	17/48	13/49	0,72	(0,27-1,89)	0,501
		≥65	15/97	17/96	1,13	(0,51-2,50)	0,754
	IMC	<25	4/45	2/41	0,56	(0,09-3,43)	0,528
		≥25	28/100	28/104	1,01	(0,53-1,93)	0,966
	D'AMICO	1	32/145	9/26	1,46	(0,58-3,72)	0,422
		2	32/145	8/68	0,57	(0,23-1,40)	0,219
		3	32/145	13/46	1,24	(0,56-2,76)	0,592
	GLEASON	≤6	32/145	12/41	1,18	(0,52-2,70)	0,695
		7	32/145	14/79	0,88	(0,42-1,84)	0,727
		>7	32/145	4/20	0,73	(0,21-2,56)	0,619
Ácido acetilsalicílico	Todos		17 /160	30 /145	1,71	(0,87-3,38)	0,122
	Edad	<65	2/63	6/56	5,19	(0,78-34,73)	0,089
		≥65	15/97	24/89	1,54	(0,74-3,21)	0,248
	IMC	<25	3/46	5/38	1,69	(0,33-8,64)	0,529
		≥25	14/114	25/107	1,72	(0,80-3,70)	0,163
	D'AMICO	1	17/160	8/27	3,64	(1,25-10,61)	0,017
		2	17/160	11/65	1,31	(0,54-3,21)	0,551
		3	17/160	9/50	1,20	(0,46-3,08)	0,710
	GLEASON	≤6	17/160	11/42	2,99	(1,21-7,41)	0,017
		7	17/160	14/79	1,29	(0,56-2,99)	0,552
		>7	17/160	3/21	0,93	(0,23-3,73)	0,913
Derivados del ácido acético	Todos		5/172	9/166	1,51	(0,46-4,94)	0,496
	Edad	<65	4/61	5/57	0,99	(0,21-4,72)	0,992
		≥65	1/111	4/109	3,02	(0,32-28,29)	0,333
	IMC	<25	1/48	0/43	1,00	(1,00-1,00)	-
		≥25	4/124	9/123	1,83	(0,51-6,59)	0,353
	D'AMICO	1	5/172	4/31	3,42	(0,77-15,13)	0,105
		2	5/172	2/74	0,86	(0,15-4,91)	0,868
		3	5/172	3/56	0,82	(0,14-4,88)	0,823
	GLEASON	≤6	5/172	6/47	3,26	(0,84-12,68)	0,088
		7	5/172	1/92	0,32	(0,04-2,97)	0,318
		>7	5/172	2/22	1,34	(0,19-9,72)	0,769

Tabla 33 (continuación).

			Población controles Exp/ No exp	Cáncer de próstata casos			
Antiinflamatorios- cáncer de próstata				Exp/ No exp	Exp/ No exp	Exp/ No exp	Exp/ No exp
Oxicam	Todos		1/176	1/174	0,98	(0,06-16,29)	0,987
	Edad	<65	0/65	1/61	1,00	(1,00-1,00)	-
		≥65	1/111	0/113	1,00	(1,00-1,00)	-
	IMC	<25	0/49	0/43	-	-	-
		≥25	1/127	1/131	0,94	(0,06-15,86)	0,967
	D'AMICO	1	1/176	1/34	3,40	(0,19-61,77)	0,408
		2	1/176	0/76	1,00	(1,00-1,00)	-
		3	1/176	0/59	1,00	(1,00-1,00)	-
	GLEASON	≤ 6	1/176	1/52	2,50	(0,14-44,6)	0,533
		7	1/176	0/93	1,00	(1,00-1,00)	-
		>7	1/176	0/24	1,00	(1,00-1,00)	-
Derivados del ácido propiónico	Todos		16/161	20/155	1,36	(0,65-2,86)	0,409
	Edad	<65	8/57	9/53	1,10	(0,32-3,80)	0,879
		≥65	8/104	11/102	1,59	(0,59-4,30)	0,358
	IMC	<25	2/47	2/41	1,17	(0,14-9,53)	0,884
		≥25	14/114	18/114	1,41	(0,62-3,16)	0,411
	D'AMICO	1	16/161	5/30	1,62	(0,52-5,06)	0,408
		2	16/161	5/71	0,82	(0,27-2,48)	0,720
		3	16/161	10/49	2,14	(0,83-5,50)	0,113
	GLEASON	≤ 6	16/161	7/46	1,26	(0,45-3,58)	0,661
		7	16/161	12/81	1,72	(0,73-4,03)	0,211
		>7	16/161	1/23	0,42	(0,05-3,77)	0,438
Coxibs o inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)	Todos		4/173	1/174	0,26	(0,03-2,45)	0,241
	Edad	<65	2/63	0/62	1,00	(1,00-1,00)	-
		≥65	2/110	1/112	0,52	(0,04-6,06)	0,602
	IMC	<25	1/48	0/43	1,00	(1,00-1,00)	-
		≥25	3/125	1/131	0,36	(0,04-3,65)	0,389
	D'AMICO	1	4/173	0/35	1,00	(1,00-1,00)	-
		2	4/173	0/76	1,00	(1,00-1,00)	-
		3	4/173	1/58	0,90	(0,09-8,51)	0,925
	GLEASON	≤ 6	4/173	0/53	1,00	(1,00-1,00)	-
		7	4/173	0/93	1,00	(1,00-1,00)	-
		>7	4/173	1/23	1,93	(0,18-20,51)	0,586

Tabla 33 (continuación).

Antiinflamatorios- cáncer de próstata			Población controles Exp/ No exp	Cáncer de próstata casos			
				Exp/ No exp	Exp/ No exp	Exp/ No exp	Exp/ No exp
Otros AINE	Todos		4/173	1/174	0,26	(0,03-2,42)	0,234
	Edad	<65	1/64	1/61	2,12	(0,08-54,72)	0,649
		≥65	3/109	0/113	1,00	(1,00-1,00)	-
	IMC	<25	0/49	0/43	-	-	-
		≥25	4/124	1/131	0,26	(0,03-2,50)	0,245
	D'AMICO	1	4/173	0/35	1,00	(1,00-1,00)	-
		2	4/173	1/75	0,75	(0,08-7,26)	0,805
		3	4/173	0/59	1,00	(1,00-1,00)	-
	GLEASON	≤6	4/173	0/53	1,00	(1,00-1,00)	-
		7	4/173	1/92	0,54	(0,06-5,18)	0,595
		>7	4/173	0/24	1,00	(1,00-1,00)	-

Tabla 34:
Relación entre la duración del fármaco antiinflamatorio y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y la agresividad tumoral.

Duración del Antiinflamatorio consumido- cáncer de próstata		Población controles		Cáncer de próstata casos terapia antiinflamatoria < 5 años			Población controles		Cáncer de próstata casos terapia antiinflamatoria ≥ 5 años				
		Exp/ No exp		Exp/ No exp	OR	IC 95%	p	Exp/ No exp		Exp/ No exp	OR	IC 95%	p
Todos		15/145		9/145	0,54	(0,21-1,34)	0,181	11/145		10/145	0,90	(0,34-2,38)	0,824
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	Edad												
	<65	6/48		2/49	0,20	(0,02-1,84)	0,154	8/48		6/49	0,63	(0,16-2,47)	0,511
	≥65	9/97		7/96	0,69	(0,23-2,05)	0,504	3/97		4/96	1,41	(0,29-6,83)	0,668
	IMC												
	<25	2/45		1/41	0,59	(0,05-7,31)	0,683	1/45		0/41	1,00	(1,00-1,00)	-
	≥25	13/100		8/104	0,51	(0,18-1,40)	0,190	10/100		10/104	1,02	(0,37-2,83)	0,975
	1	15/145		2/26	0,78	(0,16-3,78)	0,757	11/145		4/26	1,70	(0,44-6,63)	0,442
	2	15/145		3/68	0,38	(0,10-1,44)	0,154	11/145		3/68	0,74	(0,18-3,04)	0,674
	3	15/145		4/46	0,69	(0,20-2,40)	0,560	11/145		3/46	0,71	(0,14-3,55)	0,681
	≤6	15/145		3/41	0,69	(0,18-2,59)	0,581	11/145		5/41	1,30	(0,35-4,79)	0,696
GLEASON	7	15/145		5/79	0,54	(0,18-1,68)	0,289	11/145		3/79	0,58	(0,14-2,31)	0,436
	>7	15/145		1/20	0,25	(0,02-2,56)	0,243	11/145		2/20	1,76	(0,31-9,96)	0,522
	Todos	5/160		13/145	2,36	(0,79-7,06)	0,125	9/160		14/145	1,49	(0,59-3,74)	0,396
Ácido acetilsalicílico	Edad												
	<65	1/63		3/56	5,09	(0,40-65,52)	0,211	0/63		3/56	1,00	(1,00-1,00)	-
	≥65	4/97		10/89	2,42	(0,71-8,23)	0,158	9/97		11/89	1,12	(0,42-2,96)	0,823
	IMC												
	<25	2/46		3/38	1,41	(0,20-9,97)	0,732	0/46		2/38	1,00	(1,00-1,00)	-
	≥25	3/114		10/107	3,13	(0,79-12,34)	0,102	9/114		12/107	1,18	(0,44-3,13)	0,744
	1	5/160		4/27	6,22	(1,19-32,40)	0,030	9/160		3/27	2,82	(0,66-12,06)	0,163
	2	5/160		4/65	1,16	(0,26-5,10)	0,844	9/160		6/65	1,46	(0,46-4,65)	0,525
	3	5/160		4/50	2,03	(0,50-8,27)	0,322	9/160		4/50	0,76	(0,18-3,20)	0,709
	≤6	5/160		5/42	4,24	(1,02-17,67)	0,047	9/160		5/42	2,54	(0,77-8,41)	0,127
GLEASON	7	5/160		5/79	1,18	(0,31-4,49)	0,810	9/160		7/79	1,27	(0,40-4,07)	0,684
	>7	5/160		2/21	3,21	(0,48-21,48)	0,228	9/160		1/21	0,46	(0,05-4,27)	0,490

Tabla 34 (continuación).

Duración del Antiinflamatorio consumido- cáncer de próstata	Población controles		Cáncer de próstata casos terapia antiinflamatoria < 5 años			Población controles			Cáncer de próstata casos terapia antiinflamatoria ≥ 5 años		
	Exp/No exp	Exp/No exp	Exp/No exp	OR	IC 95%	Exp/No exp	Exp/No exp	Exp/No exp	OR	IC 95%	p
Todos	1/172	4/166	4/166	4,31	(0,44-42,60)	3/172	4/166	4/166	0,98	(0,19-5,12)	0,983
Edad	<65	1/61	2/57	3,46	(0,26-46,99)	2/61	3/57	3/57	0,94	(0,12-7,56)	0,950
	≥65	0/111	2/109	1,00	(1,00-1,00)	1/111	1/109	1/109	0,83	(0,05-13,84)	0,896
IMC	<25	1/48	0/43	1,00	(1,00-1,00)	-	-	-	-	-	-
	≥25	0/124	4/123	1,00	(1,00-1,00)	3/124	4/123	4/123	0,97	(0,19-5,07)	0,972
Derivados del ácido acético	1	1/172	2/31	13,82	(1,01-188,15)	3/172	1/31	1/31	1,15	(0,11-12,47)	0,906
	2	1/172	1/74	1,93	(0,11-33,04)	3/172	1/74	1/74	0,85	(0,08-9,29)	0,897
	3	1/172	1/56	1,97	(0,08-48,69)	3/172	2/56	2/56	0,88	(0,09-9,02)	0,913
	≤6	1/172	3/47	10,07	(0,96-105,58)	3/172	2/47	2/47	1,05	(0,10-11,13)	0,969
GLEASON	7	1/172	0/92	1,00	(1,00-1,00)	3/172	1/92	1/92	0,58	(0,06-6,02)	0,649
	>7	1/172	1/22	4,68	(0,06-371,52)	3/172	1/22	1/22	1,64	(0,15-18,52)	0,687
Todos	6/161	7/155	7/155	0,84	(0,25-2,83)	6/161	3/155	3/155	0,62	(0,14-2,70)	0,521
Edad	<65	1/57	2/53	0,09	(0,00-11,16)	4/57	2/53	2/53	0,71	(0,09-5,38)	0,741
	≥65	5/104	5/102	0,99	(0,27-3,72)	2/104	1/102	1/102	0,58	(0,05-6,86)	0,666
IMC	<25	1/47	1/41	1,15	(0,06-20,23)	-	-	-	-	-	-
	≥25	5/114	6/114	0,74	(0,19-2,92)	6/114	3/114	3/114	0,62	(0,14-2,79)	0,534
Derivados del ácido propiónico	1	6/161	1/30	0,92	(0,10-8,25)	6/161	2/30	2/30	1,59	(0,27-9,40)	0,607
	2	6/161	2/71	0,54	(0,10-3,01)	6/161	1/71	1/71	0,56	(0,06-5,12)	0,605
	3	6/161	4/49	1,42	(0,31-6,50)	6/161	0/49	0/49	1,00	(1,00-1,00)	-
	≤6	6/161	2/46	0,52	(0,06-4,58)	6/161	2/46	2/46	1,19	(0,21-6,70)	0,846
GLEASON	7	6/161	5/81	1,32	(0,36-4,86)	6/161	1/81	1/81	0,46	(0,05-4,14)	0,487
	>7	6/161	0/23	1,00	(1,00-1,00)	6/161	0/23	0/23	1,00	(1,00-1,00)	-

Tabla 34 (continuación).

Duración del Antiinflamatorio consumido- cáncer de próstata	Población controles Exp/ No exp	Cáncer de próstata casos terapia antiinflamatoria < 5 años				Cáncer de próstata casos terapia antiinflamatoria ≥ 5 años			
		Exp/ No exp	OR	IC 95%	p	Exp/ No exp	OR	IC 95%	p
Todos	3/173	1/174	0,35	(0,04-3,48)	0,369	0/174	1,00	(1,00-1,00)	-
Edad	<65	1/63	1,00	(1,00-1,00)	-	0/62	1,00	(1,00-1,00)	-
	≥65	2/110	0,52	(0,04-6,06)	0,602	-	-	-	-
IMC	<25	-	-	-	-	0/43	1,00	(1,00-1,00)	-
	≥25	3/125	0,36	(0,04-3,65)	0,389	-	-	-	-
Coxibs o inhibidores de la ciclooxigenasa 2, (COX-2)	1	3/173	1,00	(1,00-1,00)	-	0/35	1,00	(1,00-1,00)	-
	2	3/173	1,00	(1,00-1,00)	-	0/76	1,00	(1,00-1,00)	-
	3	3/173	1,06	(0,11-10,66)	0,959	1/58	1,00	(1,00-1,00)	-
GLEASON	≤6	3/173	1,00	(1,00-1,00)	-	0/53	1,00	(1,00-1,00)	-
	7	3/173	1,00	(1,00-1,00)	-	0/93	1,00	(1,00-1,00)	-
	>7	3/173	2,43	(0,21-28,08)	0,475	1/23	1,00	(1,00-1,00)	-

Tabla 35:

Relación entre disruptores endocrinos y cáncer de próstata en función de la edad, IMC y agresividad tumoral.

Longitud de los dedos (D2-D4) ambas manos- cáncer de próstata			Población Controles	Cáncer de próstata Casos			
				Exp / No exp	OR	IC 95%	P
Toda la población	Ratio D2:D4 mano derecha	<1			1		
		≥1	59/112	51/111	0,99	(0,61-1,61)	0,963
	Ratio D2:D4 mano izquierda	<1			1		
		≥1	59/110	63/100	1,24	(0,78-1,99)	0,365
	Q ₂ Ratio D2:D4 mano derecha	<1			1		
		≥1	81/90	68/94	0,91	(0,57-1,44)	0,676
Edad < 65 años	Ratio D2:D4 mano derecha	<1			1		
		≥1	20/45	19/37	1,46	(0,57-3,75)	0,434
	Ratio D2:D4 mano izquierda	<1			1		
		≥1	17/46	27/34	2,50	(1,04-5,98)	0,040
	Q ₂ Ratio D2:D4 mano derecha	<1			1		
		≥1	29/36	24/32	1,30	(0,54-3,13)	0,551
Edad ≥ 65 años	Ratio D2:D4 mano derecha	<1			1		
		≥1	39/67	32/74	0,74	(0,40-1,36)	0,332
	Ratio D2:D4 mano izquierda	<1			1		
		≥1	42/64	36/66	0,84	(0,46-1,56)	0,589
	Q ₂ Ratio D2:D4 mano derecha	<1			1		
		≥1	52/54	44/62	0,71	(0,40-1,26)	0,241
IMC <25	Ratio D2:D4 mano derecha	<1			1		
		≥1	12/35	10/28	1,03	(0,38-2,79)	0,961
	Ratio D2:D4 mano izquierda	<1			1		
		≥1	13/31	11/25	1,05	(0,36-3,05)	0,927
	Q ₂ Ratio D2:D4 mano derecha	<1			1		
		≥1	19/28	14/24	0,94	(0,37-2,36)	0,891
IMC ≥ 25	Ratio D2:D4 mano derecha	<1			1		
		≥1	47/77	41/83	0,99	(0,56-1,74)	0,967
	Ratio D2:D4 mano izquierda	<1			1		
		≥1	46/79	52/75	1,25	(0,73-2,14)	0,419
	Q ₂ Ratio D2:D4 mano derecha	<1			1		
		≥1	62/62	54/70	0,92	(0,53-1,59)	0,769

Tabla 35 (continuación).

Longitud de los dedos (D2-D4) ambas manos- cáncer de próstata			Población Controles Exp / No exp	Cáncer de próstata Casos			
				Exp / No exp	OR	IC 95%	P
D'Amico 1	Ratio D2:D4 mano derecha	<1	59/112	10/23	1	(0,39-2,18)	0,861
		≥1			0,93		
	Ratio D2:D4 mano izquierda	<1	59/110	17/17	1	(0,84-3,99)	0,130
		≥1			1,83		
	Q ₂ Ratio D2:D4 mano derecha	<1	81/90	12/21	1	(0,31-1,64)	0,432
		≥1			0,72		
D'Amico 2	Ratio D2:D4 mano derecha	<1	59/112	26/42	1	(0,79-2,83)	0,213
		≥1			1,50		
	Ratio D2:D4 mano izquierda	<1	59/110	28/41	1	(0,70-2,42)	0,403
		≥1			1,30		
	Q ₂ Ratio D2:D4 mano derecha	<1	81/90	33/35	1	(0,73-2,52)	0,328
		≥1			1,36		
D'Amico 3	Ratio D2:D4 mano derecha	<1	59/112	15/41	1	(0,38-1,66)	0,550
		≥1			0,80		
	Ratio D2:D4 mano izquierda	<1	59/110	17/38	1	(0,48-1,94)	0,931
		≥1			0,97		
	Q ₂ Ratio D2:D4 mano derecha	<1	81/90	22/34	1	(0,41-1,59)	0,534
		≥1			0,81		
GLEASON ≤ 6	Ratio D2:D4 mano derecha	<1	59/112	12/35	1	(0,36-1,66)	0,509
		≥1			0,77		
	Ratio D2:D4 mano izquierda	<1	59/110	20/29	1	(0,67-2,65)	0,403
		≥1			1,34		
	Q ₂ Ratio D2:D4 mano derecha	<1	81/90	15/32	1	(0,29-1,25)	0,173
		≥1			0,60		
GLEASON =7	Ratio D2:D4 mano derecha	<1	59/112	31/56	1	(0,72-2,30)	0,397
		≥1			1,29		
	Ratio D2:D4 mano izquierda	<1	59/110	34/53	1	(0,77-2,40)	0,292
		≥1			1,36		
	Q ₂ Ratio D2:D4 mano derecha	<1	81/90	42/45	1	(0,72-2,21)	0,413
		≥1			1,26		
GLEASON >7	Ratio D2:D4 mano derecha	<1	59/112	8/15	1	(0,35-2,67)	0,958
		≥1			0,97		
	Ratio D2:D4 mano izquierda	<1	59/110	8/14	1	(0,41-3,30)	0,774
		≥1			1,16		
	Q ₂ Ratio D2:D4 mano derecha	<1	81/90	10/13	1	(0,28-2,10)	0,612
		≥1			0,77		

Tabla 36:Relación entre **color natural de pelo** y cáncer de próstata en función de la edad, IMC, y la agresividad tumoral.

Hábitos de tomar el sol – cáncer de próstata		Población Controles	Cáncer de próstata Casos			
COLOR NATURAL DE PELO		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
Toda la población	Negro o castaño muy oscuro (Ref.)			1		
	Castaño	72/79	40/101	0,42	(0,25-0,70)	0,009
	Castaño claro	14/79	16/101	0,81	(0,36-1,85)	0,624
	Rubio	11/79	18/101	1,29	(0,56-3,00)	0,550
Edad < 65 años	Negro o castaño muy oscuro (Ref.)			1		
	Castaño	24/33	13/40	0,45	(0,17-1,21)	0,112
	Castaño claro	3/33	3/40	2.08	(0,30-14,60)	0,459
	Rubio	5/33	6/40	1,61	(0,39-6,64)	0,508
Edad ≥ 65 años	Negro o castaño muy oscuro (Ref.)			1		
	Castaño	48/46	27/61	0,43	(0,23-0,81)	0,009
	Castaño claro	11/46	13/61	0,83	(0,32-2,13)	0,697
	Rubio	6/46	12/61	1,49	(0,50-4,45)	0,474
IMC <25	Negro o castaño muy oscuro (Ref.)			1		
	Castaño	18/21	14/21	0,82	(0,31-2,14)	0,679
	Castaño claro	6/21	5/21	0,68	(0,17-2,74)	0,587
	Rubio	4/21	3/21	0,69	(0,12-3,90)	0,678
IMC ≥25	Negro o castaño muy oscuro (Ref.)			1		
	Castaño	54/58	26/80	0,32	(0,17-0,58)	<0,001
	Castaño claro	8/58	11/80	0,94	(0,33-2,71)	0,912
	Rubio	7/58	15/80	1,63	(0,59-4,54)	0,346
D'Amico 1	Negro o castaño muy oscuro (Ref.)			1		
	Castaño	72/79	10/20	0,52	(0,22-1,23)	0,135
	Castaño claro	14/79	3/20	0,83	(0,20-3,42)	0,791
	Rubio	11/79	2/20	0,73	(0,14-3,91)	0,711
D'Amico 2	Negro o castaño muy oscuro (Ref.)			1		
	Castaño	72/79	18/44	0,40	(0,20-0,79)	0,008
	Castaño claro	14/79	6/44	0,60	(0,20-1,81)	0,366
	Rubio	11/79	8/44	1,04	(0,36-3,04)	0,944

Tabla 36 (continuación).

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles	Cáncer de próstata Casos			
COLOR NATURAL DE PELO		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
D'Amico 3	Negro o castaño muy oscuro (Ref.)			1		
	Castaño	72/79	11/35	0,35	(0,16-0,77)	0,008
	Castaño claro	14/79	7/35	1,11	(0,37-3,35)	0,855
	Rubio	11/79	6/35	1,37	(0,44-4,33)	0,588
GLEASON ≤ 6	Negro o castaño muy oscuro (Ref.)			1		
	Castaño	72/79	14/29	0,52	(0,25-1,09)	0,084
	Castaño claro	14/79	5/29	0,97	(0,30-3,10)	0,957
	Rubio	11/79	5/29	1,27	(0,38-4,22)	0,698
GLEASON =7	Negro o castaño muy oscuro (Ref.)			1		
	Castaño	72/79	24/52	0,49	(0,27-0,91)	0,023
	Castaño claro	14/79	9/52	0,84	(0,31-2,27)	0,725
	Rubio	11/79	8/52	1,04	(0,37-2,97)	0,935
GLEASON > 7	Negro o castaño muy oscuro (Ref.)			1		
	Castaño	72/79	1/18	0,05	(0,01-0,45)	0,007
	Castaño claro	14/79	2/18	0,65	(0,12-3,50)	0,612
	Rubio	11/79	3/18	1,19	(0,23-6,13)	0,838

Tabla 37:

Relación entre color piel y cáncer de próstata en función de la edad, IMC, y la agresividad tumoral.

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles	Cáncer de próstata Casos			
COLOR DE PIEL			Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC
Toda la población	Muy blanca (Ref.)			1		
	Blanca	56/6	74/7	1,05	(0,32-3,45)	0,929
	Mediana	82/6	61/7	0,65	(0,20-2,12)	0,480
	Morena	33/6	33/7	0,79	(0,23-2,72)	0,705
Edad < 65 años	Muy blanca (Ref.)			1		
	Blanca	21/3	20/4	0,97	(0,16-5,80)	0,969
	Mediana	31/3	27/4	0,78	(0,13-4,50)	0,776
	Morena	10/3	11/4	0,88	(0,13-6,05)	0,895
Edad ≥ 65 años	Muy blanca (Ref.)			1		
	Blanca	35/3	54/3	1,31	(0,23-7,38)	0,756
	Mediana	51/3	34/3	0,63	(0,11-3,49)	0,593
	Morena	23/3	22/3	0,86	(0,15-5,01)	0,863
IMC <25	Muy blanca (Ref.)			1		
	Blanca	13/2	24/0	3.18	(0,80-12,70)	0,101
	Mediana	26/2	14/0	0,87	(0,22-3,51)	0,844
	Morena	8/2	5/0	1,00	(1,00-1,00)	-
IMC ≥25	Muy blanca (Ref.)			1		
	Blanca	43/4	50/7	0,58	(0,15-2,25)	0,434
	Mediana	56/4	47/7	0,49	(0,13-1,86)	0,292
	Morena	25/4	28/7	0,57	(0,14-2,33)	0,436
D'Amico 1	Muy blanca (Ref.)			1		
	Blanca	56/6	13/3	0,52	(0,11-2,60)	0,428
	Mediana	82/6	12/3	0,37	(0,08-1,81)	0,220
	Morena	33/6	7/3	0,46	(0,08-2,58)	0,376
D'Amico 2	Muy blanca (Ref.)			1		
	Blanca	56/6	29/0	1,01	(0,46-2,25)	0,975
	Mediana	82/6	31/0	0,82	(0,37-1,78)	0,610
	Morena	33/6	16/0	1,00	(1,00-1,00)	-
D'Amico 3	Muy blanca (Ref.)			1		
	Blanca	56/6	29/3	0,89	(0,19-4,08)	0,879
	Mediana	82/6	17/3	0,39	(0,08-1,83)	0,231
	Morena	33/6	10/3	0,53	(0,10-2,70)	0,442

Tabla 37(continuación).

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles	Cáncer de próstata Casos			
COLOR DE PIEL		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
GLEASON $\leq$ 6	Muy blanca (Ref.)			1		
	Blanca	56/6	21/3	0,86	(0,19-3,97)	0,844
	Mediana	82/6	20/3	0,57	(0,12-2,60)	0,465
	Morena	33/6	9/3	0,65	(0,13-3,35)	0,606
GLEASON =7	Muy blanca (Ref.)			1		
	Blanca	56/6	38/2	1,48	(0,27-8,09)	0,650
	Mediana	82/6	32/2	1,00	(0,18-5,42)	0,996
	Morena	33/6	21/2	1,53	(0,27-8,72)	0,632
GLEASON > 7	Muy blanca (Ref.)			1		
	Blanca	56/6	12/1	0,65	(0,05-7,90)	0,732
	Mediana	82/6	8/1	0,44	(0,04-5,42)	0,521
	Morena	33/6	3/1	0,33	(0,02-5,10)	0,429

Tabla 38:

Relación entre color ojos y cáncer de próstata en función de la edad, IMC, y la agresividad tumoral.

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles	Cáncer de próstata Casos			
COLOR DE OJOS		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
Toda la población	Negros/marrones oscuros (Ref.)			1		
	Marrón claro/verde	76/80	72/79	0,99	(0,62-1,59)	0,970
	Azul/gris	21/80	24/79	1,23	(0,62-2,45)	0,559
Edad < 65 años	Negros/marrones oscuros (Ref.)			1		
	Marrón claro/verde	27/32	24/31	1,17	(0,47-2,93)	0,738
	Azul/gris	6/32	7/31	1,69	(0,43-6,74)	0,455
Edad ≥ 65 años	Negros/marrones oscuros (Ref.)			1		
	Marrón claro/verde	49/48	48/48	0,99	(0,54-1,79)	0,962
	Azul/gris	15/48	17/48	1,18	(0,52-2,68)	0,695
IMC <25	Negros/marrones oscuros (Ref.)			1		
	Marrón claro/verde	22/19	20/16	1,01	(0,39-2,61)	0,981
	Azul/gris	8/19	7/16	0,97	(0,27-3,43)	0,957
IMC ≥25	Negros/marrones oscuros (Ref.)			1		
	Marrón claro/verde	54/61	52/63	0,99	(0,57-1,72)	0,965
	Azul/gris	13/61	17/63	1,32	(0,57-3,09)	0,519
D'Amico 1	Negros/marrones oscuros (Ref.)			1		
	Marrón claro/verde	76/80	17/11	2,29	(0,94-5,56)	0,067
	Azul/gris	21/80	7/11	3,24	(1,04-10,07)	0,042
D'Amico 2	Negros/marrones oscuros (Ref.)			1		
	Marrón claro/verde	76/80	30/37	0,84	(0,45-1,57)	0,597
	Azul/gris	21/80	9/37	0,93	(0,37-2,38)	0,885
D'Amico 3	Negros/marrones oscuros (Ref.)			1		
	Marrón claro/verde	76/80	24/29	0,95	(0,49-1,87)	0,893
	Azul/gris	21/80	6/29	0,80	(0,28-2,30)	0,677
GLEASON ≤ 6	Negros/marrones oscuros (Ref.)			1		
	Marrón claro/verde	76/80	24/19	1,66	(0,81-3,43)	0,167
	Azul/gris	21/80	10/19	2,65	(1,02-6,88)	0,044

Tabla 38 (continuación).

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
COLOR DE OJOS		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
GLEASON =7	Negros/marrones oscuros (Ref.)			1		
	Marrón claro/verde	76/80	37/46	0,82	(0,46-1,47)	0,504
	Azul/gris	21/80	10/46	0,85	(0,35-2,06)	0,721
GLEASON > 7	Negros/marrones oscuros (Ref.)			1		
	Marrón claro/verde	76/80	10/12	0,98	(0,37-2,61)	0,970
	Azul/gris	21/80	2/12	0,50	(0,09-2,81)	0,434

Tabla 39:

Relación entre pecas abundantes y cáncer de próstata en función de la edad, IMC, y la agresividad tumoral.

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles	Cáncer de próstata Casos			
PECAS ABUNDANTES		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
Toda la población	No (Ref.)			1		
	Si	15/162	19/156	1,43	(0,67-3,03)	0,354
Edad < 65 años	No (Ref.)			1		
	Si	5/60	6/56	1,26	(0,30-5,26)	0,753
Edad ≥ 65 años	No (Ref.)			1		
	Si	10/102	13/100	1,59	(0,64-3,85)	0,319
IMC <25	No (Ref.)			1		
	Si	5/44	4/39	0,94	(0,22-4,00)	0,931
IMC ≥25	No (Ref.)			1		
	Si	10/118	15/117	1,72	(0,70-4,16)	0,233
D'Amico 1	No (Ref.)			1		
	Si	15/162	4/31	1,45	(0,36-5,55)	0,603
D'Amico 2	No (Ref.)			1		
	Si	15/162	9/67	1,58	(0,62-4,00)	0,338
D'Amico 3	No (Ref.)			1		
	Si	15/162	5/54	1,13	(0,36-3,44)	0,831
GLEASON ≤ 6	No (Ref.)			1		
	Si	15/162	5/48	1,09	(0,33-3,57)	0,882
GLEASON =7	No (Ref.)			1		
	Si	15/162	10/83	1,51	(0,62-3,70)	0,366
GLEASON > 7	No (Ref.)			1		
	Si	15/162	3/21	2,04	(0,45-9,09)	0,355

Tabla 40:

Relación entre fototipo y cáncer de próstata en función de la edad, IMC, y la agresividad tumoral.

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
EXPOSICIÓN AL SOL		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
Toda la población	No me quemo/ me bronceo fácil (Ref.)			1		
	No me quemo /me bronceo	23/101	35/88	1,55	(0,82-2,91)	0,176
	Me quemo/quedo moreno	32/101	39/88	1,49	(0,84-2,65)	0,174
	Me quemo/No quedo moreno	21/101	13/88	0,67	(0,31-1,46)	0,318
Edad < 65 años	No me quemo/ me bronceo fácil (Ref.)			1		
	No me quemo /me bronceo	3/40	7/40	1,13	(0,21-5,95)	0,888
	Me quemo/quedo moreno	15/40	11/40	1,12	(0,40-3,16)	0,827
	Me quemo/No quedo moreno	7/40	4/40	0,35	(0,07-1,63)	0,179
Edad ≥ 65 años	No me quemo/ me bronceo fácil (Ref.)			1		
	No me quemo /me bronceo	20/61	28/48	1,77	(0,86-3,65)	0,120
	Me quemo/quedo moreno	17/61	28/48	2,12	(1,02-4,40)	0,043
	Me quemo/No quedo moreno	14/61	9/48	0,85	(0,33-2,19)	0,737
IMC <25	No me quemo/ me bronceo fácil (Ref.)			1		
	No me quemo /me bronceo	8/30	8/21	1,11	(0,34-3,61)	0,863
	Me quemo/quedo moreno	8/30	12/21	2,20	(0,73-6,62)	0,160
	Me quemo/No quedo moreno	3/30	2/21	0,88	(0,13-6,11)	0,896
IMC ≥25	No me quemo/ me bronceo fácil (Ref.)			1		
	No me quemo /me bronceo	15/71	27/67	1,79	(0,82-3,88)	0,142
	Me quemo/quedo moreno	24/71	27/67	1,29	(0,65-2,56)	0,459
	Me quemo/No quedo moreno	18/71	11/67	0,58	(0,24-1,38)	0,218
D'Amico 1	No me quemo/ me bronceo fácil (Ref.)			1		
	No me quemo /me bronceo	23/101	4/21	0,80	(0,24-2,74)	0,727
	Me quemo/quedo moreno	32/101	6/21	1,03	(0,36-2,90)	0,959
	Me quemo/No quedo moreno	21/101	4/21	0,95	(0,28-3,17)	0,927

Tabla 40 (continuación).

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
EXPOSICIÓN AL SOL		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
D'Amico 2	No me quemo/ me bronceo fácil (Ref.)			1		
	No me quemo /me bronceo	23/101	15/38	1,37	(0,61-3,10)	0,442
	Me quemo/quedo moreno	32/101	17/38	1,33	(0,63-2,79)	0,453
	Me quemo/No quedo moreno	21/101	6/38	0,71	(0,25-1,98)	0,512
D'Amico 3	No me quemo/ me bronceo fácil (Ref.)			1		
	No me quemo /me bronceo	23/101	16/27	2,44	(1,07-5,60)	0,034
	Me quemo/quedo moreno	32/101	13/27	1,71	(0,76-3,88)	0,196
	Me quemo/No quedo moreno	21/101	3/27	0,46	(0,12-1,73)	0,250
GLEASON ≤ 6	No me quemo/ me bronceo fácil (Ref.)			1		
	No me quemo /me bronceo	23/101	7/30	1,03	(0,38-2,77)	0,952
	Me quemo/quedo moreno	32/101	12/30	1,45	(0,64-3,27)	0,374
	Me quemo/No quedo moreno	21/101	4/30	0,65	(0,20-2,09)	0,469
GLEASON =7	No me quemo/ me bronceo fácil (Ref.)			1		
	No me quemo /me bronceo	23/101	23/45	1,85	(0,90-3,81)	0,096
	Me quemo/quedo moreno	32/101	17/45	1,22	(0,59-2,53)	0,584
	Me quemo/No quedo moreno	21/101	8/45	0,78	(0,31-1,96)	0,595
GLEASON > 7	No me quemo/ me bronceo fácil (Ref.)			1		
	No me quemo /me bronceo	23/101	5/11	2,03	(0,58-7,13)	0,268
	Me quemo/quedo moreno	32/101	7/11	2,06	(0,67-6,30)	0,205
	Me quemo/No quedo moreno	21/101	1/11	0,30	(0,03-2,89)	0,300

Tabla 41:

Relación entre número de quemaduras el año pasado y cáncer de próstata en función de la edad, IMC, y la agresividad tumoral.

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
Nº QUEMADURAS AÑO PASADO		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
Toda la población	No me quemé (Ref.)			1		
	Alguna quemadura	9/167	8/163	0,75	(0,27-2,08)	0,583
	≥ 5 quemaduras	0/167	1/163	1,00	(1,00-1,00)	-
Edad < 65 años	No me quemé (Ref.)			1		
	Alguna quemadura	3/62	6/55	1,82	(0,37-8,88)	0,459
	≥ 5 quemaduras	-	-	-	-	-
Edad ≥ 65 años	No me quemé (Ref.)			1		
	Alguna quemadura	6/105	2/108	0,26	(0,05-1,39)	0,116
	≥ 5 quemaduras	0/105	1/108	1,00	(1,00-1,00)	-
IMC <25	No me quemé (Ref.)			1		
	Alguna quemadura	3/46	2/40	0,70	(0,10-4,87)	0,717
	≥ 5 quemaduras	-	-	-	-	-
IMC ≥25	No me quemé (Ref.)			1		
	Alguna quemadura	6/121	6/123	0,80	(0,24-2,70)	0,717
	≥ 5 quemaduras	0/121	1/123	1,00	(1,00-1,00)	-
D'Amico 1	No me quemé (Ref.)			1		
	Alguna quemadura	9/167	2/32	0,97	(0,19-4,91)	0,968
	≥ 5 quemaduras	-	-	-	-	-
D'Amico 2	No me quemé (Ref.)			1		
	Alguna quemadura	9/167	3/71	0,64	(0,15-2,67)	0,538
	≥ 5 quemaduras	0/167	1/71	1,00	(1,00-1,00)	-
D'Amico 3	No me quemé (Ref.)			1		
	Alguna quemadura	9/167	3/55	0,91	(0,22-3,69)	0,895
	≥ 5 quemaduras	-	-	-	-	-
GLEASON ≤ 6	No me quemé (Ref.)			1		
	Alguna quemadura	9/167	3/49	0,98	(0,25-3,91)	0,978
	≥ 5 quemaduras	-	-	-	-	-
GLEASON =7	No me quemé (Ref.)			1		
	Alguna quemadura	9/167	5/86	0,89	(0,27-2,97)	0,855
	≥ 5 quemaduras	0/167	1/86	1,00	(1,00-1,00)	-
GLEASON > 7	No me quemé (Ref.)			1		
	Alguna quemadura	9/167	0/23	1,00	(1,00-1,00)	-
	≥ 5 quemaduras	-	-	-	-	-

Tabla 42:

Relación entre número de quemaduras hasta los 30 años y cáncer de próstata en función de la edad, IMC, y la agresividad tumoral.

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
Nº QUEMADURAS HASTA 30 AÑOS		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
Toda la población	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	59/103	56/93	1,09	(0,67-1,78)	0,724
	> 5 veces	15/103	26/93	2,15	(1,04-4,42)	0,038
Edad < 65 años	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	21/44	20/34	1,52	(0,61-3,78)	0,370
	> 5 veces	3/41	8/34	4,47	(0,93-21,53)	0,062
Edad ≥ 65 años	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	38/62	36/59	1,07	(0,58-1,98)	0,827
	> 5 veces	12/62	18/59	1,85	(0,79-4,31)	0,156
IMC <25	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	19/27	15/21	1,04	(0,40-2,70)	0,937
	> 5 veces	3/27	7/21	3,24	(0,67-15,61)	0,142
IMC ≥25	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	40/76	41/72	1,14	(0,64-2,03)	0,666
	> 5 veces	12/76	19/72	1,84	(0,80-4,23)	0,149
D'Amico 1	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	59/103	12/18	1,30	(0,54-3,09)	0,556
	> 5 veces	15/103	5/18	2,25	(0,68-7,41)	0,181
D'Amico 2	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	59/103	23/39	0,90	(0,47-1,75)	0,764
	> 5 veces	15/103	14/39	2,71	(1,14-6,43)	0,023
D'Amico 3	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	59/103	18/35	1,06	(0,53-2,14)	0,868
	> 5 veces	15/103	6/35	1,35	(0,46-3,91)	0,585
GLEASON ≤ 6	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	59/103	17/29	1,11	(0,53-2,31)	0,781
	> 5 veces	15/103	7/29	1,79	(0,64-5,00)	0,268
GLEASON =7	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	59/103	29/47	1,07	(0,58-1,96)	0,836
	> 5 veces	15/103	17/47	2,75	(1,22-6,22)	0,014
GLEASON > 7	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	59/103	7/16	0,80	(0,28-2,23)	0,663
	> 5 veces	15/103	1/16	0,48	(0,05-4,18)	0,505

Tabla 43:

Relación entre número de quemaduras a partir de los 30 años y cáncer de próstata en función de la edad, IMC, y la agresividad tumoral.

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
Nº QUEMADURAS A PARTIR 30 AÑOS		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
Toda la población	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	43/123	53/114	1,45	(0,87-2,41)	0,151
	> 5 veces	9/123	8/114	0,99	(0,35-2,77)	0,982
Edad < 65 años	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	12/50	26/35	4,13	(1,56-10,98)	0,004
	> 5 veces	3/50	1/35	0,59	(0,06-6,27)	0,659
Edad ≥ 65 años	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	31/73	27/79	0,86	(0,45-1,63)	0,641
	> 5 veces	6/73	7/79	1,11	(0,34-3,65)	0,865
IMC <25	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	15/30	14/28	1,09	(0,40-2,95)	0,863
	> 5 veces	3/30	1/28	0,30	(0,03-3,45)	0,333
IMC ≥25	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	28/93	39/86	1,67	(0,91-3,07)	0,097
	> 5 veces	6/93	7/86	1,34	(0,41-4,36)	0,631
D'Amico 1	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	43/123	12/22	1,83	(0,78-4,32)	0,165
	> 5 veces	9/123	1/22	0,62	(0,07-5,49)	0,663
D'Amico 2	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	43/123	23/48	1,37	(0,71-2,63)	0,348
	> 5 veces	9/123	5/48	1,49	(0,44-5,02)	0,519
D'Amico 3	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	43/123	16/41	1,45	(0,70-3,01)	0,323
	> 5 veces	9/123	2/41	0,93	(0,18-4,76)	0,931
GLEASON ≤ 6	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	43/123	20/31	2,13	(1,04-4,38)	0,038
	> 5 veces	9/123	2/31	0,90	(0,17-4,68)	0,902
GLEASON =7	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	43/123	24/63	1,09	(0,58-2,05)	0,778
	> 5 veces	9/123	6/63	1,36	(0,44-4,23)	0,593
GLEASON > 7	Nunca o raramente (Ref.)			1		
	≤ 5 veces	43/123	7/17	1,75	(0,60-5,09)	0,301
	> 5 veces	9/123	0/17	1,00	(1,00-1,00)	-

Tabla 44:

Relación entre tiempo de sol actual y cáncer de próstata en función de la edad, IMC, y la agresividad tumoral.

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
TIEMPO DE SOL ACTUAL		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
Toda la población	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	37/52	40/33	1,72	(0,88-3,37)	0,111
	>2 horas/día	51/52	48/33	1,40	(0,75-2,64)	0,293
	≥ 4 horas/día	36/52	54/33	2,31	(1,21-4,40)	0,011
	Fin semana-vacaciones	1/52	0/33	1,00	(1,00-1,00)	-
Edad < 65 años	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	18/23	13/14	1,04	(0,31-3,47)	0,943
	>2 horas/día	13/23	14/14	1,94	(0,58-6,46)	0,280
	≥ 4 horas/día	10/23	21/14	5,44	(1,64-17,97)	0,005
	Fin semana-vacaciones	1/23	0/14	1,00	(1,00-1,00)	-
Edad ≥ 65 años	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	19/29	27/19	2,39	(0,99-5,79)	0,053
	>2 horas/día	38/29	34/19	1,47	(0,66-3,28)	0,351
	≥ 4 horas/día	26/29	33/19	2,06	(0,87-4,86)	0,099
	Fin semana-vacaciones	-	-	-	-	-
IMC <25	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	12/13	10/6	1,89	(0,47-7,56)	0,370
	>2 horas/día	13/13	16/6	2,46	(0,66-9,19)	0,180
	≥ 4 horas/día	10/13	11/6	2,45	(0,60-10,01)	0,210
	Fin semana-vacaciones	1/13	0/6	1,00	(1,00-1,00)	-
IMC ≥25	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	25/39	30/27	1,75	(0,80-3,85)	0,160
	>2 horas/día	38/39	32/27	1,17	(0,56-2,44)	0,670
	≥ 4 horas/día	26/39	43/27	2,34	(1,11-4,92)	0,024
	Fin semana-vacaciones	-	-	-	-	-
D'Amico 1	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	37/52	5/7	1,17	(0,31-4,47)	0,817
	>2 horas/día	51/52	11/7	1,81	(0,56-5,81)	0,319
	≥ 4 horas/día	36/52	12/7	2,65	(0,80-8,75)	0,109
	Fin semana-vacaciones	1/52	0/7	1,00	-	-

Tabla 44 (continuación).

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
TIEMPO DE SOL ACTUAL		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
D'Amico 2	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	37/52	23/14	2,13	(0,89-5,07)	0,088
	>2 horas/día	51/52	21/14	1,23	(0,52-2,88)	0,636
	≥ 4 horas/día	36/52	18/14	1,58	(0,65-3,86)	0,311
	Fin semana-vacaciones	1/52	0/14	1,00	(1,00-1,00)	-
D'Amico 3	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	37/52	11/12	1,62	(0,59-4,46)	0,348
	>2 horas/día	51/52	15/12	1,62	(0,62-4,23)	0,320
	≥ 4 horas/día	36/52	21/12	3,15	(1,23-8,09)	0,016
	Fin semana-vacaciones	1/52	0/12	1,00	(1,00-1,00)	-
GLEASON ≤ 6	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	37/52	8/13	0,97	(0,33-2,86)	0,956
	>2 horas/día	51/52	14/13	1,27	(0,49-3,30)	0,624
	≥ 4 horas/día	36/52	18/13	2,43	(0,93-6,36)	0,071
	Fin semana-vacaciones	1/52	0/13	1,00	(1,00-1,00)	-
GLEASON =7	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	37/52	24/16	1,90	(0,84-4,30)	0,122
	>2 horas/día	51/52	28/16	1,44	(0,66-3,14)	0,359
	≥ 4 horas/día	36/52	25/16	1,79	(0,80-4,03)	0,157
	Fin semana-vacaciones	1/52	0/16	1,00	(1,00-1,00)	-
GLEASON > 7	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	37/52	7/4	3,72	(0,83-16,59)	0,084
	>2 horas/día	51/52	5/4	2,07	(0,43-10,02)	0,366
	≥ 4 horas/día	36/52	8/4	5,52	(1,19-25,60)	0,029
	Fin semana-vacaciones	1/52	0/4	1,00	(1,00-1,00)	-

Tabla 45:

Relación entre **tiempo de sol hace 10 años** y cáncer de próstata en función de la edad, IMC, y la agresividad tumoral.

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles		Cáncer de próstata Casos		
TIEMPO SOL HACE 10 AÑOS		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
Toda la población	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	41/46	46/21	2,47	(1,18-5,15)	0,016
	>2 horas/día	48/46	44/21	2,20	(1,08-4,49)	0,030
	≥ 4 horas/día	40/46	63/21	3,32	(1,64-6,72)	<0,001
	Fin semana-vacaciones	2/46	0/21	1,00	(1,00-1,00)	-
Edad < 65 años	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	17/22	14/11	2,07	(0,55-7,75)	0,279
	>2 horas/día	16/22	11/11	2,48	(0,66-9,22)	0,176
	≥ 4 horas/día	9/22	25/11	9,33	(2,49-35,00)	<0,001
	Fin semana-vacaciones	1/22	0/11	1,00	(1,00-1,00)	-
Edad ≥ 65 años	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	24/24	32/10	3,52	(1,32-9,39)	0,012
	>2 horas/día	32/24	33/10	2,78	(1,08-7,19)	0,034
	≥ 4 horas/día	31/24	38/10	3,38	(1,27-9,00)	0,014
	Fin semana-vacaciones	1/24	0/10	1,00	(1,00-1,00)	-
IMC <25	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	12/12	11/4	3,85	(0,72-20,52)	0,114
	>2 horas/día	10/12	11/4	4,07	(0,79-20,90)	0,926
	≥ 4 horas/día	14/12	17/4	5,20	(1,05-25,65)	0,043
	Fin semana-vacaciones	1/12	0/4	1,00	(1,00-1,00)	-
IMC ≥25	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	29/34	35/17	2,23	(0,96-5,15)	0,060
	>2 horas/día	38/34	33/17	1,91	(0,85-4,27)	0,115
	≥ 4 horas/día	26/34	46/17	3,08	(1,37-6,95)	0,006
	Fin semana-vacaciones	1/34	0/17	1,00	(1,00-1,00)	-
D'Amico 1	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	41/46	9/3	5,67	(1,05-30,58)	0,043
	>2 horas/día	48/46	7/3	3,88	(0,70-21,54)	0,121
	≥ 4 horas/día	40/46	16/3	10,45	(1,99-54,84)	0,005
	Fin semana-vacaciones	2/46	0/3	1,00	(1,00-1,00)	-

Tabla 45 (continuación).

Hábitos de tomar el sol - cáncer de próstata		Población Controles	Cáncer de próstata Casos			
TIEMPO SOL HACE 10 AÑOS		Exp / No exp	Exp / No exp	OR	95% IC	P
D'Amico 2	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	41/46	22/11	1,92	(0,74-4,97)	0,179
	>2 horas/día	48/46	22/11	2,06	(0,81-5,25)	0,128
	≥ 4 horas/día	40/46	21/11	1,65	(0,64-4,29)	0,301
	Fin semana-vacaciones	2/46	0/11	1,00	(1,00-1,00)	-
D'Amico 3	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	41/46	15/7	2,63	(0,87-7,94)	0,087
	>2 horas/día	48/46	13/7	2,25	(0,75-6,74)	0,145
	≥ 4 horas/día	40/46	23/7	4,62	(1,58-13,51)	0,005
	Fin semana-vacaciones	2/46	0/7	1,00	(1,00-1,00)	-
GLEASON ≤ 6	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	41/46	15/6	3,94	(1,15-13,52)	0,029
	>2 horas/día	48/46	9/6	2,28	(0,63-8,20)	0,207
	≥ 4 horas/día	40/46	23/6	6,81	(2,05-22,60)	<0,001
	Fin semana-vacaciones	2/46	0/6	1,00	(1,00-1,00)	-
GLEASON =7	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	41/46	21/14	1,38	(0,58-3,32)	0,468
	>2 horas/día	48/46	26/14	1,71	(0,75-3,93)	0,203
	≥ 4 horas/día	40/46	32/14	1,96	(0,85-4,50)	0,113
	Fin semana-vacaciones	2/46	0/14	1,00	(1,00-1,00)	-
GLEASON > 7	< 1 hora/día (Ref.)			1		
	1-2 horas/día	41/46	10/1	16,88	(1,70-167,27)	0,015
	>2 horas/día	48/46	7/1	12,38	(1,21-127,20)	0,034
	≥ 4 horas/día	40/46	5/1	9,76	(0,89-107,22)	0,062
	Fin semana-vacaciones	2/46	0/1	1,00	(1,00-1,00)	-

6

Discusión

6.1. Discusión de la metodología

6.1.1. Diseño del estudio: debilidades y fortalezas

Entre los diferentes tipos de estudios epidemiológicos existentes, se ha optado por un diseño de casos y controles de base poblacional, impuesto en cierta medida por el largo periodo de latencia de la enfermedad objeto de estudio. De hecho, este tipo de diseño, permite analizar el efecto de diversas exposiciones sobre la enfermedad a estudio, seleccionando a los sujetos en función de la presencia o ausencia de la misma y no deja de ser una versión eficiente de los estudios de cohortes (217). Sin embargo, este tipo de diseño presenta un mayor riesgo de introducción de sesgos en las distintas fases del estudio (selección de la muestra, recogida de información, etc.), aspecto que se discutirá a continuación.

6.1.2. Selección de la población del estudio

Comenzando por la fase de selección de la población, en el presente estudio se reconoce, en primer lugar, la eventual presencia de sesgos de selección que pueden ser una limitación importante de los estudios de casos y controles, especialmente en el momento de identificar un grupo control adecuado. Este sesgo se produce cuando la probabilidad de ser seleccionado en el estudio es diferente para los casos y para los controles y condiciona frecuencias de exposición en cada uno de los grupos que no son las correctas (218). De hecho, este tipo de sesgos se producen con frecuencia si, en la selección de los controles, se define de forma inadecuada la población base del estudio.

En base a lo expuesto, y con el fin de evitar este problema y aumentar la validez del estudio se ha diseñado MCC-Spain como un estudio de base poblacional, que facilita la comparabilidad de los controles, representando adecuadamente a la población de la que proceden los casos.

En cuanto a la selección de los casos, resulta interesante destacar que en la comunidad autónoma de Cantabria, el 96,38 % de la población es atendida en el sistema sanitario público (219), lo que indica que la mayor parte de los casos incidentes de CaP son diagnosticados en el mismo, y minimiza el riesgo de un posible sesgo de selección. Por otro lado, la inclusión de casos incidentes (casos reclutados a medida que iban produciéndose) evita un potencial sesgo de incidencia-prevalencia que condicionaría la identificación errónea de un factor que prolonga la supervivencia como factor de riesgo.

Entre las posibles limitaciones de los estudios de base poblacional se encuentra la baja tasa de participación principalmente por parte de los controles, que presentan poco tiempo o motivación en relación a estos temas de salud-enfermedad, rehusando en ocasiones a participar en la investigación (220). Mientras que los casos, probablemente debido al proceso patológico que están padeciendo, suelen ser más proactivos con este tipo de intervenciones o estudios relacionados con su enfermedad. Para minimizar la posibilidad de su ocurrencia, se utilizó un sistema informatizado que implicaba un registro meticuloso en el que había que cumplimentar una serie de códigos de llamadas y resultados finales, además de recoger información relevante clave de los participantes. Como resultado de este procedimiento, se obtuvo un análisis de la tasa de respuesta que en los controles fue del 53% y en los casos del 72%, mientras que un 22% de los sujetos no contestaron a la llamada telefónica o el número era incorrecto.

6.1.3. Recogida de información

En cuanto a la recogida de información, el diseño de casos y controles condiciona su carácter retrospectivo, con lo que no se puede descartar que la propia enfermedad o su tratamiento provoquen cambios en la exposición. Si así ocurriera, la información recogida en el momento del estudio no reflejaría adecuadamente la exposición real existente antes del diagnóstico. Este tipo de sesgos de información se reduce en nuestro estudio, de nuevo gracias a su diseño de casos incidentes, y a la utilización de procedimientos normalizados de recogida de información, idénticos para casos y controles, aplicados por entrevistadores entrenados.

Otro aspecto importante de la entrevista, fue la implementación de diferentes estrategias a fin de minimizar la introducción de un sesgo del entrevistador. En primer lugar, se desarrolló un manual de procedimientos para estandarizar el proceso de recogida de datos, además los entrevistadores fueron entrenados para la recogida de datos y se evitó que los entrevistadores realizasen entrevistas de manera exclusiva a casos o controles.

Por otro lado, los entrevistadores desconocían las principales hipótesis del estudio lo que contribuyó a minimizar el riesgo de introducir un sesgo de información, evitando inducir a respuestas positivas sobre la exposición.

Por último, para garantizar la máxima objetividad en la recogida de las exposiciones a estudio, la encuesta del MCC-Spain se completó con instrumentos específicos de evaluación que pasamos a discutir a continuación.

6.1.3.1. Cuestionario dietético

Las características de la medición de la ingesta de alimentos fueron reportadas mediante un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA) autocumplimentado por los participantes en su domicilio. Su objetivo era determinar los hábitos alimenticios de la población a estudio en el último año, cuantificando el consumo de alimentos y nutrientes, la tasa de cumplimentación del cuestionario fue del 78,86% para los casos y del 82,49% para los controles.

A este respecto, se optó por un método de encuesta alimentaria semicuantitativa por distintos motivos. En primer lugar, se trata de un cuestionario previamente validado en estudios epidemiológicos sobre cáncer obteniéndose niveles de validez y reproductibilidad satisfactorios, y que facilita la correcta categorización de los sujetos según el nivel de consumo de alimentos, de tal forma que discrimina acertadamente entre aquellos que consumieron con frecuencia un alimento concreto de los que lo hicieron rara vez o nunca (221). Además, su bajo coste en la ejecución (autoadministrado, con posibilidad de envío y recogida por correo postal), y su sencillez de aplicación frente a otros métodos directos más complejos y laboriosos (como el recordatorio de 24 horas, el diario o registro dietético prospectivo de alimentos consumidos y la historia dietética), hacen de este un método rápido y eficiente para este tipo de estudios epidemiológicos. Otra de las ventajas de este cuestionario es que incorpora variables semanales y estacionales. Al mismo tiempo, sustituye la precisión de la medida de la ingesta diaria por una información más general en un periodo de tiempo determinado, (el conocimiento concreto de una ingesta es más difícil de precisar que el consumo habitual de ciertos alimentos). Todas estas características hacen, sin duda, de este instrumento un correcto método de valoración de las ingesta alimentaria (132).

A pesar de las consideraciones expuestas anteriormente, hay que indicar que existe actualmente una gran controversia sobre cuál es el método más adecuado o el que refleja de una manera más fidedigna el consumo real de alimentos, dado que, como ha sido ampliamente documentado, no hay un método completamente satisfactorio y que la determinación del método a aplicar depende de la finalidad del estudio y las condiciones de su uso (133) (132) (134). Aun así, este enfoque de cuestionario presenta grandes ventajas que justifican su uso frente a otros basados en nutrientes o alimentos individualizados, el análisis de los patrones dietarios son esenciales en la relación entre el consumo alimentario y la

enfermedad y permite desarrollar de forma más directa recomendaciones alimentarias a la población como una estrategia efectiva de prevención (222).

6.1.3.2. Evaluación de la exposición intraútero a disruptores endocrinos

Para explorar la influencia del microambiente hormonal uterino sobre el desarrollo de CaP, se ha optado por utilizar, como medida indirecta de la exposición perinatal a andrógenos, el cálculo del ratio entre la longitud del dedo índice y anular (ratio 2D:4D) de la misma mano (223) (224).

Para asegurar la reproducibilidad de la medida entre observadores y mejorar su validez se formó a los entrevistadores en la técnica de medición y se utilizó como medida, la media de las tres mediciones realizadas en cada sujeto, además se tuvo en cuenta la recogida de datos de forma simultánea en ambas manos.

6.1.4. Control de factores de confusión

Adicionalmente, para mejorar el control de los factores de confusión no medidos y aumentar la eficiencia del estudio conformando grupos tan similares como fuese posible, se recurrió a la selección de los controles según edad y lugar de residencia de los casos, con un emparejamiento por frecuencia de edad (± 5 años) y se les entrevistó en el mismo periodo de tiempo. La efectividad de este método se muestra en la ausencia de diferencias significativas o relevantes entre casos y controles (Tabla 20).

6.2. Discusión de los resultados

6.2.1. Características socio-demográficos de la población a estudio

Como fue previamente mencionado, el adenocarcinoma de próstata representa uno de los tumores con mayor incidencia en los hombres. En Cantabria, raramente se diagnostica antes de los 50 años (225) este hecho hace que la edad, tenga un rol preponderante en el riesgo de padecer la enfermedad. En nuestro estudio, el 85,14% de los casos tenían 60 años o más, y sólo en torno al 2% se diagnosticaron en menores de 50 años. Estos datos son consistentes con los descritos en otros estudios similares que identifican la edad avanzada como uno de los factores de riesgo no modificables más importantes en este tipo de enfermedad, tan solo el 25% de los CaP a nivel europeo se diagnosticaron por debajo de los 65 años (69) (117). Al evaluar la edad media se observó que ésta era de 67,2 (DE: 7,7) años, similar a la registrada en los subgrupos de los programas de vigilancia epidemiológica (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer en los EEUU (226), o países europeos (1).

Teniendo en cuenta el grupo étnico-racial, la práctica totalidad de nuestra población de estudio pertenecían a la raza blanca o caucásica. Sin embargo, la existencia de una variación importante entre la incidencia del CaP y los diferentes grupos multiétnicos, ha quedado reflejada en diferentes estudios, siendo consistentes en destacar que los hombres de procedencia africana tienen un riesgo relativo 2 veces mayor de desarrollar este tipo de tumores y a una edad más temprana en comparación con sus homólogos de origen europeo o asiático (227). Las diferencias en la raza negra pueden ser en parte explicadas por una mayor concentración sérica de 5- α -reductasa isoenzima-2, que determina niveles más altos de DTH, un mayor nivel de testosterona y otros metabolitos androgénicos, menor protección de la vitamina D, debido a la gran cantidad de melanina que bloquea la radiación ultravioleta disminuyendo la síntesis, y un IGF-1 aumentado que facilita una actividad mitógena y antiapoptótica (47) (71) (174).

Por ultimo, no hemos encontrado diferencias en el nivel socio-económico y educativo entre casos y controles, situándose la mayor proporción de ambos en un nivel medio. Los estudios de incidencia y mortalidad relacionados con diferentes indicadores socioeconómicos y la educación han suscitado un incremento del interés en la investigación aunque no parecen influir en el riesgo de desarrollar CaP directamente, sino que son variables que reflejan otras exposiciones, no medidas, como la disponibilidad y acceso a los sistemas de detección precoz de la enfermedad o el uso de la atención sanitaria (121) (228).

6.2.2. Influencia del grupo de alimentos consumidos e ingesta de energia

Al analizar la influencia del consumo de distintos grupos de alimentos sobre el desarrollo de CaP, observamos un aumento significativo del riesgo asociado a la ingesta de embutidos, que alcanza su máxima asociación en ingestas superiores al p90 de la distribución de los controles. Recientemente la carne procesada ha sido identificada por la IARC como carcinógeno grupo 1 frente al desarrollo de distintos tipos de cáncer, entre otros el CaP, sin poder concluir si existe un nivel seguro (229) (230) (231) (232).

Si bien en nuestro estudio no hemos encontrado asociación con la carne roja para ninguno de los tres niveles de consumo valorados (p50, p75 y p90 respectivamente), este tipo de carne ha sido clasificada por la IARC en el grupo 2A (Probablemente carcinógeno para el ser humano) (233) (234) (235).

Aunque el consumo de carne roja y embutidos está asociado con la mayoría de cánceres comunes, en el caso del CaP la evidencia no es concluyente. Algunos estudios relacionan este consumo con una mayor incidencia de CaP, aunque la evidencia epidemiológica no es consistente. Así, Kolonel, en una extensa revisión reportó que 16 de 22 estudios tipo caso-

control encontraron asociación significativa entre el consumo de carne roja y el CaP (236); mientras que Rohrmann et al, o Sinha et al (231) (230), encontraron una disminución del riesgo, por su parte el meta-análisis de Alexander et al, combinando los resultados de 15 estudios de cohorte de carne roja y 11 de carne procesada, no mostró asociación estadísticamente significativa entre el consumo de carne roja o carne procesada y el CaP (237). Al analizar la metodología de evaluación del consumo se observa que existen diferencias importantes en los distintos estudios publicados. Mientras algunos cuantifican el consumo en g/día otros lo hacen en veces/raciones/día. Estas diferencias podrían afectar los resultados. Por otro lado, pocos son los estudios que han diferenciado el consumo de carne roja de acuerdo a su contenido lipídico, indagar en este sentido puede enriquecer los resultados para esclarecer si la asociación entre las carnes rojas y el CaP, no se limita al contenido de grasas de las mismas, o a la formación de compuestos N-nitroso en la carne procesada.

Algunas de las posibles razones o mecanismos esgrimidos en la literatura científica para justificar el efecto carcinógeno del consumo de carne roja o embutidos, son el método de elaboración y el hecho de que este tipo de alimento sea una de las más importantes fuentes de grasa de origen animal. Como bien es sabido, la influencia de este tipo de grasa en la patogénesis del cáncer es desde hace tiempo objeto de estudio de muchas investigaciones. Un incremento en la ingesta de alimentos ricos en grasas pueden provocar un incremento de los niveles de testosterona que permitiría una mayor división celular y una activación de proto-oncogenes desactivando genes de supresión tumoral (238). Diversos estudios experimentales, identifican como potencial factor de riesgo para desarrollar CaP además del contenido de grasa en la carne, el consumo estimado de ácido fitánico presente en los productos lácteos y en la carne roja (239) (240).

También se ha postulado como otro factor de riesgo en la génesis del CaP el hierro contenido en el grupo hemo de la carne, que puede llegar a desencadenar la formación de compuestos nitrogenados o catalizar reacciones oxidativas que dañan los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos (241). Otra hipótesis postulada es que la ingesta elevada de carne roja se asocia aun bajo consumo de vegetales y frutas frescas que suponen una fuente rica en el aporte de compuestos antioxidantes confiriendo un grado de protección frente a la carcinogénesis, aunque no existe evidencia suficiente a este respecto, en los últimos estudios llevados a cabo por Deno-Pellegrini y cols. 2012, la ingesta de estos alimentos no estuvo asociada con el CaP (242). Sin embargo, los investigadores del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (243), recomiendan el consumo de estos alimentos saludables, como fuente de energía, evitando obtener la misma mediante azúcares refinados, grasas u otro tipo de alimentos que constituyen un riesgo para el CaP.

Al analizar la influencia de la carne blanca, encontramos un efecto protector de la carne de pollo en aquellos que ingieren cantidades superiores al p50 de la ingesta en controles. Este efecto se pierde al valorar cantidades superiores a los p75 y 90 respectivamente. Aunque este resultado es consistente con el aportado por Joshi et al, en un estudio de casos y controles realizado en California (235), la mayoría de los estudios publicados, no encuentran relación entre el desarrollo o progresión de CaP y el consumo de carne blanca (244) (245) (246). Por lo tanto, se necesitan más estudios al respecto que sumen evidencias sobre el papel de este tipo de alimentos para la prevención del carcinoma prostático.

El consumo de frutas y vegetales no mostró en nuestro estudio relación significativa con el CaP. Actualmente hay discrepancias en relación al papel de este tipo de alimentos. En los últimos 20 años varios estudios de casos y controles (247) (248) (249) (250) y dos estudios de cohortes (251) (252) han encontrado una protección significativa asociada al consumo de vegetales crucíferos, como el brócoli, la coliflor o las coles de Bruselas. Por el contrario, otros estudios de cohortes no han encontrado un efecto protector (253) (254) (255) (256).

En cuanto al consumo energético total, en nuestro estudio fue mayor en el grupo de los casos que en la población control $2073,7 \pm 676,1$ Kcal/persona/día vs. $2000,4 \pm 665,2$ Kcal/persona/día, aunque no se encontró asociación con el desarrollo de CaP.

El valor energético “per se” no es un factor de reconocido efecto en el riesgo del CaP, sin embargo, el aumento de la ingesta energética diaria debería de ser equivalente al gasto de energía. Según la OMS, el consumo excesivo de alimentos energéticos en relación con el gasto energético conlleva un sobrepeso y un aumento del riesgo de padecer CaP (257). En el presente estudio más de la mitad de los sujetos tenían sobrepeso I-II ($IMC \geq 25$) y un tercio obesidad III-IV ($IMC \geq 30$).

Por último, respecto al cocinado de la carne, en nuestro trabajo el alto grado de cocción se comporta como un factor de riesgo de CaP cuando se analiza globalmente, independientemente del tipo de carne, manteniéndose la significación de dicha asociación en el caso de la carne de pollo. Algunos estudios plantean la hipótesis de que cuando se emplean altas temperaturas para cocinar o la carne está muy hecha, se forman aminas aromáticas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos, tales como el benzopireno, que son carcinógenos conocidos que pueden actuar como mutagénicos en el ser humano aumentando el riesgo de cáncer (258). Es de destacar la dificultad con la que se encuentran los estudios epidemiológicos para determinar el grado exacto de exposición a estos compuestos químicos al ingerir carnes cocinadas.

Por todo lo expuesto es evidente la necesidad de llevar a cabo más estudios prospectivos que clarifiquen la asociación entre los diferentes grupos de alimentos consumidos, la energía total ingerida y el CaP.

6.2.3. Consumo de alcohol y tabaco

Uno de los factores ambientales de interés que puede influir en la promoción y progresión de un tumor es el consumo de alcohol, la OMS establece como rango de medida de consumo responsable en el varón 280 gr de alcohol/semana o lo que es lo mismo, 28 UBEs (Unidad de Bebida Estándar), mientras que las guías europeas establecen como límite de consumo diario 5 UBEs. Los resultados de nuestro estudio confirman una asociación positiva en los casos más expuestos con $\geq 4,5$ UBE/día respecto a los controles 3 UBE. Si tenemos en cuenta la temporalidad, observamos que las personas expuestas en el pasado a los efectos del consumo nocivo de alcohol, entre los 30-40 años de edad, y por encima del p50 (1,8 UBE) o del p90 (6,8 UBE), presentaron un mayor riesgo de desarrollar CaP en comparación con los consumidores actuales (259). En general, y teniendo en cuenta las investigaciones realizadas hasta el momento, hay consenso acerca de la influencia del alcohol sobre algunos tipos de cáncer como los de la vía aérea superior, hígado, colon y mama (260). De hecho, la IARC clasifica al etanol en las bebidas alcohólicas como cancerígeno probado (Grupo 1), para los seres humanos. Sin embargo, la evidencia aun no es concluyente para el CaP, ya que, existen pocos estudios que establezcan la existencia de una relación dosis-respuesta, además falta información sobre la influencia de los distintos hábitos de consumo y bebidas específicas.

Si bien en el presente estudio se ha analizado los niveles de exposición a alcohol, independientemente del tipo de bebida consumida, cabe reseñar que existen evidencias que han demostrado que los antioxidantes naturales presentes en algunos fluidos, entre los que destacan los polifenoles y flavonoides del vino tinto pueden estar asociados con una reducción del riesgo de padecer CaP (259).

El uso nocivo del alcohol puede tener importantes efectos negativos sobre los tejidos a través de su metabolito el acetaldehído, que es una sustancia tóxica y cancerígena, incrementando el riesgo de carcinoma de próstata (261). Al alcohol se le relaciona con la alteración de la función inmune, el aumento de hormonas sexuales plasmáticas o la activación de metabolitos cancerígenos. Otro aspecto importante a destacar, es que un consumo moderado o alto de alcohol puede estar asociado con una ingesta escasa de nutrientes, lo que constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer, al igual que si el consumo se hace conjuntamente con el tabaco (261).

En relación al consumo de tabaco, en nuestro estudio existe un mayor porcentaje de los controles que nunca había fumado comparado con los casos, con porcentajes del 36,72% y 25,14%. El 74,86% de los casos tuvo contacto con el humo del tabaco, (fumador actual o exfumador) frente a los controles, 63,27%. Sin embargo, a pesar de los vínculos demostrados entre el humo del tabaco y diferentes cánceres comunes, en el caso del CaP sigue siendo un

tema a debate, en donde desafortunadamente, la evidencia ha sido inconsistente. Varios estudios no encontraron ninguna asociación entre el tabaquismo y la incidencia del CaP (262) (263) otros lo relacionan con una menor incidencia en el CaP no avanzado (264) y el estudio REDUCE evidencia que el tabaquismo, incrementa el riesgo de CaP agresivo y la muerte por este tumor, pero no la incidencia (265). Por otra parte, hay estudios que concluyen que los fumadores actuales tienen mayor riesgo OR: 1,40 (IC 95% 1,0-2,0) de padecer la enfermedad con respecto a los no fumadores y es importante destacar que, si se deja de fumar, hay una disminución significativa en el riesgo (266).

La exposición activa o pasiva al humo del tabaco puede ser un agente carcinógeno para diferentes cánceres humanos, sin embargo, la relación entre fumar y CaP sigue siendo incierta (267). En el presente estudio, las personas exfumadoras estuvieron expuestas a un mayor riesgo de desarrollar CaP en comparación con los no fumadores (OR:2,18 (IC 95%: 1,29-3,68)), en 2010 un metaanálisis de 24 estudios prospectivos encontró también asociación aunque de magnitud (RR:1,09) (118). No obstante, estos resultados son discrepantes con algunos estudios previos, que mostraron una asociación entre CaP y tabaco (266), pero no con exfumadores (268). Existen varios mecanismos potenciales mediante los cuales el consumo de cigarrillos podría promover la carcinogénesis de la próstata. Uno es la capacidad que tiene el consumo de tabaco para aumentar la testosterona biodisponible y disminuir el estradiol alterando el medio hormonal y favoreciendo una mayor exposición androgénica a la próstata que estimula el crecimiento celular y el crecimiento de los tumores prostáticos (269) (270) (271). Otro posible mecanismo para establecer una asociación entre el tabaquismo y el CaP, es la exposición a compuestos carcinógenos, tales como: el cadmio, el benzopireno, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas heterocíclicas y nitrosaminas (272). Según la IARC, el cadmio es un compuesto que induce indirectamente a la carcinogénesis de próstata (273). Del mismo modo, se ha sugerido que la exposición a estas sustancias cancerígenas podría conducir a tumores más agresivos (274).

Por otro lado, en nuestro estudio, la agresividad tumoral se comportó como un factor modificador del efecto. La fuerza de asociación entre exfumadores y CaP, aumentó en tumores de agresividad media-alta (OR: 3,76 (IC 95%: 1,10-12,87)) (Gleason >7). En la misma línea, un estudio de casos y controles llevado a cabo en Australia, también encuentra asociación en exfumadores para tumores de grado alto, aunque no llega a alcanzar la significación estadística (OR=1,28 (IC 95%: 0,96-1,70) (275). Otros estudios multicéntricos, como por ejemplo REDUCE, concluyen que el fumar está asociado con el aumento del riesgo de mortalidad en sujetos con CaP agresivo pero no con la incidencia, comportándose el tabaco como un factor pronóstico (265) (267) (276).

También hemos observado que los fumadores actuales y exfumadores con $IMC \geq 25$ presentaron mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad. Por el contrario, el estudio REDUCE no encontró relación al analizar el efecto del tabaco en función del IMC (265). Algunas hipótesis sugieren que el IMC actuaría en sentido contrario al observado en nuestro estudio, es decir que en hombres con IMC bajo, que tiene el volumen plasmático inferior, la concentración en suero de los agentes carcinógenos de los cigarrillos es más alta. No obstante, esto es puramente especulativo y esta modificación del efecto en función del IMC requiere de futuros estudios para validar estos resultados y si es correcta esta aseveración comprender su base biológica.

6.2.4. Historia familiar de cáncer

Numerosas investigaciones han evaluado el papel de la herencia en el CaP, concluyendo que los hombres con AF de CaP tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar adenocarcinoma prostático que los que no tienen tales antecedentes (277). Nuestros resultados son consistentes con estos estudios obteniendo una $OR: 2,50$ ($IC\ 95\%: 1,21-5,16$) en los sujetos con AF de CaP. Los riesgos son mayores para los familiares de los casos diagnosticados a edades tempranas. En nuestro estudio, al estratificar los casos por edad, se observa como en aquellos que debutaron con cáncer a una edad temprana (inferior a 65 años) se observó una relación significativa entre el CaP y los AF de cáncer gástrico, este hallazgo es similar al del estudio de Matikaine et al, llevado a cabo en población finlandesa, en el que se identifica un nuevo locus de susceptibilidad familiar relacionado con el aumento del riesgo de CaP y de estómago (278). En cuanto a los antecedentes de CaP, en este subgrupo de edad (<65 años) aumentó considerablemente la fuerza de asociación ($OR: 22,99$), en contraposición a la falta de asociación en aquellos que el debut fue a edades tardías (superiores a 65 años). Es plausible pensar que en los individuos de debut más tardío predomina la influencia ambiental (279).

Por otro lado, los genes heredados o SNPs, BRCA1 y BRCA2, además de con el cáncer de mama y de ovario en las mujeres, se han asociado con el desarrollo de CaP en los hombres, e incluso la evidencia sugiere que tener AF de ambos cánceres aumentaría la predisposición (280). En los estudios epidemiológicos basados en la familia, se ha encontrado que, los hombres tienen más posibilidades de desarrollar CaP si en su familia hay antecedentes no solo de este tumor, sino también de cáncer de mama, y viceversa (281). La semejanza biológica entre las vías de señalización hormono dependientes de ambos tumores puede ser una de las causas (282). En el presente estudio no se observó una diferencia significativa entre el grupo de pacientes con AF de cáncer de mama y los controles, esta posibilidad puede ser debida a que no se ha podido separar por SNPs, BRCA1 / BRCA2, sobre todo las mutaciones del BRCA2 que parecen jugar un

papel muy importante en esta asociación. Por otro parte, resulta interesante examinar en detalle algunas cuestiones como la falta de asociación significativa entre AF de otros cánceres no prostáticos y CaP en el total de los casos, dado que numerosas publicaciones hacen referencia a la agregación familiar de otros cánceres con el adenocarcinoma prostático (281).

Con el objeto de evaluar la agresividad del tumor en relación a los AF de CaP se consideró para el estudio la clasificación de los casos en base a las escalas de Gleason y D'Amico. El análisis mostró que en la Comunidad Autónoma de Cantabria los AF están relacionados con tumores de agresividad intermedia, dato a tener en cuenta en las futuras políticas sanitarias de salud pública de la región, tanto en los programas estratégicos de cribado poblacional como en los de detección precoz de casos y la provisión de infraestructuras asistenciales. De igual manera, la evidencia descarta diferencias entre la supervivencia del CaP familiar y el esporádico, no obstante, sí que existe evidencia dentro de la agregación familiar de CaP de buen y mal pronóstico, datos también a tener en cuenta para tomar decisiones terapéuticas o preventivas.

A diferencia de lo registrado para otros AF los resultados son significativos en hombres con AF de leucemia con categorías de bajo grado e historia familiar de CaP. En la revisión de la literatura científica se evidencian estudios realizados con anterioridad que ponían de manifiesto la asociación familiar del CaP con otros tipos de cáncer como la leucemia, aunque sin estratificar los casos en base a las escalas utilizadas en este estudio. Estas asociaciones vinculan a la herencia y al daño en el material genético como posibles factores de riesgo de predisposición a padecer leucemia (283).

6.2.5. Susceptibilidad genética, SNPs relacionados con el CaP

La susceptibilidad genética explicaría más de un tercio de la incidencia del CaP hereditario (284). Es importante encontrar variantes genéticas comunes que puedan estar relacionadas o asociadas con el riesgo de desarrollar CaP. Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado varios SNPs asociados con el CaP que aislados de la población pueden tener diferentes conjuntos de alelos de riesgo constituyendo poblaciones únicas y perfiles de riesgo individuales. La genotipificación de SNPs, pasa por que sean reproducibles en diferentes poblaciones y tengan la suficiente precisión en la identificación de los casos con mayor riesgo de cáncer agresivo. En este sentido, de los 60 SNPs seleccionados en nuestro estudio, (Anexo X), 6 (10,0%) se asociaron con CaP. Si comparamos estos resultados con los de estudios epidemiológicos previos observamos resultados discrepantes. De hecho, entre el 25-60% de los SNPs hallados se asociaron con el CaP en diferentes poblaciones (285) (286) (287). Estos datos sugieren que el genotipado de SNP debería utilizarse junto a otros métodos diagnósticos para mejorar la precisión en la detención del CaP.

En nuestro estudio los resultados confirman la susceptibilidad frente al CaP asociada a dos loci identificados en el cromosoma 17q. El rs4430796, se ha asociado con un incremento del riesgo de CaP (288) (289) y la progresión de la enfermedad (290), mientras que el rs7501939 situado en el locus 17q21 presenta un efecto protector concordante con los resultados obtenidos por Nilolic ZZ, et al. en un meta-análisis del 2014, OR: 0.66 (IC 95% 0.50–0.87), (291). Sin embargo, otros artículos no han encontrado asociación con este SNP (292) o bien observaron un mayor riesgo (88). La mayoría de la evidencia sugiere, además, que las variantes específicas en el gen HNF1B están relacionados con el riesgo de CaP y de la Diabetes Mellitus Tipo 2. De hecho, los resultados de un meta-análisis corroboraron que los efectos mediados por estos polimorfismos (rs4430796 y rs7501939), tienen una fuerte asociación con el CaP y un efecto protector contra la Diabetes Mellitus tipo 2 (293). El mecanismo biológico por el cual las variaciones en el cromosoma 17q12 pueden alterar la regulación de un gen como el HNF1B están aún por definir, siendo necesarios estudios adicionales que identifiquen las variantes de esta región genómica que se asocia directamente con el riesgo del CaP y los mecanismos implicados.

Otras variantes genéticas que se asociaron con el CaP en nuestro estudio fueron el SNPs rs6465657 (en el gen LMKTK2), el rs742134 (en el gen BIK), el rs9623117 (en el gen TNRC6B) y el rs12653946 (CTD-2194D22.4) coincidiendo con varios estudios previos donde los investigadores encontraron una asociación del genoma completo e identificaron estos 4 SNPs de riesgo en el CaP (86) (294) (295) (296) (297). Es plausible que la mayoría de estas variantes que están situadas en regiones de posibles genes candidatos no codificantes puedan actuar a nivel de la transcripción del ARNm y que se vean alteradas en el CaP.

Podemos aseverar, que como todos los cánceres, el CaP es una enfermedad genética que se caracteriza por múltiples alteraciones genómicas, incluyendo mutaciones puntuales, variaciones microsatélites y alteraciones cromosómicas tales como translocaciones, inserciones, duplicaciones, y deleciones. El futuro ofrece un verdadero desafío para la gestión de la enfermedad clínica a través de una comprensión detallada de las alteraciones genéticas en todas las células incluidas las subpoblaciones pequeñas.

6.2.6. Evaluación antropométrica

La talla es un marcador de la exposición ambiental a contaminantes en la infancia, al evaluar su efecto sobre el desarrollo de CaP sólo se encontró asociación significativa en nuestro estudio al estratificar por agresividad tumoral. Los hombres con un Gleason >7 y una estatura al inicio del estudio entre 172,6 a 177,5 cm, cuadruplicaron la odds de desarrollar CaP (OR:4,41 (IC 95%: 1,06-18,40)) respecto a los menores de 167,7cm. Esta asociación está apoyada por un meta-análisis de 57 estudios que encontró evidencia de que la estatura se relaciona con el

CaP, con una asociación más fuerte para estudios prospectivos de cánceres más agresivos y avanzados (298). Otro estudio reciente concluyó que los hombre altos son más propensos a ser diagnosticados de CaP agresivo, (Gleason >7) especialmente si son menores de 65 años (299). Sin embargo, un gran estudio con seguimiento de una cohorte europea reportó una asociación nula (300).

Aunque diferentes estudios concluyen que la altura se asocia con el riesgo de CaP, la magnitud del efecto encontrado es modesta. Se necesitan más estudios que investiguen los mecanismos subyacentes que podrían explicar esta asociación, aunque, entre los más plausibles, se encuentra las variaciones de las concentraciones de IGF-1, o la predisposición genética (301) (302).

En relación a la obesidad y el aumento de peso en la edad adulta, el estudio más amplio realizado hasta la fecha con el fin de identificar el papel del incremento de peso después de los 18 años de edad como factor de pronóstico para el CaP, concluyó que el incremento del IMC y del peso desde los 18 años, están asociados a un significativo riesgo de morir por CaP, pero que ni el sobrepeso ni la obesidad, están asociados con el desarrollo de la enfermedad (303). En nuestro estudio hemos evaluado la influencia del peso en distintos momentos de la vida (20, 40 años y el año previo al diagnóstico). Aunque en el análisis global no obtuvimos ninguna asociación significativa, al seleccionar subgrupos específicos de población el tercer cuartil de peso se comportó como un factor de riesgo, con una OR en torno a 5 a los 20 años (limitada al subgrupo diagnosticado en estadio D'Amico 3), cercana a 3 a los 45 años y próxima a 10 en el último año (en aquellos diagnosticados en estadios avanzados). Por el contrario, el peso situado en el segundo cuartil se comportó como un factor de protección a los 45 años en el subgrupo de población con sobrepeso u obesidad al diagnóstico.

La posible relación entre las medidas antropométricas y el riesgo de CaP se ha evaluado en varios estudios anteriores con resultados inconsistentes. El exceso de grasa corporal está asociado con una serie de condiciones que podrían contribuir al desarrollo del CaP, en particular la enfermedad más agresiva, incluyendo desequilibrios hormonales, resistencia a la insulina, inflamación y trastornos metabólicos (304).

Asimismo, la asociación entre la energía ingerida y el CaP ha sido analizada previamente, de hecho, un extenso metaanálisis que incluyó estudios de cohortes y caso-control, reflejó en sus resultados una asociación entre la obesidad y el riesgo moderado de ocurrencia de CaP, especialmente en los estadios avanzados (305). Entre los mecanismos que explicarían esta asociación, se encuentran las alteraciones hormonales producidas por la actividad endocrina del tejido adiposo (167) (306) y la regulación de genes en individuos con obesidad (307).

6.2.7. Uso de fármacos y riesgo de cáncer de próstata

6.2.7.1. *Antihipertensivos*

Los resultados de nuestro estudio no muestran asociación significativa entre el uso crónico de fármacos antihipertensivos (IECA, ARAII, betabloqueantes, diuréticos, antagonistas del calcio, etc.), y el riesgo de desarrollar CaP. Esta asociación resulta controvertida, aunque la mayor parte de los trabajos publicados tampoco encuentran asociación con el CaP (308)(309) (310) (311), algunos estudios obtienen un efecto protector para los antagonistas del calcio (312) y los betabloqueantes (313).

Si bien, cabe destacar, que una de las limitaciones de la mayoría de estudios es que no se tienen datos directos sobre la adherencia al tratamiento, y que tanto uno como ambos grupos podrían no haber tomado sus medicamentos de forma regular. A pesar de esta limitación nuestro estudio cuenta con datos de seguimiento durante al menos cinco años después del inicio del tratamiento y parece poco probable que una alta proporción de los no cumplidores hubiese estado con sintomatología clínica hipertensiva durante un periodo prolongado sin tomar medicación para revertir el problema de salud. En cualquier caso, dada la evidencia limitada e inconsistente sobre la exposición a estos fármacos, será necesario realizar más investigaciones con el objetivo de poder evaluar, en el futuro, el riesgo exacto de cáncer prostático asociado a estos medicamentos.

Algunos estudios experimentales han implicado al sistema renina-angiotensina la implicación en la regulación de la proliferación celular, la angiogénesis y la progresión del tumor, pero los mecanismos exactos involucrados aún no están claros (314). Por otro lado, la propia hipertensión puede constituir un potencial factor de riesgo para las enfermedades prostáticas incluido el cáncer.

6.2.7.2. *Antiinflamatorios*

En los últimos 20 años, numerosos estudios han explorado la asociación entre el consumo de AINE y el CaP, con la hipótesis de que su efecto inhibidor de la vía de la COX-2 podría ejercer un papel protector. Sin embargo, en el presente estudio, no hemos observado asociación significativa con el consumo de este tipo de fármacos ni con ninguno de los grupos evaluados separadamente. Nuestros resultados son consistentes con gran parte de los estudios publicados (315) (316) (317) (318) (319) (320) (321) (322) (323) (324).

No obstante, en el análisis de subgrupos se observa un aumento del riesgo de CaP en consumidores de ácido acetil salicílico que alcanza la significación estadística en tumores de bajo grado de malignidad Gleason ≤ 6 y D'amico 1. Estos resultados son consistentes con los

obtenidos en algunos estudios previos que también observan un aumento de riesgo asociado al consumo de ácido acetil salicílico (325) (326), aunque existen discrepancias y algunas investigaciones observan protección limitada al ácido acetil salicílico pero no a otros AINES (327). Algunos estudios señalan que los resultados pueden ser consecuencia de un sesgo protopático por el cual los casos diagnosticados en estadios avanzados estarían con mayor frecuencia sometidos a tratamientos con AINES para reducir el dolor. El hecho de que en nuestro estudio esta asociación se limite a tumores diagnosticados en estadios precoces descarta esta explicación.

6.2.8. Disrupción endocrina y micro ambiente hormonal perinatal

En los tumores homono-dependientes el microambiente hormonal intrauterino tiene suma importancia. La razón entre la longitud del segundo y cuarto dedo (índice D2:D4) de la misma mano es un rasgo dismórfico, establecido en el útero y puede ser un marcador indirecto de la exposición perinatal a hormonas sexuales como la testosterona (223). Un ratio digital alto D2:D4 es un marcador de baja exposición en el útero a la testosterona. La exposición hormonal en la vida temprana ha sido implicada en la etiología de numerosos tipos de cáncer, entre ellos el de próstata (328). La relación D2:D4 es mayor en la mano derecha que en la mano izquierda, y tiene una sensibilidad más alta con el nivel de andrógenos fetales (329).

Nuestros datos, no muestran asociación entre el ratio D2:D4 de la mano derecha y el riesgo de CaP, ni en el análisis global ni por subgrupos, estos resultados son consistentes con los obtenidos en el “Melbourne Collaborative Cohort Study” (330). Por el contrario, otros estudios (331) han observado que un mayor cociente de la longitud del segundo y cuarto dedo es sugestivo de menor riesgo de CaP, especialmente en menores de 60 años.

6.2.9. Hábitos de toma de sol

6.2.9.1. Capacidad de adaptación a la radiación solar ultravioleta (fototipo)

El efecto de la radiación ultravioleta está mediado por el tipo de piel; los hombres afro-americanos tienen mayores porcentajes de mortalidad por CaP y tienen cuatro veces mayor tolerancia a los rayos ultravioletas que los caucásicos. El aumento del pigmento de la piel puede reducir en gran medida la síntesis de la vitamina D, y por tanto influir en el riesgo de CaP (332). La vitamina D inhibe la proliferación celular y promueve la apoptosis in vitro. Su forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D, tiene propiedades anti-cancerígenas (333). De igual modo la literatura refleja que variantes polimórficas; melacortina 1 y tirosina, en genes relacionados con la pigmentación de la piel se asocian con el riesgo de CaP, posiblemente debido a que median los efectos de protección de los rayos ultravioleta (334).

En el presente estudio se examinó la exposición a la radiación solar en función de las características fenotípicas de los hombres, partiendo de la hipótesis de que el color claro de piel, pelo y ojos, podrían actuar como moduladores de la exposición a la radiación solar. Observamos que los hombres con un color de ojos (azul/gris), fueron significativamente más propensos a desarrollar un tumor de próstata de bajo grado, D'Amico 1 y Gleason ≤ 6 , con una OR: 3,24 (IC 95%: 1,04-10,07) y OR: 2,65 (IC 95%: 1,02-6,88), respectivamente.

6.2.9.2. Tipo de exposición solar

El bronceado y la susceptibilidad a quemarse tras la exposición solar, han recibido una atención especial sobre todo en la población blanca. La forma tradicional y más común de clasificar la reactividad de la piel a la exposición al sol es la escala Fitzpatrick (335) que ha sido ampliamente aceptada tanto con fines preventivos como en estudios de investigación así como, en la práctica clínica. La relación entre el riesgo de CaP, la exposición solar y la capacidad de bronceado es probable que sea compleja y no está claro si el tipo de piel confiere un mayor riesgo debido a la evitación del sol o una disminución de riesgo debido a una síntesis más eficaz de vitamina D.

En nuestro estudio, la baja tolerancia dérmica a la exposición solar (“me quemo/quedo moreno”) duplicó el riesgo de padecer CaP en los subgrupos de los sujetos con 65 o más años y también en aquellos que tenían una clasificación de D'Amico 3.

Las quemaduras solares se asociaron con un incremento del riesgo de sufrir CaP. Además, se observó un efecto parecido al estimar la frecuencia acumulada de quemaduras en las personas expuestas al sol antes de los 30 años y que se quemaron en 5 o más ocasiones y cuando se trató de edades menores de 65 años. Por otro lado, en el caso de las quemaduras en 5 o menos ocasiones) a partir de los 30 años, sólo se encontró asociación en el subgrupo de menores de 65 años.

La exposición reciente y prolongada (más de 4 horas diarias) a la radiación solar, también se asoció con un mayor del riesgo de CaP, aumentando el efecto en el subgrupo de menores de 65 años. Al evaluar el efecto de la exposición prolongada 10 años antes del diagnóstico, se mantiene la significación de la asociación, aumentando la magnitud del efecto. En la actualidad los estudios publicados aportan resultados discrepantes (336) (337). Nuestros resultados son consistentes por los obtenidos por Bonilla et al., que muestran un mayor riesgo de desarrollo de CaP en aquellos con mayor tendencia a quemarse tras la exposición solar.

7

Conclusiones

1. El consumo de carne blanca superior a la mediana poblacional protege frente al desarrollo de CaP, por el contrario la carne procesada y el consumo regular de alcohol en el pasado, constituyen factores de riesgo.
2. La alta cocción de los alimentos se asocia a un aumento del riesgo de CaP.
3. Los exfumadores presentan mayor asociación con el CaP que los fumadores actuales, aumentando la magnitud de la asociación en tumores diagnosticados en estadios avanzados.
4. En el subgrupo de menores de 65 años existe una fuerte asociación con los antecedentes familiares de CaP, que desaparece para el resto de tumores evaluados, a excepción del gástrico.
5. Solo 6 de los 60 SNP's seleccionados en nuestro estudio se asociaron a CaP.
6. La estatura situada en tercer cuartil de la distribución se asocia al desarrollo de tumores de alto grado de agresividad.
7. Los antecedentes de peso en el tercer cuartil de la distribución en distintos momentos de la vida y en el último año se asocian al desarrollo de CaP.
8. No se ha encontrado asociación entre el consumo de medicamentos antihipertensivos (IECA, ARA II, betabloqueantes, diuréticos, antagonistas del calcio, etc.) y el riesgo de CaP, independientemente de la duración del consumo.
9. El consumo de ácido acetil salicílico constituye un factor de riesgo de desarrollo de CaP limitado a tumores menos agresivos.

10. La razón entre la longitud del dedo índice y del dedo anular (ratio 2D:4D), como medida indirecta de la exposición perinatal a andrógenos no se relaciona en nuestro estudio con el CaP.
11. Los antecedentes de quemaduras solares y las exposiciones prolongadas al sol constituyen un factor de riesgo de desarrollo de CaP, especialmente para tumores diagnosticados antes de los 65 años y tumores de agresividad media (Gleason 7 o D'Amico 2).

8

Bibliografía

- (1) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. 2012; Available at: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed 07/07, 2015.
- (2) Adami, H.O., Hunter, D., Trichopoulos, D., MacMahon, B. Textbook of cancer epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2008.
- (3) Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. Lancet 2003 Mar 8;361(9360):859-864.
- (4) Rodríguez Arnaiz R. Las toxinas ambientales y sus efectos genéticos. 4ª ed. Mexico: Fondo de Cultura Económica; 2011.
- (5) Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía Humana. 4ª ed. Buenos Aires: Medica Panamerica; 2008.
- (6) McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981;2(1):35-49.
- (7) De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer 2007 Apr;7(4):256-269.
- (8) van Bokhoven A, Varella-Garcia M, Korch C, Johannes WU, Smith EE, Miller HL, et al. Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines. Prostate 2003 Nov 1;57(3):205-225.
- (9) Lang SH, Frame FM, Collins AT. Prostate cancer stem cells. J Pathol 2009 Jan;217(2):299-306.
- (10) Sinha AA, Wilson MJ, Gleason DF. Immunoelectron microscopic localization of prostatic-specific antigen in human prostate by the protein A-gold complex. Cancer 1987 Sep 15;60(6):1288-1293.
- (11) Kyprianou N, Isaacs JT. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. Endocrinology 1988 Feb;122(2):552-562.
- (12) Man YG, Zhao C, Chen X. A subset of prostate basal cells lacks the expression of corresponding phenotypic markers. Pathol Res Pract 2006;202(9):651-662.
- (13) Bonkhoff H, Remberger K. Widespread distribution of nuclear androgen receptors in the basal cell layer of the normal and hyperplastic human prostate. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1993;422(1):35-38.
- (14) Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C. Differential expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelia of the human prostate. Prostate 1991;18(4):303-314.

- (15) Yam LT, Janckila AJ, Lam WK, Li CY. Immunohistochemistry of prostatic acid phosphatase. *Prostate* 1981;2(1):97-107.
- (16) Heemers HV, Tindall DJ. Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev* 2007 Dec;28(7):778-808.
- (17) So AI, Hurtado-Coll A, Gleave ME. Androgens and prostate cancer. *World J Urol* 2003 Nov;21(5):325-337.
- (18) Ekman P. The prostate as an endocrine organ: androgens and estrogens. *Prostate Suppl* 2000;10:14-18.
- (19) Matsumoto T, Takeyama K, Sato T, Kato S. Study of androgen receptor functions by genetic models. *J Biochem* 2005 Aug;138(2):105-110.
- (20) MacLean HE, Warne GL, Zajac JD. Localization of functional domains in the androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997 Jul;62(4):233-242.
- (21) Prins GS. Molecular biology of the androgen receptor. *Mayo Clin Proc* 2000 Jan;75 Suppl:S32-5.
- (22) Zhu ML, Kyprianou N. Androgen receptor and growth factor signaling cross-talk in prostate cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):841-849.
- (23) Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999 Jul 21;282(3):236-237.
- (24) Nickel JC, True LD, Krieger JN, Berger RE, Boag AH, Young ID. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int* 2001 Jun;87(9):797-805.
- (25) Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008 Feb;31 Suppl 1:S85-90.
- (26) De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007 Apr;7(4):256-269.
- (27) Olinski R, Gackowski D, Foksinski M, Rozalski R, Roszkowski K, Jaruga P. Oxidative DNA damage: assessment of the role in carcinogenesis, atherosclerosis, and acquired immunodeficiency syndrome. *Free Radic Biol Med* 2002 Jul 15;33(2):192-200.
- (28) Platz EA, De Marzo AM. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 2):S36-40.
- (29) Stancik I, Luftenegger W, Klimpfinger M, Muller MM, Hoeltl W. Effect of NIH-IV prostatitis on free and free-to-total PSA. *Eur Urol* 2004 Dec;46(6):760-764.
- (30) Begley LA, Kasina S, MacDonald J, Macoska JA. The inflammatory microenvironment of the aging prostate facilitates cellular proliferation and hypertrophy. *Cytokine* 2008 Aug;43(2):194-199.
- (31) Wong CP, Bray TM, Ho E. Induction of proinflammatory response in prostate cancer epithelial cells by activated macrophages. *Cancer Lett* 2009 Apr 8;276(1):38-46.
- (32) Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002 Jul;60(1):78-83.
- (33) Emberton M, Cornel EB, Bassi PF, Fourcade RO, Gomez JM, Castro R. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *Int J Clin Pract* 2008 Jul;62(7):1076-1086.

-
- (34) Roehrborn CG, Rosen RC. Medical therapy options for aging men with benign prostatic hyperplasia: focus on alfuzosin 10 mg once daily. *Clin Interv Aging* 2008;3(3):511-524.
- (35) Prins GS. Molecular biology of the androgen receptor. *Mayo Clin Proc* 2000 Jan;75 Suppl:S32-5.
- (36) González SI, Salcedo JL, Martínez MA. Últimos avances en el diagnóstico de la hiperplasia benigna de próstata. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2005;39:171-85.
- (37) Hammarsten J, Hogstedt B. Calculated fast-growing benign prostatic hyperplasia--a risk factor for developing clinical prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(5):330-338.
- (38) Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A, Schroder FH, Castro R. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eur Urol* 2009 Apr;55(4):864-873.
- (39) Rebbeck TR, Rennert H, Walker AH, Panossian S, Tran T, Walker K, et al. Joint effects of inflammation and androgen metabolism on prostate cancer severity. *Int J Cancer* 2008 Sep 15;123(6):1385-1389.
- (40) Vindrieux D, Escobar P, Lazennec G. Emerging roles of chemokines in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009 Sep;16(3):663-673.
- (41) De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999 Dec;155(6):1985-1992.
- (42) Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL, Epstein JI, Platz EA, Nelson WG, et al. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. *Am J Pathol* 2003 Sep;163(3):923-933.
- (43) Joshua AM, Evans A, Van der Kwast T, Zielenska M, Meeker AK, Chinnaiyan A, et al. Prostatic preneoplasia and beyond. *Biochim Biophys Acta* 2008 Apr;1785(2):156-181.
- (44) De Marzo AM, Platz EA, Epstein JI, Ali T, Billis A, Chan TY, et al. A working group classification of focal prostate atrophy lesions. *Am J Surg Pathol* 2006 Oct;30(10):1281-1291.
- (45) Sciarra A, Di Silverio F, Salciccia S, Autran Gomez AM, Gentilucci A, Gentile V. Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link? *Eur Urol* 2007 Oct;52(4):964-972.
- (46) Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul 24;349(4):366-381.
- (47) Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004 Nov 15;101(10 Suppl):2371-2490.
- (48) Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987 Feb 15;59(4):788-794.
- (49) Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate* 1996 Aug;29(2):117-134.
- (50) Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer. *Histopathology* 2012 Jan;60(1):4-27.
- (51) Witte JS. Prostate cancer genomics: towards a new understanding. *Nature Reviews Genetics* 2009;10(2):77-82.
- (52) Epstein JNG. *Biopsy Interpretation of the Prostate*. Fourth Edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- (53) Barbisan F, Mazzucchelli R, Santinelli A, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Cheng L, et al. Expression of prostate stem cell antigen in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer. *Histopathology* 2010 Oct;57(4):572-579.
-

- (54) Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2004 Mar;17(3):360-379.
- (55) Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *J Urol* 2002 Feb;167(2 Pt 2):953-8; discussion 959.
- (56) Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, Evans AJ, Samaratunga H. Gleason grading: past, present and future. *Histopathology* 2012 Jan;60(1):75-86.
- (57) Heidenreich A, Semrau R, Thuer D, Pfister D. Radical salvage prostatectomy : Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. *Urologe A* 2008 Nov;47(11):1441-1446.
- (58) Ferrer Forés M, Rueda Martínez de Santos JR, Latorre García K, Gutiérrez Ibarluzea I. Grupo Multicéntrico Español de Cáncer de Próstata Localizado. Efectividad a largo plazo de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya, 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/08.
- (59) Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996 Mar;20(3):286-292.
- (60) Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005 Oct;48(4):546-551.
- (61) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep 16;280(11):969-974.
- (62) Parkin DM. The evolution of the population-based cancer registry. *Nat Rev Cancer* 2006 Aug;6(8):603-612.
- (63) Larranaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sanchez MJ, et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Ann Oncol* 2010 May;21 Suppl 3:iii83-89.
- (64) Han G, Buchanan G, Ittmann M, Harris JM, Yu X, Demayo FJ, et al. Mutation of the androgen receptor causes oncogenic transformation of the prostate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 Jan 25;102(4):1151-1156.
- (65) De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology* 2014 1;15(1):23-34.
- (66) Vilorio Raymundo LJ, de la Calle Valverde A, Diéguez Poncela M.P. Vilorio Raymundo LJ, de la Calle Valverde A, Diéguez Poncela M.P. Cáncer en Cantabria: 15 años de resultados. Registro de Tumores de Cantabria (R.T.C) 1997-2011. Gobierno de Cantabria. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. 2014.
- (67) Irigaray P, Newby JA, Clapp R, Hardell L, Howard V, Montagnier L, et al. Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview. *Biomed Pharmacother* 2007 Dec;61(10):640-658.
- (68) Isaacs W, De Marzo A, Nelson WG. Focus on prostate cancer. *Cancer Cell* 2002 Aug;2(2):113-116.
- (69) Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. Prostate cancer. Epidemiology. Risk factors. Pathology. *Ann Urol (Paris)* 2004 Oct;38(5):187-206.

-
- (70) Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Rhodes T, Lieber MM, Jacobsen SJ. A population-based study of daily nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2002 Mar;77(3):219-225.
- (71) Ross R, Bernstein L, Judd H, Hanisch R, Pike M, Henderson B. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst* 1986 Jan;76(1):45-48.
- (72) Fowler JE, Jr, Bigler SA, Bowman G, Kilambi NK. Race and cause specific survival with prostate cancer: influence of clinical stage, Gleason score, age and treatment. *J Urol* 2000 Jan;163(1):137-142.
- (73) Chornokur G, Dalton K, Borysova ME, Kumar NB. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *Prostate* 2011 Jun 15;71(9):985-997.
- (74) Baker SG, Lichtenstein P, Kaprio J, Holm N. Genetic susceptibility to prostate, breast, and colorectal cancer among Nordic twins. *Biometrics* 2005 Mar;61(1):55-63.
- (75) Page WF, Braun MM, Partin AW, Caporaso N, Walsh P. Heredity and prostate cancer: a study of World War II veteran twins. *Prostate* 1997 Dec 1;33(4):240-245.
- (76) Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 Apr 15;89(8):3367-3371.
- (77) Suzuki K, Matsui H, Ohtake N. Clinical and basic aspects of familial prostate cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013 Feb;40(2):159-163.
- (78) McLellan DL, Norman RW. Hereditary aspects of prostate cancer. *CMAJ* 1995 Oct 1;153(7):895-900.
- (79) Ghadirian P, Howe GR, Hislop TG, Maisonneuve P. Family history of prostate cancer: a multi-center case-control study in Canada. *Int J Cancer* 1997 Mar 17;70(6):679-681.
- (80) Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003 Apr 15;97(8):1894-1903.
- (81) Schuurman AG, Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A case-cohort study on prostate cancer risk in relation to family history of prostate cancer. *Epidemiology* 1999 Mar;10(2):192-195.
- (82) Wigle DT, Turner MC, Gomes J, Parent ME. Role of hormonal and other factors in human prostate cancer. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008 Mar;11(3-4):242-259.
- (83) Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998 Jan 23;279(5350):563-566.
- (84) Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 Nov;15(11):2056-2062.
- (85) Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013 May 10;31(14):1748-1757.
- (86) Eeles RA, Kote-Jarai Z, Giles GG, Olama AA, Guy M, Jugurnauth SK, et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008 Mar;40(3):316-321.
- (87) Thomas G, Jacobs KB, Yeager M, Kraft P, Wacholder S, Orr N, et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet* 2008 Mar;40(3):310-315.
- (88) Gudmundsson J, Sulem P, Rafnar T, Bergthorsson JT, Manolescu A, Gudbjartsson D, et al. Common sequence variants on 2p15 and Xp11.22 confer susceptibility to prostate cancer. *Nat Genet* 2008 Mar;40(3):281-283.
-

- (89) Tibblin G, Eriksson M, Cnattingius S, Ekblom A. High birthweight as a predictor of prostate cancer risk. *Epidemiology* 1995 Jul;6(4):423-424.
- (90) Ekblom A, Hsieh CC, Lipworth L, Wolk A, Ponten J, Adami HO, et al. Perinatal characteristics in relation to incidence of and mortality from prostate cancer. *BMJ* 1996 Aug 10;313(7053):337-341.
- (91) Oh JK, Kim KH, Jung H, Yoon SJ, Kim TB. Second to fourth digit ratio: its relationship with core cancer volume and Gleason score in prostate biopsy. *Int Braz J Urol* 2012 Sep-Oct;38(5):611-619.
- (92) Mazza C. Obesidad en pediatría: panorama actual. 2001 2001;12(1):28-30.
- (93) Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004 Dec;114(12):1752-1761.
- (94) Hrafnkelsdottir SM, Torfadottir JE, Aspelund T, Magnusson K, Tryggvadottir L, Gudnason V, et al. Physical activity from early adulthood and risk of prostate cancer: a 24 year follow-up study among Icelandic men. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015 Jul 7.
- (95) Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004 Sep;92(3):347-355.
- (96) Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002 Oct;60(10 Pt 2):S1-14; discussion S68-84, 85-7.
- (97) Onuma M, Bub JD, Rummel TL, Iwamoto Y. Prostate cancer cell-adipocyte interaction: leptin mediates androgen-independent prostate cancer cell proliferation through c-Jun NH2-terminal kinase. *J Biol Chem* 2003 Oct 24;278(43):42660-42667.
- (98) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003 Apr 24;348(17):1625-1638.
- (99) Liao Q, Long C, Deng Z, Bi X, Hu J. The role of circulating adiponectin in prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2015 Feb 24;30(1):e22-31.
- (100) Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, Bradshaw P, Hernandez J, Basler J, et al. The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer* 2005 Mar 1;103(5):1092-1095.
- (101) Wagenlehner FM, Elkahwaji JE, Algaba F, Bjerklund-Johansen T, Naber KG, Hartung R, et al. The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU Int* 2007 Oct;100(4):733-737.
- (102) Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: II. Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer. *BJU Int* 2000 Jan;85(2):211-217.
- (103) Sutcliffe S, Giovannucci E, Alderete JF, Chang TH, Gaydos CA, Zenilman JM, et al. Plasma antibodies against *Trichomonas vaginalis* and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 May;15(5):939-945.
- (104) Sutcliffe S. Sexually transmitted infections and risk of prostate cancer: review of historical and emerging hypotheses. *Future Oncol* 2010 Aug;6(8):1289-1311.
- (105) Bustueva KA, Revich BA, Bezpalko LE. Cadmium in the environment of three Russian cities and in human hair and urine. *Arch Environ Health* 1994 Jul-Aug;49(4):284-288.
- (106) Achanzar WE, Diwan BA, Liu J, Quader ST, Webber MM, Waalkes MP. Cadmium-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells. *Cancer Res* 2001 Jan 15;61(2):455-458.

-
- (107) Nakamura K, Yasunaga Y, Ko D, Xu LL, Moul JW, Peehl DM, et al. Cadmium-induced neoplastic transformation of human prostate epithelial cells. *Int J Oncol* 2002 Mar;20(3):543-547.
- (108) Feng P, Liang JY, Li TL, Guan ZX, Zou J, Franklin R, et al. Zinc induces mitochondria apoptogenesis in prostate cells. *Mol Urol* 2000 Spring;4(1):31-36.
- (109) Schechter A, Needham L, Pavuk M, Michalek J, Colacino J, Ryan J, et al. Agent Orange exposure, Vietnam war veterans, and the risk of prostate cancer. *Cancer* 2009 Jul 15;115(14):3369-3371.
- (110) Van Maele-Fabry G, Willems JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2003 Sep;60(9):634-642.
- (111) Ekman P, Pan Y, Li C, Dich J. Environmental and genetic factors: a possible link with prostate cancer. *Br J Urol* 1997 Apr;79 Suppl 2:35-41.
- (112) Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 2004 Apr 7;291(13):1578-1586.
- (113) Bernal-Delgado E, Latour-Perez J, Pradas-Arnal F, Gomez-Lopez LI. The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 1998 Aug;70(2):191-200.
- (114) Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, Ascherio A, Vessey MP, Colditz GA. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993 Feb 17;269(7):878-882.
- (115) Dennis LK, Dawson DV, Resnick MI. Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5(3):193-203.
- (116) Nawrot TS, Van Hecke E, Thijs L, Richart T, Kuznetsova T, Jin Y, et al. Cadmium-related mortality and long-term secular trends in the cadmium body burden of an environmentally exposed population. *Environ Health Perspect* 2008 Dec;116(12):1620-1628.
- (117) Platz EA, Giovannucci E. Prostate Cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd edition. Oxford: Oxford Univ Press; 2006. p. 1128—50. .
- (118) Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010 Apr;100(4):693-701.
- (119) Middleton Fillmore K, Chikritzhs T, Stockwell T, Bostrom A, Pascal R. Alcohol use and prostate cancer: a meta-analysis. *Mol Nutr Food Res* 2009 Feb;53(2):240-255.
- (120) Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr, Lee IM. Alcohol consumption and risk of prostate cancer: The Harvard Alumni Health Study. *Int J Epidemiol* 2001 Aug;30(4):749-755.
- (121) Cheng I, Witte JS, McClure LA, Shema SJ, Cockburn MG, John EM, et al. Socioeconomic status and prostate cancer incidence and mortality rates among the diverse population of California. *Cancer Causes Control* 2009 Oct;20(8):1431-1440.
- (122) Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991 Jun;63(6):963-966.
- (123) Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006 Dec 20;98(24):1819-1825.
- (124) Demierre MF, Higgins PD, Gruber SB, Hawk E, Lippman SM. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2005 Dec;5(12):930-942.
-

- (125) Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.
- (126) Sabichi AL, Lippman SM. COX-2 inhibitors and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in genitourinary cancer. *Semin Oncol* 2004 Apr;31(2 Suppl 7):36-44.
- (127) Singh A, Bangalore S. Which, if any, antihypertensive agents cause cancer? *Curr Opin Cardiol* 2012 Jul;27(4):374-380.
- (128) Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N Engl J Med* 2013 08/15; 2015/08;369(7):603-610.
- (129) Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010 04/01; 2015/08;362(13):1192-1202.
- (130) Real Academia Nacional de Medicina, RANM. Diccionario de Términos Médicos. 2012; Available at: <http://dtme.ranm.es/index.aspx>. Accessed 09/02, 2012.
- (131) Pamplona Roger JD. Enciclopedia de los alimentos y su poder curativo: tratado de bromatología y dietoterapia. 1st ed.: Madrid : Safeliz, 1999; 1999.
- (132) Gil Hernández A, Martínez de Vitoria Muñoz E, Maldonado Lozano J. Tratado de Nutrición: Nutrición Humana en el Estado de Salud. 2ª ed. Madrid: Médica-Panamericana; 2010.
- (133) Gibson RS. Principles of nutritional assessment. 2nd ed. Oxford etc.: Oxford University Press; 2005.
- (134) Salas-Salvadó J. Nutrición y dietética clínica. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.
- (135) Lin PH, Aronson W, Freedland SJ. Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence. *BMC Med* 2015 Jan 8;13:3-014-0234-y.
- (136) Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981 Jun;66(6):1191-1308.
- (137) Fair WR, Fleshner NE, Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology* 1997 Dec;50(6):840-848.
- (138) Colbin A. El poder curativo de los alimentos. Barcelona: Ediciones Robinbook, S.L.; 2004.
- (139) Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162-173.
- (140) Kimura T. East meets West: ethnic differences in prostate cancer epidemiology between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer* 2012 Sep;31(9):421-429.
- (141) Tominaga S. Cancer incidence in Japanese in Japan, Hawaii, and western United States. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985 Dec;69:83-92.
- (142) Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968 Jan;40(1):43-68.
- (143) Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975 Apr 15;15(4):617-631.
- (144) Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2009 Feb;6(2):87-95.
- (145) Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res* 2008 Sep;25(9):2097-2116.

-
- (146) Zozaya, A. *Aforismos y pronósticos de Hipócrates*, Editorial Maxtor 77-78, 2008. .
- (147) Fleshner N, Bagnell PS, Klotz L, Venkateswaran V. Dietary fat and prostate cancer. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 2):S19-24.
- (148) Colli JL, Colli A. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urol Oncol* 2006 May-Jun;24(3):184-194.
- (149) Wang Y, Corr JG, Thaler HT, Tao Y, Fair WR, Heston WD. Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low-fat diet. *J Natl Cancer Inst* 1995 Oct 4;87(19):1456-1462.
- (150) Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE, Visek WJ. Growth of Dunning transplantable prostate adenocarcinomas in rats fed diets with various fat contents. *J Nutr* 1988 Jul;118(7):908-914.
- (151) Aronson WJ, Tymchuk CN, Elashoff RM, McBride WH, McLean C, Wang H, et al. Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low-fat, soy protein diet with isoflavones. *Nutr Cancer* 1999;35(2):130-136.
- (152) Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L, Garnes H, Walker AR. Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 1979 Dec;39(12):5101-5105.
- (153) Fleshner N, Zlotta AR. Prostate cancer prevention: past, present, and future. *Cancer* 2007 Nov 1;110(9):1889-1899.
- (154) Willis MS, Wians FH. The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances. *Clin Chim Acta* 2003 Apr;330(1-2):57-83.
- (155) Albanes D. Caloric intake, body weight, and cancer: a review. *Nutr Cancer* 1987;9(4):199-217.
- (156) Crowe FL, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Overvad K, Jakobsen MU, et al. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008 May;87(5):1405-1413.
- (157) Wang D, Dubois RN. Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer* 2010 Mar;10(3):181-193.
- (158) Panigrahy D, Kaipainen A, Greene ER, Huang S. Cytochrome P450-derived eicosanoids: the neglected pathway in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2010 Dec;29(4):723-735.
- (159) Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr* 2001 Nov;131(11 Suppl):3065S-73S.
- (160) Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004 Jun;79(6):935-945.
- (161) Chavarro JE, Stampfer MJ, Li H, Campos H, Kurth T, Ma J. A prospective study of polyunsaturated fatty acid levels in blood and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Jul;16(7):1364-1370.
- (162) Berquin IM, Min Y, Wu R, Wu J, Perry D, Cline JM, et al. Modulation of prostate cancer genetic risk by omega-3 and omega-6 fatty acids. *J Clin Invest* 2007 Jul;117(7):1866-1875.
- (163) Schumacher MC, Laven B, Petersson F, Cederholm T, Onelov E, Ekman P, et al. A comparative study of tissue omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in benign and malignant pathologic stage pT2a radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2013 Apr;31(3):318-324.
- (164) Williams CD, Whitley BM, Hoyo C, Grant DJ, Iraggi JD, Newman KA, et al. A high ratio of dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of prostate cancer. *Nutr Res* 2011 Jan;31(1):1-8.
-

- (165) Chen YQ, Berquin IM, Daniel LW, Edwards IJ, O'Flaherty JT, Thomas MJ, et al. Omega-3 fatty acids and cancer risk. *JAMA* 2006 Jul 19;296(3):282; author reply 282.
- (166) Berquin IM, Edwards IJ, Chen YQ. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Lett* 2008 Oct 8;269(2):363-377.
- (167) Terry PD, Rohan TE, Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2003 Mar;77(3):532-543.
- (168) Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Jan;12(1):64-67.
- (169) Hedelin M, Chang ET, Wiklund F, Bellocchio R, Klint A, Adolfsson J, et al. Association of frequent consumption of fatty fish with prostate cancer risk is modified by COX-2 polymorphism. *Int J Cancer* 2007 Jan 15;120(2):398-405.
- (170) Rowlands MA, Gunnell D, Harris R, Vatten LJ, Holly JM, Martin RM. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009 May 15;124(10):2416-2429.
- (171) Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhrabadi-Shokoohi D, Giovannucci EL, et al. Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Jul;12(7):597-603.
- (172) Tseng M, Breslow RA, Graubard BI, Ziegler RG. Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *Am J Clin Nutr* 2005 May;81(5):1147-1154.
- (173) Giovannucci E. Dietary influences of 1,25(OH)₂ vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. *Cancer Causes Control* 1998 Dec;9(6):567-582.
- (174) Peehl DM, Krishnan AV, Feldman D. Pathways mediating the growth-inhibitory actions of vitamin D in prostate cancer. *J Nutr* 2003 Jul;133(7 Suppl):2461S-2469S.
- (175) Scarpa ES, Ninfali P. Phytochemicals as Innovative Therapeutic Tools against Cancer Stem Cells. *Int J Mol Sci* 2015 Jul 10;16(7):15727-15742.
- (176) Giovannucci E. RESPONSE: re: tomatoes, tomato-based products, lycopene, and prostate cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999 Aug 4;91(15):1331A-1331.
- (177) Gartner C, Stahl W, Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr* 1997 Jul;66(1):116-122.
- (178) Unlu NZ, Bohn T, Francis DM, Nagaraja HN, Clinton SK, Schwartz SJ. Lycopene from heat-induced cis-isomer-rich tomato sauce is more bioavailable than from all-trans-rich tomato sauce in human subjects. *Br J Nutr* 2007 Jul;98(1):140-146.
- (179) Holzapfel NP, Holzapfel BM, Champ S, Feldthusen J, Clements J, Huttmacher DW. The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical evidence. *Int J Mol Sci* 2013 Jul 12;14(7):14620-14646.
- (180) Erdman JW, Jr, Bierer TL, Gugger ET. Absorption and transport of carotenoids. *Ann N Y Acad Sci* 1993 Dec 31;691:76-85.
- (181) Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992 Nov;122(11):2161-2166.

-
- (182) Van Breemen RB, Pajkovic N. Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Lett* 2008 Oct 8;269(2):339-351.
- (183) Herzog A, Siler U, Spitzer V, Seifert N, Denelavas A, Hunziker PB, et al. Lycopene reduced gene expression of steroid targets and inflammatory markers in normal rat prostate. *FASEB J* 2005 Feb;19(2):272-274.
- (184) Obermuller-Jevic UC, Olano-Martin E, Corbacho AM, Eiserich JP, van der Vliet A, Valacchi G, et al. Lycopene inhibits the growth of normal human prostate epithelial cells in vitro. *J Nutr* 2003 Nov;133(11):3356-3360.
- (185) Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002 Mar 6;94(5):391-398.
- (186) Messina M, Kucuk O, Lampe JW. An overview of the health effects of isoflavones with an emphasis on prostate cancer risk and prostate-specific antigen levels. *J AOAC Int* 2006 Jul-Aug;89(4):1121-1134.
- (187) Morton MS, Arisaka O, Miyake N, Morgan LD, Evans BA. Phytoestrogen concentrations in serum from Japanese men and women over forty years of age. *J Nutr* 2002 Oct;132(10):3168-3171.
- (188) Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. *Lancet* 1993 Nov 13;342(8881):1209-1210.
- (189) Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* 1989 Aug 1;64(3):598-604.
- (190) Barnes S, Peterson TG, Coward L. Rationale for the use of genistein-containing soy matrices in chemoprevention trials for breast and prostate cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1995;22:181-187.
- (191) Goetzl MA, Van Veldhuizen PJ, Thrasher JB. Effects of soy phytoestrogens on the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(3):216-223.
- (192) Tarkowski M, Kokocinska M, Latocha M. Genistein in chemoprevention and treatment. *Pol Merkur Lekarski* 2013 Jan;34(199):54-57.
- (193) Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 1998 Nov 4;90(21):1637-1647.
- (194) Severson RK, Nomura AM, Grove JS, Stemmermann GN. A prospective study of demographics, diet, and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* 1989 Apr 1;49(7):1857-1860.
- (195) Hedlund TE, Johannes WU, Miller GJ. Soy isoflavonoid equol modulates the growth of benign and malignant prostatic epithelial cells in vitro. *Prostate* 2003 Jan 1;54(1):68-78.
- (196) Yu HG, Lu Z, Pan Z, Cohen IS. Tyrosine kinase inhibition differentially regulates heterologously expressed HCN channels. *Pflugers Arch* 2004 Jan;447(4):392-400.
- (197) Lazarevic B, Boezelijn G, Diep LM, Kvernrod K, Ogren O, Ramberg H, et al. Efficacy and safety of short-term genistein intervention in patients with localized prostate cancer prior to radical prostatectomy: a randomized, placebo-controlled, double-blind Phase 2 clinical trial. *Nutr Cancer* 2011;63(6):889-898.
- (198) Israel K, Sanders BG, Kline K. RRR-alpha-tocopheryl succinate inhibits the proliferation of human prostatic tumor cells with defective cell cycle/differentiation pathways. *Nutr Cancer* 1995;24(2):161-169.
-

- (199) Gunawardena K, Murray DK, Meikle AW. Vitamin E and other antioxidants inhibit human prostate cancer cells through apoptosis. *Prostate* 2000 Sep 1;44(4):287-295.
- (200) Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998 Mar 18;90(6):440-446.
- (201) Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *JAMA* 2003 Jul 23;290(4):476-485.
- (202) Hartman TJ, Albanes D, Pietinen P, Hartman AM, Rautalahti M, Tangrea JA, et al. The association between baseline vitamin E, selenium, and prostate cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998 Apr;7(4):335-340.
- (203) Wright ME, Weinstein SJ, Lawson KA, Albanes D, Subar AF, Dixon LB, et al. Supplemental and dietary vitamin E intakes and risk of prostate cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Jun;16(6):1128-1135.
- (204) Rayman MP, Combs GF,Jr, Waters DJ. Selenium and vitamin E supplementation for cancer prevention. *JAMA* 2009 May 13;301(18):1876; author reply 1877.
- (205) Clark LC, Combs GF,Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996 Dec 25;276(24):1957-1963.
- (206) Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF,Jr, Slate EH, Fischbach LA, et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 Jul;11(7):630-639.
- (207) Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR. Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2002 Feb;29(1):67-70.
- (208) Venkateswaran V, Klotz LH, Fleshner NE. Selenium modulation of cell proliferation and cell cycle biomarkers in human prostate carcinoma cell lines. *Cancer Res* 2002 May 1;62(9):2540-2545.
- (209) Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr* 2004 Jan;91(1):11-28.
- (210) Hurst R, Hooper L, Norat T, Lau R, Aune D, Greenwood DC, et al. Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012 Jul;96(1):111-122.
- (211) Wenzl T, De La Calle MB, Ankla E. Analytical methods for the determination of acrylamide in food products: a review. *Food Addit Contam* 2003 Oct;20(10):885-902.
- (212) Koutros S, Cross AJ, Sandler DP, Hoppin JA, Ma X, Zheng T, et al. Meat and meat mutagens and risk of prostate cancer in the Agricultural Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Jan;17(1):80-87.
- (213) Cross AJ, Peters U, Kirsh VA, Andriole GL, Reding D, Hayes RB, et al. A prospective study of meat and meat mutagens and prostate cancer risk. *Cancer Res* 2005 Dec 15;65(24):11779-11784.
- (214) Stott-Miller M, Neuhouser ML, Stanford JL. Consumption of deep-fried foods and risk of prostate cancer. *Prostate* 2013 Jun;73(9):960-969.
- (215) Figg WD,2nd. How do you want your steak prepared? The impact of meat consumption and preparation on prostate cancer. *Cancer Biol Ther* 2012 Oct;13(12):1141-1142.

-
- (216) Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. IARC Sci Publ 1987;(82)(82):1-406.
- (217) Rothman KJ. Modern epidemiology. . Little, Brown ed. Boston; 1986. p. 299-304.
- (218) Delgado Rodríguez, Miguel,, Doménech Massons, José M.,Llorca Díaz, Javier,, Estudios experimentales. Barcelona: Signo; 2016.
- (219) Gobierno de Cantabria.Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Memoria Servicio Cantabro de Salud. Subdirección de desarrollo y calidad. 2013.
- (220) Austin H, Hill HA, Flanders WD, Greenberg RS. Limitations in the application of case-control methodology. Epidemiol Rev 1994;16(1):65-76.
- (221) Cade J, Thompson R, Burley V, Warm D. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires - a review. Public Health Nutr 2002 Aug;5(4):567-587.
- (222) Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. Curr Opin Lipidol 2002 Feb;13(1):3-9.
- (223) Breedlove SM. Minireview: Organizational hypothesis: instances of the fingerpost. Endocrinology 2010 Sep;151(9):4116-4122.
- (224) Honekopp J, Watson S. Meta-analysis of digit ratio 2D:4D shows greater sex difference in the right hand. Am J Hum Biol 2010 Sep-Oct;22(5):619-630.
- (225) Gobierno de Cantabria. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Registro poblacional de tumores de Cantabria. Dirección General de Salud Pública. 2015.
- (226) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER*Stat Database: Incidence - SEER 9 Regs Research Data, Nov 2014 Sub (1973-2012). Released April 2015, based on the November 2014 submission. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch. Available at: www.seer.cancer.gov. Accessed 9/22, 2015.
- (227) Altekruse SF, Huang L, Cucinelli JE, McNeel TS, Wells KM, Oliver MN. Spatial patterns of localized-stage prostate cancer incidence among white and black men in the southeastern United States, 1999-2001. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010 Jun;19(6):1460-1467.
- (228) Sanderson M, Coker AL, Perez A, Du XL, Peltz G, Fadden MK. A multilevel analysis of socioeconomic status and prostate cancer risk. Ann Epidemiol 2006 Dec;16(12):901-907.
- (229) Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Lancet Oncol 2015 Dec;16(16):1599-1600.
- (230) Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. Am J Epidemiol 2009 Nov 1;170(9):1165-1177.
- (231) Rohrmann S, Platz EA, Kavanaugh CJ, Thuita L, Hoffman SC, Helzlsouer KJ. Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. Cancer Causes Control 2007 Feb;18(1):41-50.
- (232) De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Correa P, Acosta G, et al. Processed meat consumption and risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. Br J Cancer 2012 Oct 23;107(9):1584-1588.
- (233) Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, Whyand T, Caplin ME. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. Nutr Metab (Lond) 2014 Jun 16;11:30-7075-11-30. eCollection 2014.

- (234) Bashir MN, Malik MA. Case-control study of diet and prostate cancer in a rural population of Faisalabad, Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(6):2375-2378.
- (235) Joshi AD, Corral R, Catsburg C, Lewinger JP, Koo J, John EM, et al. Red meat and poultry, cooking practices, genetic susceptibility and risk of prostate cancer: results from a multiethnic case-control study. *Carcinogenesis* 2012 Nov;33(11):2108-2118.
- (236) Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23(1):72-81.
- (237) Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA, Scurman B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. *Nutr J* 2010 Nov 2;9:50-2891-9-50.
- (238) Ross RK, Henderson BE. Do diet and androgens alter prostate cancer risk via a common etiologic pathway? *J Natl Cancer Inst* 1994 Feb 16;86(4):252-254.
- (239) Xu J, Thornburg T, Turner AR, Vitolins M, Case D, Shadle J, et al. Serum levels of phytanic acid are associated with prostate cancer risk. *Prostate* 2005 May 15;63(3):209-214.
- (240) Allen NE, Grace PB, Ginn A, Travis RC, Roddam AW, Appleby PN, et al. Phytanic acid: measurement of plasma concentrations by gas-liquid chromatography-mass spectrometry analysis and associations with diet and other plasma fatty acids. *Br J Nutr* 2008 Mar;99(3):653-659.
- (241) Tappel A. Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast and prostate cancers, heart disease and other diseases. *Med Hypotheses* 2007;68(3):562-564.
- (242) Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, De Stefani E, Boffetta P, Correa P, Mendilaharsu M, et al. Food groups and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control* 2012 Jul;23(7):1031-1038.
- (243) Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and Vegetable Intakes and Prostate Cancer Risk. *Journal of the National Cancer Institute* 2000 January 05;92(1):61-68.
- (244) John EM, Stern MC, Sinha R, Koo J. Meat consumption, cooking practices, meat mutagens, and risk of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2011;63(4):525-537.
- (245) Richman EL, Stampfer MJ, Paciorek A, Broering JM, Carroll PR, Chan JM. Intakes of meat, fish, poultry, and eggs and risk of prostate cancer progression. *Am J Clin Nutr* 2010 Mar;91(3):712-721.
- (246) Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Chao A, Patel AV, et al. Meat consumption among Black and White men and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 Feb;15(2):211-216.
- (247) Jain MG, Hislop GT, Howe GR, Ghadirian P. Plant foods, antioxidants, and prostate cancer risk: findings from case-control studies in Canada. *Nutr Cancer* 1999;34(2):173-184.
- (248) Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000 Jan 5;92(1):61-68.
- (249) Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, Wu AH, Gallagher RP, Wilkens LR, et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 Aug;9(8):795-804.
- (250) Joseph MA, Moysich KB, Freudenheim JL, Shields PG, Bowman ED, Zhang Y, et al. Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione S-transferases M1 and T1, and prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 2004;50(2):206-213.
- (251) Schuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E, Goldbohm RA. Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in The Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer* 1999 Jun;80(7):1107-1113.

-
- (252) Kirsh VA, Peters U, Mayne ST, Subar AF, Chatterjee N, Johnson CC, et al. Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 Aug 1;99(15):1200-1209.
- (253) Hsing AW, McLaughlin JK, Schuman LM, Bjelke E, Gridley G, Wacholder S, et al. Diet, tobacco use, and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. *Cancer Res* 1990 Nov 1;50(21):6836-6840.
- (254) Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of cruciferous vegetables and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Dec;12(12):1403-1409.
- (255) Stram DO, Hankin JH, Wilkens LR, Park S, Henderson BE, Nomura AM, et al. Prostate cancer incidence and intake of fruits, vegetables and related micronutrients: the multiethnic cohort study* (United States). *Cancer Causes Control* 2006 Nov;17(9):1193-1207.
- (256) Ma RW, Chapman K. A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *J Hum Nutr Diet* 2009 Jun;22(3):187-99; quiz 200-2.
- (257) Granados García, Martín., Martín, Arrieta Rodríguez.,Hinojosa Gómez, José.,. Tratamiento del cáncer. 2016; .
- (258) Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen* 2004;44(1):44-55.
- (259) Schoonen WM, Salinas CA, Kiemeny LA, Stanford JL. Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Int J Cancer* 2005 Jan 1;113(1):133-140.
- (260) Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015 Feb 3;112(3):580-593.
- (261) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2010;96:3-1383.
- (262) Rohrmann S, Genkinger JM, Burke A, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Alberg AJ, et al. Smoking and risk of fatal prostate cancer in a prospective U.S. study. *Urology* 2007 Apr;69(4):721-725.
- (263) Colditz G. Consensus conference: smoking and prostate cancer. *Cancer Causes Control* 1996 Sep;7(5):560-562.
- (264) Watters JL, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Albanes D. Cigarette smoking and prostate cancer in a prospective US cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Sep;18(9):2427-2435.
- (265) Ho T, Howard LE, Vidal AC, Gerber L, Moreira D, McKeever M, et al. Smoking and risk of low- and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Clin Cancer Res* 2014 Oct 15;20(20):5331-5338.
- (266) Plaskon LA, Penson DF, Vaughan TL, Stanford JL. Cigarette smoking and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Jul;12(7):604-609.
- (267) Hickey K, Do KA, Green A. Smoking and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23(1):115-125.
- (268) Zu K, Giovannucci E. Smoking and aggressive prostate cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 2009 Dec;20(10):1799-1810.
- (269) Ferrini RL, Barrett-Connor E. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 1998 Apr 15;147(8):750-754.
-

- (270) Dai WS, Gutai JP, Kuller LH, Cauley JA. Cigarette smoking and serum sex hormones in men. *Am J Epidemiol* 1988 Oct;128(4):796-805.
- (271) Shiels MS, Rohrmann S, Menke A, Selvin E, Crespo CJ, Rifai N, et al. Association of cigarette smoking, alcohol consumption, and physical activity with sex steroid hormone levels in US men. *Cancer Causes Control* 2009 Aug;20(6):877-886.
- (272) Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbecks Arch Surg* 2006 Nov;391(6):603-613.
- (273) Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg Biochem* 2000 Apr;79(1-4):241-244.
- (274) Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Colditz GA, Spiegelman D, Stampfer MJ, et al. Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 Apr;8(4 Pt 1):277-282.
- (275) Giles GG, Severi G, McCredie MR, English DR, Johnson W, Hopper JL, et al. Smoking and prostate cancer: findings from an Australian case-control study. *Ann Oncol* 2001 Jun;12(6):761-765.
- (276) Batty GD, Kivimaki M, Gray L, Smith GD, Marmot MG, Shipley MJ. Cigarette smoking and site-specific cancer mortality: testing uncertain associations using extended follow-up of the original Whitehall study. *Ann Oncol* 2008 May;19(5):996-1002.
- (277) Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003 Dec 10;107(5):797-803.
- (278) Matikainen MP, Pukkala E, Schleutker J, Tammela TL, Koivisto P, Sankila R, et al. Relatives of prostate cancer patients have an increased risk of prostate and stomach cancers: a population-based, cancer registry study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001 Apr;12(3):223-230.
- (279) Roehl KA, Loeb S, Antenor JA, Corbin N, Catalona WJ. Characteristics of patients with familial versus sporadic prostate cancer. *J Urol* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2438-42; discussion 2442.
- (280) Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2007 Jan 15;96(1):11-15.
- (281) Beebe-Dimmer JL, Yee C, Cote ML, Petrucelli N, Palmer N, Bock C, et al. Familial clustering of breast and prostate cancer and risk of postmenopausal breast cancer in the Women's Health Initiative Study. *Cancer* 2015 Apr 15;121(8):1265-1272.
- (282) Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Familial risks of breast and prostate cancers: does the definition of the at risk period matter? *Eur J Cancer* 2010 Mar;46(4):752-757.
- (283) Hemminki K, Chen B. Familial association of prostate cancer with other cancers in the Swedish Family-Cancer Database. *Prostate* 2005 Oct 1;65(2):188-194.
- (284) Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000 Jul 13;343(2):78-85.
- (285) Nam RK, Zhang WW, Trachtenberg J, Seth A, Klotz LH, Stanimirovic A, et al. Utility of incorporating genetic variants for the early detection of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009 Mar 1;15(5):1787-1793.
- (286) Hooker S, Hernandez W, Chen H, Robbins C, Torres JB, Ahaghotu C, et al. Replication of prostate cancer risk loci on 8q24, 11q13, 17q12, 19q33, and Xp11 in African Americans. *Prostate* 2010 Feb 15;70(3):270-275.

-
- (287) Waters KM, Le Marchand L, Kolonel LN, Monroe KR, Stram DO, Henderson BE, et al. Generalizability of associations from prostate cancer genome-wide association studies in multiple populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Apr;18(4):1285-1289.
- (288) Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, Bergthorsson JT, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007 Aug;39(8):977-983.
- (289) Levin AM, Machiela MJ, Zuhlke KA, Ray AM, Cooney KA, Douglas JA. Chromosome 17q12 variants contribute to risk of early-onset prostate cancer. *Cancer Res* 2008 Aug 15;68(16):6492-6495.
- (290) Cheng I, Plummer SJ, Neslund-Dudas C, Klein EA, Casey G, Rybicki BA, et al. Prostate cancer susceptibility variants confer increased risk of disease progression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 Sep;19(9):2124-2132.
- (291) Nikolic ZZ, Brankovic AS, Savic-Pavicevic DL, Prekovic SM, Vukotic VD, Cerovic SJ, et al. Assessment of association between common variants at 17q12 and prostate cancer risk-evidence from Serbian population and meta-analysis. *Clin Transl Sci* 2014 Aug;7(4):307-313.
- (292) Klein RJ, Hallden C, Gupta A, Savage CJ, Dahlin A, Bjartell A, et al. Evaluation of Multiple Risk-Associated Single Nucleotide Polymorphisms Versus Prostate-Specific Antigen at Baseline to Predict Prostate Cancer in Unscreened Men. *Eur Urol* 2012 Mar;61(3):471-477.
- (293) Elliott KS, Zeggini E, McCarthy MI, Gudmundsson J, Sulem P, Stacey SN, et al. Evaluation of Association of HNF1B Variants with Diverse Cancers: Collaborative Analysis of Data from 19 Genome-Wide Association Studies. *PLoS One* 2010;5(5):e10858. doi:10.1371/journal.pone.0010858.
- (294) Sun J, Zheng SL, Wiklund F, Isaacs SD, Li G, Wiley KE, et al. Sequence variants at 22q13 are associated with prostate cancer risk. *Cancer Res* 2009 Jan 1;69(1):10-15.
- (295) Kote-Jarai Z, Olama AA, Giles GG, Severi G, Schleutker J, Weischer M, et al. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. *Nat Genet* 2011 Jul 10;43(8):785-791.
- (296) Takata R, Akamatsu S, Kubo M, Takahashi A, Hosono N, Kawaguchi T, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nat Genet* 2010 Sep;42(9):751-754.
- (297) Schumacher FR, Berndt SI, Siddiq A, Jacobs KB, Wang Z, Lindstrom S, et al. Genome-wide association study identifies new prostate cancer susceptibility loci. *Hum Mol Genet* 2011 Oct 1;20(19):3867-3875.
- (298) Zuccolo L, Harris R, Gunnell D, Oliver S, Lane JA, Davis M, et al. Height and prostate cancer risk: a large nested case-control study (ProtecT) and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Sep;17(9):2325-2336.
- (299) Ahn J, Moore SC, Albanes D, Huang WY, Leitzmann MF, Hayes RB, et al. Height and risk of prostate cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Br J Cancer* 2009 Aug 4;101(3):522-525.
- (300) Pischon T, Boeing H, Weikert S, Allen N, Key T, Johnsen NF, et al. Body size and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Nov;17(11):3252-3261.
- (301) Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004 Apr 24;363(9418):1346-1353.

- (302) Silventoinen K, Sammalisto S, Perola M, Boomsma DI, Cornes BK, Davis C, et al. Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries. *Twin Res* 2003 Oct;6(5):399-408.
- (303) Wright ME, Chang S, Schatzkin A, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, et al. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer* 2007;109(4):675-684.
- (304) Buschemeyer WC, 3rd, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2):331-343.
- (305) Bassett JK, Severi G, Baglietto L, MacInnis RJ, Hoang HN, Hopper JL, et al. Weight change and prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2012 Oct 1;131(7):1711-1719.
- (306) Tewari R, Rajender S, Natsu SM, Dalela D, Goel A, Goel MM, et al. Diet, obesity, and prostate health: are we missing the link? *J Androl* 2012 Sep-Oct;33(5):763-776.
- (307) Lughezzani G. The relationship between obesity and prostate cancer: from genetics to disease treatment and prevention. *BMC Med* 2012 Sep 25;10:109-7015-10-109.
- (308) Pai PY, Hsieh VC, Wang CB, Wu HC, Liang WM, Chang YJ, et al. Long term antihypertensive drug use and prostate cancer risk: A 9-year population-based cohort analysis. *Int J Cardiol* 2015 Aug 15;193:1-7.
- (309) Rodriguez C, Jacobs EJ, Deka A, Patel AV, Bain EB, Thun MJ, et al. Use of blood-pressure-lowering medication and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Causes Control* 2009 Jul;20(5):671-679.
- (310) Ronquist G, Rodriguez LA, Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, Frithz G, et al. Association between captopril, other antihypertensive drugs and risk of prostate cancer. *Prostate* 2004 Jan 1;58(1):50-56.
- (311) Cardwell CR, Mc Menamin UC, Hicks BM, Hughes C, Cantwell MM, Murray LJ. Drugs affecting the renin-angiotensin system and survival from cancer: a population based study of breast, colorectal and prostate cancer patient cohorts. *BMC Med* 2014 Feb 13;12:28-7015-12-28.
- (312) Debes JD, Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Lieber MM, Tindall DJ, et al. Inverse association between prostate cancer and the use of calcium channel blockers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 Feb;13(2):255-259.
- (313) Perron L, Bairati I, Harel F, Meyer F. Antihypertensive drug use and the risk of prostate cancer (Canada). *Cancer Causes Control* 2004 Aug;15(6):535-541.
- (314) Deshayes F, Nahmias C. Angiotensin receptors: a new role in cancer? *Trends Endocrinol Metab* 2005 Sep;16(7):293-299.
- (315) Sorensen HT, Friis S, Norgard B, Mellekjaer L, Blot WJ, McLaughlin JK, et al. Risk of cancer in a large cohort of nonaspirin NSAID users: a population-based study. *Br J Cancer* 2003 Jun 2;88(11):1687-1692.
- (316) Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, Connell CJ, Henley SJ, Calle EE, et al. A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jul 6;97(13):975-980.
- (317) Platz EA, Rohrmann S, Pearson JD, Corrada MM, Watson DJ, De Marzo AM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of prostate cancer in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Feb;14(2):390-396.

-
- (318) Bosetti C, Talamini R, Negri E, Franceschi S, Montella M, La Vecchia C. Aspirin and the risk of prostate cancer. *Eur J Cancer Prev* 2006 Feb;15(1):43-45.
- (319) Menezes RJ, Swede H, Niles R, Moysich KB. Regular use of aspirin and prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2006 Apr;17(3):251-256.
- (320) Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB, Rodriguez C, Henley SJ, Calle EE. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2007 Apr 18;99(8):608-615.
- (321) Brasky TM, Potter JD, Kristal AR, Patterson RE, Peters U, Asgari MM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer incidence by sex in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Causes Control* 2012 Mar;23(3):431-444.
- (322) Dhillon PK, Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci EL. Long-term aspirin use and the risk of total, high-grade, regionally advanced and lethal prostate cancer in a prospective cohort of health professionals, 1988-2006. *Int J Cancer* 2011 May 15;128(10):2444-2452.
- (323) Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to cyclooxygenase-2 inhibitors and risk of cancer: nested case-control studies. *Br J Cancer* 2011 Jul 26;105(3):452-459.
- (324) Kopp TI, Friis S, Christensen J, Tjonneland A, Vogel U. Polymorphisms in genes related to inflammation, NSAID use, and the risk of prostate cancer among Danish men. *Cancer Genet* 2013 Jul-Aug;206(7-8):266-278.
- (325) Langman MJ, Cheng KK, Gilman EA, Lancashire RJ. Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database. *BMJ* 2000 Jun 17;320(7250):1642-1646.
- (326) Murad AS, Down L, Davey Smith G, Donovan JL, Athene Lane J, Hamdy FC, et al. Associations of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug and paracetamol use with PSA-detected prostate cancer: findings from a large, population-based, case-control study (the ProtecT study). *Int J Cancer* 2011 Mar 15;128(6):1442-1448.
- (327) Veitonmaki T, Tammela TL, Auvinen A, Murtola TJ. Use of aspirin, but not other non-steroidal anti-inflammatory drugs is associated with decreased prostate cancer risk at the population level. *Eur J Cancer* 2013 Mar;49(4):938-945.
- (328) Potischman N, Troisi R, Thadhani R, Hoover RN, Dodd K, Davis WW, et al. Pregnancy hormone concentrations across ethnic groups: implications for later cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Jun;14(6):1514-1520.
- (329) Williams TJ, Pepitone ME, Christensen SE, Cooke BM, Huberman AD, Breedlove NJ, et al. Finger-length ratios and sexual orientation. *Nature* 2000 Mar 30;404(6777):455-456.
- (330) Muller DC, Giles GG, Manning JT, Hopper JL, English DR, Severi G. Second to fourth digit ratio (2D:4D) and prostate cancer risk in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Br J Cancer* 2011 Jul 26;105(3):438-440.
- (331) Rahman AA, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Harriss D, Anderson J, Parker T, et al. Hand pattern indicates prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2011 Jan 4;104(1):175-177.
- (332) Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982 Jan 9;1(8263):74-76.
- (333) Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007 Sep;7(9):684-700.
-

- (334) Luscombe CJ, French ME, Liu S, Saxby MF, Jones PW, Fryer AA, et al. Prostate cancer risk: associations with ultraviolet radiation, tyrosinase and melanocortin-1 receptor genotypes. *Br J Cancer* 2001 Nov 16;85(10):1504-1509.
- (335) Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988 Jun;124(6):869-871.
- (336) Yu J, Lavoue J, Parent ME. Sunlight exposure during leisure activities and risk of prostate cancer in Montreal, Canada, 2005-2009. *BMC Public Health* 2014 Jul 28;14:756-2458-14-756.
- (337) Bonilla C, Gilbert R, Kemp JP, Timpson NJ, Evans DM, Donovan JL, et al. Using genetic proxies for lifecourse sun exposure to assess the causal relationship of sun exposure with circulating vitamin d and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013 Apr;22(4):597-606.

ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN ESPECÍFICA DEL ESTUDIO

Estudio MCC-Spain

Introducción

Solicitamos su participación en un estudio destinado a investigar el efecto que determinados factores ambientales, laborales, alimentarios y tratamientos médicos tienen sobre la salud. El estudio se está llevando a cabo en éste y otros centros sanitarios de España, y está coordinado desde el Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Su participación en el estudio es voluntaria. Puede rechazar participar y puede retirarse en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica posterior.

Por favor, lea atentamente este documento y haga tantas preguntas como crea necesarias.

Explicación de los procedimientos

Si acepta participar en el estudio, su aportación consistirá en responder a las preguntas de un cuestionario, donar una muestra de sangre/saliva, donar una muestra de pelo y una muestra de uña del pie. El cuestionario consta de dos partes. Una parte consiste en preguntas sobre sus hábitos de vida e historial clínico mediante una entrevista personal de unos 60 minutos. La otra parte es el cuestionario de dieta el cual le será entregado para que usted lo conteste y nos lo devuelva completado. Una enfermera extraerá una muestra de sangre (30 ml). La entrevistadora o la enfermera le proporcionarán un recipiente para recoger una muestra de saliva.

Al final de la entrevista le haremos algunas medidas antropométricas, como la cintura y la cadera y también la longitud de los dedos índice y anular. También le pedimos una muestra de la uña del dedo gordo del pie y una muestra de pelo.

Las muestras recogidas serán utilizadas exclusivamente con fines científicos relacionados con los objetivos del estudio. Las muestras biológicas serán identificadas con un código para no ser identificables con el participante. Estas muestras se guardarán en congeladores o almacenes adecuados hasta su análisis. En caso de retirada del consentimiento del participante, serán destruidas. Con las muestras de sangre, saliva, uñas y pelo se realizarán análisis genéticos, bioquímicos y celulares que pueden estar asociados con la salud y la enfermedad. Le entregaremos una hoja informativa adicional para el consentimiento en los análisis genéticos.

Por último, desearíamos poder contactar en el futuro con usted o alguno de sus familiares para recabar información adicional que no se ha recogido en esta entrevista.

Beneficios potenciales

Usted no se beneficiará directamente de este estudio, pero su participación es muy importante ya que contribuirá a aumentar el conocimiento de los efectos de factores ambientales y genéticos sobre la salud.

En caso de que los resultados de los análisis mostraran algún hallazgo importante para su salud, su médico sería informado para que se lo comunicara.

Riesgos

Es poco probable que, al hacer la extracción de sangre, le salga un hematoma ("morado").

Confidencialidad

La información obtenida en el estudio será confidencial, y almacenada en un fichero de datos automatizados, de acuerdo con lo que establece la Ley Orgánica 15/99 de Protección de datos de Carácter Personal (LOPD). Nadie, excepto los miembros del estudio y el Comité Ético de Investigación Clínica, tendrá acceso a su información. Los resultados obtenidos sólo se podrán publicar de forma anónima y nunca de forma individual.

ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO

Estudio MCC-Spain

He leído este documento, he hecho todas las preguntas que creía necesarias y estoy de acuerdo en participar en las siguientes partes del estudio:

	SÍ	NO
Entrevista		
Cuestionario dietético		
Medidas antropométricas		
Recogida de muestra de sangre/saliva		
Recogida de muestra de uña		
Recogida de muestras de pelo		
Acceso al historial clínico		
Contacto en el futuro		

Nombre y apellidos del participante	Fecha	Firma
Nombre y apellidos del investigador/entrevistador	Fecha	Firma

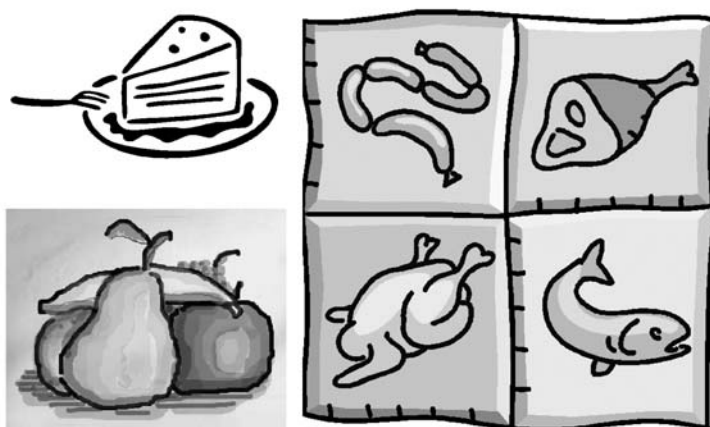
Apreciamos sinceramente su cooperación en este proyecto de investigación. Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, puede llamar al coordinador del estudio (942 201993).

Este protocolo ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético del IMAS-IMIM y de los centros participantes.

ANEXO III: CUESTIONARIO ALIMENTARIO

Estudio MCC-Spain

CUESTIONARIO ALIMENTARIO



**Si tiene cualquier duda en rellenar este cuestionario,
por favor, contacte con:**

INSTRUCCIONES

- En este cuestionario vamos a preguntarle sobre sus hábitos alimentarios durante **el último año**.
- Aunque sus hábitos hayan podido cambiar durante este tiempo, por favor, intente recordar, **en término medio**, cada cuando comía cada alimento.
- **No deje preguntas en blanco:**
 - Si no está seguro, dé una respuesta aproximada.
 - Si no comía algunos de los alimentos, marque la casilla "*Nunca o menos de 1 vez por mes*".
- Para cada alimento, tenga en cuenta tanto cuando lo comía **sólo como combinado o mezclado con otros alimentos** (por ejemplo, huevos en la tortilla, pollo en la paella, legumbres y embutidos en potajes, jamón en bocadillos, etc.)
- En su respuesta, incluya alimentos comidos tanto en casa como en el trabajo, restaurantes, etc.
- Cuando en algún alimento se indique "*en temporada*", como en el caso de helados y algunas frutas, indique la frecuencia de **consumo durante la temporada**.
- Si es necesario, puede pedir la ayuda de un familiar o amigo para contestar el cuestionario. Sin embargo, **usted siempre debe participar en las respuestas**.

EJEMPLO

(no escriba en esta página)

Para cada alimento tendrá que marcar con una señal (X) la casilla que más se aproxime a la frecuencia con la que solía comer cada alimento en la cantidad especificada.

IMPORTANTE: NO SE DEJE NINGUNA CASILLA VACÍA, EN CASO DE QUE NO COMA UN ALIMENTO MARQUE SIEMPRE LA CASILLA DE MENOS FRECUENCIA es decir Nunca o menos de una vez por mes / Nunca o casi nunca...

Por ejemplo:

1. Si usted comía una ración de pollo 1 vez por semana, nunca comía pato o aves de caza, y come 1 tortilla de 2 huevos más un huevo frito por semana, respondería de la siguiente manera:

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Pollo o pavo (1 pieza o ración)				X				
Pato o aves de caza: faisán, perdiz, codornices, etc.... (1 pieza o ración)	X							
Huevos: fritos, duros, tortilla, etc.... (uno)					X			

2. Si cuando comía pollo, lo comía a la plancha la mitad de veces, rebozado algunas veces y en paella algunas veces, respondería de la siguiente manera:

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén			X		
Frito	X				
Rebozado, empanado o enharinado		X			
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido		X			
Al horno, al ast o asado	X				
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego	X				
Otros (especificar): _____	X				

Ahora queremos preguntarle sobre la dieta que ha tenido **durante el último año**. Primero, vamos a hacer un breve repaso de qué come habitualmente, y luego vamos a recoger información más detallada. Por favor, marque con una señal (X) la casilla que más se aproxima a la frecuencia media con la que solía comer cada alimento, en la cantidad especificada.

A. Preguntas de hábitos generales

A.1. ¿Cuántas veces al día suele comer, incluyendo desayuno, meriendas/snacks, comida, y cena?

veces

A.2. Por favor, díganos con qué frecuencia come los siguientes tipos de alimentos, tomando en cuenta desayuno, comida, cena y merienda/snack.

Todos tipos de:	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
1 Carne, incluyendo aves, carne de vaca o cerdo, cordero o cabra, y embutidos								
2 Pescado o mariscos frescos o congelados (no enlatados)								
3 Verduras, incluyendo ensaladas y platos de verduras cocinadas								
4 Legumbres								
5 Frutas frescas, excepto zumos								
6 Productos lácteos (leches, yogures) excepto postres								
7 Pan								
8 Pasta y arroz								

A3. ¿Con qué frecuencia consume usted platos preparados o precocinados en casa, ya sea para la comida o para la cena?

- ☐ Nunca o menos de 1 vez por mes
- ☐ 1-3 por mes
- ☐ 1-2 por semana
- ☐ 3-4 por semana
- ☐ 5-6 por semana
- ☐ 1 por día
- ☐ 2-3 por día
- ☐ 4 o más por día

A4. ¿Con qué frecuencia come en restaurantes, incluyendo comida y cena?

- ☐ Nunca o menos de 1 vez por mes
- ☐ 1-3 por mes
- ☐ 1-2 por semana
- ☐ 3-4 por semana
- ☐ 5-6 por semana
- ☐ 1 por día
- ☐ 2-3 por día
- ☐ 4 o más por día

A5. ¿Sigue usted algún tipo de dieta especial, por ejemplo, dieta adelgazante, baja en grasa, etc.?

- ☐ SI ¿Cuál? _____
- ☐ NO

B. Preguntas detalladas

Por favor, díganos lo que más se aproxima a la frecuencia media con la que solía comer cada alimento, en la cantidad especificada.

1.1 AVES Y HUEVOS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Pollo o pavo (1 pieza o ración)								
Pato o aves de caza: faisán, perdiz, codornices, etc.... (1 pieza o ración)								
Huevos: fritos, duros, tortilla, etc.... (uno)								

¿Con qué frecuencia comía el pollo o pavo cocinado de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hecho el pollo respecto a las fotos (excepto guisados)?

- ☐ Menos que la foto 1
- ☐ Como la foto 1
- ☐ Entre la foto 1 y la foto 2
- ☐ Como la foto 2
- ☐ Entre la foto 2 y la foto 3
- ☐ Como la foto 3
- ☐ Más que la foto 3
- ☐ No comía pollo

¿Cuándo come pollo, con qué frecuencia se come la piel?

- ☐ Nunca o casi nunca
- ☐ Algunas veces
- ☐ Aprox. la mitad de veces
- ☐ La mayor parte de las veces
- ☐ Siempre
- ☐ No comía pollo

1.2 CERDO

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Carne de cerdo (excluya hamburguesas, salchichas, embutidos, bacon, tocino) (1 pieza o ración)								

¿Con qué frecuencia comía el cerdo cocinado de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hecha la carne de cerdo respecto a las fotos (excepto guisados)?

- ☐ Menos que la foto 1
- ☐ Como la foto 1
- ☐ Entre la foto 1 y la foto 2
- ☐ Como la foto 2
- ☐ Entre la foto 2 y la foto 3
- ☐ Como la foto 3
- ☐ Más que la foto 3
- ☐ No comía cerdo

1.3 TERNERA, BUEY, VACA O RES

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Carne de ternera, buey, vaca o res (1 pieza o ración)								

¿Con qué frecuencia comía la carne de ternera cocinada de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hecha la carne de vaca respecto a las fotos (excepto guisados)?

- ☐ Menos que la foto 1
- ☐ Como la foto 1
- ☐ Entre la foto 1 y la foto 2
- ☐ Como la foto 2
- ☐ Entre la foto 2 y la foto 3
- ☐ Como la foto 3
- ☐ Más que la foto 3
- ☐ No comía ternera

1.4 OTROS PLATOS DE CARNE (CERDO Y TERNERA)

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Salchichas frescas, butifarras, morcillas, chistorra (una)								
Hamburguesas ternera (2 pequeñas o 1 grande)								
Hamburguesa cerdo (2 pequeñas o 1 grande)								
Albóndigas de cerdo (4 unidades)								
Albóndigas de ternera (4 unidades)								

¿Con qué frecuencia comía las salchichas frescas/butifarras/morcilla/chistorra cocinadas de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hechas las salchichas frescas?

- ☐ Poco hecho
☐ Medio hecho
☐ Hecho
☐ Muy hecho/quemado
☐ No comía salchichas frescas

¿Con qué frecuencia comía la hamburguesa cocinada de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado , en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hechas las hamburguesas?

- ☐ Poco hecho
☐ Medio hecho
☐ Hecho
☐ Muy hecho/quemado
☐ No comía hamburguesas

1.5 CORDERO O CABRITO

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Carne de cordero o cabrito (1 pieza o ración)								

¿Con qué frecuencia comía el cordero o cabrito cocinado de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Cómo tomaba normalmente de hecha la carne de cordero o cabrito?

- ☐ Poco hecho
- ☐ Medio hecho
- ☐ Hecho
- ☐ Muy hecho/quemado
- ☐ No comía cordero/cabrito

1.6 OTRAS CARNES Y VÍSCERAS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Conejo o liebre (1 pieza o ración)								
Hígado de ternera, cerdo o pollo (1 ración)								
Otras vísceras: sesos, mollejas, callos, etc.... (1 ración)								
Bacon, tocino o panceta (2 lonchas)								

Cuando comía carne (ternera, cerdo, cordero, conejo, pavo, pollo, etc....) ¿qué hacía con la grasa visible?

- ☐ Quitarla toda
- ☐ Quitar la mayor parte
- ☐ Quitarla solo un poco
- ☐ No quitarla
- ☐ Casi nunca compro carne con grasa visible
- ☐ No comía carne

1.7 PESCADO Y MARISCOS

Ahora voy a preguntarle sobre su consumo de pescado fresco o congelado. Por el momento, no me interesa el consumo de pescado enlatado o salazones. Eso se lo preguntaré luego.

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Pescado blanco: merluza, lenguado, besugo, mero, pescadilla, etc.... (1 pieza o ración)								
Pescado azul: sardinas, atún, caballa, bonito, salmón, etc.... (1 pieza o ración)								

¿Con qué frecuencia comía el pescado blanco cocinado de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

¿Con qué frecuencia comía usted el pescado azul cocinado de las siguientes maneras?

	Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de las veces	Siempre
A la plancha o sartén					
Frito					
Rebozado, empanado o enharinado					
Guisado, estofado , en paella, en salsa, cocido o hervido					
Al horno, al ast o asado					
A la brasa o barbacoa, es decir, cocinado en contacto directo con el fuego					
Otros (especificar): _____					

1.8 OTROS PESCADOS Y MARISCOS

Me gustaría ahora preguntarle sobre pescados y mariscos frescos o congelados que usted consumía.

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

 	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Mejillones, almejas, ostras, lapas y similares (6 unidades)								
Pulpo, calamares o sepia (1 ración)								
Gambas, langostinos y similares (3-4 unidades)								

1.9 PRECOCINADOS, PREELABORADOS Y OTROS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

		Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Jamón dulce, York o cocido (1-2 lonchas)									
Jamón salado: serrano o país (2-3 lonchas)									
Fuet, salchichón o chorizo curado (4-5 lonchas)									
Otros embutidos: butifarra, mortadela, salami (4-5 lonchas), sobrasada (1 loncha)									
Frankfurt y similares (uno)									
Patés, foie gras (1 ración)									
Croquetas o buñuelos (3-4 unidades)									
Palitos o delicias de pescado fritas (3-4 unidades)									
Empanadillas (2-3 unidades)									
Bocadillos tipo doner, shawarma, kebab o similar (uno)									
Pescado en salazón: bacalao, anchoas, boquerones, etc. (1 ración)									
Pescado en conserva: sardinas, atún, arenque, etc. (1 lata)									
Mariscos y otros pescados en conserva: berberechos, mejillones, pulpo, etc. (1 lata)									

2. VERDURAS Y LEGUMBRES

Ahora vamos a preguntarle sobre **verduras y legumbres**. Piense tanto cuando las comía solas como mezclados en potajes, cocidos, fabada, sopas, arroces, pisto o sanfaina, tortillas, etc....

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Lechuga (1 plato)								
Vegetales de hoja verde: escarola, endivias, etc. crudas (1 plato)								
Tomate crudo (uno)								
Pepinos (medio)								
Cebolla (media)								
Rábanos (3-4 unidades)								
Espárragos (3-4 unidades)								
Zanahoria (1 unidad)								
Judías verdes (1 plato)								
Espinacas, acelgas, berros (1 plato)								
Col, coliflor, brócoli, coles de Bruselas, repollo, berzas (1 plato)								
Berenjenas, calabacines (1 plato)								
Pimientos rojos (uno)								
Pimientos verdes (uno)								
Champiñones o setas (1 plato pequeño)								
Guisantes (1 plato)								
Maíz, natural o en lata (1 plato pequeño o 1 lata)								
Alcachofa, en temporada (una)								
Moniato, en temporada (uno)								
Calabaza, en temporada (1 plato pequeño)								
Gazpacho, en temporada (1 plato sopero o taza)								
Puré de verduras (1 plato sopero o taza)								
Otros vegetales (ej: nabo, apio) (especificar): _____								
Lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas (1 plato sopero)								
Habas (1 plato sopero)								

3. FRUTAS Y FRUTOS SECOS

Le preguntaremos ahora por su consumo de frutas y frutos secos, excluyendo los zumos naturales.

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Naranja, pomelo (una), mandarinas (dos)								
Plátano (uno)								
Manzana (una)								
Pera (una)								
Uva (1 racimo mediano o plato de postre)								
Kiwi (uno)								
Fresas o fresones, en temporada (1 plato de postre o taza)								
Cerezas o picotas, en temporada (1 plato de postre o taza)								
Melocotón, nectarina (uno), albaricoques, paraguayos (2-3), en temporada								
Higos frescos, en temporada (3-4 unidades)								
Sandía, melón, en temporada (1 tajada o porción mediana)								
Ciruela, en temporada (una)								
Mango o papaya, en temporada (uno)								
Aguacate, en temporada (uno)								
Frutas en almíbar: melocotones, peras, piña, etc.... (2 mitades o rodajas)								
Otras frutas frescas (ej. caqui, chirimoya...) (especificar): _____								
Aceitunas (1 ración, aprox. 10)								
Frutos secos: almendras, cacahuetes, avellanas, nueces (1 ración, aprox. 10)								
Frutas desecadas: ciruela, albaricoque, pasas, dátiles, higos (3-4 unidades)								

4. PRODUCTOS LÁCTEOS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Leche desnatada o semi-desnatada (sola o con café) (1 vaso o taza)								
Leche entera (sola o con café) (1 vaso o taza)								
Leche condensada (1 cuchara de sopa o 1 barraquito)								
Leche de soja (1 vaso)								
Yogurt descremado (uno)								
Yogurt sin descremar o entero (uno)								
Requesón, mató, cuajada (1 tajada o ración)								
Queso blanco o fresco: de Burgos o cabra (1 tajada o ración)								
Queso cremoso o en porciones (1 porción)								
Queso curado o semicurado: manchego, bola, gruyère (1 tajada)								
Queso azul, roquefort, cabrales (1 tajada o ración)								
Natillas, flan, pudín, crema catalana (1 unidad o ración)								
Batidos de leche: chocolate, vainilla, etc. (1 vaso)								
Helados cremosos, en temporada (1 cucurucho, vasito, bola o corte)								
Helados cremosos, fuera de temporada (1 cucurucho, vasito, bola o corte)								

¿Suele comer los helados bajos en calorías o sin azúcar?

- ☐ Nunca o casi nunca
☐ Algunas veces
☐ Aprox. la mitad de veces
☐ La mayor parte de las veces
☐ Siempre
☐ No comía helados

5. PAN, CEREALES Y SIMILARES

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Pan blanco (1 panecillo o 2 rodajas pan de barra o 1 rodaja pan payés /de pueblo)								
Pan integral (1 panecillo o 2 rodajas pan de barra o 1 rodaja pan payés /de pueblo)								
Cereales normales (1 bol o tazón)								
Cereales integrales (1 bol o tazón)								
Roscas, rosquilletas, picos, palitos y similares (3-4 unidades)								
Roscas, rosquilletas, picos, palitos y similares integrales (3-4 unidades)								
Patatas: cocidas, asadas, puré, papas arrugadas (1 plato)								
Patatas fritas (no "chips") (1 ración o medio plato)								
Arroz (1 plato)								
Pasta (espagueti, macarrones, etc.) sin salsa (1 plato)								
Pasta (espagueti, macarrones, etc.) con salsa de tomate (1 plato)								
Pasta (espagueti, macarrones, etc.) con salsa de tomate y carne								
Pasta (espagueti, macarrones, etc.) con otra salsa (1 plato)								
Raviolis, canelones, lasaña (1 plato)								
Pizza (1 ración o trozo)								
Empanada (1 ración o trozo)								

6. SALSAS Y OTROS CONDIMENTOS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Sopas y cremas de sobre (1 plato soper)								
Mayonesa (1 cuchara de sopa)								
Mayonesa Light o ligera (1 cuchara de sopa)								
Salsa de tomate (media taza) - no en pasta								
Nata o crema de leche (media taza) - no en pasta								
Picantes: Tabasco, pimienta, guindilla, mojo, etc.... (media cucharadita)								
Otras salsas: ketchup, bechamel, etc. (1 cuchara de sopa)								
Sal (1 pizca o pellizco con) dos dedos								
Ajo (1 diente)								

7. ACEITES Y GRASAS

En las siguientes preguntas nos interesa saber qué tipo de condimentos utiliza para sus comidas, ya sea para cocinar como para condimentar ensaladas, verduras, etc.

¿Con qué frecuencia comía o utilizaba para cocinar o aliñar los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Aceite de oliva añadido al pan o comidas (1 cucharada)								
Aceite de girasol, maíz o soja, añadido al pan o comidas (1 cucharada)								
Mantequilla añadida al pan o comidas (1 cucharada o untada)								
Margarina añadida al pan o comidas (1 cucharada o untada)								
Manteca de cerdo añadida al pan o comidas (1 cucharada o untada)								

¿Con qué clase de aceite o grasa se cocinaban o freían habitualmente sus comidas? Si es más de un tipo, especificar que porcentaje aproximado se utilizaba de cada uno.

(Si se utilizaba más de un tipo, marque todos los que utilizaban.)

- | | |
|---|---|
| ☐ Aceite de oliva | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| ☐ Aceite de semillas (girasol, maíz, o soja) | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| ☐ Mezcla de aceite de oliva y de semillas | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| ☐ Mantequilla | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| ☐ Margarina | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| ☐ Manteca | <input type="text"/> <input type="text"/> % |
| ☐ No sabe | <input type="text"/> <input type="text"/> % |

¿Se solían utilizar los restos de aceite o grasa de la sartén para hacer salsa o para cocinar?

- ☐ Sí
☐ No
☐ No sabe

8. DULCES, PASTELES Y OTROS APERITIVOS Y SNACKS SALADOS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Galletas sin chocolate tipo María (4-5 galletas)								
Galletas sin chocolate tipo María integrales(4-5 galletas)								
Galletas con chocolate (2-3 galletas dobles)								
Croissant, donut, ensaimada, napolitana (uno)								
Magdalena (una), bizcocho (1 trozo)								
Pastel, tarta (1 trozo)								
Churros, porras o masa frita (1 ración, 4-5 unidades)								
Chocolate, bombones (1 barrita o 2 bombones)								
Chocolate en polvo (1 cucharada de postre)								
Mermelada, confitura, miel (1 cucharada de sopa)								
Azúcar en café, postres, zumos, infusiones, etc (1 cucharadita)								
Sacarina (1 pastilla)								
Otros edulcorantes (1 cucharadita, 1 pastilla)								
Turrón, en temporada (1-2 trozos)								
Mantecados, polvorones, mazapán, panellets, en temporada (1 unidad)								
Bolsa de patatas fritas o "chips" (1 bolsa pequeña)								

9. SUPLEMENTOS DE VITAMINAS Y MINERALES

Antes de este último año, ¿tomó usted durante más de un mes, pastillas, cápsulas o comprimidos de vitaminas o minerales?

- ☐ Sí
☐ NO (salte a la página siguiente)

Sí su respuesta es "Sí", ¿qué cantidad y durante cuánto tiempo tomó vitaminas o minerales?

	¿Cuántas pastillas?				¿Durante cuántos años?				
	Ninguna	1-3 por semana	4-6 por semana	Cada día	Menos de un año	1-2 años	3-4 años	5-9 años	10 o más años
Complejos vitamínicos*									
Vitamina C									
Vitamina A									
Complejo vitamínico B									
Hierro									
Calcio solo									
Calcio + vitamina D									
Ácido fólico									
Derivados de la soja									
Ácidos grasos Omega-3									
Otros (especificar):									

*Tipo: Pharmaton, Multicentrum, Micebrina, Dayamineral, Rochevit, Redoxon complex.

Especifique la marca o marcas de suplementos de vitaminas o minerales que tomaba:

10. CONSUMO DE FLUIDOS

A continuación, me gustaría preguntarle su consumo de bebidas. Estamos interesados en el consumo actual y en el consumo cuando usted tenía 30-40 años.

	En la actualidad, ¿con qué frecuencia bebe?	¿Cuál era la frecuencia de consumo en el pasado, entre los 30 y los 40 años?
Vino blanco o rosado (1 vaso o copa)	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día
Vino tinto (1 vaso o copa)	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día
Cerveza con alcohol (1 caña, botellín o lata)	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día
Cerveza sin alcohol (1 caña, botellín o lata)	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día

	En la actualidad, ¿con qué frecuencia bebe?	¿Cuál era la frecuencia de consumo en el pasado, entre los 30 y los 40 años?
Champán, cava (1 copa) o sidra (1 culín)	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día
Vino dulce, jerez, vermut o similar (1 copa o vasito)	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día
Brandy, coñac o carajillo, ginebra, ron, whisky, orujo, vodka, aguardiente, licores, anisetes, pacharán (1 copa)	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día	☐ Nunca o menos de 1 vez por mes ☐ 1-3 por mes ☐ 1-2 por semana ☐ 3-4 por semana ☐ 5-6 por semana ☐ 1 por día ☐ 2-3 por día ☐ 4 o más por día

¿Con qué frecuencia bebía las siguientes bebidas?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Refrescos con gas: Coca-cola, Pepsi, naranja, limón, tónica (1 lata, botella pequeña o vaso)								
Refrescos con gas Light o bajos en calorías o azúcar (1 lata, botella pequeña o vaso)								
Zumo de naranja natural (1 vaso)								
Zumo de otras frutas naturales: fresa, mango, papaya, etc.... (1 vaso)								
Zumo de frutas envasado sin gas (1 lata o vaso)								
Zumo de tomate (1 lata o vaso)								
Horchata, en temporada (1 vaso)								
Agua con gas o sifón (1 vaso o botellín)								
Gaseosa (1 vaso)								

A continuación me gustaría hacerle algunas preguntas sobre su consumo de café. Me interesaría hacerle las preguntas de café descafeinado y café normal por separado.

A- Café Normal

¿Tomó usted alguna vez al menos una taza de **café normal** por semana durante al menos un año o más?

☐ SI ☐ NO *[pasar a página siguiente B- Café descafeinado]*

¿A qué edad empezó a tomar al menos una taza de **café normal** por semana?

años

¿Qué edad tenía usted la última vez que tomó **café normal**?

años

Por favor intente recordar sus hábitos de beber **café normal** durante la mayor parte de su vida adulta. Esto puede ser distinto a lo que usted hace ahora. ¿Cuántas tazas de café tomaba habitualmente por día o semana?

tazas por día ó tazas por semana ó ☐ No Sabe

¿El **café normal** que tomaba en casa está preparado principalmente con agua del grifo o embotellada o disuelto en leche?

- ☐ Agua municipal/del grifo
- ☐ Embotellada o no municipal
- ☐ Sólo con leche
- ☐ No sabe

B- Café Descafeinado

¿Tomó usted alguna vez al menos una taza de **café descafeinado** por semana durante al menos un año o más?

☐ SI ☐ NO *[pasar página siguiente]*

¿A qué edad empezó a tomar al menos una taza de **café descafeinado** por semana?

años

¿Qué edad tenía usted la última vez que tomó **café descafeinado**?

años

Por favor intente recordar sus hábitos de beber **café descafeinado** durante la mayor parte de su vida adulta. Esto puede ser distinto a lo que usted hace ahora. ¿Cuántas tazas de café tomaba habitualmente por día o semana?

tazas por día ó tazas por semana ó ☐ No Sabe

¿El **café descafeinado** que tomaba en casa está preparado principalmente con agua del grifo o embotellada o disuelto en leche?

- ☐ Agua municipal/del grifo
- ☐ Embotellada o no municipal
- ☐ Sólo con leche
- ☐ No sabe

ÚLTIMAS PREGUNTAS

1. ¿Hay algún alimento que consumía más de una vez por mes y que no figura en este cuestionario?

☐ Sí

☐ NO (salte a la pregunta n°. 2)

Si su respuesta es "Sí", especifique qué alimento y con qué frecuencia lo consumía:

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día

2. ¿Ha hecho alguna vez algún cambio importante en su alimentación por razones de salud o por alguna otra razón en los últimos 5 años, es decir, aumento o disminución de un alimento o grupo de alimentos, tal y como pescados, carnes, frutas, vegetales, cereales, aceites y grasas, sal, dulces, agua, suplementos u otros?

- ☐ Sí
☐ NO (salte a la pregunta no. 3)

	<i>Aumento del consumo</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>Disminución del consumo</i>	<i>No consume este alimento</i>
Carnes				
Embutidos				
Aves				
Pescado y mariscos				
Legumbres				
Pan				
Arroz				
Pasta				
Fruta fresca				
Verduras				
Aceites, margarinas, mantequilla				
Otro (especificar)				
Otro (especificar)				

3. ¿Ha habido alguna persona que le ayudara a completar el cuestionario?

- ☐ Sí ☐ NO [pase a la pregunta 4]

¿Quién le ha ayudado?

- ☐ Marido/Esposa/Pareja
☐ Entrevistador/a
☐ Otra persona

4. ¿Dónde ha contestado el cuestionario?

- ☐ Hospital
☐ Casa
☐ En otro sitio

1.9-A PRECOCINADOS, PREELABORADOS Y OTROS (ver pág. 19)

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

		Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Cecina (2-3 lonchas)									
Botillo (1 ración)									
Otros embutidos ahumados: chorizo ahumado (4-5 lonchas)*									
Pescados ahumados: salmón, mojama (1 ración)									

*Excluir chorizo curado, mortadela y salami contestado anteriormente

3-A FRUTAS (ver pág. 21)

¿Cuándo come manzana, con qué frecuencia se come la piel?

1. Nunca o casi nunca ☐
2. Algunas veces ☐
3. Aprox. la mitad de veces ☐
4. La mayor parte de las veces ☐
5. Siempre ☐

¿Cuándo come otras frutas (melocotón, peras, etc), con qué frecuencia se come la piel?

1. Nunca o casi nunca ☐
2. Algunas veces ☐
3. Aprox. la mitad de veces ☐
4. La mayor parte de las veces ☐
5. Siempre ☐

ÚLTIMAS PREGUNTAS-A (ver pág. 33)

5-¿Con qué frecuencia acostumbra macerar (vino, zumos, limón) las siguientes carnes?

		Nunca o casi nunca	Algunas veces	Aprox. la mitad de veces	La mayor parte de veces	Siempre
Carne de cerdo						
Carne de vacuno						
Pollo						
Pescado						

Muchas gracias por su colaboración.

cïberesp

Centro de Investigación Biomédica en Red
Epidemiología y Salud Pública

ANEXO IV: HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO, ESTUDIO GENÉTICO

Utilizaremos una parte de la sangre y saliva para examinar su ADN y ARN (material genético). Nos gustaría realizar análisis exclusivamente con fines científicos de su ADN y ARN que están relacionados con el objetivo del estudio.

Las muestras biológicas serán identificadas con un código para no ser identificables con el participante. Todo el material que no sea utilizado inmediatamente será conservado durante un máximo de 50 años para realizar, posiblemente, posteriores determinaciones. En caso de retirada del consentimiento del participante, serán destruidas.

En un futuro, usted puede solicitar a los investigadores que sus datos y muestras sean retirados del estudio.

En caso de que los resultados de los análisis mostraran algún hallazgo importante para su salud, su médico sería informado para que se lo comunicara.

Confidencialidad

La información obtenida en el estudio será confidencial, de acuerdo con lo que establece la Ley Orgánica 15/99 de Protección de datos de Carácter Personal (LOPD). Nadie, excepto los miembros del estudio y el Comité Ético de Investigación Clínica, tendrá acceso a su información.

Los resultados obtenidos sólo se podrán publicar de forma anónima y nunca de forma individual.

1. Entiendo que una muestra de mí ADN y ARN será almacenada y analizada como una parte de este estudio

- ☐ SÍ
☐ NO

2. Acepto que los investigadores almacenen mi ADN y ARN y lo analicen en el futuro

- ☐ SÍ
☐ NO

Entiendo que será utilizado específicamente para esta investigación y no será utilizado para otros propósitos.

Nombre y apellidos del participante	Fecha	Firma
Nombre y apellidos del investigador/entrevistador	Fecha	Firma

Apreciamos sinceramente su cooperación en este proyecto de investigación.

Este protocolo ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético del IMAS y de los centros participantes.

ANEXO V: INSTRUCCIONES RECOLECCIÓN DE SALIVA PARA USUARIOS I



INSTRUCCIONES PARA EL USUARIO

Lea todas las instrucciones antes de la recolección

Precauciones para la recolección:

NO ingiera alimentos ni bebidas, no fume ni mastique goma de mascar 30 minutos antes de obtener su muestra de saliva.

NO quite la película plástica de la tapa.

Uso previsto: Para la recolección de ADN humano de muestras de saliva.

Contenido: El kit contiene líquido estabilizador.

Advertencias y precauciones: Enjuague con agua si el líquido estabilizador entra en contacto con los ojos o la piel. No lo ingiera. Consulte la hoja de datos de seguridad del material (MSDS) en www.dnagenotek.com.

Almacenamiento: 15°C a 30°C

Resumen y explicación del kit:

Oragene-DNA es un kit de autorrecolección que contiene los materiales y las instrucciones para recolectar y estabilizar muestras de saliva.

Leyenda de la etiqueta:

	Consulte el prospecto del paquete
	Recoja la saliva antes del (fecha de caducidad)
	Dispositivo médico para diagnóstico in vitro
	Número de catálogo
	Marca CE
	Precaución: consulte las instrucciones de uso
	Instrucciones de almacenamiento
	Representante autorizado
	Fabricante

Procedimiento:

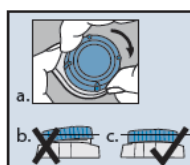
A la mayoría de las personas les lleva entre 2 y 5 minutos proporcionar una muestra de saliva siguiendo los pasos 1 a 4.



1 Comience a tomar su muestra de saliva.



2 Escupa hasta que la cantidad de saliva líquida (no burbujas) alcance el nivel indicado en la figura n.º 2.



3 Coloque el envase sobre una superficie plana. Enrosque la tapa en el envase. Asegúrese de que esté bien cerrada, como se muestra en la figura n.º 3c. Si tiene dificultades para cerrar la tapa por completo, gírela levemente en sentido contrario a las agujas del reloj e intente nuevamente.



4 Agite suavemente durante 10 segundos. Recicle la envoltura externa.



Para diagnóstico in vitro



Fabricado en Canadá
DNA Genotek Inc.
Ottawa, ON, Canadá K2K 1L1

*Muestras de calidad superior
Eficacia comprobada*

Tel.: 613.723.5757
info@dnagenotek.com
www.dnagenotek.com



Emergo Europe, Molenstraat 15, 2513 BH La Haya, Países Bajos
Tel: (+31) (0) 70 345-8570 Fax: (+31) (0) 70 346-7299

Oragene®DNA no está disponible para la venta en Estados Unidos.

*Oragene es una marca registrada de DNA Genotek Inc.

Es posible que no todos los productos de DNA Genotek estén disponibles en todas las regiones geográficas.

Contacte con su representante de ventas para obtener más información.

Todos los protocolos, reportes técnicos y notas de aplicación de DNA Genotek están disponibles en la sección "Support" de nuestro sitio web en www.dnagenotek.com.

Patente (www.dnagenotek.com/legal/notices)

© 2013 DNA Genotek Inc., una filial de OraSure Technologies, Inc. Todos los derechos reservados.
PD-PR-00302 (E5 - Spanish) Issue 1/2013-07

ANEXO VI: INSTRUCCIONES RECOLECCIÓN DE SALIVA PARA USUARIOS II



INSTRUCCIONES PARA EL USUARIO

Lea todas las instrucciones antes de la recolección



Precauciones para la recolección:

NO ingiera alimentos ni bebidas, no fume ni mastique goma de mascar 30 minutos antes de obtener su muestra de saliva.

NO quite la película plástica de la tapa del embudo.

Uso previsto: Para la recolección de ADN humano de muestras de saliva.

Contenido: El kit contiene líquido estabilizador.

Advertencias y precauciones: Enjuague con agua si el líquido estabilizador entra en contacto con los ojos o la piel. No lo ingiera. Consulte la hoja de datos de seguridad del material (MSDS) en www.dnagenotek.com.

Tapón pequeño, peligro de asfixia.

Almacenamiento: 15°C y 30°C

Resumen y explicación del kit:

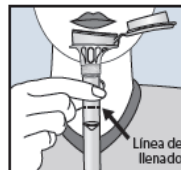
Oragene-DNA es un kit de autorrecolección que contiene los materiales y las instrucciones para recolectar y estabilizar muestras de saliva.

Leyenda de la etiqueta:

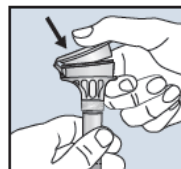
	Consulte el prospecto del paquete
	Recoja la saliva antes del (fecha de caducidad)
	Dispositivo médico para diagnóstico in vitro
	Número de catálogo
	Marca CE
	Precaución: consulte las instrucciones de uso
	Instrucciones de almacenamiento
	Representante autorizado
	Fabricante

Procedimiento:

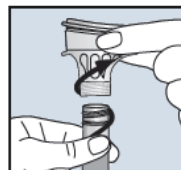
A la mayoría de las personas les lleva entre 2 y 5 minutos proporcionar una muestra de saliva siguiendo los pasos 1 a 5.



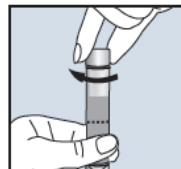
1 Escupa hasta que la cantidad de saliva líquida (no de burbujas) alcance la línea de llenado que se muestra en la figura n.º 1.



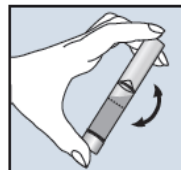
2 Sostenga el tubo en posición vertical con una mano. Cierre la tapa con la otra mano (como se muestra), empujándola con firmeza hasta que escuche un chasquido fuerte. El líquido de la tapa pasará al tubo para mezclarse con la saliva. Asegúrese de que la tapa esté correctamente cerrada.



3 Sostenga el tubo en posición vertical. Desenrosque el embudo del tubo.



4 Utilice el tapón pequeño para cerrar el tubo herméticamente.



5 Agite el tubo tapado durante 5 segundos. Deseche o recicle el embudo.



Para diagnóstico in vitro

DNAGENOTEK



Fabricado en Canadá
DNA Genotek Inc.
Ottawa, ON, Canadá K2K 1L1

*Muestras de calidad superior
Eficacia comprobada*

Tel: 613.723.5757
info@dnagenotek.com
www.dnagenotek.com



Emergo Europe, Molenstraat 15, 2513 BH La Haya, Países Bajos
Tel: (+31) (0) 70 345-8570 Fax: (+31) (0) 70 346-7299

Oragene®-DNA no está disponible para la venta en Estados Unidos.
*Oragene es una marca registrada de DNA Genotek Inc.

Es posible que no todos los productos de DNA Genotek estén disponibles en todas las regiones geográficas. Contacte con su representante de ventas para obtener más información. Todos los protocolos, reportes técnicos y notas de aplicación de DNA Genotek están disponibles en la sección "Support" de nuestro sitio web en www.dnagenotek.com.

Patente (www.dnagenotek.com/legal/notice)
© 2013 DNA Genotek Inc., una filial de OraSure Technologies, Inc. Todos los derechos reservados.
PD-PR-00289 (ES - Spanish) Issue 1/2013-01

ANEXO VII: PRINCIPALES VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Significado	Dimensión	Tipo	Escala
Estado	Caso/control	Personas con una enfermedad y personas sin la enfermedad	Cualitativa dicotómica	3 caso 0 control
Sección Socio-demográfica	Edad (años)	Edad de la persona en el momento del estudio	Cuantitativa continua	<50 50-59 60-69 ≥70
	Raza-Etnia	Agrupación de individuos por características físicas y genéticas	Cualitativa nominal	Blanco, Magrebi, Gitano
	Estado Civil	Estatus de una persona respecto a su estado parental	Cualitativa nominal	Soltero, casado, divorciado, viudo, viviendo con compañero/a sentimental
	Nivel de estudios	Adquisición de conocimientos	Cualitativa Ordinal	Primarios, preuniversitarios, técnicos, universitarios`
	Nivel socio-económico padres	Recolección y provisión de fondos	Cualitativa Ordinal	Clase social; baja, media, alta
Historia personal y datos antropométricos	Edad del padre/madre biológica	Edad (años) de los progenitores cuando nació la persona a estudio	Cuantitativa continua	0-99
	Nº embarazos madre antes de su nacimiento	Nº de embarazos completos e incompletos	Cuantitativa continua	0-99
	Nº partos madre antes de su nacimiento	Nº de progenitores que ha tenido una mujer	Cuantitativa continua	0-99
	Nº de hermanos	Personas que tienen al menos una matriz en común	Cuantitativa continua	0 1-2 > 3
	Hermanos gemelos-mellizos	Individuos que derivan de dos fetos que son fertilizados al mismo tiempo	Cualitativa dicotómica	si/no
	Nacimiento prematuro	Parto antes de la 37 semana de embarazo	Cualitativa dicotómica	si/no
	Peso al nacer (Kg)	Masa o cantidad de peso de un individuo en el nacimiento	Cuantitativa continua	< 2,5 2,5 – 4 ≥ 4

Principales variables del estudio (continuación)

Variable	Significado	Dimensión	Tipo	Escala
Historia personal y datos antropométricos	Lactancia materna	Nutrición de un lactante al mamar	Cualitativa dicotómica	si/no
	Tiempo de lactancia materna	Periodo de tiempo de nutrición de un lactante al mamar	Cuantitativa continua	< 6 meses > 6 meses
	Estatura	Distancia desde la base a la parte más alta de la cabeza	Cuantitativa continua	0-999
	Índice de masa corporal (IMC)	Indicador de la densidad corporal, relación del peso con la estatura (kg/ m ²)	Cuantitativa continua	Peso insuficiente <18,50 Normopeso (18,50 a 24,99) Sobrepeso I-II (≥ 25) Obesidad III-IV (≥30)
	Acumulo de grasa	Incremento corporal del tejido adiposo	Cualitativa nominal	Pecho-hombros, cadera-muslos, cintura -tripa, todo el cuerpo, siempre se mantiene en su peso
Antecedentes familiares	Estado de Fumador	Inhalación y exhalación del humo del tabaco quemado	Cualitativa Ordinal	Nunca fumador, exfumador, fumador actual
	A.F Cáncer de próstata	Tumor o cáncer de la próstata	Cualitativa dicotómica	si/no
Sistemas de clasificación	Índice de Gleason	Indicador de agresividad de un tumor	Cuantitativa continua	≤ 6 7 >7
	Clasificación de D'Amico	Indicador según el riesgo de un tumor	Cualitativa nominal	Bajo, intermedio, alto riesgo
	PSA	Marcador para el diagnóstico del cáncer protático	Cuantitativa continua	≤ 9.99 10-19.99 ≥20

ANEXO VIII: INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA



FUNDACIÓN MARQUÉS DE VALDECILLA
IFIMAV



M^a Blanca Sánchez Santiago, Secretaria del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Estudio multicaso-control de base poblacional (cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gastro-esofágico y cáncer de próstata)

Proyecto de Investigación

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Dr. Blanca Sánchez



Escuela Universitaria de Enfermería, 5ª Planta · Avda. Valdecilla, s/n · 39008 SANTANDER (Cantabria)
Tfno.: 942 331 077 · Fax: 942 344 000 · e-mail: fmdv@fmdv.org · <http://www.fmdv.org>

ANEXO IX: RESOLUCION DE LA INSCRIPCIÓN DE UN FICHERO EN EL REGISTRO GENERAL DE PROTECCION DE DATOS



BSS/D

513429/2010

JULIO CESAR LUQUE DENGRA
CIBER EPIDEMIOLOGIA Y SALUD PUBLICA
DR.AIGUADER, N° 88, 1° PL. DESPACHO 180
08003 BARCELONA
BARCELONA ESPAÑA

Nº Reg. Salida: 513429/2010

El Director de la Agencia Española de Protección de Datos, a propuesta del Registro General de Protección de Datos, ha acordado en virtud de las competencias que le atribuyen el artículo 60 del Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, aprobado por Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre y en el artículo 12.2.a del Real Decreto 428/1993 de 26 de marzo, vigente de conformidad con lo dispuesto en la Disposición Transitoria Tercera de la citada Ley Orgánica 15/1999, **proceder a la inscripción** del fichero notificado con el nombre ESTUDIO MCC- SPAIN en el que figura como responsable MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACION - INSTITUTO DE SALUD CARLOS III - CIBER EPIDEMIOLOGIA Y SALUD PUBLICA, asignándole el código de inscripción 2102672171.

La inscripción de un fichero en el Registro General de Protección de Datos, únicamente acredita que se ha cumplido con la obligación de notificación dispuesta en la Ley Orgánica 15/1999, sin que de esta inscripción se pueda desprender el cumplimiento por parte del responsable del fichero del resto de las obligaciones previstas en dicha Ley y demás disposiciones reglamentarias. De conformidad con lo dispuesto en el artículo 58 del citado Reglamento, esta inscripción deberá encontrarse actualizada en todo momento.

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, podrán interponer, potestativamente, recurso de reposición ante el Director de la Agencia Española de Protección de Datos en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a la notificación de esta resolución, o, directamente recurso contencioso-administrativo ante la Sala de lo Contencioso-Administrativo de la Audiencia Nacional con arreglo a lo dispuesto en el artículo 25 y en el apartado 5 de la disposición adicional cuarta de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la notificación de este acto, de conformidad con lo previsto en el artículo 46.1 del referido texto legal.

Madrid, 24 de Septiembre de 2010
EL DIRECTOR DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE PROTECCIÓN DE DATOS

A handwritten signature in black ink, which appears to read "Artemi Rallo", is enclosed within an oval-shaped stamp.

Fdo.: Artemi Rallo Lombarte

ANEXO X: LISTADO LOCI RELACIONADOS CON EL CÁNCER DE PRÓSTATA SELECCIONADOS PARA EL ESTUDIO SEGÚN LA LITERATURA

	Región Genómica	Alelo salvaje	Alelo de riesgo	Gen	dbSNP	Referencia
1	2p21	C	t	THADA	rs1465618	Eeles RA, et al. 2009
2	2q31.1	A	g	ITGA6	rs12621278	Eeles RA, et al. 2009
3	3p12	C	t	Desconocido	rs2660753	Eeles RA, et al. 2008
4	3q21	C	a	EEFSEC	rs10934853	Gudmundsson J, et al. 2009
5	4q22.3	C	a	PDLIM5	rs12500426	Eeles RA, et al. 2009
6	4q22.3	C	t	PDLIM5	rs17021918	Eeles RA, et al. 2009
7	5p15.33	C	t	CLPTM1L	rs401681	Klein RJ, et al. 2012; Rafnar T, et al 2009
8	6q25.1	A	g	ESR1	rs2347867	Klein RJ, et al. 2012
9	6q25.3	C	t	SLC22A3	rs9364554	Eeles RA, et al. 2008
10	7p15.2	G	a	JAZF1	rs10486567	Eeles RA, et al. 2008
11	7q21.3	T	c	LMTK2	rs6465657	Eeles RA, et al. 2008
12	8q24.21	C	t	PRNCR1	rs1016343	Al Olama AA, et al. 2009
13	8q24.21	A	g	PRNCR1	rs13252298	Al Olama AA, et al. 2009
14	8q24.21	A	g	CASC8 (no codificante)	rs16902094	Gudmundsson J, et al. 2009
15	8q24.21	T	c	CASC8 (no codificante)	rs445114	Gudmundsson J, et al. 2009
16	8q24	G	t	CCAT2 (no codificante)	rs6983267	Al Olama AA et al. 2009; Yeager M, et al 2007
17	8q24.21	G	a	desconocido	rs4242382	Thomas G, et al. 2008
18	10q11.23	C	t	MSMB	rs10993994	Eeles RA, et al. 2008
19	11q13.2	G	a	desconocido	rs11228565	Gudmundsson J, et al. 2009
20	11q13	G	t	desconocido	rs7931342	Eeles RA, et al. 2008; Thomas G, et al. 2008
21	11q13.2	G	a	desconocido	rs10896449	Thomas G, et al. 2008
22	17q12	G	a	HNF1B	rs4430796	Gudmundsson J, et al. 2007
23	17q21.2	C	t	HNF1B	rs7501939	Eeles RA, et al. 2009; Tataka R, et al. 2010
24	17q24	T	g	CASC17	rs1859962	Gudmundsson J, et al. 2007
25	19q13.2	C	t	PPP1R14A	rs8102476	Gudmundsson J, et al. 2009
26	19q13	G	a	KLK3	rs61752561	Klein RJ, et al. 2012
27	19q13	T	c	KLK3	rs17632542	Klein RJ, et al. 2012
28	19q13	G	a	desconocido	rs2735839	Eeles RA, et al. 2008
29	22q13	G	t	desconocido	rs5759167	Eeles RA, et al. 2009
30	1q32.1	A	c	MDM4	rs4245739	Eeles RA, et al. 2013

Listado Loci relacionados con el cáncer de próstata seleccionados para el estudio según la literatura (continuación)

	Región Genómica	Alelo salvaje	Alelo de riesgo	Gen	dbSNP	Referencia
31	2p24.1	A	g	C2orf43	rs13385191	Tataka R, et al. 2010; Schumacher FR, et al. 2011
32	2p15	G	a	desconocido	rs6545977	Eeles RA, et al. 2009; Eeles RA, et al. 2013
33	2q37.3	A	g	MPLH	rs2292884	Kote-Jari Z, et al. 2011
34	3p12.1-2	A	g	LINC00506 (no codificante)	rs9284813	Tataka R, et al. 2010; Schumacher FR, et al. 2011
35	3p12.1-2	G	a	LINC00506 (no codificante)	rs17181170	Eeles RA, et al. 2009
36	3p12.1-2	C	t	desconocido	rs7629490	Kote-Jari Z, et al. 2011
37	5p15.33	C	t	CTD-2194D22.4	rs12653946	Tataka R, et al. 2010; Schumacher FR, et al. 2011
38	5q14.3	G	t	HAPLN1	rs4466137	Murabito JM, et al. 2007
39	6p21	T	g	CCHCR1	rs130067	Kote-Jari Z, et al. 2011
40	6p21	G	a	NOTCH4	rs3096702	Eeles RA, et al. 2013
41	6p21	C	t	FOXP4	rs1983891	Tataka R, et al. 2010
42	6p12.2	T	c	PKHD1	rs10498792	Murabito JM, et al. 2007
43	6q22.2	T	c	RFX6	rs339331	Eeles RA, et al. 2013; Tataka R, et al. 2010
44	7p15.3	G	a	desconocido	rs12155172	Eeles RA, et al. 2009
45	8p21.2	C	t	desconocido	rs1512268	Eeles RA, et al. 2009; Eeles RA, et al. 2013
46	8q24.21	C	t	PRNCR1	rs1456315	Tataka R, et al. 2010; Schumacher FR, et al. 2011
47	8q24.21	C	a	CASC8 (no codificante)	rs1447295	Gudmundsson J, et al. 2007; Yeager M, et al. 2007
48	8q24.21	A	c	desconocido	rs4242384	Eeles RA, et al. 2009; Kote-Jari Z, et al. 2011
49	8q24.21	G	t	desconocido	rs7837688	Tataka R, et al. 2010; Schumacher FR, et al. 2011
50	9q33.2	G	t	DAB2IP	rs1571801	Duggan D, et al. 2007
51	10q11.23	T	c	desconocido	rs3123078	Eeles RA, et al. 2009
52	10q26.13	T	c	CTBP2	rs4962416	Thomas G, et al. 2008
53	11q13.2	A	g	desconocido	rs7130881	Eeles RA, et al. 2009; Kote-Jari Z, et al. 2011
54	12q13.2	G	a	desconocido	rs902774	Kote-Jari Z, et al. 2011
55	13q22.1	G	t	desconocido	rs9600079	Tataka R, et al. 2010; Schumacher FR, et al. 2011
56	13q33.2	T	a	desconocido	rs1529276	Murabito JM, et al. 2007
57	22q13.1	T	c	TNRC6B	rs9623117	Sun J, et al. 2009
58	22q13.2	G	a	BIK	rs742134	Kote-Jari Z, et al. 2011
59	Xp11.22	C	t	desconocido	rs1327301	Eeles RA, et al. 2009
60	Xp11.22	G	a	desconocido	rs5945572	Eeles RA, et al. 2013

Fuente: National Center for Biotechnology Information. NCBI. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>. Accessed 10/26, 2016.

