

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

COMPARACIÓN DE FACTORES HEREDOFAMILIARES, DIETÉTICOS Y ESTILO DE VIDA ENTRE
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA E
HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PROSTÁTA.

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN
GENÉTICA MÉDICA

P R E S E N T A :
DRA. FABIOLA RODRÍGUEZ JUÁREZ

DIRECTOR DE TESIS
DR. OSVALDO M. MUTCHINICK B.

MÉXICO, DF. JUNIO DE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS

Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

DR. OSVALDO M. MUTCHINICK B.

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GÉNETICA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS

Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

AGRADECIMIENTOS:

Primeramente doy infinitamente gracias a Dios, por haberme dado la fortaleza y paciencia para finalizar la especialidad.

Agradezco también la confianza y el apoyo de mis padres y hermanos, porque han contribuido positivamente para llevar a cabo esta difícil jornada.

Al Dr. Mutchinick, Jefe del Departamento de Genética, por haberme instruido estos 3 años y enseñarme a amar la Genética.

Un agradecimiento muy especial, a los Departamentos de Urología, Patología y Nutrición por haberme proporcionado valiosa información para realizar mi trabajo de tesis.

Al personal del Departamento de Genética, mis compañeros, por su comprensión y cariño y por la gran calidad humana que me han demostrado con una actitud de respeto.

Finalmente, agradezco al amor de mi vida porque pese a las dificultades por las que atraviesa en su vida nunca dejo de apoyarme; y a Sofía, la estrella más brillante de mi cielo.

**Este trabajo fue realizado con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y
Tecnología/CONACyT (Proyecto S0008-2006-1-44127)**

INDICE

	Página
I. Abreviaturas	8
II. Resumen	9
III. Antecedentes	
III.1 Anatomía e histología de la glándula prostática	11
III.2 Embriología	13
III.3 Irrigación e inervación	15
III.4 Fisiología	17
IV. Epidemiología del cáncer de próstata	17
V. Historia Natural del cáncer de próstata	20
V.1 Hiperplasia prostática benigna	20
V.2 Hiperplasia adenomatosa atípica	21
V.3 Neoplasia intraepitelial prostática	22
V.4 Progresión del cáncer de próstata a estadios invasivos y metastásicos	24
V.5 Invasión perineural	25
VI. Estadios clínicos y grado histológico del cáncer de próstata	28
VI.1 Estadiaje clínico	28
VI.2 Grado histológico	29
VII. Etiología del cáncer de próstata. Factores de riesgo	31
VII.1 Genéticos	31
VII.2 Agregación familiar	34
VII.3 Raza	37

VII.4 Diabetes mellitus	39
VII.5 Factores dietéticos	40
VII.5.1 Grasas	40
VII.5.2 Vitamina A, C, D, E	41
VII.5.3 Granos y Cereales	45
VII.5.4 Zinc	46
VII.5.5 Calcio	47
VII.5.6 Micronutrientes	48
VII.6 Alcohol y tabaco	49
VII.7 Actividad física	52
VIII. Justificación	54
IX. Objetivos	55
A. General	55
B. Específicos	55
X. Hipótesis	56
XI. Material y métodos	56
A. Variables de estudio	58
B. Definición de variables	58
XII. Hoja de recolección de datos	59
XIII. Tamaño de la muestra	59
XIV. Análisis estadístico	59
XV. Resultados	60
XVI. Factores dietéticos. Resultados	64

XVII. Conclusiones y discusión	66
XVIII. Anexos	70
A. Encuesta de antecedentes personales	70
B. Árbol genealógico	73
C. Encuesta de alimentación	74
XIX. Referencias	83

I. ABREVIATURAS:

APE: Antígeno Prostático Específico

AJCC: American Joint Commission on Cancer

CP: Cáncer de Próstata

CPE: Cáncer de Próstata Esporádico

CPF: Cáncer de Próstata Familiar

CPH: Cáncer de Próstata Hereditario

EFANG: Estroma Fibromuscular Anterior No Glandular

HAA: Hipertrofia Adenomatosa Atípica

HPB: Hiperplasia Prostática Benigna

IPN: Invasión Perineural

IC: Intervalo de Confianza.

NIP: Neoplasia Intraepitelial Prostática

OMS: Organización Mundial de la Salud

RR: Riesgo Relativo

SNPs: Polimorfismos de un solo nucleótido.

TNH: Tumor-Nodo-Metastases

TURP: Resección Transuretral de la Próstata

UICC: International Union Against Cancer

II. RESUMEN

A nivel mundial el cáncer de próstata (CP) ocupa el cuarto lugar de incidencia en varones y en México actualmente es la principal causa de muerte por tumores malignos en hombres mayores de 65 años. Su incidencia se incrementa después de los 50 años de edad y muestra grandes diferencias en la distribución de acuerdo con la raza y la región geográfica. La etiología es compleja y los factores de riesgo más estudiados incluyen a los hormonales, sexuales y reproductivos, la edad, la raza, así como estilo de vida, ocupación, historia familiar y hábitos dietéticos entre otros. La complejidad de la enfermedad obliga a la identificación de factores de riesgo para esta neoplasia. El propósito de este estudio fue determinar el papel de algunos factores como el estilo de vida, la historia familiar y los hábitos dietéticos en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Para ello se estudiaron a un total de 162 pacientes de la consulta de Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y del Instituto Nacional de Cancerología. De acuerdo con el diagnóstico histopatológico la muestra de estudio estuvo conformada por 73 pacientes con CP y 88 pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB). A todos los pacientes se les realizó una historia clínica, se elaboró su árbol genealógico y se les aplicó una encuesta sobre sus hábitos alimenticios y estilo de vida. Mediante estadística paramétrica se compararon diversas variables y se determinó su asociación (Odds Ratio; IC del 95%). El análisis de los resultados no mostró una asociación estadísticamente significativa con respecto a la edad en el grupo de pacientes mayores de 65 años y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (OR=1.59, IC 95% 0.78-3.27; $p=0.17$), ni tampoco con el consumo de alcohol (OR=1.36, IC 95% 0.85-3.25; $p=0.108$) y la actividad física (OR= 1.36, IC 95% 0.69-2.65; $p=0.33$). Se observó una asociación positiva del riesgo de cáncer de próstata con el hábito tabáquico (OR= 2.32, 95% IC 1.18-4.60; $p=0.008$), pero no se encontraron diferencias en cuanto al número de cigarrillos consumidos por día (OR=1.37, IC 95% 0.476-4). No se observó una

asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de padecer cáncer de próstata y el padecer diabetes mellitus tipo 2 (OR=1.34, IC95% 0.61-2.95; p=0.42). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la historia familiar de cáncer de próstata y el riesgo de desarrollar esta patología y tampoco se observó algún tipo de asociación de riesgo al analizar los diferentes tipos de nutrimentos y micronutrimentos de la dieta en este grupo de la población mexicana.

III. ANTECEDENTES

III.1. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LA GLÁNDULA PROSTÁTICA.

Por mucho tiempo la descripción anatómica de la próstata ha sido un tema de controversia. Diferentes investigadores han propuesto que este órgano está dividido por diferentes lóbulos. Actualmente el modelo más aceptado es el de McNeal quien propone que esta glándula está conformada por zonas y no por lóbulos ⁽¹⁾. En este modelo la próstata es dividida en cuatro zonas: la zona periférica que comprende la mayor parte de la próstata normal adulta (70% del tejido glandular); la zona central (20% del tejido glandular), la zona de transición (5% del tejido glandular); y el estroma fibromuscular anterior no glandular (EFANG). (Figura 1)

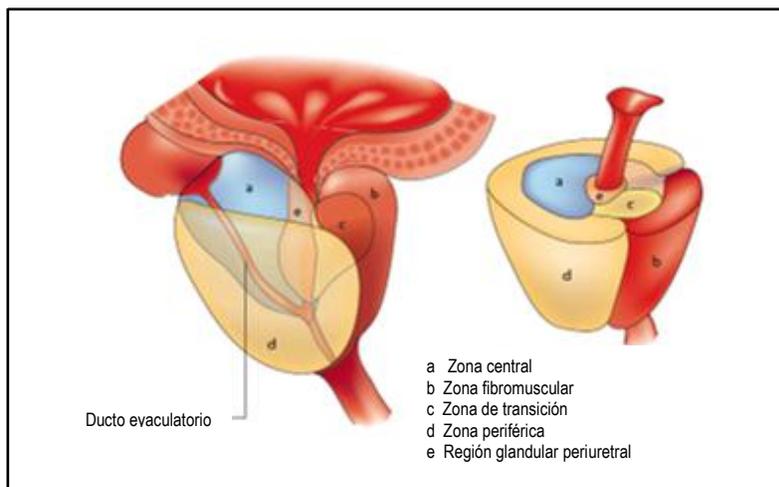


Figura 1. Zonas anatómicas de la próstata.

La zona periférica comprende todo el tejido glandular del ápex y el tejido prostático localizado posteriormente cerca de la cápsula. Esta es la región prostática más susceptible al desarrollo de carcinoma, prostatitis crónica y atrofia postinflamatoria. El epitelio columnar que conforma la

glándula y ductos en esta zona se convierte en epitelio plano en hombres de edad avanzada, lo que se conoce como atrofia relacionada a la edad.

La zona central tiene forma de cono, con el ápex de este en la confluencia de los ductos eyaculatorios y la uretra prostática en el verumontanum que es una cresta de tejido en la cara posterior del tercio inferior de la uretra prostática. La zona central rodea el complejo del ducto eyaculatorio (ductos eyaculatorios, estroma especializado libre y algunas veces el utrículo), sobre el verumontanum hasta el origen de las vesículas seminales y ámpula de vas, que comprende la base del cono. Varias capas de tejido bien definido separan la zona periférica de la zona central, pero no son claramente visibles en un plano perpendicular a la superficie rectal ⁽¹⁾.

La zona transicional consiste en dos porciones iguales de tejido lateral glandular a la uretra en la próstata media, justamente, superior al ángulo anterior de la uretra por aproximadamente 35 grados. Esta es la porción de la próstata más susceptible al desarrollo de hiperplasia glándulo-estromal relacionada a la edad y con una minoría de todos los carcinomas clínicos ya que la mayoría de los carcinomas son detectados de manera incidental en procedimientos de resección transuretral de la próstata (TURP). El límite de la zona transicional y la zona periférica es la cápsula quirúrgica, una coalición de estroma fibromuscular ⁽²⁾.

El estroma fibromuscular anterior no glandular se encuentra en la convexidad de la superficie externa anterior. La mitad apical del EFANG es abundante en músculo estriado que se mezcla dentro de la próstata glandular y el músculo del diafragma pélvico. Presumiblemente, la porción distal del EFANG es importante en la función del esfínter voluntario y la porción proximal es importante en la función del esfínter involuntario ⁽²⁾

III.2. EMBRIOLOGÍA

Es importante conocer el desarrollo embriológico de la glándula prostática, ya que desde el inicio del mismo existen diferencias significativas entre las diferentes zonas anatómicas de la próstata que nos pueden explicar el funcionamiento de la glándula y la relación que guardan con el desarrollo de la hiperplasia prostática y el cáncer de próstata.

En el tercer mes de la vida intrauterina, ocurren dos procesos simultáneos: la proliferación de células de Leydig y el desarrollo de la próstata caudal; lo que hace suponer que la fuente de los andrógenos son las células de Leydig y que la próstata caudal responde al estímulo hormonal. La próstata craneal se desarrolla rodeando a la uretra primitiva, mientras que la próstata caudal lo hace a nivel del seno urogenital.

Durante la décima semana de desarrollo, los elementos glandulares de la próstata se originan en el endodermo del seno urogenital y se distribuyen en dos filas posterolaterales desde el cuello vesical hasta la uretra peneana. La estructura final de la glándula se define por el sitio de estos elementos iniciales: aquellos que se encuentran entre el verumontanum y el cuello vesical tienen poco desarrollo aún en la próstata adulta, mientras los distales al verumontanum forman conductos y acinos completos. McNeal sugiere que el mesénquima proximal no tiene la capacidad para inducir la proliferación en el epitelio mientras que el epitelio distal está sujeto a otros mecanismos que inducen su crecimiento.

El verumontanum o cresta uretral tiene su origen en el tubérculo Mülleriano que se forma cuando los conductos paramesonéfricos (Müllerianos) se fusionan en la línea media y entran al seno urogenital

posterior. En el hombre estos ductos eventualmente forman el utrículo prostático. Por otra parte los conductos mesonéfricos o Wolfianos forman los conductos eyaculadores, vesículas seminales y conductos deferentes ⁽³⁾

En el embrión ocurre una transposición entre los orificios mesonéfricos y los Wolfianos, de tal manera que estos últimos emigran caudal y medialmente, mientras que los orificios ureterales lo hacen cranealmente quedando entre ellos una zona que posteriormente formará el trígono vesical. Por lo tanto el verumontanum divide el seno urogenital en dos partes; la parte alta, que incluye el trígono y la uretra localizada por arriba del mismo y en segundo lugar la parte caudal que recibe los conductos Wolfianos e incluye la uretra membranosa. De esta manera, la primera sería estrógeno-sensible (derivada del conducto de Müller), mientras que la segunda no tendría esta característica y posiblemente dependería de los andrógenos ⁽³⁾.

Hacia el sexto mes interviene activamente la hiperestrogenemia materna. La próstata craneal, con los acinos dilatados, desarrolla hiperplasia por metaplasia escamosa, mientras que la próstata caudal permanece inactiva; el verumontanum, el utrículo prostático y sus glándulas, se recubren de un epitelio estratificado, con grandes células que producen glucógeno. Este estímulo es constante y alcanza su máxima actividad al final del embarazo, desapareciendo a los dos meses del nacimiento ⁽³⁾. La estructura de la próstata permanece sin cambios en el periodo prepuberal pero inicia con cambios morfológicos necesarios para la transformación del órgano al fenotipo adulto en el momento de la pubertad, a partir de esta etapa la próstata incrementa constantemente de tamaño hasta alcanzar el peso en el adulto que es de aproximadamente 20 gr a los 25 a 30 años ⁽⁴⁻⁵⁾ (Figura 2)

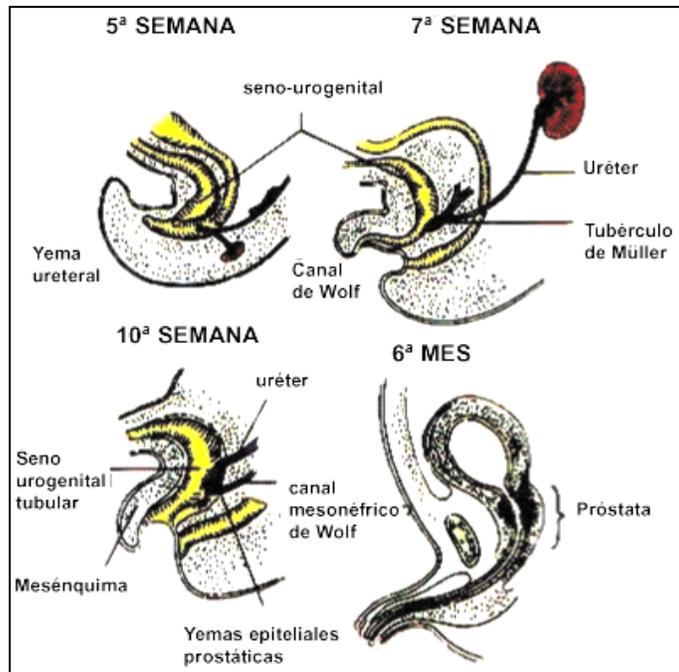


Figura 2. Embriología de la glándula prostática

III.3. IRRIGACIÓN E INERVACIÓN

La próstata recibe su irrigación principalmente de las arterias prostatovesicales que son ramas de la arteria vesical inferior, rama anterior de la arteria hipogástrica. Estas tienen un origen variable en las ilíacas internas y habitualmente se ubican en la superficie anteroinferior de la vejiga, de donde se desprenden ramas hacia la próstata y la vejiga. Las arterias prostáticas penetran la glándula en su unión con la vejiga, donde pueden dar ramificaciones hacia el recto. Una vez que han penetrado la cápsula se dividen en ramas capsulares y uretrales las cuales finalmente tienen conexiones entre sí. Se pueden encontrar arterias adicionales a lo largo de los conductos eyaculadores, las cuales irrigan la uretra adyacente al verumontanum, pudiendo recibir tributarias de la pudenda interna y rectal media ⁽⁶⁾ (Figura 3)

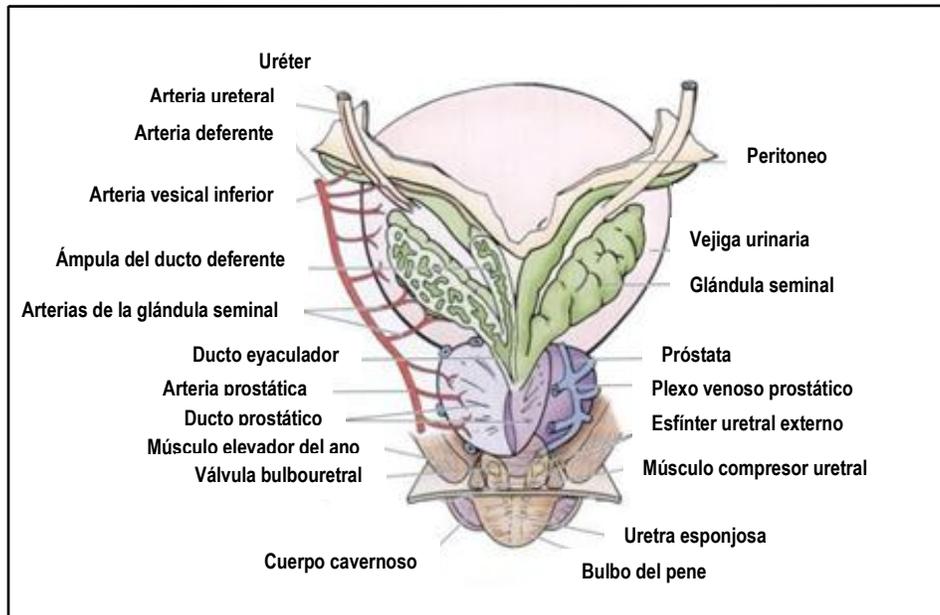


Figura 3. Irrigación y drenaje de la próstata

El drenaje venoso de la próstata está compuesto de un plexo periprostático que se origina en el complejo de la vena dorsal del pene, la cual penetra el diafragma urogenital y presenta una trifurcación por debajo del ligamento arcuato la rama anterior la cual se ubica en la superficie anterior de la vejiga y las ramas prostáticas derecha e izquierda las cuales constituyen el plexo de Santorini, las cuales continúan hacia los lados de la próstata para terminar en la íliaca interna. El drenaje linfático de la próstata está dado por dos cadenas linfáticas: el grupo externo y el grupo ilíaco interno (hipogástrico). El primero consta de tres cadenas: una externa la cual se ubica a lo largo de la porción lateral de la arteria ilíaca externa, una media que se encuentra entre la arteria ilíaca externa y la vena ilíaca externa y finalmente una medial la cual se localiza por arriba del nervio obturador, medial y dorsal a la vena ilíaca externa. Los ganglios obturadores que han sido descritos como el primer relevo de la cadena ganglionar son parte del grupo interno de ganglios en la cadena ilíaca externa. El entendimiento de la inervación de la glándula prostática que es resultado de los estudios de Walsh ha permitido desarrollar técnicas de prostatectomía radical en las que preservar

los nervios permite conservar la potencia sexual de los pacientes ⁽⁷⁾. Él demostró que los nervios se originan del plexo pélvico perirectal y que se encuentran de forma dorsolateral entre la próstata y el recto, atravesando el diafragma urogenital a las 3 y 9 horas en posición de la carátula del reloj en relación con la uretra. Durante su trayecto presentan múltiples ramificaciones hacia la glándula para finalmente terminar en los cuerpos cavernosos.

III.4. FISIOLÓGÍA

La próstata secreta un líquido lechoso alcalino que contiene ácido cítrico, calcio, fosfatasa ácida y fibrolisina entre otros. La estimulación alfa-adrenérgica estimula la secreción prostática hacia la porción ampular del deferente y a la uretra posterior. Esta misma estimulación alfa-adrenérgica es responsable de cerrar el cuello vesical durante la eyaculación. El papel de estas secreciones en la fertilización se desconoce con exactitud. Sin embargo se ha visto que el zinc tiene una función bacteriostática, estabiliza el núcleo del espermatozoide y mejora la capacidad de fertilización.

IV. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

A nivel mundial, el cáncer es la primera causa de mortalidad. En el 2007, fallecieron en el mundo por alguna neoplasia 7.9 millones de personas que representando el 13% de las defunciones generales ⁽⁸⁾. En México durante el 2009, la tasa de mortalidad observada por tumores malignos en hombres fue de 65.11 por cada 100 mil hombres y en las mujeres de 65.49 por cada 100 mil mujeres.

En cuanto a la morbilidad, en nuestro país, según la entidad federativa, en el 2009 la tasa más alta de morbilidad hospitalaria por CP la tuvo el Distrito federal (32.95%), seguida por Colima (20.22%) y

Durango (18.63%), en cambio, Chiapas y el Estado de México presentaron las tasas más bajas (Tabla 1).

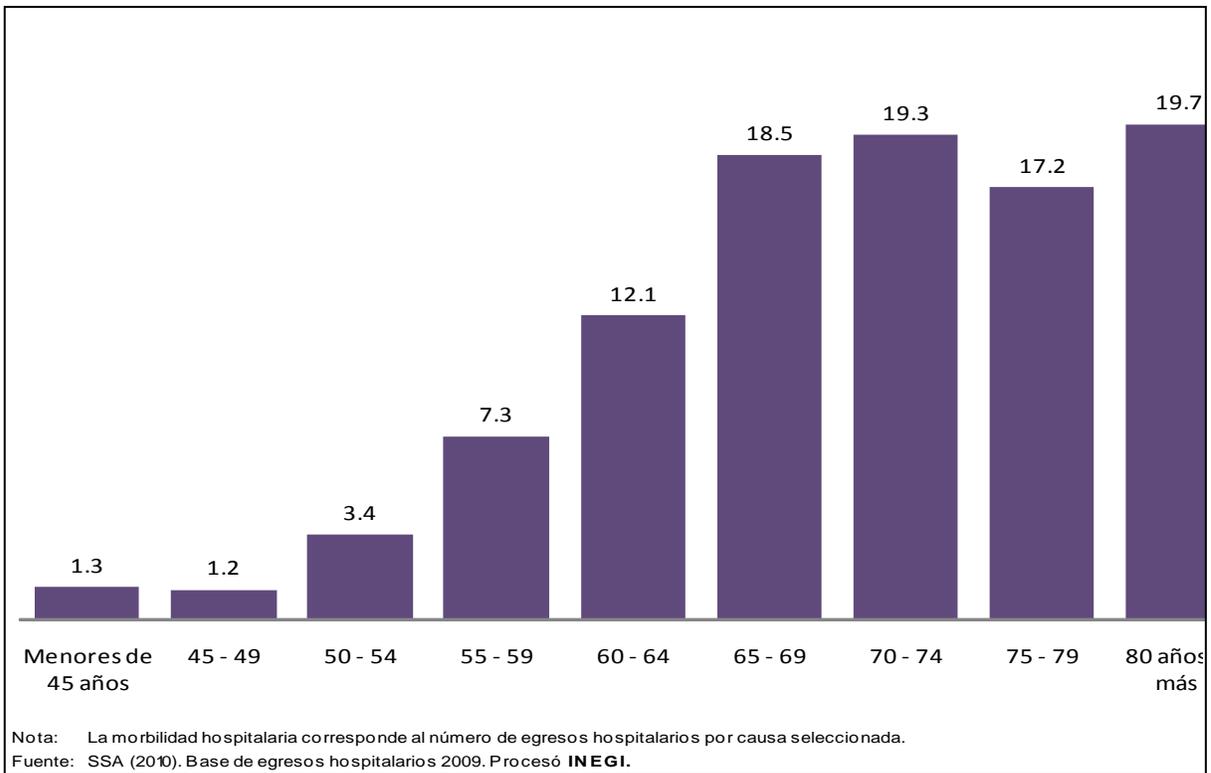
Tabla 1. Tasa de morbilidad hospitalaria por cáncer de próstata según entidad federativa 2009, por cada 100 mil hombres.

Entidad federativa	Tasa	Entidad federativa	Tasa
Estados Unidos Mexicanos	11.13	Nuevo León	10.99
Aguascalientes	15.85	Oaxaca	5.38
Baja California	7.75	Puebla	8.71
Baja California Sur	13.84	Querétaro	3.80
Campeche	9.65	Quintana Roo	5.29
Coahuila de Zaragoza	11.27	San Luis Potosí	9.15
Colima	20.22	Sinaloa	12.13
Chiapas	3.25	Sonora	12.81
Chihuahua	10.14	Tabasco	6.94
Distrito Federal	32.95	Tamaulipas	13.65
Durango	18.63	Tlaxcala	8.00
Guanajuato	9.46	Veracruz de Ignacio de la Llave	12.99
Guerrero	5.75	Yucatán	13.30
Hidalgo	6.89	Zacatecas	10.80
Jalisco	18.24		
México	2.96		
Michoacán de Ocampo	7.85		
Morelos	7.70		
Nayarit	13.29		

Nota: La morbilidad hospitalaria corresponde al número de egresos hospitalarios por causa seleccionada.
Fuente: SSA (2010). Base de egresos hospitalarios 2009; y CONAPO (2008). Proyecciones de la Población de México 2005-2050. Proceso **INEGI**.

Por grupos de edad, la morbilidad hospitalaria por cáncer de próstata solo afectó el 1.3% de los hombres menores de 45 años, mientras en los mayores de 80 años se incrementa hasta 19.7%, seguidos de los hombres de 76 a 74 años con 19.3% y los de 65 a 69 con 18.5% ⁽⁹⁾. (Gráfica 1)

Mientras que para la mortalidad, se sabe que para el 2006 las muertes por lesiones malignas de próstata ocuparon el primer lugar. En relación con el CP, cuando se analizaron las defunciones por grupos de edad en los últimos diez años, se observó que los fallecimientos acaecidos por este tipo de cáncer se concentran en hombres mayores de 50 años, representando según el año, de 3.9% a 4.6% en el grupo de 50 a 59 años y de 94.5% a 94.9% entre los 60 años y más ⁽¹⁰⁾. Tabla 2.



Gráfica 1. Distribución porcentual de morbilidad hospitalaria por cáncer de próstata según grupo de edad 2009.

Tabla 2. Distribución porcentual de defunciones por cáncer de próstata y grupos de edad. 1998-2008.

Grupos de edad	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
15-19	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
20-29	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
30-39	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
40-49	0.8	0.7	0.9	0.7	0.8	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7
50-59	4.2	3.9	4.3	4.3	4.2	4.1	4.6	4.0	4.4	4.1	4.4
60 años y más	94.5	94.8	94.5	94.5	94.8	94.9	94.4	94.9	94.7	94.9	94.7

Fuente: INEGI. Estadísticas Vitales, 1998-2008. Bases de datos.

V. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

V.1. HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA

La hiperplasia prostática benigna (HPB) se caracteriza histológicamente por el crecimiento progresivo de la glándula prostática debido a un proceso proliferativo no maligno que incluye tanto elementos epiteliales como estromales. El crecimiento se debe a la proliferación de fibroblastos/miofibroblastos y elementos glandulares epiteliales cerca de la uretra en la zona de transición de la glándula prostática. McNeal describió detalladamente la histología de la HPB. Durante la fase inicial, aparecen pequeños nódulos hiperplásicos en la zona periuretral que aumentan gradualmente en número. Una segunda fase de la HPB, que generalmente afecta a hombres de más de 60 años, se caracteriza por el aumento espectacular y simultáneo del tamaño de los nódulos glandulares ⁽¹¹⁾

La HPB es un proceso relacionado con el envejecimiento y su prevalencia histológica es de aproximadamente el 10% en los hombres de 30 a 40 años, del 20% en los 40 a 50, del 50 al 60% a 70 años y del 80 al 90% en los más de 70. ⁽¹¹⁾ La tasa de concordancia entre gemelos monocigotos es mayor (25.7%) que entre gemelos dicigotos (8.5%), lo que sugiere un componente hereditario para la HPB ⁽¹²⁾

Existen un gran número de similitudes entre HPB y cáncer de próstata: ambos exponen un incremento paralelo de la prevalencia con la edad del paciente acorde con los estudios de autopsias (86.2% y 43.6% en la novena década de la vida), aunque hay un retraso en el cáncer por 15-20 años; ambos requieren de andrógenos para su crecimiento y desarrollo y ambos responden al tratamiento con deprivación de andrógenos. Muchos cánceres surgen en próstatas concomitantemente con HPB (83.3%) y el cáncer se ha encontrado de manera incidental en una

proporción significativa (10%) de especímenes obtenidos de TURP (resección transuretral de la próstata). La incidencia clínica de cánceres derivados de pacientes con HPB tratados quirúrgicamente es aproximadamente del 3% ⁽¹³⁾

La HPB puede estar relacionada al surgimiento del cáncer de próstata en la zona transicional, tal vez en asociación con ciertas formas de hiperplasia, sin embargo ninguno de los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha han provisto evidencia clara que sugiera un papel etiológico de la HPB en el desarrollo del cáncer de próstata.

V.2. HIPERPLASIA ADENOMATOSA ATÍPICA

La hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) es una lesión raramente diagnosticada, no solo por tener una morfología sutilmente diferente a los focos de adenosis benigna y a los carcinomas de bajo grado, sino también por la incertidumbre de su significado y comportamiento biológico. Esta lesión se encuentra entre un 1.6 a 7.3 % de TURP y en menos del 1% de biopsia con aguja ⁽¹⁴⁾

Microscópicamente se caracteriza por una proliferación bien delimitada, aunque no nodular, de glándulas pequeñas semejantes a un carcinoma con patrón 1-2 de Gleason que parece surgir de otras glándulas de mayor diámetro con similares características citológicas y más obviamente benignas. La luz glandular suele estar vacía o con cuerpos amiláceos. Más raramente contiene cristaloides (24%) y excepcionalmente mucinas (3%). Las células basales están presentes, aunque de forma discontinua y difícilmente identificables con hematoxilina-eosina. Las células suelen tener citoplasma claro y núcleo de morfología normal o muy discretamente atípicos, sin nucléolos prominentes (<1 micra) ⁽¹⁴⁾

Existen datos a favor y en contra de la premalignidad de esta lesión. A favor están su arquitectura de glándulas pequeñas semejante al carcinoma, la presencia esporádica de cristaloides y mucinas, la alteración de la capa de células basales, un índice proliferativo mayor que la hiperplasia nodular y su semejanza inmunohistoquímica con las lesiones malignas ⁽¹⁵⁾. En contra está su frecuente asociación con glándulas hiperplásicas o cuando menos glándulas claramente benignas y la no demostración hasta la fecha de transición con carcinoma aunque esta lesión se ha llegado a encontrar hasta en un 23% de prostactomías radicales con carcinoma ⁽¹⁶⁾

La HAA debe distinguirse de la adenosis sin atipia, de la hiperplasia de distribución claramente nodular y con evidentes células basales, de la adenosis esclerosante, que muestra un estroma muy celular y fibroblástico y del carcinoma de bajo grado, que cuenta con evidente atipia nuclear y ausencia de células basales, estas lesiones plantean graves problemas en biopsias con aguja. Dado lo incierto de su naturaleza y comportamiento, parece recomendable una actitud conservadora, para dar por hecho que se trata de una lesión precursora ⁽¹⁷⁾.

V.3. NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA

La neoplasia intraepitelial prostática (NIP) es considerada como una lesión precursora de la mayoría de los adenocarcinomas de grado intermedio/alto originados en la próstata periférica. Esta lesión puede coexistir con el cáncer pero a diferencia de éste, las células en NIP conservan intacta la membrana basal. La NIP se ha clasificado en dos grados (alto y bajo grado), sin embargo el término usualmente se utiliza para indicar NIP de alto grado ⁽¹⁸⁾

La NIP es multifocal en el 72% de las prostactomías radicales con cáncer, en donde se incluyen 63% de la zona no transicional, 7% a la zona transicional y el 2% tienen focos concomitantes en

todas las zonas ⁽²⁵⁾. La zona periférica de la próstata es el área en donde ocurre la mayoría de carcinomas prostáticos (70%) y es también el sitio más frecuente de localización de la NIP. El único método fiable para detectar esta lesión es la biopsia, encontrándose hasta en un 25% de los pacientes a quienes se les realiza este procedimiento ⁽¹⁹⁾

La incidencia y extensión de la NIP incrementa con la edad del paciente, precediendo la aparición del carcinoma diez años antes. La edad media de hombres que tienen NIP aislado es significativamente menor comparada con la edad media de hombres con cáncer (65 vs 70 años, respectivamente). La NIP de alto grado puede ser identificada en la tercera década de la vida y el riesgo para el desarrollo de esta lesión incrementa constantemente con la edad. Tiene una mayor incidencia y extensión en hombres afroamericanos, detectándose aproximadamente una década antes que en hombres caucásicos, lo cual podría ayudar a explicar por qué se observa una mayor frecuencia de cáncer de próstata en hombres afroamericanos. ⁽²⁰⁻²³⁾

La importancia clínica de reconocer la NIP se basa en la fuerte asociación que tiene con el carcinoma prostático. La NIP encontrada en cuadrantes de biopsias por aguja es un mejor predictor de cáncer que el APE sérico e indica un riesgo 15 veces mayor de desarrollar esta neoplasia (RR= 14.93, 95% CI, 5.6-39.8). La gravedad y frecuencia de la NIP en próstatas con cáncer es mayor (73% de 731 muestras) al compararlas con próstatas sin cáncer (32% de 876 muestras). Cuando la NIP se encuentra en una muestra tomada por biopsia con aguja hay hasta un 50% de riesgo de encontrar carcinoma en biopsias subsecuentes hasta por 3 años. También se ha encontrado evidencia de que la NIP es un precursor de una forma más agresiva de cáncer prostático, que cuando no se observa esta lesión. ⁽²⁴⁾.

V.4. PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA A ESTADIOS INVASIVOS Y METASTÁSICOS.

Para que el CP pueda ser identificable macroscópicamente debe tener un diámetro de por lo menos 5 mm, sin embargo en algunas ocasiones, tumores mucho más grandes pueden ser difíciles o casi imposibles ver con el ojo humano. El color de muchos cánceres es blanco, una minoría de los tumores son amarillos, siendo más fáciles de identificar. La mayoría de los tumores reconocidos son firmes a la palpación y la minoría son blandos y suaves; estos últimos usualmente son de un alto grado. El diagnóstico histopatológico del adenocarcinoma se basa en criterios de su arquitectura y criterio citológicos ⁽²⁵⁾. Esto es un punto importante porque algunas lesiones, como son las hiperplasias adenomatosas atípicas cumplen con los criterios de la arquitectura característica de un cambio maligno como son la proliferación microacinar con glándulas y bordes mínimamente infiltrativos pero no cumplen con los criterios citológicos de malignidad. Por otra parte otras lesiones como la NIP pueden cumplir con los criterios citológicos de malignidad sin satisfacer los criterios de arquitectura ⁽²⁶⁾.

El adenocarcinoma bien diferenciado se caracteriza por una proliferación de estructuras microacinares alineadas por células luminales prostáticas sin una capa de células basales. Al menos algunas de estas células neoplásicas contienen nucléolos prominentes (1 μ m de diámetro). Sin embargo, otro autor menciona que en ciertas circunstancias, el diagnóstico de adenocarcinoma en material de biopsia puede ser hecho aún sin encontrar nucléolos siempre y cuando lesión sea típica de cáncer con un patrón de crecimiento infiltrativo y los núcleos sean suficientemente hipercromáticos u oscuros subyacentes al nucléolo. Un patrón de crecimiento infiltrativo es difícil de definir con precisión porque puede involucrar solo una sutil capa de la relación normal entre tejido

estromal-glandular. Pequeñas regiones de adenocarcinoma bien diferenciado muestran microacinos que se originan a partir de células estromales fibromusculares.

Otra característica útil es una distribución aleatoria y azarosa de las glándulas individuales en la proliferación microacinar, que se observa en adenocarcinomas bien diferenciados. Muchas proliferaciones microacinares benignas que pueden ser confundidas con carcinomas tienen una apariencia no aleatoria de poco aumento y una relación de tejido glandular-estromal de gran aumento. Las fibras musculares esqueléticas en el ápex o en la parte anterior de la mitad apical de la glándula, frecuentemente son yuxtapuestas o rodeados por glándulas neoplásicas ⁽²⁵⁾. (Figura 4).

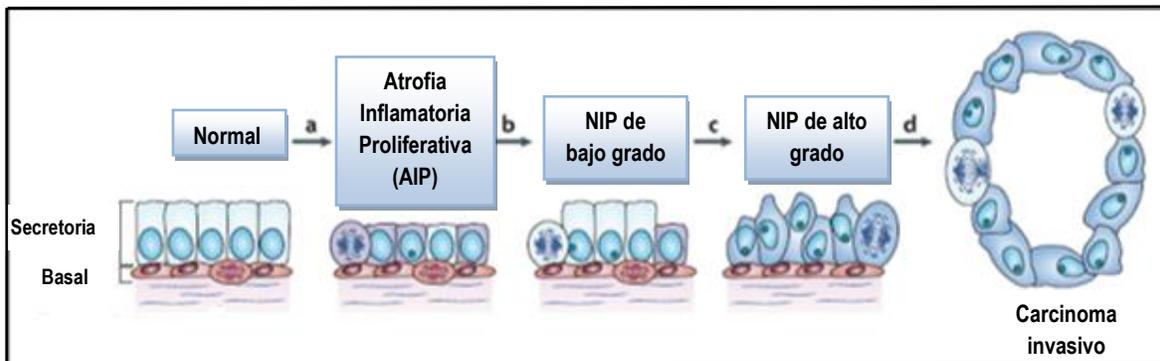


Figura 4. Progresión del cáncer de próstata.

V.5. INVASION PERINEURAL

La interacción más común entre los nervios y el epitelio prostático es la invasión perineural (IPN), se encuentra en más del 75% de los especímenes de prostactectomía radical y en un 25% de las biopsias prostáticas ⁽²⁶⁾. La completa invasión de un nervio por una estructura glandular es

diagnóstico de adenocarcinoma, sin embargo, ocasionalmente una glándula benigna puede estar localizada inmediatamente adyacente al nervio (Figura 5).

La significancia biológica está relacionada porque ofrece una vía de invasión del CP a través de la cápsula prostática. Sin embargo el mecanismo que envuelve al IPN es pobremente entendido. Durante mucho tiempo se pensó que la IPN constituía la invasión de linfáticos perineurales. Este concepto fue más tarde desacreditado cuando no se encontraron linfáticos en el espacio perineural. Ahora se sabe que la IPN guarda una relación simbiótica entre los nervios y las células cancerosas, resultando en una ventaja para el crecimiento y supervivencia de ambos.

La significancia clínica de la invasión perineural y su capacidad pronostica son cuestionadas en la literatura. En 1972, Mostofi encontró que “la invasión perineural no tiene un efecto significativo en el pronóstico” ⁽²⁷⁾. Sin embargo, numerosos autores han encontrado variación en los grados clínicos de significancia pronostica de la invasión perineural. Ravery y van den Ouden reportaron que la invasión perineural en especímenes de prostatectomía radical predice la progresión ^(28,29).

De la Taille reportó que la presencia de invasión perineural en biopsias se correlaciona con la progresión del APE después del tratamiento con prostatectomía radical ⁽³⁰⁾ y Anderson encontró que es buen predictor de falla en pacientes tratados con radioterapia ⁽³¹⁾. Por otra parte Bastacky ⁽³²⁾ y Epstein ⁽³³⁾ demostraron que la presencia de invasión perineural en biopsias se correlaciona con invasión de la capsula en estadio B del adenocarcinoma de próstata. McNeal encontró que grandes volúmenes de tumor perineural (>0.5 mm de diámetro) produce un efecto adverso en la recurrencia, cuando el volumen de patrón de Gleason es de 4 o 5 ⁽³⁴⁾.

En 2006 Liebig y cols ⁽²⁶⁾ publicaron una revisión amplia sobre IPN, cuyos resultados sugieren que la invasión perineural en especímenes de biopsia prostática podrían predecir un resultado adverso después de la cirugía o radioterapia, sin embargo no se encontró evidencia sólida de que una biopsia positiva con invasión perineural podría alterar el tratamiento.

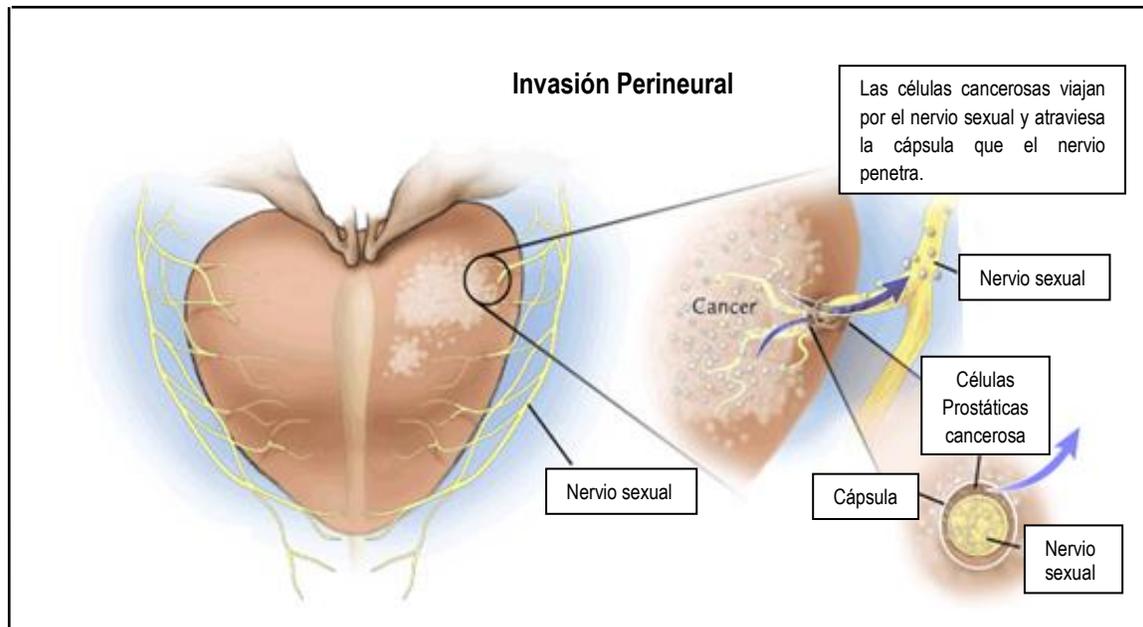


Figura 5. Invasión perineural

En un estudio retrospectivo de las características clínicas y patológicas de 640 pacientes con CP en estadio clínico T1a-T3bNXM0 tratados con prostactectomía radical, se demostró que el volumen del tumor alrededor del nervio, etiquetado como diámetro de la invasión perineural, fue un predictor independiente de sobrevida ⁽³⁵⁾.

El diámetro de invasión perineural fue definido como el diámetro de las células cancerosas perineurales en el foco más grande de invasión perineural y fue medido usando un micrómetro ocular perpendicular al axis del núcleo celular de Schwann en el nervio. La invasión perineural se observó en el 75% de los pacientes, pero su presencia no fue un predictor individual de riesgo. Sin

embargo el diámetro de la invasión perineural no solo fue asociado con otros parámetros pronósticos establecidos, sino también con sobrevida libre de recurrencia como un predictor independiente con un hazard ratio de 2.4. Pacientes con una invasión perineural <2.5 mm tienen una buena sobrevida, mientras que la sobrevida libre de recurrencia disminuye progresivamente con el incremento del diámetro de invasión perineural ⁽³⁵⁾

El mayor riesgo de recurrencia en un gran diámetro de invasión perineural, sugiriendo que no todas las invasiones perineurales son iguales y la proximidad al nervio podría promover ventajas para el crecimiento y sobrevida de las células cancerosas prostáticas a diferentes grados. Algunos cánceres pueden hacer mejor uso de los mecanismos de ventaja de crecimiento y sobrevida promoviendo un microambiente perineural, manifestándose en un incremento del volumen tumoral alrededor del nervio. La invasión perineural puede ser muy útil para confirmar un diagnóstico de adenocarcinomas en biopsias pequeñas ⁽³⁵⁾

VI. ESTADIOS CLÍNICOS Y GRADO HISTOLOGICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

VI.1 ESTADIAJE CLÍNICO

Actualmente existen dos sistemas de estadiaje clínico: el sistema TNM (Tumor-Node-Metastases), ampliamente utilizado en la comunidad europea, y el sistema americano (Whitmore-Jewitt-Staging System, modified). La diferencia entre los dos sistemas está en que el TNM contiene un mayor número de subdivisiones.

El sistema de estadiaje TNM fue propuesto y publicado en 1978 por el AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Los tres aspectos que valora este sistema son: el estadio local del tumor, la afección de los nódulos linfáticos y la presencia de metástasis. A continuación se presenta una tabla del sistema de estadiaje TNM (Tabla 3).

Tabla 3. Sistema de Estadiaje TNM

Tumor	
T1	Carcinoma no detectado clínicamente (tacto rectal normal)
T1a	El carcinoma ocupa <5% del tejido
T1b	El carcinoma ocupa >5% del tejido
T1c	El carcinoma se sospecha en biopsia y/o por aumento del PSA sérico Carcinoma no palpable
T2	Intraglandular, palpable en el tacto rectal
T2a	Afecta <1/2 de uno de los lóbulos
T2b	Afecta >1/2 de uno de los lóbulos
T2c	Afecta todos los lóbulos
T3	Carcinoma localmente afectado
T3a	Afectación capsular unilateral
T3b	Afectación capsular bilateral
T3c	Afectación de vesículas seminales
T4	Afectación de las estructuras vecinas
T4a	Afectación del cuello vesical, esfínter externo o recto
T4b	Afectación del suelo pélvico y elevador del ano
Nódulos	
N0	No invadidos
N1	Con invasión
Metástasis	
M0	Sin metástasis
M1	Con metástasis

VI.2. GRADO HISTOLOGICO

En los Estados Unidos el sistema de clasificación más usado y aceptado es el propuesto por Gleason. Este sistema de clasificación se basa en la arquitectura histológica de la glándula prostática observada a través del microscopio de bajo aumento. Debido a que el cáncer prostático es

usualmente heterogéneo, la elección del Gleason incorpora un grado primario (más prevalente) y secundario (el siguiente más prevalente) en este sistema.

El grado primario o patrón es añadido al patrón o grado secundario para obtener una puntuación de Gleason. Si el tumor es homogéneo con respecto al grado de Gleason, que no ocurre de manera frecuente en el material de biopsia por aguja, los grados primarios y secundarios son los mismos por lo que podrían agregarse juntos para obtener la puntuación de Gleason. Se reconocen 5 grados o patrones distintos, en una escala del uno al cinco (de bien diferenciado a pobremente diferenciado), la puntuación total puede ser de 2 (1+1) a 10 (5+5). (Tabla 4).⁽³⁶⁾ Aunque oficialmente el sistema de Gleason no reconoce un tercer patrón morfológico, los patólogos frecuentemente comentan acerca de éste. Sin embargo, se desconoce el valor pronóstico de este tercer patrón morfológico en relación con el CP. Los datos científicos indican que los pacientes prostatectomizados, con un puntaje de Gleason de 7 y grado terciario de 5 presentan una progresión más rápida del antígeno prostático específico (PSA) respecto de aquellos con el mismo puntaje sin grado terciario de 5.⁽³⁷⁾

En el 2005, la International Society of Urological Pathology organizó una conferencia para tratar las controversias acerca del sistema de Gleason. Para las biopsias de prostatectomías radicales, la conferencia de consenso recomendó informar sobre los patrones primario y secundario y mencionar el patrón terciario. En cambio, para las biopsias de punción con aguja fina, sugirió calcular el puntaje de Gleason a partir del patrón más común y de aquel con mayor grado histopatológico. Esto significa que, tumores que clásicamente hubiesen sido clasificados con un puntaje de Gleason de 3+4 o 4+3, serían asignados a un valor de 8 (3+5) y de 9 (4+5).⁽³⁸⁾

Tabla 4. Sistema Gleason

Grados	Histología
Gleason 1	Glándulas uniformes, pequeñas, en estrecho contacto con escaso estroma. Patrón de crecimiento expansivo con bordes bien circunscritos
Gleason 2	Hay ligera variación en forma y tamaño de las glándulas con mayor separación entre ellas y mayor cantidad de estroma. Aunque el patrón de crecimiento continúa siendo expansivo los bordes son poco circunscritos.
Gleason 3	Marcada variación en tamaño y forma de las glándulas. Pueden observarse aéreas cribiformes y papilares pero bien circunscritas. El patrón de crecimiento se torna infiltrativo constituido por estructuras glandulares.
Gleason 4	Masas de estructuras glandulares con patrón cribiforme, de bordes irregulares. Puede observarse el patrón de célula clara conocido como hipernefroide. Patrón de crecimiento infiltrativo, muy irregular, constituido por estructuras cribiformes o cordones.
Gleason 5	Patrón predominantemente sólido, sin diferenciación glandular. Pueden observarse áreas de comedocarcinoma con necrosis central.

VII. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PROSTÁTA. FACTORES DE RIESGO

VII.1. GENÉTICOS

Durante los últimos años se ha acumulado evidencia sobre factores de riesgo genéticos uno de ellos es la historia familiar positiva de CP. Se ha estimado que del 5 al 10% de los casos de CP tienen un patrón de herencia autosómico dominante, pero también se ha sugerido un modo de herencia ligado al X y autosómico recesivo. La influencia de genes en el desarrollo del CP se observó en un estudio de 44 788 pares de gemelos obtenidos del registro de gemelos de suizos, daneses y finlandeses. Los factores genéticos contribuyen en un 42% del total del riesgo para desarrollar CP, mientras que el resto, es decir, el 58% depende de factores ambientales⁽³⁹⁾

Recientemente se han utilizados estudios de asociación del genoma ampliado, para identificar factores de riesgo genético para el CP, descubriéndose más de una docena de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en línea germinal asociados a un mayor riesgo de desarrollar CP. Sin embargo cada uno de estos SNPs descubiertos a la fecha solo estas asociados de manera moderada con el riesgo de desarrollar CP, aunque la acumulación de varios de ellos genera una asociación más fuerte. Además, se ha reportado recientemente que un SNP tiene una asociación significativa con un CP más agresivo, no así cuando este SNP no está presente ⁽⁴⁰⁾. En la tabla 5 se enlista los SNPs más comúnmente asociados al CP.

Tabla 5. SNPs más comúnmente asociados al CP.

Región cromosómica	SNPs	Alelo	Genes
2p15	rs721048	G/A	<i>EHBP1</i>
3p12	rs2660753	C/T	Intergénico
6q25	rs9364554	C/T	<i>SLC22A3</i>
7q21	rs6465657	T/C	<i>LMTK2</i>
8q24 (región 2)	rs16901979	C/A	Intergénico
8q24 (región 3)	rs6983267	T/G	Intergénico
8q24 (región 1)	rs1447295	C/A	Intergénico
10q11	rs10993994	C/T	<i>MSMB</i>
10q26	rs4962416	T/C	<i>CTBP2</i>
11q13	rs7931342	T/G	Intergénico
17q12	rs4430796	G/A	<i>HNF1B</i>
17q24	rs1859962	T/G	Intergénico
19q13	rs2735839	A/G	<i>KLK2</i> y <i>KLK3</i>
Xp11	rs5945619	T/C	<i>NUDT10</i> y <i>NUDT11</i>

En paralelo a estos estudios, también se han llevado a cabo estudios de arreglo de expresión los cuales han encontrado numerosas mutaciones somáticas en el tumor prostático, incluyendo

rearrreglos cromosómicos y fusiones genéticas. En cuanto a la expresión de genes, diferentes genes han sido asociados, así se ha descrito la infraexpresión del gen GSTP1 (Glutathion-S-transferasa P1)(11q13) por hipermetilación de su región promotora. Este gen cataliza la detoxificación molecular medida por glutatión ⁽⁴¹⁾. Esta alteración se encuentra en la gran mayoría de neoplasias prostáticas y en un 70% de las neoplasias prostáticas intraepiteliales. La mayoría de los tumores con esta alteración se asocian también a la hipermetilación de otros genes como p16^{INK4A}(9p21), p14^{ARF}(9p21) y MGNT (10q26) ⁽⁴²⁾. También se ha comprobado la sobreexpresión de AMACR (5p13.2-q11.1) en un 88% de los CP. Este gen codifica para la alfa-metil coenzima A racemasa, una enzima implicada en la beta-oxidación de ácidos grasos largos de cadena ramificada y a la que se le ha propuesto como factor clave en la relación del CP con ciertos hábitos alimenticios ⁽⁴¹⁾

La expresión de otros genes se ha asociado a la progresión del CP. Así, el gen PAR-2 (5q13.3), que codifica para un receptor acoplado a proteínas G activadas por serin-proteasas específicas, parece implicado en la metástasis ⁽⁴³⁾ y sobreexpresa en aproximadamente un 40% de los CP ⁽⁴⁴⁾. Otros genes presentan una asociación con parámetros clínicos, como HEPsin (TMPRSS1)(19q11-q13.2), que codifica para una proteína transmembrana con actividad serin-proteasa, y Pim-1 (6p21.2), que codifica para una proteína con actividad serina-treonina quinasa ⁽⁴⁵⁾ SPINK-1 (5q32), esta sobreexpresado en aproximadamente un 10% de los casos de CP ⁽⁴⁶⁾

PTEN (10q23.3) es un gen supresor de tumores, cuya pérdida de su función es una de las anomalías genéticas más usuales en diversos tipos de cáncer, concretamente en CP se produce en aproximadamente un 40% de los casos. Las deleciones de PTEN se han asociado con grados de Gleason >7, así como con la recaída bioquímica y metástasis ganglionar, la deleción de este gen produce una activación constitutiva de la vía PI3K que es clave en muchos procesos oncológicos ⁽⁴⁷⁾.

PCA-3 (DD3) es un gen que codifica para un ARN mensajero no codificante con alta tasa de expresión en el tejido tumoral prostático y cuya función biológica está todavía por esclarecer. ⁽⁴⁸⁾

La fusión genética más común en el cáncer prostático se da entre la proteasa serina 2 transmembranal (TMPRSS2) y ERG un miembro de la familia genética de transformación eritoblástica específica; esta fusión se ha observado en el 50% de los tumores prostáticos estudiados ⁽⁴⁹⁾

VII.2. AGREGACIÓN FAMILIAR

La historia familiar de CP representa una mezcla completa de factores ambientales y genéticos. Actualmente los criterios de Hopkins se utilizan para definir el CP Hereditario (CPH), que incluyen: 1) Presencia de CP en 3 o más familiares de primer grado, 2) Presencia de CP en 3 generaciones sucesivas ya sea por línea paterna o materna. 3) Dos familiares afectados por CP diagnosticados antes de los 55 años⁽⁵⁰⁾ Mientras que el CP familiar (CPF) es definido por una historia familiar de CP sin que se incluyan alguno de los criterios del CPH. En el CP esporádico (CPE) se incluyen a aquellas familias con un solo individuo afectado. Es interesante notar que muchos estudios no han encontrado evidencia significativa de que exista una diferencia entre el CP familiar y esporádico en cuanto a sus características clinicopatológicas, respuesta al tratamiento y desenlace ⁽⁵¹⁾

Se ha estimado que el riesgo de desarrollar CP a lo largo de la vida es del 12% para un hombre cuyo padre tuvo CP antes de los 60 años y de 35 a 45% cuando hay 3 o más familiares masculinos afectados comparado con un 8% cuando no existe historia familiar de la enfermedad ⁽⁵²⁾. En dos meta-análisis publicados en el 2003, mostraron una asociación entre la historia familiar y el riesgo de desarrollar CP ^(51,53). El primero de estos, publicado por Bruner ⁽⁵³⁾, mostro un RR de 1.93 para

hombres con historia familiar de CP en cualquier familiar, un RR de 2.22 para aquellos con un familiar de primer grado afectado comparado con un RR 1.88 cuando el familiar afectado es de segundo grado. Sin embargo, el riesgo es significativamente mayor ($P < 0.003$) cuando el familiar afectado es un hermano (RR 2.87) que cuando el padre tiene CP (RR 2.12). El segundo meta-análisis mostro un RR de 2.5 para hombres con un familiar de primer grado afectado y al igual que en el primer estudio también se encontró un mayor riesgo cuando el familiar afectado es un hermano que cuando es el padre es el que tuvo CP. (RRs 3.4 y 2.5, respectivamente)⁽⁵¹⁾. Sin embargo, para hombres mayores de 65 años con un familiar de primer grado afectado tienen un RR de 4.3 (95%CI 2.9-6.3), mientras que el RR para menores de 65 años fue de 2.4 (95% CI 2.0-2.9). Este estudio, también mostro evidencia de que el riesgo de desarrollar CP es mayor para varones con dos familiares afectados comparado con aquellos que solo tienen un solo familiar afectado (3.5 vs 2.5).

Otro estudio publicado en Estados Unidos en el 2008, mostro una fuerte asociación entre la historia familiar y el riesgo de desarrollar CP ⁽⁵⁴⁾. Se reportó que cuando un varón tiene historia familiar de CP, el riesgo de tener CP a temprana edad (menor de 65 años) fue significativamente elevada (RR 2.25, 95% CI 1.95-2.60) comparado con varones sin historia familiar. Este resultado podría indicar que existen diferencias entre la historia natural del CP familiar y el esporádico, no obstante, el hecho de contar con una historia familiar positiva hace que el individuo lleve a cabo procedimientos de detección lo cual podría contribuir a que el diagnóstico se realice en un punto más temprano de la historia natural del cáncer ⁽⁵⁵⁾.

Brandt y cols. ⁽⁵⁶⁾, publicaron un estudio utilizando la base de datos de Cáncer Familiar de Suecia para estimar el riesgo de desarrollar CP a una edad específica de acuerdo a la cantidad y tipo (padre o hermano) de familiares de primer grado afectados, así como la edad en la cual se diagnosticó el

cáncer. Los resultados reportaron que un hermano afectado confiere un mayor riesgo que si el afectado es el padre; así también, el hazard ratio (HRs) incrementa al disminuir la edad paterna o a la edad en la cual se realizó el diagnóstico. Para hombres <55 años, el HRs fue de 1.5 cuando el padre tenía >83 años al diagnóstico a 6.6 cuando el hermano tenía menos de 60 años al diagnóstico.

Un estudio realizado en Kingston Jamaica, mostró que una historia familiar de CP predice un riesgo elevado para una neoplasia más agresiva. Esta agresividad clínica es definida como un grado tumoral y estadio de la enfermedad elevado, incrementándose la probabilidad de metástasis a distancia después de la cirugía y de muerte por esta neoplasia. Se ha reportado que un 23% de pacientes con CP localizado e historia familiar positiva tienen un mal pronóstico a 3 y 5 años después de radioterapia externa y prostatectomía radical comparado con pacientes con cáncer esporádico (a 3 años: RR, 1.4; 95% CI, 1.2-1.7) ⁽⁵⁷⁾. Incluso en pacientes, quienes tienen características tumorales más favorables pero con una historia familiar de esta neoplasia tienen un CP bien diferenciado ⁽⁵⁸⁾.

Por otra parte, en algunos estudios se ha sugerido que la historia familiar de CP es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama en mujeres y viceversa. Uno de estos estudios encontró una fuerte asociación entre hombres mayores de 65 años con CP que tenían un familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años (RR 1.65; 95% CI, 0.88-3.10) ⁽⁵⁴⁾. Igualmente existen algunos estudios que sugieren que la historia familiar de cáncer de colon puede ser también factor de riesgo para CP. Para ambos tipos de cáncer (mama y colón) los datos reportados han sido muy inconsistentes.

VII.3. RAZA

Se ha observado que la mayor tasa de incidencia de CP a nivel mundial se da en afroamericanos. Para 1999-2007 las tasas de incidencia raciales en EU variaron de 71.1 para indo-americanos y nativos de Alaska, 78.2 por 100,000 para coreanos, 121.6 por 100,000 para hispanos, 145.1 por 100,000 para blancos y 226.0 por 100,000 para afroamericanos. Tanto los hispanos como los afroamericanos son frecuentemente diagnosticados a edades más jóvenes (media 63.7 y 65.2 años, respectivamente) comparados con los hombres blancos (media 68.1 años). La población en Latinoamérica es heterogénea en relación a la raza, así tenemos que en países como Argentina, Uruguay y Chile hay una gran proporción de raza blanca debido a sus migrantes europeos. Sin embargo, en México, Ecuador, Bolivia, Colombia y Venezuela, entre otros, predomina la raza mestiza, y en algunas regiones, la indígena. En Perú, Colombia y Brasil, además hay áreas geográficas en donde predomina la raza negra ⁽⁵⁹⁾

Diversos estudios en migrantes han encontrado que la tasa de cáncer prostático se incrementa en los sujetos que se trasladan a vivir a otros países, por ejemplo, la tasa de incidencia en hombres japoneses que viven en USA es intermedia, ubicándose entre la tasa baja de hombres japoneses que viven en Japón y la tasa alta de hombre blancos de USA. Cuando los hombres japoneses migran hacia EU su tasa de incidencia y mortalidad incrementa a la par a la de hombres americanos ⁽⁶⁰⁾. El riesgo entre Japoneses emigrantes estuvo relacionado de manera directa con el tiempo en el nuevo ambiente ⁽⁶¹⁾. Esto mismo sucede con Chinos y Chinos-americanos. Estos estudios sugieren que al menos algunas diferencias en los riesgos están relacionadas a factores ambientales ⁽⁶⁰⁾.

Es probable que estas diferencias raciales pueden ser atribuibles a variaciones genéticas, exposición ambiental, acceso al sector salud, patrones de diagnóstico y tratamiento, sin embargo, las razones para estas diferencias no han sido completamente dilucidadas ⁽⁶²⁾

Un estudio realizado por el centro médico de la Universidad de Mississippi demostró que el CP en hombres afroamericanos tuvo una tasa de detección en la primera biopsia de 30% más que en los hombres caucásicos, así también, se observó que el 70% de las biopsias tomadas por primera vez tenían una puntuación de Gleason mayor y el cáncer era bilateral ⁽⁶³⁾ Otro estudio demostró que el tumor tiene un mayor volumen (2.8 veces más) y ocupa un mayor porcentaje de la glándula prostática, por lo que es más probable que en el momento de la prostectomía los márgenes quirúrgicos sean positivos, es decir, el CP en hombres afroamericanos es más invasivo comparado con hombres caucásicos ⁽⁶⁴⁾

Estudios recientes se han enfocado en el tamizaje del APE (antígeno prostático específico) y las respuestas que pueden ser dadas por diferencias relacionadas con la raza en el riesgo de CP. En un estudio realizado en el 2006 reportó que los hombres afroamericanos con y sin CP tenían mayores niveles de APE, la causa de esto aún no es bien entendida pero se cree que es una combinación de causas biológicas, ambientales y socioeconómicas ⁽⁶⁵⁾. Un estudio intentó explicar las diferencias entre los niveles de APE examinando la prevalencia y extensión de la inflamación prostática en negros vs blancos americanos. Sin embargo, el porcentaje de hombres blancos con prostatitis fue ligeramente mayor que en los hombres negros, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.299$), en cuanto a la extensión de la inflamación no se correlacionó significativamente con diferencias en el nivel de APE ⁽⁶⁶⁾

La NIP (neoplasia intraepitelial prostática) de mayor grado es más común entre hombres negros americanos comparados con hombres blancos americanos, pero no contribuye en las diferencias raciales en las concentraciones de APE entre hombres sin evidencia clínica o histológica de carcinoma ⁽⁶⁷⁾

VII.4. DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) se ha asociado con un incremento en el riesgo de numerosos cánceres, dentro de los cuales destacan el de páncreas, hígado, tracto biliar, endometrio, riñones, colon y esófago. Se han realizado estudios investigando la asociación entre diabetes y CP que han mostrado que la diabetes está asociada con un bajo riesgo para el desarrollo de esta neoplasia.

En un estudio realizado en la ciudad de Nueva York se encontró que los hombres con diabetes tenían un bajo riesgo para desarrollar CP, sin embargo, este efecto se limitó a hombres blancos e hispanos, no teniendo ningún efecto entre hombres negros. Esto podría deberse a que los hombres negros tienen mayores niveles de testosterona y aunque la diabetes por si sola causa bajos niveles de testosterona, esto no es suficiente para reducir en ellos el riesgo de desarrollar esta neoplasia. Se observó, también que el uso de medicamentos específicos para el tratamiento de la DM2, incluyendo insulina, no afectaba esta asociación ⁽⁶⁸⁾. Un meta-análisis publicado en el 2004 reportó una disminución de un 9% en el desarrollo de CP en hombres con DM (RR= 0.91, 95% CI: (0.88-0.94) ⁽⁶⁹⁾, igualmente otro meta-análisis publicado en el 2006 mostro una disminución de hasta el 16% de desarrollar CP ⁽⁷⁰⁾

VII.5. FACTORES DIETÉTICOS

VII.5.1. GRASAS

Se han realizado diferentes estudios en donde se describe cierta asociación entre el consumo de grasa en la dieta y el riesgo de desarrollar CP. Un estudio de cohorte realizado en los Países Bajos no encontró asociación entre el CP y el consumo de grasa total ⁽⁷¹⁾. En contraste, otros tres estudios de cohorte encontraron una asociación positiva moderada (RR= 1.1-1.3) entre el consumo de grasa y el riesgo de desarrollar CP ⁽⁷²⁻⁷⁴⁾. Sin embargo muchas de estas investigaciones difieren con respecto a la selección de controles y el método para evaluar la dieta.

Los investigadores también han buscado una asociación potencial entre tipos específicos de grasa y el CP. Los resultados han sido mixtos. Los ácidos grasos esenciales encontrados en el pescado inhiben el crecimiento de células cancerosas prostáticas in vitro e in vivo ⁽⁷⁵⁾. Sin embargo en tres estudios realizados hasta la fecha, solo en dos de ellos se reportó un menor riesgo de CP en hombres con un consumo alto de ácidos ⁽⁷⁵⁻⁷⁶⁾, mientras que en el otro estudio no se encontró asociación ⁽⁷⁷⁾.

Los dos ácidos grasos con asociación potencial con el riesgo de desarrollar CP son el alfa linoleico y el ácido linoleico. En dos estudios el ácido alfa linoleico tuvo una asociación positiva con el riesgo de desarrollar CP ⁽⁷⁸⁻⁷⁹⁾, mientras que en otros dos estudios de cohorte usando un cuestionario de frecuencia alimentaria se obtuvieron resultados mixtos ⁽⁷³⁻⁷¹⁾. Una de las principales fuentes de ácido linoleico son las carnes rojas, por lo que en un estudio se comprobó que el consumo de esta más de 5 veces a la semana elevó el riesgo de desarrollar CP 5 veces más (RR=2.5) al compararlo con el consumo una vez por semana ⁽⁷⁸⁾

Un estudio realizado en Japón detectó una asociación débil en el consumo de huevo, margarina, mantequilla y queso, pero no con la grasa total, sin embargo, la grasa total fue estimada usando un cuestionario de la comida ingerida en 24 horas, lo cual es un método de utilidad limitada para estimar la ingesta dietética individual ⁽⁸⁰⁾. En un estudio de casos y controles realizado en Grecia se encontró una asociación positiva para la mantequilla y los aceites de semillas ⁽⁸¹⁾

Aún no está claro como el consumo de grasa pueda incrementar el riesgo de desarrollar CP, pero se han propuesto varios mecanismos dentro de los que se incluyen: la alteración de los perfiles hormonales inducidos por la dieta rica en grasa ⁽⁸²⁾, el efecto de los metabolitos de las grasas como intermediarios de proteínas o reactivos de DNA ⁽⁸³⁾ y la elevación del estrés oxidativo inducido por la ingesta de grasas. Tabla 6.

Tabla 6. Estudio de casos y controles que describen asociación entre ingestión de grasa y cáncer de próstata.

Autor	No. Casos/controles	Factor de riesgo	Riesgo
West DW y cols. ⁽⁸⁴⁾	358/679	Grasa total	OR: 2.9, 95% IC 1.0-8.4
Lee MM y cols. ⁽⁸⁵⁾	133/265	Grasa total	OR: 3.6, 95%IC 1.8-7.2
Laurence N. Kolonel ⁽⁸⁶⁾	452/899	Grasa total	OR: 1.7, 95%IC 1.0-2.8
Andersson SO y cols.	526/536	Grasa total	OR: 1.7, 95%IC 1.11-2.61

VII.5.2. VITAMINA A, C, D, E

La vitamina A puede ser ingerida como provitamina o como vitamina preformada. La provitamina A se origina de ciertos carotenoides como zanahorias, frutas amarillas, vegetales de hojas verdes, tomates y naranjas. La vitamina A preformada se encuentra naturalmente en el hígado y pescado. Múltiples estudios de casos y controles han evaluado la asociación de los compuestos de vitamina A y el riesgo de desarrollar CP, sin embargo, los resultados han sido bastante controversiales en

cuanto el efecto preciso de esta sustancia, ya que en algunos estudios se han encontrado modificaciones en el riesgo asociado con la ingestión de betacarotenos (principal provitamina A), vitamina A de la dieta o vitamina A total, mientras que otros se ha demostrado un efecto protector ⁽⁸⁷⁾

En una revisión del 2004 sobre dieta y CP se reportó que no había evidencia que la dieta con carotenos estaban asociados con el riesgo de desarrollar CP ⁽⁸⁸⁾. Sin embargo otro estudio publico una asociación inversa significativa entre los b-carotenos plasmáticos y el riesgo de CP en hombres menores de 65 años ⁽⁸⁹⁾. Un estudio multicentrico de casos y controles realizado en Italia reportó una relación inversa significativa entre los b-carotenos consumidos en la dieta y el riesgo de desarrollar este cáncer ⁽⁹⁰⁾. Otro estudio reportó un riesgo relativo de 1.8 en aquellos sujetos que consumieron más de 150.500 UI mensuales de vitamina A en comparación con los que ingirieron menor cantidad ⁽⁹¹⁾

Se ha reportado que la ingestión elevada de betacarotenos derivados de vegetales verdes y amarillos se ha asociado con una disminución en el riesgo de desarrollar CP (RR= 0.6, 95% CI, 0.37-0.99) para los quintiles de ingestión más altos comparados con los más bajos (RR=0.84, 95% CI, 0.51-1.39). Aunque en un estudio publicado en el 2008 no se observó ninguna asociación entre el consumo de fruta rica en carotenos (RR 1.04, 95%IC 0.59-1.83), vegetales ricos en carotenos o betacarotenos (RR 1.04, 95%IC 0.62-1.77) y el riesgo de CP⁽⁹²⁾.

Se ha reportado que la vitamina C inhibe la proliferación celular en el CP ⁽⁹³⁾, sin embargo, muchos estudios epidemiológicos no han encontrado una asociación significativa. Un reporte encontró una asociación positiva (OR, 2.32; P < 0.01), siendo más fuerte en hombres mayores de 70 años (OR, 3.41; P<0.05) ⁽⁹⁴⁾. El resultado de otro estudio fue de una asociación inversa (OR: 0.6; 95% IC, 0.3-0.9) ⁽⁹⁵⁾

En un estudio de casos y controles realizado en Uruguay, se encontró que un mayor consumo de vitamina C reducía el riesgo del desarrollo de CP comparado con sujetos con un consumo menor de esta vitamina (OR 0.4; 95% CI 0.2-0.8) ⁽⁹⁶⁾. Otro estudio mostró que el nivel de vitamina C en hombres con CP fue bajo, pero la diferencia fue estadísticamente no significativa comparada con hombres que no tenían cáncer ⁽⁹⁷⁾

La deficiencia de la vitamina D puede ser un factor de riesgo para CP. Se han realizado diferentes estudios con el fin de encontrar una asociación entre la concentración sérica de vitamina D y el CP, sin embargo estos han sido no concluyentes. Un estudio de casos y controles realizado en Japón no encontró ninguna asociación entre polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D y CP familiar ⁽⁹⁸⁾. Se ha observado que la 1α -25-dehidroxivitamina D (1,25-D) inhibe la capacidad de invasión de las células prostáticas cancerosas in vitro ⁽⁹⁹⁾

Un estudio evaluó la asociación entre bajos niveles de 25(OH)D y el riesgo de desarrollar CP encontrando que bajos niveles de este metabolito estaban asociados con un incremento en el riesgo de desarrollar CP más agresivo (OR=1.7), especialmente antes de la andropausia⁽¹⁰⁰⁾. Otro estudio realizado en el 2004, reportó un resultado similar con un OR 2,1, 95% IC=1.2-3.4⁽¹⁰¹⁾. Un estudio realizado por Clemens et al ⁽¹⁰²⁾ reportó una mayor incidencia de cáncer prostático en hombres blancos quienes tenían bajos niveles séricos de vitamina D. Un estudio de casos y controles evaluaron la relación entre niveles plasmáticos de los dos metabolitos más importantes de la vitamina D: 25(OH)D y 1,25 (OH)2D y el subsecuente diagnóstico de CP, no encontrando ninguna relación con la disminución en el riesgo de desarrollar CP⁽¹⁰³⁾. Tabla 7.

Tabla 7. Estudios de casos y controles que describen la asociación entre niveles séricos de vitamina D y cáncer de próstata.

Autor	Núm. Casos/controles	Riesgo
Ahonen y cols. 2000 ⁽¹⁰⁰⁾	149/566	RR=1.70, 3t _{95%} (1.0-3.0)
Platz y cols. 2004 ⁽¹⁰⁴⁾	460/460	RR= 1.25, IC 95% (0.82-1.90)
Li y cols. 2007 ⁽¹⁰¹⁾	1066/1618	RR=1.01, 95%IC 0.71-1.44
Anh y cols. 2008 ⁽¹⁰⁵⁾	794/781	RR= 1.08, 95%IC 0.77-1.53

Otra vitamina que ha sido implicada en el desarrollo o no del CP es la vitamina E (α -tocoferol), la cual es un antioxidante que al parecer inhibe el crecimiento de las células cancerosas en la próstata in vitro mediante apoptosis. Un estudio realizado en Finlandia en varones fumadores entre 50-69 años, se encontró que en aquellos sujetos que consumían 50 mg de alfa tocoferol diariamente durante 5 a 8 años había una reducción de un 32% en la incidencia de CP, mientras que la mortalidad de esta neoplasia disminuía en un 41%, comparado con aquellos sujetos que no consumía alfa tocoferol ⁽¹⁰⁶⁾ Otro estudio de casos y controles realizado en el 2009, se reportó que la vitamina E tuvo una asociación inversa significativa con el CP (OR: 0.78. 95% IC 0.58-0.96; p= 0.02)⁽¹⁰⁷⁾

En un estudio de casos y controles se encontró que aquellos hombres que recibieron suplementación con α -tocoferol tuvieron una disminución en la concentración sérica de testosterona y androstenediona comparada con hombres que recibieron placebo, lo cual sugirió que una suplementación a largo plazo con α -tocoferol disminuye los niveles séricos de andrógenos y por lo tanto puede reducir el riesgo de CP ⁽¹⁰⁸⁾. Sin embargo en otro estudio de casos y controles no se encontró diferencia significativa entre el consumo de α -tocoferol y el riesgo de CP⁽¹⁰⁹⁾

VII. 5.3. GRANOS Y CEREALES

El consumo de granos y cereales se ha visto inversamente relacionado a la mortalidad del CP. Granos como la soya, el tofu, los frijoles, garbanzos, guisantes y los cacahuates contienen una gran cantidad de isoflavinas (fitoestrógenos), componentes que se han relacionado con el cáncer prostático. Diversos estudios clínicos han investigado el rol de las isoflavinas en la prevención del CP. Un meta-análisis publicado por Yan y Spitznagel ⁽¹¹⁰⁾, reportó que el riesgo de desarrollar CP en hombres quienes consumían una gran cantidad de soya fue de 0.70 (95% IC 0.59-0.83, $P < 0.0001$), indicando una asociación inversa entre el consumo de soya y el riesgo de desarrollar CP. Un meta-análisis más reciente tuvo los mismos resultados con un OR 0.69, 95%CI 0.57-0.84 ⁽¹¹¹⁾. Por otra parte, diferentes ensayos clínicos han evaluado el efecto del consumo de una dieta rica en soya (isoflavinas) en pacientes con CP confirmado. Un estudio realizado por Kumar y cols ⁽¹¹²⁾ reportó que una dieta rica en soya disminuía los niveles del APE. Por otra parte, Dalais and cols ⁽¹¹³⁾ realizaron un estudio doble ciego con varones que consumían grandes cantidades de soya (fitoestrógenos) y varones cuyo consumo era mínimo. Los resultados de este estudio reportaron que aquellos con un alto consumo de soya tuvieron una disminución significativa en los niveles del APE, comparado con el grupo cuyo consumo era menor (el APE disminuyó en un 12.7%).

La protección ofrecida por los cereales probablemente está relacionada al consumo de pan tradicional, que usualmente contiene linaza, centeno, trigo sarraceno y harina. Un estudio de casos y controles realizado en China encontró una reducción en el riesgo de desarrollar cáncer prostático con un incremento en el consumo de soya (OR 0.5, 95% IC 0.28-0.95)⁽¹¹⁴⁾

Por otra parte en el caso del consumo de frutas y vegetales se ha reportado una asociación entre el consumo de estos últimos y una disminución en el riesgo de desarrollar diferentes cánceres, ⁽¹¹⁵⁾

pero no existe evidencia de un efecto protector para el CP ⁽¹¹⁶⁾. Sin embargo en estos últimos años, estudios de casos y controles realizados en Canadá (OR = 0.54, 95% IC 0.40-0.71) ⁽¹¹⁷⁾, Uruguay (OR 0.5, 95% CI 0.3-0.9) ⁽⁹⁶⁾ y Hawái (OR 0.74, 95% IC 0.58–0.96) ⁽⁸⁶⁾, encontraron una asociación positiva entre un mayor consumo de frutas y vegetales y una disminución en el riesgo de desarrollar CP.

VII.5.4. ZINC

Se ha encontrado que la próstata tiene una mayor concentración de zinc que cualquier otro órgano en el cuerpo humano, con un mayor contenido en las células epiteliales de esta glándula y un menor contenido en el estroma ⁽¹¹⁸⁾. El contenido de zinc sérico y tisular es bajo (reducción de >90%) en hombres con CP comparado con hombres saludables o con prostatitis o HPB ⁽¹¹⁹⁾, así también es más bajo en hombres viejos que en hombre jóvenes ⁽¹²⁰⁾. Por lo que se sugiere que la homeostasis del zinc es alterada por el envejecimiento y la carcinogénesis prostática; así una reducción en el contenido de zinc sérico y tisular puede ser un factor de riesgo para el cáncer. Sin embargo, hasta ahora la relación entre el consumo de Zinc en la dieta y el riesgo de CP es incierta.

Un estudio de casos y controles realizado en Hawái encontró una asociación directa entre el consumo de zinc total (incluyendo suplementos) y el riesgo de CP en varones igual o mayores de 70 años, con un OR de 1.7 (95% IC, 1.1-2.7); sin embargo el OR disminuyó a 1.1 (95% IC 0.7-1.7) cuando solo se consideró el zinc proveniente de los alimentos ⁽⁸⁶⁾. Otro estudio confirmó esta asociación y sugirió que el zinc inhibe el crecimiento celular en el cáncer prostático debido, posiblemente a la inducción del arresto del ciclo celular y la apoptosis ⁽¹²¹⁾. Un estudio realizado en Italia en el 2007, encontró una asociación directa entre mayor consumo de Zinc y el riesgo de cáncer prostático con un OR de 1.56 (95%IC, 1.07-2.26, p=0.04) ⁽¹²²⁾. Por otra parte, otro estudio de casos y controles realizado en Suecia no encontró asociación entre el uso de suplementos de Zinc y el

riesgo de esta neoplasia (OR 1.3 95% IC, 0.8-2.1)⁽¹²³⁾. Un estudio de cohorte publicado en el 2009, reportó un similar resultado ⁽¹²⁴⁾

Por otra parte el metabolismo del zinc es inhibido por el cadmio y la exposición ocupacional de este se ha asociado a un incremento en el riesgo de CP ⁽¹²⁵⁾, sin embargo, el mecanismo por el cual el cadmio ejerce este efecto sobre la disponibilidad del zinc es desconocido.

VII.5.5. CALCIO

Muchos productos de consumo diario como la leche, mantequilla, queso y yogurt se han asociado a un incremento en el riesgo de desarrollar CP. Este aumento en el riesgo podría ser atribuible, en parte, a la gran contenido de grasa saturada presente en estos productos, pero el mecanismo más probable que sustenta esta asociación es la supresión relativa de 1,25 dehidroxivitamina D3 (una forma activa de la vitamina D) en respuesta al incremento de los niveles de calcio plasmático asociado con un consumo diario de productos lácteos ⁽¹²⁶⁾. Estudios *in vitro* han mostrado que la 1,25 dehidroxivitamina D3 detiene la proliferación celular y promueve la apoptosis en diferentes líneas celulares humana incluyendo las líneas celulares del cáncer prostático ⁽¹²⁷⁾.

Diferentes estudios cénicos que han examinado la relación entre productos lácteos de consumo diario y el CP han reportado conflictos en los resultados. Una meta-análisis hecha por Gao y cols. ⁽¹²⁸⁾, mostro una positiva aunque pequeña asociación entre el consumo diario de productos lácteos, calcio y CP. (RR 1.1, 95% IC 1.00-1.22; P=0.047 y RR 1.39, 95% IC 1.09-1.77; P=0.018, respectivamente). Igualmente un meta-análisis ⁽¹²⁹⁾ más reciente también concluyo que el consumo de leche y sus derivados estaban asociados con un pequeño incremento en el riesgo de desarrollar CP (RR 1.13, 95% IC 1.02-1.24). Sin embargo, en un estudio reciente no se encontró evidencia de

un incremento en el riesgo de desarrollar esta neoplasia al incrementar el consumo diario de productos derivados de la leche (RR 1.06, 95% IC 0.92-1.22) o de leche (RR 1.06, 95% IC 0.91-1.23)⁽¹³⁰⁾.

VII.5.6. MICRONUTRIENTES

El licopeno es un carotenoide de pigmento rojo abundantemente encontrado en el tomate, la sandía y el pomelo. *In vitro* se ha observado que ejerce un efecto antiproliferativo por inhibición del ciclo celular en su fase G0/G1⁽¹³¹⁾. Como tal, se ha postulado que el licopeno puede ser benéfico en la prevención y progresión del CP.

Un meta-análisis⁽¹³²⁾ evaluó el papel de licopeno en la prevención del CP comparando consumidores poco frecuentes de productos derivados del tomate, aquellos con un gran consumo de tomate crudo y cocinado obteniendo un RR para el desarrollo de CP de 0.89 (95% IC 0.80-1.00) y 0.81 (95% IC 0.71-0.92), respectivamente, sugiriendo que un mayor consumo de productos derivados del tomate tiene un papel modesto en la prevención de esta neoplasia. Igualmente, existe alguna evidencia que sugiere que la suplementación con licopeno puede ser benéfica en hombres con CP confirmado. Una revisión reciente de 8 estudios, realizada por Hassen y cols.⁽¹³³⁾ reportó una asociación inversa entre el consumo de licopeno y niveles de APE en 6 de estos estudios⁽¹³⁴⁻¹³⁹⁾. Es importante notar que en uno de los estudios se compararon varones consumidores de licopeno pero que estaban orquitectomizados y varones orquitectomizados, ambos grupos con metástasis por cáncer prostático. El resultado fue muy alentador ya que se observó un retardo de la enfermedad evidenciándolo con radiografías óseas, en el grupo consumidor de suplementos de licopeno⁽¹⁴⁰⁾. Sin embargo, otro estudio prospectivo con suplementación de 15 mg de licopeno en hombres con CP no reportó ningún beneficio clínico significativo⁽¹⁴¹⁾.

Adicionalmente, la FDA de Estados Unidos llevo a cabo una revisión basada en evidencia de la literatura en respuesta al creciente número de demandas que el licopeno es benéfico para reducir ciertos tipos de tumores, incluyendo el de próstata. En todos los 13 estudios observacionales evaluaron la asociación entre el incremento del consumo de tomate o la suplementación con licopeno y el CP. La FDA concluyó, que hasta el momento, solo existe evidencia limitada para apoyar una asociación entre el consumo de tomate/licopeno y la reducción del riesgo del cáncer prostático ⁽¹⁴²⁾.

VII.6. ALCOHOL Y TABACO

La asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de CP sigue siendo incierta. Sin embargo algunos estudios han encontrado que consumir una gran cantidad de alcohol está asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar CP. Un estudio de casos y controles encontró un riesgo elevado para desarrollar CP en hombres quienes consumían de 22 a 56 bebidas por semana (OR, 1.4; 95% IC, 1.0-1.8) y más de 56 bebidas por semana (OR, 1.9; 95% IC, 1.3-2.7) comparado con hombres que no ingerían alcohol ⁽¹⁴³⁾

Un estudio de cohorte realizado en Iowa también encontró una asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo para CP. Este incrementaba con la cantidad de alcohol consumida (consumo de <22 gr por semana: RR, 1.1; 95% IC, 0.6-2.1; y un consumo de >96 gr por semana: RR, 3.1; 95% IC, 1.5-6.3) ⁽¹⁴⁴⁾. En el estudio The Harvard Alumni Health ⁽¹⁴⁵⁾ se encontró que un consumo moderado de licor, con excepción de vino o cerveza, estaba implicado con un incremento en el riesgo de desarrollar CP, así también, se observó que aquellos que iniciaron con la bebida 11 años antes del estudio tenían un riesgo dos veces mayor de desarrollar esta neoplasia.

Por el contrario, un estudio de casos y controles realizado en Montreal encontró que el consumo de cerveza tenía una fuerte asociación con un incremento en el riesgo de desarrollar CP. Este estudio también implicó a aquellos hombres que iniciaban con el consumo de alcohol a edades tempranas, encontrando un OR de 3.8 (95% IC, 1.6-9.3) para aquellos que iniciaban con el consumo de alcohol antes de los 15 años ⁽¹⁴⁶⁾

Polémicamente, en un estudio de casos y controles realizado en Italia con varones menores de 75 años, se reportó una asociación no consistente con el riesgo de CP, pero se observó una asociación estadísticamente inversa en el riesgo para HPB ⁽¹⁴⁷⁾. Un estudio de cohorte realizado en Baltimore mostro que un consumo promedio de 105 g de alcohol una o dos veces por semana, se asociaba a un mayor riesgo de CP (HR=1.64, 95% IC 1.13-2.38), sugiriendo que el consumo infrecuente de grandes cantidades de alcohol contribuye a un mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia ⁽¹⁴⁸⁾. Otro estudio realizado en el 2006, reportó que aquellos hombres que consumían más de una bebida por mes tenían un pequeño incremento en el riesgo de CP (HR=1.20, 95%IC 1.02-1.40) comparado con aquellos que no bebían alcohol o que lo hacían solo una bebida por mes ⁽¹⁴⁹⁾.

El papel del tabaquismo en el CP no es claro. Muchos de los estudios de cohorte y todos los estudios de casos y controles que han usado para analizar la incidencia del CP no han observado asociación entre el tabaquismo y el riesgo para desarrollar CP ⁽¹⁵⁰⁾. Sin embargo, un estudio de cohorte en donde participaron 135 000 trabajadores de la construcción suecos, se reportó, que solo el 11% de ellos (2300 sujetos) desarrollaron CP en un lapso de 20 años; no obstante, se observó un incremento en el riesgo estadísticamente significativo ⁽¹⁵¹⁾. Por otra parte, en dos cohortes americanos, uno realizado en California ⁽¹⁵²⁾ y otro en Iowa ⁽¹⁵³⁾, reportaron una asociación positiva entre el tabaquismo y el riesgo de desarrollar CP.

Un estudio de seguimiento de profesionales de la salud encontró que hombres que fumaban 15 o más paquetes de cigarrillos al año por 10 años tenían un riesgo mayor de cáncer prostático metastásico (RR=1.81, 95% IC 1.05-3.11) y de CP fatal (RR=2.06, 95%IC 1.08-3.90) en comparación con los no fumadores. Este estudio también encontró una significativa relación dosis-respuesta entre el tabaquismo y el CP ⁽¹⁵⁴⁾.

Un estudio publicado en el 2009, reportó que aquellos hombres fumadores tuvieron una disminución en el riesgo de CP no avanzado (HR= 0.82, 95%IC 0.77-0.88), pero tuvieron un incremento en el riesgo de CP fatal (HR= 1.69, 95%IC 1.25-2.27). Al analizar a aquellos sujetos ex-fumadores también estuvieron asociados con una disminución en el riesgo de CP no avanzado (HR=0.89, 95%IC 0.86-0.92), pero no de CP fatal (HR=1.03, 95% IC 0.83-1.27)⁽¹⁵⁵⁾

Otro estudio reportó que hombres que fumaban más de 20 cigarrillos por día tenían un riesgo 3 veces mayor de desarrollar CP que aquellos hombres no fumadores ⁽¹⁵⁶⁾. Un Estudio de cohorte ⁽¹⁵⁷⁾ reportó una relación dosis-respuesta con el número de cigarrillos, con una mayor mortalidad para quienes fumaban >39 cigarrillos por día (RR, 1.5; 95% IC, 1.2-1.9) y un menor efecto para los ex fumadores (RR, 1.13; 95% IC, 1.03-1.24). Otro estudio de casos y controles reportó un incremento en el riesgo de CP (OR= 1.4, 95% IC 1.0-2.0) en comparación con los no fumadores. Cuando se analizó la relación dosis-respuesta se reportó un OR de 1.6 (95% IC 1.1-2.2) para aquellos varones que fumaban más de 40 cigarrillos por año, con una fuerte asociación observada en varones que tenían una enfermedad más agresiva (OR=2.0, 95% IC 1.3-3.1). En este mismo estudio también se encontró que el cese del tabaquismo disminuía el riesgo (P: 0.02). Los autores de este estudio concluyeron que el tabaquismo debería ser incluido a la lista de factores de riesgo para el CP ⁽¹⁵⁸⁾.

Por el contrario, un estudio en donde se siguió por 40 años a 35, 000 médicos ingleses se encontró que las tasas de mortalidad del cáncer prostático fueron idénticas tanto en los fumadores activos como en los que nunca han fumado ⁽¹⁵⁹⁾ Un estudio publicado en Cuba no se observó asociación del riesgo de CP con el hábito de fumar (OR= 0.8, 95%IC 0.6-1.2) ⁽¹⁶⁰⁾.

No hay evidencia certera para asociar el tabaquismo con la incidencia del CP o se ha asociado con un incremento muy pequeño, sin embargo el tabaquismo si puede ser asociado con una mayor mortalidad, ya que es probable que el tabaquismo afecte de manera adversa la supervivencia en pacientes con CP.

VII.7. ACTIVIDAD FISÍCA

Otros factores que se han visto asociados a un mayor riesgo de desarrollar CP son el sobrepeso y la actividad física. Se ha demostrado que el sobrepeso por encima del 30% incrementó el riesgo de desarrollar CP clínicamente agresivo (RR=2.5) comparado con el peso cerca de lo ideal ⁽¹⁶¹⁾

La actividad física puede suprimir la producción de andrógenos y puede así disminuir el riesgo de CP. Sin embargo, los resultados de los estudios epidemiológicos en donde se evalúa la relación entre la actividad física y el riesgo de CP son inconsistentes. Esta relación fue evaluada en el the Physicians' Health Study (PHS), reportando que no se encontró que el incremento de la actividad física redujera el riesgo de cáncer prostático (RR= 1.02, 95% IC 0.82-2.26)⁽¹⁶²⁾. Así también, otro estudio de cohorte realizado en el 2005⁽¹⁶³⁾ llegó a la misma conclusión reportando un RR= 1.01, 95% IC 0.81-1.25, es decir, no se encontró relación entre la actividad física y la disminución del riesgo de CP. Otro estudio en donde se analizó la actividad física y su asociación con CP avanzado

y fatal, se reportó que no se encontró asociación entre el CP avanzado (RR=1.14, 95% IC 0.96-1.07, P=0.78), el CP fatal (RR=0.90, 95% IC 0.67-1.20, P=0.12) y la actividad física ⁽¹⁶⁴⁾.

VII. JUSTIFICACIÓN

1. Hasta la fecha en la población mexicana, existe muy poca información sobre factores de riesgo que incrementen el riesgo para el desarrollo del CP, especialmente se desconoce la influencia de los hábitos alimenticios y estilos de vida como el alcoholismo y tabaquismo. Estudios en otros países diferentes al nuestro han reportado datos inconclusos o inconsistentes, por lo que es importante realizar estudios más detallados al respecto principalmente en población mexicana.

2. La HPB aunque no ha sido considerada una lesión premaligna o precursora del CP comparte muchas características con esta neoplasia ya citadas anteriormente por lo que sería importante conocer si algunos hábitos dietéticos se asocian con el desarrollo de la hiperplasia y la diferencia o similitud con el cáncer prostático.

3. Por lo comentado anteriormente la progresión del CP a estadios más graves podría estar influenciado por los alimentos consumidos por estos pacientes. La adecuada identificación de diferentes alimentos que podrían influir en el desarrollo de CP podría contribuir a la generación de programas de salud dirigidos a la población en riesgo y orientados a modificar hábitos alimenticios que contribuyan a disminuir la probabilidad de desarrollar de estas patologías.

4. El riesgo para desarrollar CP se ha asociado a historia familiar de otros tipos de cánceres, dentro de los cuales se incluye: cáncer de estómago, mama y colorectal; consideramos, por lo tanto, la importancia de conocer si existe alguna relación con el desarrollo de CP

VIII. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

Comparar las características heredofamiliares, de consumo de alimentos como grasas, hidratos de carbono, proteínas, micronutrientes, y estilos de vida como el alcoholismo y tabaquismo en una muestra de individuos mexicanos con diagnóstico histopatológico de HPB y CP para la identificación de factores asociados con dicha neoplasia.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar la magnitud del riesgo conferido por los antecedentes heredo-familiares para el desarrollo de CP.
2. Identificar si en esta muestra de individuos la edad de aparición del CP o HPB coinciden con la reportada a nivel mundial.
3. Identificar si existe alguna asociación entre ciertos los alimentos de la dieta y el desarrollo de CP.
4. Identificar si el IMC es confiere un riesgo para el desarrollo de CP.
5. Identificar si estilos de vida como el tabaquismo, alcoholismo y actividad física es diferente o similar en los dos grupos, así como si estos se comportan como factores de riesgo para el desarrollo de CP.
6. Determinar si aquellos pacientes con CP que cuentan con un reporte histopatológico de mal pronóstico (Gleason 9) tienen un estilo de vida similar al compararlo con aquellos pacientes con un pronóstico favorable (Gleason 4-5)
7. Determinar que enfermedades están mayormente relacionadas en ambos grupos y si existe una asociación entre estas y el desarrollo de CP o similitud.

IX. HIPÓTESIS

Existen diferencias en antecedentes heredo-familiares, ciertos hábitos alimentarios y estilo de vida en el grupo de sujetos con CP comparado con el grupo de sujetos con hiperplasia prostática benigna que influyen en el desarrollo del CP.

X. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Es un estudio de casos y controles, el cual inició en junio del 2008 y finalizó en diciembre del 2009, cuya muestra o población estuvo formada por pacientes del INCMNSZ y del Instituto Nacional de Cancerología, quienes acudían a la consulta de Urología y que por sus antecedentes clínicos y niveles de APE fueron sometidos a un estudio histopatológico de biopsia prostática. En total se obtuvieron 161 pacientes, los cuales se clasificaron en dos grupos según el reporte histopatológico. El grupo 1 se conformó de pacientes con diagnóstico de CP y el grupo 2 con HPB.

b. Criterios de inclusión para ambos grupos:

1. Se incluyeron todas aquellas personas a las que aceptaron participar en el proyecto, firmaron la hoja de consentimiento informado, contestaron de manera completa los cuestionarios, se les realizó biopsia prostática y que el resultado histopatológico haya reportado CP o hiperplasia prostática benigna.

2. Criterios de eliminación: Aquellos casos y controles que no hayan completado alguna de las dos encuestas.

Grupo 1: En este grupo se incluyeron todos aquellos sujetos con diagnóstico histopatológico de CP, quienes aceptaron participar en el estudio, firmaron la hoja de consentimiento informado y contestaron de manera completa dos cuestionarios, obteniéndose un total de 73 pacientes.

Grupo 2: Para la formación de este grupo se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de HPB que hubieran cumplido con los mismos requisitos mencionados para el grupo 1, la muestra estuvo conformada por un total de 88 pacientes.

A los pacientes de ambos grupos se les hizo de manera directa un cuestionario en donde se incluían la frecuencia del consumo de determinados alimentos (grasas, carbohidratos, proteínas y micronutrientes), dicho cuestionario fue validado para la población mexicana por el Instituto de Salud Pública de México ⁽¹⁸¹⁾. Así también, con el propósito de establecer antecedentes individuales y familiares se aplicó una segunda encuesta en donde se detallaron factores como la edad, IMC, alcoholismo, tabaquismo, actividad física, comorbilidades y concentración de APE sérico, datos que se corroboraron con el expediente clínico. En cuanto a la recolección de antecedentes familiares se hizo mediante el uso del expediente clínico-genético (genealogía), aplicado por un genetista clínico.

A. VARIABLES DEL ESTUDIO

B. Tabla 8. DEFINICION DE VARIABLES.

Variable	Definición	Descripción/unidad de medida	Tipo de variable
Edad de diagnóstico	Años cumplidos al momento del estudio histopatológico	Años	Numérica
IMC	Es el cociente entre el peso de una persona y su altura (expresada en metros) elevada al cuadrado	Normal: 19-24.9 Sobrepeso: 25-29.9 Obesidad grado I: 30-34.9 Obesidad grado II: 35-39.9 Obesidad grado III: > 40	Numérica
Tabaquismo	Dependencia o adicción al tabaco	Si/no	Binaria
	Número de cigarrillos por día	≥ a 10 cigarrillos < a 10 cigarrillos	Numérica
Consumo de alcohol	Dependencia o adicción al alcohol	Si/no	Binaria
Actividad física	Ejercicio físico o deporte	Si/no	Binaria
Patologías agregadas	Aquellas enfermedades diferentes al diagnóstico de HPB o CP		Ordinal
Cáncer de próstata hereditario	Definición de Hopkins	1. Presencia de CP en 3 o más familiares de primer grado. 2. Presencia de CP en 3 generaciones sucesivas ya sea por línea materna o paterna. 3. Dos familiares afectados por CP diagnosticado antes de los 55 años.	Ordinal
Otros cánceres	Diferentes al CP en el paciente o la familia		Ordinal
Frecuencia de consumo de alimentos	De acuerdo a la encuesta de frecuencia de consumo de alimentos	Nunca Menos de una vez al mes 1-3 veces al mes 1 vez a la semana 2-4 veces a la semana 5-6 veces a la semana 1 vez al día 2-3 veces al día 4-5 veces al día 6 veces al día	
Grado histológico	Según la escala de Gleason	Normal: 6 o menos Moderadamente rápido: 3+4=7 Muy rápido: 4+3=7 Extremadamente rápido: 8-10	

XII. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS (Ver en anexos)

XIII. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó un tamaño muestral de 73 casos con CP y 88 controles con HPB, lo que permite alcanzar una potencia del 80%, con un error α de 0.05 para detectar un riesgo relativo de al menos 1.5 para una prevalencia del factor estudiado igual al 10% en el grupo control.

XIV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico bivariado basado en la prueba paramétrica Chi^2 de independencia, para la detección de variables categóricas cuyas distribuciones mostraban diferencias significativas entre casos y controles.

La fuerza de asociación entre el CP y las variables estudiadas se midió en Odds Ratio (OR) ajustado y los intervalos de confianza al 95%, obtenidos mediante el modelo de regresión logística no condicional. Para esto se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 10.0.

Para el análisis del cálculo de los micronutrientes se utilizó un algoritmo, utilizando la base de datos de "Valor Nutritivo de los Alimentos de Mayor Consumo en México"⁽¹⁶⁷⁾, proporcionado por el Departamento de Nutriología del INNCMSZ.

XV. RESULTADOS

La tabla 9 muestra la distribución de los pacientes con diagnóstico de CP y con HPB según el hospital de inclusión. De 89 pacientes evaluados con confirmación histopatológica de HPB, solo un sujeto fue excluido por no haber completado la entrevista, quedando un total de 88 pacientes. En cuanto los pacientes con diagnóstico de CP fueron incluidos 74 pacientes, excluyéndose solo un paciente debido a la no confirmación histopatológica de CP. En total se incluyeron en este estudio 162 pacientes, 88 con HPB y 74 con CP.

Tabla 9. Pacientes con hiperplasia prostática benigna v cáncer de próstata.

Hospital	HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA				CÁNCER DE PRÓSTATA			
	Incluidos		No incluidos		Incluidos		No incluidos	
	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%
INCMNSZ	65	73.9	0	0	50	67.6	0	0
INCAN	23	26.1	1	100	24	32.4	1	100
TOTAL	88	100	1	100	74	100	1	100

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, INCAN: Instituto Nacional de Cancerología.

De los 74 sujetos con diagnóstico de CP, el 48.6% (36) tuvo un Gleason igual o menor de 6, el 9.5% (7) con Gleason de 3+4=7, el 12.2% (9) con Gleason de 4+3=7 y un 29.7% (22) con Gleason de 8-10, es decir, casi la mitad de los pacientes tuvo un pronóstico favorable, en comparación con 22 sujetos (Gleason 8-10) con un mal pronóstico.

De los grupos de edad se observó que una gran proporción de pacientes fueron mayores de 65 años en ambos grupos (94.6% para CP y 96.18% para HPB). No hubo una asociación estadísticamente significativa para los pacientes mayores de 65 años y el desarrollo de CP ($p=0.17$) (OR= 1.59, IC 95% 0.78-3.27), sin embargo, cuando se analizó el grupo de 75 a 84 años aunque tampoco fue estadísticamente significativo si se observó una tendencia (OR= 2.13, IC 95% 0.76-6.30), no

obstante, este resultado puede estar sesgado debido a que el tamaño de la muestra es muy pequeña. Tabla 10.

Tabla 10. Distribución de los grupos de edad en sujetos con CP e HPB.

	HPB		CP				X ²	p
	n=	%	n=	%	IC 95%			
Gpo. de edad (años)								
<55	6	6.8	4	5.4	0.29	6.42	0.0019	0.96
55-74	74	84.1	57	77.0	0.78	3.27	1.89	0.17
75-84	8	9.1	13	17.6	0.76	6.30	2.56	0.11
Total	88	100	74	100				

En cuanto al IMC la mayoría de los pacientes se agrupo dentro del rubro de pacientes con sobrepeso y peso normal tanto del grupo de CP e HPB (89.2% y 88.6%). Al hacer el análisis estadístico debido a que es una variable continua cuantitativa se obtuvieron las medias y desviación estándar (DE) siendo los resultados muy semejantes (media= 25.5 ± 3.6 vs media 25.7 ± 3.9), al comparar los datos mediante la prueba t-student estos no mostraron ser diferentes (t= -0.237, gl 160, p= 0.813).

Al analizar los estilos de vida como son: el tabaquismo, alcoholismo y actividad física, se observó que no hubo asociación estadísticamente significativa en cuanto el hábito de ingerir alcohol (OR= 1.66, IC 95% 0.85-3.25; p= 0.108) y actividad física (OR= 1.36, IC 95% 0.69-2.65; p= 0.33). Sin

embargo para el tabaquismo se observó que este hábito confiere un riesgo de 2.3 veces más de desarrollar CP que si este no estuviera presente (OR= 2.32, IC95% 1.18-4.60,p= 0.0082). Tabla 11.

Cuando se analizó el número de cigarrillos por día, entre los individuos fumadores, los pacientes fueron separados en dos grupos: aquellos que fumaban 10 cigarrillos o más y los que fumaban menos de 10 cigarrillos. Al hacer la comparación, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (OR: 1.37, IC95% 0.476-4). Tabla 12.

Tabla 11. Distribución y comparación de diferentes estilos de vida y su relación con el CP o HPB.

	HPB (88)		CP (74)		OR	IC 95%		X2	P
	n=	%	n=	%		Inf	Sup		
Hábito de fumar									
Fumador	34	38.6	44	59.4	2.32	1.18	4.60	6.98	0.0082
No fumador	54	61.4	30	40.5					
Consumo de alcohol									
Positivo	40	42.5	43	58.1	1.66	0.85	3.25	2.57	0.108
Negativo	48	57.5	31	41.9					
Actividad física									
Positiva	42	47.7	41	55.4	1.36	0.69	2.65	0.94	0.33
Negativa	46	52.3	33	44.6					

Tabla 12. Comparación entre el número de cigarrillos de los fumadores y el riesgo de desarrollar CP.

Tabaquismo	HPB (34)		CP (44)		OR	IC 95%		X2	P
	n=	%	n=	%		Inf	Sup		
No. De cigarrillos									
<10	13	38.2	20	45.4	1.37	0.47	4.0	0.16	0.68
>10	17	50.0	19	43.1					
Falta del dato	4	11.7	5	11.4					

Cuando se comparó a los pacientes con CP e HPB con enfermedades tales como DM2, dislipidemia y obesidad en relación a ser factores de riesgo para el desarrollo de CP, sin embargo solo se pudo analizar esta asociación para el caso de la DM2 ya que en las otras dos enfermedades no se obtuvieron frecuencias aisladas importantes (en el caso de dislipidemia solo 4 pacientes con CP y 12 con HPB; y para obesidad 1 con CP y 1 con HPB), pero se pudo observar que una gran proporción de pacientes de ambos grupos padecían de dislipidemia y alguna otra enfermedad comparado con los otros grupos. Tabla 13. De acuerdo con los resultados del análisis la DM2 no mostró una asociación estadísticamente significativa con el riesgo para desarrollar CP (OR= 1.34, IC 95% 0.61-2.95; p= 0.42).

Tabla 13. Distribución de las enfermedades concomitantes con el diagnóstico de CP e HPB en ambos grupos.

Enfermedades	HPB (88)		CP (74)		OR	IC 95%		X2	P
	No.	%	No.	%		Inf	Sup		
No especificado	2	2.3	3	4.1					
Dislipidemia	12	13.6	4	5.4					
Obesidad	1	1.1	1	1.4					
Diabetes	19	21.6	20	27.0	1.34	0.61	2.95	0.64	0.42
Dislip/obesidad	4	4.6	1	1.3					
Dislip/otra enfer.	15	17.1	12	16.2					
Obesidad/otra enfer.	1	1.1	8	10.8					
Dislip/obesi/otra enfer.	3	3.4	2	2.7					
Otras enfermedades	31	35.2	23	31.1					
Total	88	100	74	100					

De los pacientes que tenía historia familiar de CP en el padre o hermanos, se observó que en ambos grupos la frecuencia de estos familiares afectados fue muy baja (CP: padre o hermano no afectado 86.5%, si afectado 13.5%; HPB: padre o hermano no afectado 77%, si afectado 23%) no observándose una diferencia estadísticamente significativa (OR=0.52, IC 95% 0.20-1.28; p= 0.12), lo mismo ocurrió en el caso de la HPB (OR=0.24, IC 95% 0.06-0.72 p=0.0045). Tabla 14.

Tabla 14. Historia familiar de los sujetos con CP e HPB.

	HPB (87)		CP (74)		OR	IC 95%			P
	No.	%	No.	%		Inf	Sup	X2	
Historia Familiar de CP									
Ninguno	67	77.1	64	86.5	0.52	0.20	1.28	1.78	0.18
Padre o hermano	20	27.2	10	13.5					
Historia familiar de HPB									
Ninguno	67	77.0	69	93.2	0.24	0.06	0.72	8.03	0.0045
Padre o hermano	20	23.0	5	6.8					

XVI. Factores dietéticos. Resultados.

Para la realización de este rubro se utilizaron todos los datos recabados de la encuesta de alimentación de ambos grupos, se utilizó un algoritmo, que ocupa la base de datos de “Valor Nutritivo de los Alimentos de Mayor Consumo en México”⁽¹⁶⁷⁾, proporcionado por el Departamento de Nutriología del INN CMSZ. Que nos proporcionó los alimentos clasificados en micronutrientes como: carbohidratos, grasas totales, calcio, hierro, magnesio, sodio, potasio, zinc, retinol, vitamina C, tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, folatos y cobalamina. Con estos datos se realizaron pruebas estadísticas de asociación (media, mediana, desviación estándar (DE), percentiles 25 y 75) con los cuales se pudo observar que no hubo significancia estadística de importancia en ninguno de los grupos de micronutrientes. Tabla 15.

Tabla 15. Ingesta de nutrimentos calculado a partir de la encuesta de frecuencia de consumo de alimentos en pacientes con CP e HPB

MICRONUTRIMENTOS	PACIENTES (n)	MEDIA	MEDIANA	DE	P25	P75	T
CARBOHIDRATOS	CP (73)	456.7732	367.8178	337.89391	265.1641	494.2361	-.460
	HPB (88)	480.4051	382.4637	312.77219	282.2632	577.3732	
GRASAS TOTAL	CP (73)	75.4739	62.3547	53.45435	47.9210	82.8514	-.259
	HPB (88)	77.6136	70.4785	50.98446	52.8175	83.7132	
CALCIO	CP (73)	1005.5017	890.2499	697.17341	567.7235	1167.7064	-.077
	HPB (88)	1013.3210	874.2879	590.00530	605.3924	1262.1878	
HIERRO	CP (73)	20.7967	17.1649	17.24947	12.8227	21.9764	-.030
	HPB (88)	20.8681	18.7170	12.67543	14.6925	22.8074	
MAGNESIO	CP (73)	250.8007	218.3483	160.83552	155.0265	289.2758	-.090
	HPB (88)	253.1070	222.0515	163.94859	164.1783	292.3873	
SODIO	CP (73)	1980.7435	1553.1471	1567.1917	1201.6863	2081.3809	-.927
	HPB (88)	2216.5270	1732.6473	1638.9478	1211.3875	2948.2936	
POTASIO	CP (73)	2770.4323	2336.4396	1865.8059	1827.9812	3109.0887	-.188
	HPB (88)	2824.6854	2469.6456	1786.5637	1956.8076	3114.8406	
ZINC	CP (73)	7.1709	5.4758	6.48230	4.5800	7.7004	-.023
	HPB (88)	7.1490	5.9827	5.39431	4.8764	7.8427	
RETINOL	CP (73)	1559.3046	1129.2196	2425.0743	709.1820	1614.1080	.242
	HPB (88)	1482.3624	1131.7835	1576.4863	776.3497	1713.2555	
VITAMINA C	CP (73)	114.0692	721.6216	1220.9323	300.3423	1273.4707	-.710
	HPB (88)	1256.2038	684.4413	1300.3841	358.3459	1356.5388	
TIAMINA	CP (73)	2.0120	1.6617	1.44207	1.3302	2.2558	-.272
	HPB (88)	2.0693	1.8546	1.22678	1.4282	2.2931	
RIBOFLAVINA	CP (73)	2.3248	2.0263	1.87638	1.4305	2.5643	.312
	HPB (88)	2.2458	2.1033	1.32701	1.5272	2.6382	
NIACINA	CP (73)	17.9175	14.9314	15.92064	11.6474	18.3979	-.137
	HPB (88)	18.2212	16.3816	12.13846	12.5984	19.6333	
PIRIDOXINA	CP (73)	1.8904	1.4673	1.98136	1.1202	1.9659	-.501
	HPB (88)	2.0212	1.6367	1.30749	1.2443	2.5014	
AC. FOLICO	CP (73)	288.5189	232.5070	256.21886	159.6778	335.2175	.492
	HPB (88)	271.4195	239.6642	183.94301	161.1899	318.7185	
COBALAMINA	CP (73)	7.1814	3.3270	19.29707	1.7482	5.4201	.503
	HPB (88)	5.9749	3.0660	10.54221	1.5431	6.6094	

XVII. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

El estudio sobre los factores de riesgo de CP e HPB continúa teniendo vigencia si tenemos en cuenta que todavía la evidencia sobre muchos de los factores investigados es insuficiente y no concluyente. Nuestro estudio es uno de los pocos y más actuales realizados en México, corroborándose las hipótesis sobre algunos factores pero no las de otros.

En cuanto la edad de diagnóstico en ambos grupos (HPB y CP) no se observaron diferencias entre lo reportado en la literatura y este estudio, ya que muchas de las publicaciones al respecto mencionan que la ocurrencia de aparición de la HPB y el CP se incrementa rápidamente después de los 55 años ⁽⁶⁶⁾, lo cual coincide con la edad de aparición reportada en esta muestra de la población mexicana, que fue entre los 55 y 74 años. Sin embargo hay que resaltar que para el grupo con CP se observó un riesgo de 2 veces mayor en pacientes de más de 75 años de edad, sin embargo, este resultado pudo haberse dado por la pequeña cantidad de pacientes incluidos en este grupo. No hubo diferencias al comparar el IMC entre el grupo de sujetos con CP y el de HPB, esto debido probablemente a que la mayoría de sujetos en ambos grupos se encuentran dentro del rubro de peso normal.

Se han realizado numerosos estudios sobre la asociación de CP y diferentes estilos de vida, como lo son la actividad física, el consumo de alcohol y el tabaquismo, sin que se hayan obtenidos resultados contundentes de dicha asociación ⁽¹⁴⁸⁻¹⁴⁹⁾. En lo que respecta a la actividad física no se observaron diferencias en ambos grupos, tampoco se encontró asociación entre la actividad física y el riesgo de desarrollar CP, cual coincide con varios autores ^(162,163,164).

Tampoco se encontró asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar CP o HPB. Diversos estudios proponen que mientras mayor sea el consumo de alcohol hay un incremento en el riesgo de desarrollar CP ^(143,144), mientras que otros proponen que depende del tipo de bebida ⁽¹⁴⁵⁾ y la edad de inicio de su consumo ⁽¹⁴⁶⁾. Cabe destacar que en nuestro estudio no se tomaron en cuenta ciertas variables como la cantidad de alcohol consumida, tipo de bebida o edad de inicio del consumo, lo cual podría haber influido en el resultado.

A diferencia de los estilos de vida antes mencionados, al analizar el tabaquismo, se encontró que este hábito otorga un riesgo de 2.3 veces más para el desarrollo de CP que si no lo tuvieran, lo cual coincide con diferentes estudios reportados en la literatura^(154,158); sin embargo, al analizar el número de cigarrillos no se observaron diferencias estadísticamente significativas, probablemente por el número tan bajo de cigarrillos consumidos por día que se tomaron en cuenta para el análisis en este estudio (más de 10 o menos de 10 cigarrillos), ya que en estudios donde se reporta una asociación positiva en cuanto al número de cigarrillos el corte fue entre 20 cigarrillos ⁽¹⁵⁶⁾ y más de 39 cigarrillos ⁽¹⁵⁷⁾ al día.

No se encontró asociación con las diferentes enfermedades revisadas (dislipidemia, obesidad, DM2, otras enfermedades y combinaciones de estas), solo se observó una mínima diferencia en cuanto a la presencia de obesidad y otra enfermedad entre los dos grupos, ya que en el grupo de CP hubo 8 pacientes con estas patologías y en el grupo de HPB solo uno, lo cual podría coincidir con lo reportado en la literatura en cuanto a que la obesidad es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de CP ⁽¹⁶¹⁾, sin embargo, como se comentó anteriormente al revisarse el IMC no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Cabe destacar que en el caso de la DM2, en este trabajo no se encontró una asociación positiva entre esta enfermedad y el riesgo de desarrollar CP, lo cual, coincide con varios artículos reportados

en la literatura ^(68,69,70) Sin embargo, en un estudio de casos y controles publicado en Grecia⁽¹⁶⁸⁾ se observó un incremento en el riesgo de CP en sujetos con DM2 que fueron diagnosticados hace 5 años (OR= 2.04), mientras que en aquellos con diagnóstico desde hace 10 años se encontró una asociación inversa (OR=0.78) con el CP. Lo mismo ocurrió con un estudio publicado en Suecia ⁽¹⁶⁹⁾ en donde se observó que el riesgo para CP incremento solo en el primer año después del diagnóstico de DM (RR=2.8), y disminuyó después (RR=0.5, para 10-19 años después del diagnóstico).

A pesar de no encontrarse asociación estadísticamente significativa con la historia familiar, es importante notar el hecho de que la proporción de familiares con CP sea mayor en el grupo de los controles (n=20) que el de los casos (n=10). Varias investigaciones han encontrado evidencia de un incremento del riesgo en familiares de individuos con CP, lo cual fundamenta la idea de que los mecanismos genéticos juegan un papel preponderante en ella ⁽⁵⁰⁻⁵⁶⁾. Algunos estudios han estimado un incremento del riesgo dos a tres veces mayor entre los hombres de padres o hermanos afectados con CP ⁽⁵¹⁾. En este trabajo, para analizar la historia familiar solo se tomó en cuenta los familiares de primer grado (padre o hermano) afectados con HPB o CP del sujeto en estudio. Se observaron frecuencias similares en aquellos con historia familiar de CP, sin embargo, cabe destacar, que cuando se observó la historia familiar de aquellos sujetos con diagnóstico de HPB se encontró que 20 de ellos tenían antecedentes de tener un padre o hermano con diagnóstico de HPB comparado con solo 5 sujetos con diagnóstico de CP con antecedentes familiares (padre o hermano) de HPB siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Se sabe que muchos cánceres surgen en próstatas concomitantemente con HPB (83.3%) y el cáncer se ha encontrado de manera incidental en una proporción significativa (10%) de especímenes obtenidos de TURP (resección transuretral de la próstata).⁽¹³⁾ No obstante, ninguno de los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha han

provisto evidencia clara que sugiera un papel etiológico de la HPB en el desarrollo del cáncer de próstata.

Hasta la fecha no hay un factor dietético que haya sido demostrado de manera concluyente reducir en el desarrollo o retrasar la progresión del cáncer prostático. Sin embargo, hay un incremento en la evidencia que la dieta juega un papel mayor en la patogénesis del cáncer prostático y que modificaciones en la dieta puede ser de beneficio para los pacientes. También, es importante notar que la presente evidencia es limitada debido a la heterogénea naturaleza de los estudios, que varían mayormente en el diseño y calidad. Además, mucho de los estudios nutricionales asumen una relación linear causa-efecto, donde un solo componente de la dieta es investigado para un efecto particular. Este enfoque reduccionista puede no ser optimo en el estudio de un complejo sistema como es la dieta ⁽¹⁷⁰⁾. En nuestro estudio no se encontró relación positiva o negativa con ninguno de los nutrientes estudiados, probablemente debido a la poca cantidad de pacientes incluidos en cada grupo o al método por el cual se obtuvieron los micronutrientes. Dado estas limitaciones sin embargo, y en base a lo reportado en la literatura podría concluirse que una dieta ideal podría estar compuesta de una dieta baja en grasas saturadas, carbohidratos refinados, carne y productos diarios acompañados de una mayor cantidad de vegetales, tomates, soya y té verde.

Los resultados de este trabajo nos permitieron evaluar que los factores de riesgo asociados al CP en México no difieren mayormente de los publicados en otros países (a excepción de la raza) y en cuanto a la alimentación debido a que en México se consume una dieta occidental, muy similar a la de Estados Unidos, podríamos decir que aunque en nuestro estudio no se encontró ninguna asociación de la alimentación con el riesgo de desarrollar CP, es importante orientar a los pacientes sobre una dieta saludable.

XVII. ANEXOS

A. ENCUESTA DE ANTECEDENTES PERSONALES

ENCUESTA PARA EL PROTOCOLO: USO DE MARCADORES GENÉTICOS PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

REGISTRO: _____ INCMNSZ No. CONTROL DEL DEPTO DE GENÉTICA ()
 INCAN

NOMBRE: _____ EDAD _____ AÑOS

FECHA DE NACIMIENTO: _____ LUGAR DE NACIMIENTO: _____

LUGARES DONDE HA VIVIDO: _____ TIEMPO: _____

OCUPACIONES: _____ TIEMPO: _____

DOMICILIO ACTUAL: _____

TELEFONO: _____ C.E. _____

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS:

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ Cintura: _____

Tabaquismo: SI () NO () No. cigarros _____ años _____

Alcoholismo: SI () NO ()

Tipo de bebida:	Cantidad:	Frecuencia:	
_____	_____	d s a	ml _____
_____	_____	d s a	ml _____
_____	_____	d s a	ml _____

Total: _____ ml/día

Ejercicio: SI () NO () Tipo: _____ Horas: _____ /semana _____ años

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

PADECIMIENTO	SI	NO	TIEMPO
Dislipidemia			
Obesidad			

Tratamiento: _____

DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE O HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PRÓSTATA

TIPO DE PATOLOGÍA: _____

EDAD DE DIAGNÓSTICO: _____ años

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

LABORATORIO:

Fecha	Resultado

HISTOPATOLÓGICO :

Fecha	Resultado

ENDOSCÓPICO :

Fecha	Resultado

OTROS :

Fecha	Resultado

TRATAMIENTOS EMPLEADOS:

Quirúrgicos: _____

Farmacológico : _____

CONDICION ACTUAL:

Seguimiento sin tratamiento ()

Tratamiento activo ()

Tipo de Tratamiento: _____ Dosis _____

Multivitamínicos SI () NO () ¿Cuál? _____ Dosis _____

Acido fólico Si () NO () ¿Cuál? _____ Dosis _____

Nombre y apellido de quien elaboró la encuesta: _____

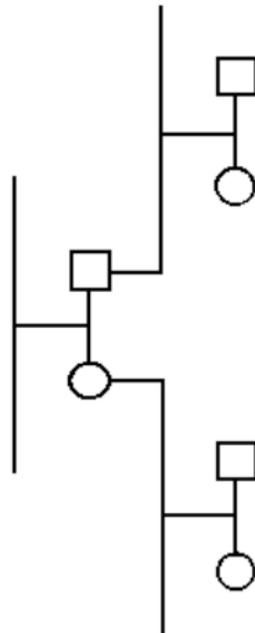
B. ÁRBOL GENEALÓGICO

Genealogía de:

Registro:

Fecha:

- Mujer Sana
- Hombre Sano
- ↗ Propósito
- ◇ Sexo Desconocido o Indeterminado
- Aborto
- ◻ Hombres y Mujeres Sanos
- Unión Reproductiva
- ≡ Unión Consanguínea
- ┌ Hermandad
- └ Sin Descendencia



C. ENCUESTA DE ALIMENTACION

**DEPARTAMENTO DE GENETICA
CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS
PARA EL PROTOCOLO DE CÁNCER DE PRÓSTATA**

PARA SER LLENADO SOLO POR EL MEDICO RESPONSABLE

NOMBRE: _____ **No.**

DR(A).: _____ **REGISTRO:** _____

FECHA: _____

CASO

CONTROL

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted productos lácteos? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencia, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO											
ALIMENTO PRODUCTOS LACTEOS	MENOS DE UNA VEZ			VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
	NUNCA	AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
UN VASO DE LECHE ENTERA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE QUESO FRESCO O 1/2 TAZA COTTAGE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE QUESO OAXACA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE QUESO MANCHEGO O CHIHUAHUA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADA DE QUESO CREMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA TAZA DE YOGHURT O BULGAROS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN BARQUILLO CON HELADO DE LECHE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Con autorización del INSP.

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted fruta?. Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad. Incluya las frutas que estuvieron disponibles sólo en temporada.

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO FRUTAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN PLATANO	<input type="radio"/>									
UNA NARANJA	<input type="radio"/>									
UN VASO CON JUGO DE NARANJA O TORONJA	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE MELON	<input type="radio"/>									
UNA MANZANA FRESCA	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE SANDIA	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE PIÑA	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE PAPAYA	<input type="radio"/>									
UNA PERA	<input type="radio"/>									
UN MANGO	<input type="radio"/>									
UNA MANDARINA	<input type="radio"/>									
MEDIA TAZA DE FRESAS	<input type="radio"/>									
UN DURAZNO CHABACANO O NECTARINA	<input type="radio"/>									
MEDIA TAZA DE UVAS	<input type="radio"/>									
UNA TUNA	<input type="radio"/>									
MEDIA TAZA DE CIRUELAS	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE MAMEY	<input type="radio"/>									
UN ZAPOTE	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted huevos, carnes y embutidos?
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO HUEVOS CARNES Y EMBUTIDOS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN HUEVO DE GALLINA	<input type="radio"/>									
UNA PIEZA DE POLLO	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE JAMÓN	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE CARNE DE RES	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE CARNE DE CERDO	<input type="radio"/>									
UNA PORCIÓN DE ATÚN	<input type="radio"/>									
UN PEDAZO DE CHICHARRON	<input type="radio"/>									
UNA SALCHICHA	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE TOCINO	<input type="radio"/>									
UN BISTEC DE HIGADO O HIGADITOS DE POLLO	<input type="radio"/>									
UN TROZO DE CHORIZO O LONGANIZA	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE PESCADO FRESCO	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE SARDINAS	<input type="radio"/>									
MEDIA TAZA DE MARISCOS	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE CARNITAS	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE BARBACOA	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted verduras? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO VERDURAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN JITOMATE EN SALSA O GUISADO	<input type="radio"/>									
UN JITOMATE CRUDO O EN ENSALADA	<input type="radio"/>									
UNA PAPA O CAMOTE	<input type="radio"/>									
MEDIA TAZA DE ZANAHORIAS	<input type="radio"/>									
UNA HOJA DE LECHUGA	<input type="radio"/>									
1/2 TAZA DE ESPINACAS U OTRA VERDURA DE HOJA VERDE	<input type="radio"/>									
1/2 TAZA DE CALABACITAS O CHAYOTES	<input type="radio"/>									
1/2 TAZA DE NOPALITOS	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE SOPA CREMA DE VERDURAS	<input type="radio"/>									
MEDIO AGUACATE	<input type="radio"/>									
1/2 TAZA DE FLOR DE CALABAZA	<input type="radio"/>									
1/2 TAZA DE COLIFLOR	<input type="radio"/>									
1/2 TAZA DE EJOTES	<input type="radio"/>									
UNA CUCHARADA DE SALSA PICANTE O CHILES CON SUS ALIMENTOS	<input type="radio"/>									
CHILES DE LATA	<input type="radio"/>									
UN PLATILLO CON CHILE SECO	<input type="radio"/>									
UN ELOTE	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted leguminosas? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO LEGUMINOSAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN PLATO DE FRIJOLES	<input type="radio"/>									
MEDIA TAZA DE CHICHAROS	<input type="radio"/>									
UN PLATO CON HABAS VERDES	<input type="radio"/>									
UN PLATO CON HABAS SECAS	<input type="radio"/>									
UN PLATO CON LENTEJAS O GARBANZOS	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted cereales? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO CEREALES	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UNA TORTILLA DE MAIZ	<input type="radio"/>									
UNA TORTILLA DE TRIGO	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE PAN DE CAJA (TIPO BIMBO)	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE PAN DE CAJA INTEGRAL	<input type="radio"/>									
UN BOLILLO	<input type="radio"/>									
UNA PIEZA DE PAN DULCE	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE ARROZ	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE SOPA DE PASTA	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE AVENA	<input type="radio"/>									
UN TAZON DE CEREAL DE CAJA (TIPO HOJUELAS DE MAIZ ¿CUÁL?	<input type="radio"/>									
CEREAL ALTO EN FIBRA ¿CUÁL?	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted golosinas y postres? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO GOLOSINAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UNA REBANADA DE PASTEL	<input type="radio"/>									
UNA CUCHARADITA DE ATE MIEL O MERMELADA	<input type="radio"/>									
UNA CUCHARADITA DE CHOCOLATE EN POLVO	<input type="radio"/>									
UNA TABLILLA DE CHOCOLATE	<input type="radio"/>									
UNA BOLSA PEQUEÑA DE FRITURAS	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted bebidas? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO BEBIDAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN REFRESCO DE COLA MEDIANO	<input type="radio"/>									
UN REFRESCO GASEOSO DE SABOR	<input type="radio"/>									
UN REFRESCO DIETETICO	<input type="radio"/>									
UN VASO CON AGUA DE SABOR	<input type="radio"/>									
UNA TAZA DE CAFÉ SIN AZUCAR	<input type="radio"/>									
UNA TAZA DE ATOLE SIN LECHE	<input type="radio"/>									
UNA TAZA DE ATOLE CON LECHE	<input type="radio"/>									
UNA CERVEZA	<input type="radio"/>									
UNA COPA DE VINO	<input type="radio"/>									
UNA BEBIDA CON RON BRANDY O TEQUILA	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted grasas y que tipo de aceite utiliza para cocinar? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO											
ALIMENTO GRASAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA				
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
ACEITE DE MAIZ	<input type="radio"/>										
ACEITE DE SOYA	<input type="radio"/>										
ACEITE DE GIRASOL	<input type="radio"/>										
ACEITE DE CARTAMO	<input type="radio"/>										
ACEITE DE OLIVA	<input type="radio"/>										
UNA CUCHARADITA DE MARGARINA	<input type="radio"/>										
UNA CUCHARADITA DE MANTEQUILLA	<input type="radio"/>										
UNA CUCHARADITA DE CREMA	<input type="radio"/>										
UNA CUCHARADITA DE MAYONESA	<input type="radio"/>										
UNA CUCHARADITA DE MANTECA VEGETAL	<input type="radio"/>										
UNA CUCHARADITA DE MANTECA ANIMAL	<input type="radio"/>										

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted de los antojitos mexicanos que se enlistan a continuación? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO GRASAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN TACO AL PASTOR	<input type="radio"/>									
UN SOPE O QUESADILLA	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE POZOLE	<input type="radio"/>									
UN TAMAL	<input type="radio"/>									

Por favor indique cualquier otro alimento que usted consumió al menos una vez por semana y que no encontró entre los alimentos anteriores, el año previo a este día.

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
	<input type="radio"/>									
	<input type="radio"/>									
	<input type="radio"/>									
	<input type="radio"/>									

¿Le agrega sal a sus alimentos antes de probarlos?

SI _____ NO _____

¿Se come el pellejo del pollo?

SI _____ NO _____

¿Ha tomado vitaminas en los últimos 3 meses?

SI _____ NO _____

Si respondió afirmativamente a la anterior ¿cuántas toma al día?

¿Recuerda el nombre del vitamínico?

_____ NO _____

De las vitaminas que ha tomado ¿alguna contiene ácido fólico?

SI _____ NO _____

¿Ha cambiado su alimentación en los últimos 3 meses?

SI _____ NO _____

OBSERVACIONES:

XVIII. REFERENCIAS

1. McNeal JE. Anatomy of the prostate: an historical survey of divergent views. *Prostate*. 1980; 1:3-13.
2. McNeal JC. Normal Histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1988; 12:619-633.
3. Cunha GR, Chung LWK, Shannon JM, et al. Hormonal induced morphogenesis and growth: role of the mesenchymal-epithelial interactions. *Recent Prog Horm Res*. 1983; 39:559-598.
4. Yi Cai. Participation of caudal müllerian mesenchyma in prostate development. *J. Urol*. 2008; 180(5); 1898-903.
5. Barry G Timms. Prostate development: a historical perspective. *J. Urol*. 2008; 76(6); 565-77.
6. Hedving Hricak and Peter T. Scardino. Prostate Cancer. *Cambridge University Press*. 2009; 128: 492-497
7. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J. Urol*. 1982; 128:492-497.
8. Instituto Nacional del Cáncer (2010). *Lo que usted necesita saber sobre el cáncer de próstata*. Revisado en enero del 2011.
9. Instituto Nacional del Cáncer (2011c). *Lo que usted necesita saber sobre el cáncer de próstata*. Revisado el 12 de enero de 2012.
10. INEGI. Serie de Estadísticas Vitales. Edición 2008.
11. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, et al. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer*. 1992; 1(70):291-301.
12. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Rev Urol*. 2005; 7(9);3-14
13. Partin AW, Page WF, Lee BR. Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. *Urology*. 1994; 44:646-650.
14. Henry B. Harmah, Anil V. Parwani. Atypical adenomatous hyperplasia (adenosis) of the prostate: a case report with review of the literature. *Diagnostic Pathology*. 2008; 3:34.

15. Cheng L, Shan A, Cheville JC, Quian J, Bostwick DG. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: a premalignant lesion? *Cancer Res.* 1998; 58(3):389-391.
16. Helpap B, Bonkhoff H, Cockett A, Montironi R, Troncoso P, Waters D, Bostwick D. Relationship between atypical adenomatous hyperplasia (AAH), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostatic adenocarcinoma. *Pathologica.* 1997; 89(3):288-300.
17. Ahmet Midi, Tulay Tecimer, Suheyla Bozkurt, Naziye Ozcan. Differences in the structural features of atypical adenomatous hyperplasia and low-grade prostatic adenocarcinoma. *Pathology.* 2008; 24(2):169-177.
18. Zynger Debra L, Yang Ximing. High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia of the Prostate: The Precursor Lesion of Prostate Cancer. *Int. Clin Exp Pathol.* 2009; 2:327-338
19. Joniau S., Goeman L., Pennings J., Van Poppel H. Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN): Importance and Clinical Management. *European Urology.* 2005; 48(3):353-540.
20. Sakr WA, Grignon DJ, Hass GP, Schomer KL, Heilbrun LK, Cassin BJ, Powell J. Epidemiology of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Pathol Res Pract.* 1995; 191(9):838-41.
21. Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia. *Urol Rep.* 2000; 1:65-70.
22. Sakr WA, Grignon DJ, Hass GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol.* 1996; 30(2):138-44.
23. Bostwick DG, Qian Junqi. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Modern Pathology.* 2004; 17: 360-379.
24. Sakr WA, Billis A, Ekman P. Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Scand J Urol Nephrol.* 2000; 205 (suppl):11-18.
25. Gleason DE. Atypical hyperplasia, benign hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1985; 9 (Suppl 5-6): 53-67.

26. Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain prognostic features in 208 radical prostatectomies. *Cancer*. 1972; 30:5-13.
27. Ravery V, Baccon-Gibod LA. Predictive value of pathological features for progression after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 1994; 26:197-201.
28. Van den Ouden D, Kranse R, Hop WC, et al. Microvascular Invasion in prostate cancer: prognostic significance in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma. *Urol Int*. 1998; 60:17-24.
29. De la Taille A, Katz A, et al. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology*. 1999; 54:1039-43.
30. Anderson PR, Hanlon AL, et al. Perineural invasion and Gleason 7-10 tumor predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA <10 ng/ml treated with conformal external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 41:1087-1092.
31. Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1993; 17:336-41.
32. Epstein JI. The role of perineural invasion and other biopsy characteristics as prognostic markers for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol*. 1998; 16:124-28.
33. Maru N, Ohori M, Kattan MW, et al. Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol*. 2001; 32:828-33.
34. Liebig Catherine, Ayala Gustavo, Wilks Jonathan A. Perineural invasion in cancer. A review of the literature. *Cancer*. 2006; 115(15):3379-3391.
35. Harnden Patricia, Shelley Michael D., Hayley Clements. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic Cancer Biopsies. A systematic review. *Cancer*. 2007; 109(1): 13-24.

36. Humphrey Peter. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathology*. 2004; 17:292-306.
37. Kunz GM, Epstein JL. Should each core with prostate cancer be assigned a separate Gleason score? *Hum Pathol*. 2003; 34: 911-914.
38. Jonathan I, Epstein JL, William C, Allsbrook JR, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(9):1228-1242.
39. A. Fernández-Serra, J. Rubio-Briones, Z. García Casado, E. Solsona y J.A. López-Guerrero. Cáncer de próstata: la revolución de los genes de fusión. *Actas Urológicas Españolas*. 2011; 35(7):420-428.
40. Madersbacher Stephan, Alcaraz Antonio, Emberton Mark, et al. The influence of family history on prostate cancer risk: implication for clinical management. *BJU Int*. 2011; 107(5):716-721.
41. Makarov DV, Loeb S, Getzenberg RH, Partin AW. Biomarkers for prostate cancer. *Rev Urol*. 2009; 60:139-51.
42. Wright JL., Lange PH. Newer potential biomarkers in prostate cancer. *Rev Urol*. 2007; 9:207-13.
43. Wilson S., Greer B., Hooper J., Zijlstra A., Walker B., Quigley J., et al. The membrane-anchored serine protease, TMPRSS2, activates PAR-2 in prostate cancer cell. *Biochem J*. 2005; 388:967-72.
44. Black PC., Mtze GJ., Karlin P., Greenberg DL., Hawley SJ., True LD, et al. Overexpression of protease-activated receptors-1,-2, and -4 (PAR-1, -2, and -4) in prostate cancer. *The Prostate*. 2007; 67:743-56.
45. Dhanasekaran SM, Barrette TR, Ghosh D, Shah R, Varambally S, Kurachi K, et al. Delineation of prognosis biomarkers in prostate cancer. *Nature*. 2001; 412:822-6.
46. Tomlins SA, Bjartell A, Chinnalyan AM, Jenster G, Nam RK, Rubin MA, et al. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol*. 2009; 56:275-86.

47. McMenamin ME, Soung P, Perera S, Kaplan I, Loda M, Seller WR. Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage. *Cancer research*. 1999; 59:4291.
48. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsch e HA, Bhadkamkar V, Blasé A, Kumar SV, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol*. 2008; 179:1804-10.
49. Rubio-Briones J, Fernández Serra A, Calavatra A, García-Casado Z, Rubio L, Bonillo MA, et al. Clinical implications of TMPRSS2-ERG gene fusion expression in patients with prostate cancer. Treated with radical prostatectomy. *J Urol*. 2010; 183:2054-61.
50. BS. Carter, GS. Bova, TH. Beaty, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993; 150:797-802.
51. LE. Johns, RS. Houlston. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 2003; 91; 789-94.
52. O. Bratt. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol*. 2000:168; 906-13.
53. DW. Bruner, D. Moore, A. Parlanti, J. Dorgan, P. Engstrom. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2003; 107:797-803.
54. YC. Chen, JH. Page, R. Chen, E. Giovannucci. Family history of prostate and breast cancer in the PSA era. *Prostate*. 2008; 68:1582-91.
55. AE. Norrish, CU. McRae, RJ. Cohen, RT. Jackson. A population-based study of clinical and pathological prognostic characteristics of men with familial and sporadic prostate cancer. *BJU Int*. 1999; 84; 311-5.
56. A. Brandt, JL. Bermejo, J. Sundquist, K. Hemminki. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol*. 2010; 58:275-80.

57. MP. Cotter, RW. Gern, GY. Ho. Role of the family history and ethnicity on the mode and age of prostate cancer presentation. *Prostate*. 2002; 50:216-221.
58. EA. Klein, PA. Kupelian, JS. Witte. Does a family history of prostate cancer result in more aggressive disease? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998; 1:297-300.
59. U.S. Cancer Statistics Working Group. *United States Cancer Statistics: 1999–2007 Incidence and Mortality Web-based Report*. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute. 2010.
60. Pow-Sang Mariela, Destefano Victor, Astigueta JC, y cols. Cáncer de próstata en Latinoamérica. *Actas Urol Esp*. 2009; 33(10):1057-1061.
61. Shimizu H. Ross RK, Bernstein L. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in the Angeles Country. *Br J Cancer*. 1991; 63:963-966.
62. Cullen Jennifer, Brassell Stephen A. Yongmei Chen, Porter Christopher, et al. Racial/Ethnic patterns in prostate cancer outcome in an active surveillance cohort. *Prostate Cancer*. 2011; 1:1-9.
63. Steven A. Bigler, Charles R. Pound, Xinchun Zhou. A retrospective Study on Pathologic Features and Racial Disparities in Prostate Cancer. *Prostate Cancer*. 2001; 1:1-7.
64. I. J. Powell, C. H. Bock, J. J. Ruterbusch, and W. Sakr, "Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white american men, and influences racial progression and mortality disparity". *Journal of Urology*. 2010; 183(5):1792–1797.
65. K. C. Latchamsetty, J. Kim, and C. R. Porter, "Prostate specific antigen remains an independent predictor of cancer at prostate biopsy in black American men but not in white men: results from a consecutive series of 914 men". *Journal of Urology*. 2006; 175(3):913–917.
66. C. Pan, J. S. Lee, J. L. Chan, H. M. Sandler, W. Underwood, and P. W. McLaughlin, "The association between presentation PSA and race in two sequential time periods in prostate cancer patients seen

- at a university hospital and its community affiliates". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003; 57(5):1292–1296.
67. Cooney KA, Strawderman MS, Wojno KJ, Doerr KM, Taylor A, et al. Age-specific distribution of serum prostate-specific antigen in a community-based study of African-American men. *Urology*. 2001; 57(1): 91-96.
68. Kasper Joselyn S., Giovannucci Edward. A meta-analysis of Diabetes Mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:2056-2062.
69. Bonovas S, Filiou K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer. A meta-analysis. *Diabetologia*. 2004; 47:1071-1078.
70. A. González-Pérez, L.A. García Rodríguez. Prostate cancer risk among men with diabetes mellitus (Spain). *Cancer Causes and Control*. 2005; 16:1055-1058.
71. Schuurman AG, van den Brandt PA. Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk: result from The Netherlands Cohort Study. *Cancer*. 1999;86:1019-1027.
72. Chan JM. Et al. Diet and prostate cancer risk in a cohort of smokers, with a specific focus on calcium and phosphorous (Finland). *Cancer Causes Control*. 2000; 11:859-67.
73. Veierod MB, Laake P, Thelle DS. Dietary fat intake and risk of prostate cancer: a prospective study of 25,708 Norwegian men. *Int J Cancer*. 1997; 73: 634-638
74. Giovannucci E. Rimm EB. Colditz GA. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *Cancer Inst*. 1993; 85:1571-1579.
75. Terry P. et al. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet*. 2001; 357:1764-66.
76. Norrish AE, Skeaff CM, Arribas GL, Sharpe SJ, Jackson RT. Prostate cancer risk and consumption of fish oils: a dietary biomarker-based case-control study. *Br J Cancer*. 1999; 80:1107-1113.
77. Shuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E, Goldbohm RA. Animal products, calcium and proteins and prostate cancer risk in The Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer*. 1999; 80:1107-1113.

78. Gann PH, et al. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86:281-86.
79. Harvei S, et al. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer.* 1997; 71:545-551
80. Allen NE, Sauvaget C, Roddam AW, et al. A prospective study of diet and prostate cancer in Japanese men. *Cancer Causes Control.* 2004; 15:911-920.
81. Tzonou A, Signorello LB, Laggiou P. Diet and cancer of the prostate: a case-control study in Greece. *Int J Cancer.* 1999; 80:704-708.
82. Bishop GA, McMillan MS, Haughton G, Frelinger JA. Signaling to a B-cell clone by Ek, but not Ak, does not reflect alteration of Ak genes. *Immunogenetics.* 1988; 28:184-192.
83. Ho PJ, Baxter RC. Insulin-like growth factor-binding protein-2 in patients with prostate carcinoma and benign prostatic hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxford).* 1997; 46:333-342.
84. West DW, Slattery ML, Robinson LM. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Cause control.* 1991; 2:85-94.
85. Lee MM, Wang RT, Hsing AW, Gu FL, Wang T, Spitz M. Case-control study of diet and prostate cancer in China. *Cancer Causes Control.* 1998; 9:545-552.
86. Kolonel LN, et al. Diet and prostate cancer: a case-control study in Hawaii. *Am J Epidemiol.* 1988; 127:999-1012.
87. Peters Ulrike, Leitzmann Michael F., Chatterjee Nilanjan, Wang Yinghui, Albanes Demetrius, et al. Serum Lycopene, other carotenoids, and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16:962-968.
88. Kristal AR. Vitamin A, retinoids and carotenoids as chemopreventive agents for prostate cancer. *J Urol.* 2004; 171: 554-558.

89. Wu K, Erdman Jr JW, Schwartz SJ, Platz EA, Leitzmann M, et al. Plasma and dietary carotenoids, and the risk of prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13:260-269.
90. Bosetti C, Talamini R, Montella M, Negri E, Conti E, Franceschi S, et al. Retinol, carotenoids and the risk of prostate cancer: a case-control study from Italy. *Int J Cancer.* 2004; 112:689.
91. Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, et al. Beta carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case control study. *Cancer.* 1989; 64:605-612.
92. Ambrosini GL, Klerk NH, Fritschi L, Mackerras D, Musk B. Fruit, vegetable, vitamin A intakes, and prostate cancer risk. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* 2008; 11:61-66.
93. Graham S, Haughey B, Marshall J, et al. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J. Natl Cancer Inst.* 1983; 70:687-692.
94. JM, Bou R, Romea S, et al. Dietary fat intake and prostate cancer risk: a case-control study in Spain. *Cancer Causes Control.* 2000; 11:679-685.
95. Mazhar D, Waxman D. Diet and prostate cancer. *BJU Int.* 2004; 93:919-922.
96. Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M. Foods, nutrients and prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Br. J Cancer.* 1999; 80:591-597.
97. Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F. Smokin, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeen-year follow-up of the prospective basel study. *Prostate.* 1999; 38: 189-198.
98. Suzuki K, Matsui H, Ohtake N, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in familial prostate cancer in a Japanese population. *Int J Urol.* 2003; 10:261-266.
99. Schwartz GG, Whitlatch LW, Chen TC, Lokeshwar BL. Human prostate cells synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D3 from 25-hydroxyvitamin D3. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.* 1998; 7:391-395.

100. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Touhima P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D level (Finland). *Cancer Causes Control*. 2000; 11: 847-852.
101. Li H, Stampfer MJ, Hollis JB, Mucci LA, Gaziano JM, Hunter D, et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *PLoS Med*. 2007; 4:103-107.
102. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesis vitamin D3. *Lancet*. 1982; 1:74-76.
103. Gupta D, Lammersfeld CA, Krukova K, Lis CG. Vitamin D and prostate cancer risk: a review of the epidemiological literature. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2009; 12:215-226.
104. Platz EA, Leitzmann MF, Hollis BW, Willet WC, Giovannucci E. Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control*. 2004; 15:255-265.
105. Ahn J, Peters U, Albanes D, Purdue MP, Abnet CC, Chatterjee N, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100:796-804.
106. Knekt P et al. Serum vitamin E and risk of cancer among Finnish men during a 10-year follow up. *Am J Epidemiol*. 1988; 127:28-41.
107. Bidoli E, Talamini R, Zucchetto A, Bosetti C, Negri E, Lenardon O, et al. Dietary vitamins E and C and prostate cancer risk. *Acta Oncol*. 2009; 48(6):890-894.
108. Hartman TJ, Dorgan JF, Woodson K, et al. Effects of longterm alpha-tocopherol supplementation on serum hormones in older men. *Prostate*. 2001; 46: 33-38.
109. Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, et al. Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer*. 1996; 68:716-722.
110. Yan L, Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. *Int J Cancer*. 2005; 117:667-669.

111. Hwang YW, Kim SY, Jee SH, Kim YN, Nam CM. Soy food consumption and risk of prostate cancer. a meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer*. 2009; 61:598-606.
112. Kumar NB, Cantor A, Allen K, et al. The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk. *Prostate*. 2004; 59:141-147.
113. Delais FS, Meliala A, Wattanapenpaiboon N, et al. Effects of a diet rich in phytoestrogens on prostate-specific antigen and sex hormones in men diagnosed with prostate cancer. *Urology*. 2004; 64:510-115.
114. Lee MM, Gomez SL, Chang JS, Wey M, Wang RT, Hsing AW. Soy and isoflavone consumption in relation to prostate cancer risk in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12: 665-668.
115. Verhoeven DT, Goldbohm RA, van Poppel G, Verhagen H. Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5:733-748.
116. Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7:673-680.
117. Polek TC, Weigel NL. Vitamin D and prostate cancer. *J Androl*. 2002; 23:9-17.
118. Lahtonen R. Zinc and cadmium concentrations in whole tissue and in separated epithelium and stroma from human benign prostatic hypertrophic glands. *Prostate*. 1985; 6:177-183.
119. Feustel A, Wennrich R. Zinc and cadmium plasma and Zinc and cadmium plasma and malignancies, and inflammations. *Prostate*. 1986; 8:75-79.
120. Tvedt KE, Halgunset J, Kopstad G, Haugen OA. Intracellular distribution of calcium and zinc in normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate: x-ray microanalysis of freeze-dried cryosections. *Prostate*. 1989; 15:41-51.
121. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95:1004-1007.

122. Gallus S, Foschi R, Negri E, et al. Dietary zinc and prostate cancer risk: a case-control study from Italy. *Eur Urol.* 2007; 52:1052–1056.
123. Chang ET, Hedelin M, Adami HO, et al. Re: Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:1108.
124. González Alejandro, Peters Ulrike, Lampe W, White Emily. Zinc intake from supplements and diet and prostate cancer. *Nutr Cancer.* 2009; 61(2):206-215.
125. Elghany NA, Schumacher MC, Slattery ML, West DW, Lee JS. Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. *Epidemiology.* 1990; 1:107-115.
126. Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A *et al.* Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer RES.* 1998; 58:442-447.
127. Moreno J, Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D. Mechanisms of vitamin D mediated growth inhibition in prostate cancer cell; inhibition of the prostaglandin pathway. *Anticancer Res.* 2006; 2525-2530.
128. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Prostate.* 2005; 97:1768-1777.
129. Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Tong J, Hoshi K. Milk consumption is a risk factor for prostate cancer in Western countries; evidence for cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007; 16:467-476.
130. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer.* 2008; 60:421-441.
131. Amir H, Karas M, Giat J *et al.* Lycopene and 1,25-D3 cooperate in the inhibition of cell cycle progression and induction of differentiation in HL-60 leukemic cells. *Nutr Cancer.* 1999; 33:105-112.

132. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene an the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13:340-345.
133. Haseen F, Cantwell MM, O'Sullivan JM, Murray LJ. Is there a benefit from lycopene supplementation in men with prostate cancer? A systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009; 12:325-332.
134. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, et al. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a wholefood intervention. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:1872-1879.
135. Jatoi A, Burch P, Hillman D *et al.* A tomato-based, lycopene-containing intervention for androgen-independent prostate cancer: results of a Phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Urology.* 2007; 69:289-294.
136. Kim HS, Bowen P, Chen L *et al.* Effects of tomato sauce consumption on apoptotic cell death in prostate benign hyperplasia and carcinoma. *Nutr Cancer.* 2003; 47:40-47.
137. Ansari MS, Gupta NP. Lycopene: a novel drug therapy in hormone refractory metastatic prostate cancer. *Urol Oncol.* 2004; 22:415-420.
138. Barber NJ, Zhang X, Zhu G *et al.* Lycopene inhibits DNA synthesis in primary prostate epithelial cell in vitro and its administration is associated with a reduced prostate-specific antigen velocity in a phase II clinical study. *Prostate Cancer Prostatic DIS.* 2006; 67:1257-1261.
139. Clark PE, Hall MC, Borden LS Jr *et al.* Phase I–II prospective dose-escalating trial of lycopene in patients with biochemical relapse of prostate cancer after definitive local therapy. *Urology.* 2006; 67:1257-1261.
140. Ansari MS, Gupta NP. A comparison of lycopene and orchidectomy vs orchidectomy alone in the management of advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2003; 92:375-378.

141. Schwenke C, Ubrig B, Thurmann P, Eggersmann C, Roth S. Lycopene for advanced hormone refractory prostate cancer: a prospective, open phase II pilot study. *J Urol.* 2009; 181:1098-1103.
142. Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC. The U.S. Food and Drug Administration's evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:1074-1085.
143. Dennis LK. Meta-analysis for combining relative risks of alcohol consumption and prostate cancer. *Prostate.* 2000; 42:56-66.
144. Putnam SD., Cerhan JR., Parker AS., et al. Lifestyle and anthropometric risk factors for prostate cancer in a cohort of Iowa men. *Ann Epidemiol.* 2000; 10:361-9.
145. Sesso HD., Paffenbarger RS., Jr. Lee IM. Alcohol consumption and risk of prostate cancer: The Harvard Alumni Health Study. *Int J Epidemiol.* 2001; 30:749-55.
146. Sharpe CR., Siemiatycki J. Case-control study of alcohol consumption and prostate cancer risk in Montreal, Canada. *Cancer Causes Control.* 2001; 12:589-98.
147. Crispo A., Talamini R., Gallus S., et al. Alcohol and the risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2004; 64:717-22
148. Platz EA., Leitzmann MF., Rimm EB., et al. Alcohol intake, drinking patterns, and risk at prostate cancer in a large prospective study. *Am J. Epidemiol.* 2004; 159:444-53.
149. Velicer Christine M, Alan Kristal and White Emily. Alcohol use and the risk of prostate cancer: result from the VITAL cohort study. *Nutrition and Cancer.* 2004; 56(1): 50-56.
150. Alicja Wolk. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. *Acta Oncologica.* 2005. 44:277-281.
151. Adami HO., Bergstrom R., Engholm G., Nyren O., Wolk A., Ekbom A., Englund A., Baron J. A prospective study of smoking and risk of prostate cancer. *Int J. Cancer.* 1996; 667:764-768.

152. Hiatt RA., Armstrong MA., Klastky AL., Sidney S. Alcohol consumption, smoking, and others risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States). *Cancer Causes Control*. 1994; 5:66-72.
153. Certhan JR., Torner JC., Lynch CF., Rubenstein LM., Lemke JH., Cohen MB., et al. Association of smoking, body mass, and physical activity with risk of prostate cancer in the Iowa. Rural Health Study (United States). *Cancer Causes Control*.1997; 8:229-238.
154. Giovannucci E., Rimm EB., Ascherio A., Colditz GA., Spiegelman D., Stampfer MJ., Willett WC. Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in Unite States health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999; 8:277-282.
155. Watters Joanne L., Park Yikyung, Hollenbeck Albert, Schatzin Arthur, Albanes Demetrius. Cigarette smoking and prostate cancer in a prospective US control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18:2427-2435.
156. Sharpe CR, Siemiatycki J. Joint effects of smoking and body mass index on prostate cancer risk. *Epidemiology*. 2001; 12:546-551.
157. Rodríguez C. Tatham LM., Thun MJ., Calle EE., Heath CW., Smoking and fatal prostate cancer in a large cohort of adult men. *Am J. Epidemiol*. 1997; 145:466-75.
158. Plaskon Lora A., Penson David F., Vaughan Thomas L., et al. Cigarette smoking and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12:604-609.
159. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994; 309:901-911.
160. Fernández Leticia, Galán Yalma, Jiménez Rosa, Gutiérrez Ángela, Guerra Marta, Pereda Celia, y cols. Estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de cáncer de próstata. *Rev. Cubana Salud Pública*. 2005; 31(3):174-81.

161. Putnam SD, Cerhan JR, Parker AS, et al. Lifestyle and anthropometric risk factors for prostate cancer in a cohort of Iowa men. *Ann Epidemiol.* 2000; 10:361-369.
162. CM. Friedenreich, SE. McGregor, KS. Courneya, SJ. Angyalfi and FG. Elliott. Case-control study of lifetime total physical activity and prostate cancer risk. *Am J. Epidemiol.* 2004; 159:740-749.
163. Zeegers Maurice PA, Dirx Miranda JM., et al. Physical activity and the risk of prostate cancer in the Netherlands cohort study, results after 9.3 years of follow up. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(6):490-495.
164. Moore Steven C., Peters Tricia M., Jiyoung Ahn., Park Yikung, et al. Physical activity in relation to total, advanced, and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(9):2458-2466.
165. Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of woman living in México City. *Salud Pública México.* 1998; 40:133-140.
166. Bloom Joan R., Stewart Susan L., OAKLEY-Girvans Ingrid, Banks Pricilla, Chang Subo. Family history, perceived risk, and prostate cancer screening among African American Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15:2167-2173.
167. . M. de Chávez Miriam, Hernández Mercedes, Roldán José Antonio. Valor Nutritivo de los Alimentos de Mayor Consumo en México. 1992; Segunda Edición revisada. 80 pp (Spanish).
168. Tavani A, Gallus S, Bertuzzi M, Dal Maso L, et al. Diabetes Mellitus and the risk of prostate cancer in Italy. *European Urology.* 2005; 47:313-317.
169. Adami HO, McLaughlin J, Ekblom A, Berne C, Silverman D, Hacker Persson. Cancer risk in patients whit diabetes mellitus. *Cancer Causes Control.* 1991; 2:301-314.
170. Hoffmann L. Transcending reductionism in nutrition research. *Am J. Clí Nutr.* 2003; 78(Suppl):5145-65.