



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA, SALUD PÚBLICA, RADIOLOGÍA Y  
MEDICINA FÍSICA  
ÁREA DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

# **DIETA Y CÁNCER DE PULMÓN EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**M Olga Dosil Díaz**

Santiago de Compostela, 2005.



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA, SALUD PÚBLICA, RADIOLOGÍA Y  
MEDICINA FÍSICA  
ÁREA DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

**DIETA Y CÁNCER DE PULMÓN EN EL ÁREA  
SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

Memoria que,  
para optar al grado de Doctora,  
presenta  
Doña M<sup>a</sup> Olga Dosil Díaz.

Santiago de Compostela, 2005.



Alberto Ruano Raviña, Profesor Asociado de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Santiago de Compostela; Juan Miguel Barros Dios, Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Santiago de Compostela y Juan Gestal Otero, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Santiago de Compostela.

Informan:

Que el trabajo titulado *Dieta y cáncer de pulmón en el rea Sanitaria de Santiago de Compostela*, que presenta la Licenciada en Medicina y Cirugía Doña M<sup>a</sup> Olga Dosil Díaz para optar al grado de Doctora, fue realizado bajo nuestra dirección, y que estando concluido autorizamos su presentación con el fin de que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firmamos el presente informe, en Santiago de Compostela, a Marzo de 2005.

Alberto Ruano Raviña

Juan Miguel Barros Dios

Juan Jesús Gestal Otero

**A mis hijos, Eduardo y Carolina**

## **AGRADECIMIENTOS**

El proceso de elaboración de una tesis requiere mucho esfuerzo, dedicación y el apoyo de otras personas. Mis primeras palabras de agradecimiento son para el Profesor Dr. Alberto Ruano Raviña, codirector de este trabajo, por su ayuda, su paciencia y su disponibilidad para resolverme cualquier tipo de duda en todo momento.

Mi más sincero agradecimiento al Profesor Dr. Juan Miguel Barros Dios, por acogerme en el grupo de trabajo, por su apoyo y sus críticas constructivas. Igualmente, mi gratitud al Profesor Dr. Juan Gestal Otero, Catedrático en Medicina Preventiva y Salud Pública por haberme permitido realizar esta investigación en el Área de la que es Director.

Gracias al Profesor Dr. Adolfo Figueiras Guzmán, por su asesoramiento en el análisis de los datos. Gracias a la Dra. M<sup>a</sup> Amparo Barreiro Carracedo, a la Licenciada en Medicina Adoración Juiz Crespo y a la Licenciada en Farmacia Leonor Varela Lema.

También agradezco el apoyo incondicional de mi marido y su inestimable ayuda. Agradezco a mis padres la confianza que depositaron en mí. Y a mis hijos, pues tan sólo mirarlos me impulsa a seguir adelante.

Asimismo, hago extensivos estos agradecimientos a otros familiares, amigos y compañeros que de alguna manera han colaborado en la realización de este trabajo.

No puedo finalizar estas notas sin mostrar mi reconocimiento a todas las personas que accedieron a participar en las tres investigaciones, sin su colaboración desinteresada este trabajo no se podría haber realizado, así como también a los Servicios Hospitalarios implicados y a las entidades y organismos oficiales que financiaron las tres investigaciones.

Con todos estoy en deuda.

## ACRÓNIMOS

ACV- Accidente cerebrovascular.

ATBC- The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group.

CARET- Carotene and Retinol Efficacy Trial.

CFCA- Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario.

CHUS- Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

CO- Monóxido de carbono.

CO<sub>2</sub>- Dióxido de carbono.

DNA- Ácido desoxirribonucleico.

EPOC- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

HCA- Aminas heterocíclicas.

IAM- Infarto agudo de miocardio.

IARC- International Agency for Research on Cancer.

ISCO- Internacional Standard Classification of Occupations.

ISIC- International Standard Industrial Classification.

NO<sub>x</sub>- Óxidos de nitrógeno.

OMS- Organización Mundial de la Salud.

OR- Odds ratio.

PAH- Hidrocarburos aromáticos policíclicos.

PHS- Physician's Health Study.

SMR- Razones de mortalidad estandarizadas.

SO<sub>x</sub>- Óxidos de azufre.



# ÍNDICE

<b>I</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>9</b>
	<b>1.1. APROXIMACIÓN A LA ENFERMEDAD.</b> .....	<b>9</b>
	<b>1.2. IMPACTO ACTUAL DEL CÁNCER BRONCOPULMONAR.</b> .....	<b>10</b>
	1.2.1. <i>Incidencia.</i> .....	11
	1.2.2. <i>Mortalidad.</i> .....	17
	1.2.3. <i>Coste económico.</i> .....	26
	<b>1.3. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER BRONCOPULMONAR.</b> .....	<b>27</b>
	1.3.1. <i>Tabaco y cáncer de pulmón.</i> .....	28
	1.3.1.1. Cantidad de tabaco: dosis diaria y duración del hábito.....	29
	1.3.1.2. Edad de inicio .....	29
	1.3.1.4. Otros factores. ....	31
	1.3.2. <i>Dieta y cáncer de pulmón.</i> .....	32
	1.3.2.1. Frutas y verduras. ....	32
	Ensayos de intervención: .....	34
	Estudios de cohortes: .....	36
	Estudios de casos y controles:.....	39
	1.3.2.2. Grasas y carnes. ....	50
	1.3.2.3. Pescado.....	52
	1.3.2.4. Otros alimentos. ....	53
	1.3.3. <i>Factores de riesgo ocupacionales.</i> .....	54
	1.3.4. <i>Otros factores de riesgo del cáncer de pulmón.</i> .....	57
	1.3.4.1. Edad. ....	57
	1.3.4.2. Sexo .....	58
	1.3.4.3. Raza.....	58
	1.3.4.4. Factores ambientales. ....	59
	Polución del aire y urbanización: .....	59
	Radiaciones:.....	59
	1.3.4.5. Antecedentes familiares.....	60
	1.3.4.6. Susceptibilidad genética .....	61
	1.3.4.7. Enfermedades pulmonares o respiratorias previas .....	62
	<b>1.4. TIPOS HISTOLÓGICOS.</b> .....	<b>62</b>
<b>II</b>	<b>PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>67</b>
<b>III</b>	<b>SUJETOS Y MÉTODOS</b> .....	<b>71</b>
	<b>3.1. ÁMBITO DEL ESTUDIO.</b> .....	<b>71</b>
	<b>3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.</b> .....	<b>71</b>
	<b>3.3. SUJETOS.</b> .....	<b>72</b>
	3.3.1. <i>Casos.</i> .....	72
	3.3.2. <i>Controles.</i> .....	73
	<b>3.4. OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN.</b> .....	<b>74</b>
	3.4.1. <i>Revisión bibliográfica.</i> .....	74
	3.4.2. <i>Entrevista.</i> .....	74
	<b>3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.</b> .....	<b>77</b>
	3.5.1. <i>Análisis univariante.</i> .....	77
	3.5.2. <i>Análisis bivariante.</i> .....	77

3.5.3. <i>Análisis multivariante</i> .....	78
<b>IV RESULTADOS</b> .....	<b>81</b>
<b>4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.</b> .....	81
4.1.1. <i>Características de los sujetos del estudio.</i> .....	81
4.1.2. <i>Tipos histológicos de los casos.</i> .....	82
<b>4.2. ANÁLISIS BIVARIANTE Y MULTIVARIANTE.</b> .....	84
4.2.1. <i>Ocupación y exposición a sustancias químicas.</i> .....	84
4.2.2. <i>Tabaco.</i> .....	85
4.2.3. <i>Dieta</i> .....	87
4.2.3.1. <i>Consumo de frutas.</i> .....	88
4.2.3.2. <i>Consumo de verduras y hortalizas.</i> .....	91
4.2.3.3. <i>Consumo de productos cárnicos.</i> .....	102
4.2.3.4. <i>Consumo de pescados.</i> .....	104
4.2.3.5. <i>Consumo de cereales.</i> .....	106
4.2.3.6. <i>Consumo de productos lácteos.</i> .....	107
4.2.3.7. <i>Consumo de huevos.</i> .....	107
<b>4.3. MODELO GLOBAL.</b> .....	108
<b>V DISCUSIÓN</b> .....	<b>113</b>
<b>5.1. DISCUSIÓN DE LA HIPÓTESIS.</b> .....	113
<b>5.2. DISCUSIÓN DEL MÉTODO.</b> .....	113
5.2.1. <i>Diseño utilizado.</i> .....	113
5.2.2. <i>Validez de la información obtenida.</i> .....	115
<b>5.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.</b> .....	119
5.3.1. <i>Tamaño muestral y características de los sujetos del estudio.</i> .....	119
5.3.2. <i>Tipos histológicos.</i> .....	119
5.3.3. <i>Ocupación de riesgo.</i> .....	120
5.3.4. <i>Tabaco.</i> .....	122
5.3.5. <i>Dieta</i> .....	124
5.3.5.1. <i>Frutas</i> .....	128
5.3.5.2. <i>Verduras y hortalizas.</i> .....	133
5.3.5.3. <i>Carne.</i> .....	138
5.3.5.4. <i>Pescado</i> .....	142
5.3.5.5. <i>Cereales.</i> .....	142
5.3.5.6. <i>Productos lácteos.</i> .....	143
5.3.5.7. <i>Huevos.</i> .....	143
5.3.5.8. <i>Modelo global.</i> .....	144
<b>VI CONCLUSIONES</b> .....	<b>147</b>
<b>VII RECOMENDACIONES</b> .....	<b>151</b>
<b>VIII BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>155</b>
<b>IX ANEXOS</b> .....	<b>173</b>
<b>ANEXO I</b> .....	173
<b>ANEXO II</b> .....	177
<b>ANEXO III</b> .....	185

## Índice de figuras

Figura 1. Incidencia mundial de las distintas neoplasias en 1998.....	14
Figura 2. Incidencia en el Sur de Europa de las distintas neoplasias en 1998.....	15
Figura 3. Incidencia en España de las distintas neoplasias en 1998.....	16
Figura 4. Mortalidad mundial de las distintas neoplasias en 1998.....	19
Figura 5. Mortalidad en el Sur de Europa de las distintas neoplasias en 1998.....	20
Figura 6. Mortalidad en España de las distintas neoplasias en 1998.....	21
Figura 7. Tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en España, por edad y sexo.....	22
Figura 8. Distribución geográfica de la razón de mortalidad estandarizada (SMR) por cáncer de pulmón en cada sexo.....	25
Figura 9. Distribución porcentual de los principales tipos histológicos del cáncer de pulmón en EE.UU. en ambos sexos.....	64
Figura 10. Tipos histológicos de cáncer de pulmón por grupos de edad.....	84



# INTRODUCCIÓN

---



# I INTRODUCCIÓN

## 1.1. APROXIMACIÓN A LA ENFERMEDAD.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. En el año 2002, se estimó que el número de nuevos casos de cáncer de pulmón en el mundo era de 1,2 millones (12,3% del número de nuevos casos de cáncer).<sup>1</sup> Por ello se puede afirmar que el cáncer de pulmón es un grave problema sanitario en la actualidad tanto por ser el más común en el mundo (excluyendo los tumores cutáneos) como por su mal pronóstico.<sup>2</sup> En Galicia y en varones supuso la primera causa de muerte en 1999. En mujeres, la incidencia y la mortalidad aún son bajas pero se espera un aumento para aquellas mujeres que empezaron a fumar en los años setenta u ochenta.<sup>3</sup>

El tabaco es sin duda el principal factor de riesgo del cáncer de pulmón y a éste se le atribuyen el 90% de los casos.<sup>1,4,5</sup> A pesar de ello, el cáncer de pulmón es una enfermedad de etiología multifactorial. Otros factores de riesgo del cáncer de pulmón incluyen asbesto, radón, carcinógenos químicos, enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas previas, predisposición genética, etc.<sup>6,7,8</sup> También la dieta ha sido, en los últimos años, motivo de estudio, tratándose de encontrar alguna relación entre diferentes alimentos y el desarrollo del cáncer de pulmón.

## **1.2. IMPACTO ACTUAL DEL CÁNCER BRONCOPULMONAR.**

Cada año, el carcinoma primario de pulmón afecta en Estados Unidos a 94.000 varones y 78.000 mujeres, la mayoría de los cuales muere dentro del primer año del diagnóstico, haciendo del mismo la principal causa de muerte por cáncer.<sup>9</sup> La máxima incidencia del carcinoma pulmonar tiene lugar entre los 55 y 65 años.<sup>10</sup> La incidencia global está en aumento, haciendo que la frecuencia de muerte por cáncer pulmonar se duplique cada 15 años. Sin embargo, los esfuerzos dirigidos a combatir el consumo de tabaco, en los últimos 20 años, han comenzado a traducirse en un estancamiento de la mortalidad por cáncer de pulmón en los varones blancos, en tanto que entre las mujeres la incidencia está todavía aumentando. Es el tumor más incidente en los hombres y, en Estados Unidos y algunos países europeos, ya sobrepasa al cáncer de mama en las mujeres, representando el 12% de los cánceres mundiales.<sup>11</sup> En Estados Unidos la incidencia por cáncer de pulmón superó al cáncer de mama en mujeres en 1987. En el momento del diagnóstico, sólo el 20% de los pacientes tienen una enfermedad localizada, el 25% tienen extensión a los ganglios linfáticos y el 55% tienen metástasis a distancia.<sup>10</sup> La supervivencia a los 5 años en los pacientes con enfermedad local es del 50%; entre los que presentan enfermedad regional es del 20%, y globalmente es del 14%. La supervivencia global a los 5 años por cáncer de pulmón casi se ha duplicado durante los 30 últimos años.<sup>10</sup> Esta mejoría se debe a los avances en las modalidades terapéuticas de combinación con cirugía, radioterapia y quimioterapia. Aun así, el carcinoma primario de pulmón es un problema sanitario grave, generalmente con un mal pronóstico.

La prevención, la detección temprana y el tratamiento son las medidas que hay que tomar para reducir la morbilidad y mortalidad del cáncer de pulmón. La detección temprana no es fácil pues los síntomas a menudo no aparecen hasta que la enfermedad está avanzada. Asimismo, el “screening” de sujetos asintomáticos con Rayos X o la citología de esputo no es lo más idóneo y el tratamiento del cáncer de pulmón, a pesar de los avances, tiene solo una supervivencia del 10-15% a los 5 años. Por ello, un factor de extrema importancia para reducir la morbi-mortalidad del cáncer de pulmón es la prevención,<sup>8,10,12</sup> basada en evitar o disminuir los principales factores de riesgo extrínsecos del cáncer de pulmón.

### 1.2.1. Incidencia.

A nivel mundial, los países más desarrollados presentan unas tasas de incidencia mayores que los países menos desarrollados. La zona geográfica con valores más altos corresponde a Europa del Este, seguida del Sur de Europa y Estados Unidos. Los valores más bajos los presentan África (Este, Oeste y Central) y, a continuación, el resto de África, América Central y Sudamérica.<sup>13</sup>

El cáncer de pulmón es la neoplasia más común en el mundo entre los varones, seguida del cáncer de estómago, próstata y de colon/recto. En mujeres ocupa el 4º lugar, tras el cáncer de mama, el de cérvix y el de colon/recto.<sup>13</sup>

Los datos de la incidencia de los tumores en España proceden de los Registros del Cáncer de alguna provincia o comunidad autónoma homologados por el IARC. En los hombres las tasas de incidencia más altas (siempre referidas a tasa ajustada por edad y por 100.000 habitantes) corresponden a Asturias (63,55), en segundo lugar a la Isla de Mallorca (61,45) y en tercer lugar al País Vasco (53,07), siendo la provincia de Albacete la que presenta la menor tasa de incidencia (34,07). En lo que respecta a las mujeres, Asturias y la Isla de Mallorca presentan las tasas más altas de España (4,28), y a continuación el País Vasco (3,44), al igual que en los hombres. La tasa de incidencia más baja para las mujeres corresponde a la provincia de Zaragoza (2,66).<sup>14</sup>

En España el cáncer de pulmón es el más frecuente de todas las neoplasias en varones, seguida del cáncer de colon/recto, vejiga y próstata. En mujeres la tasa de incidencia de esta neoplasia es mucho menor, con otras 10 neoplasias con una tasa de incidencia mayor que el cáncer de pulmón. Este patrón es similar en toda la zona del Sur de Europa.

En la siguiente tabla se puede observar la incidencia de cáncer de pulmón en hombres y mujeres a nivel mundial, en países desarrollados, en países menos desarrollados y en algunos países concretos de especial relevancia. Los datos se muestran crudos y ajustados a la población mundial.

Tabla 1. Incidencia de cáncer de pulmón por zonas geográficas.

	HOMBRES			MUJERES		
	Casos	Crudos*	ASR(W)**	Casos	Crudos*	ASR(W)**
Mundo	901.746	29,57	34,92	337.115	11,22	11,05
Países más desarrollados	470.836	81,49	55,62	175.392	28,74	15,62
Países menos desarrollados	430.919	17,44	24,79	161.719	6,75	8,44
Norteamérica	119.664	78,39	58,20	85.944	54,75	33,59
Canadá	11.997	77,84	55,08	7.589	48,24	30,24
Estados Unidos	107.618	78,45	58,56	78.320	55,48	33,97
China	230.360	35,06	38,46	99.498	16,04	15,70
Japón	47.672	76,78	40,26	17.556	27,17	12,09
Europa del Este	126.653	87,18	69,70	24.420	15,10	8,77
Hungría	6.526	136,07	95,45	2.100	40,07	22,62
Norte de Europa	33.976	73,47	44,32	18.063	37,52	18,85
Dinamarca	1.999	76,35	46,82	1.336	49,96	27,71
Finlandia	1.443	57,18	36,83	450	16,94	8,86
Noruega	1.231	55,67	35,07	649	28,82	16,58
Reino Unido	23.708	82,07	47,61	13.423	44,83	21,76
Sur de Europa	67.518	95,90	58,75	11.227	15,22	7,95
Grecia	5.269	100,59	55,79	898	16,62	8,32
Italia	29.937	107,67	59,41	5.689	19,29	9,02
Portugal	2.474	52,09	33,91	512	9,97	5,49
<b>España</b>	<b>16.821</b>	<b>86,82</b>	<b>53,22</b>	<b>1.552</b>	<b>7,66</b>	<b>3,97</b>
Oeste de Europa	75.350	83,90	53,21	18.183	19,44	10,68
Austria	2.451	60,48	42,09	889	21,37	11,96
Bélgica	6.256	125,71	76,43	1.055	20,34	11,15
Francia	22.910	79,55	53,52	3.833	12,66	7,44
Alemania	33.568	83,37	50,25	9.403	22,41	11,37
Suiza	2.698	73,89	48,52	745	19,94	11,61

\* Tasas crudas por 100.000 habitantes.

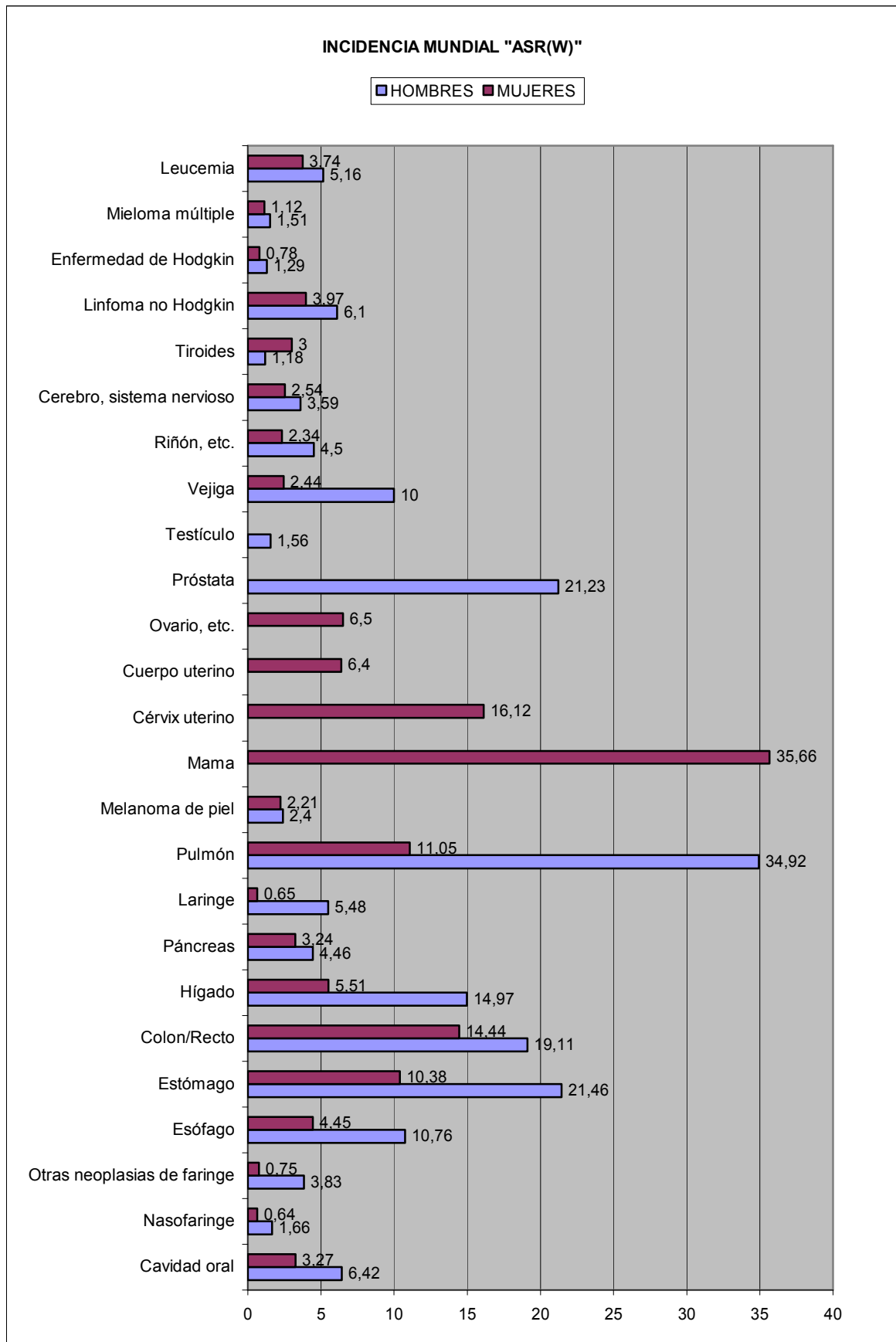
\*\*ASR (W): tasas ajustadas a la población mundial por 100.000 habitantes.

Fuente: IARC, 2001.

A continuación, en la figura 1, se representa la incidencia mundial de las distintas neoplasias en hombres y mujeres. Los datos presentan las tasas ajustadas a la población mundial por 100.000 habitantes (ASR (W)).

Posteriormente, en las figuras 2 y 3, se representa la incidencia en el Sur de Europa de las distintas neoplasias en hombres y mujeres y la incidencia en España de las distintas neoplasias.

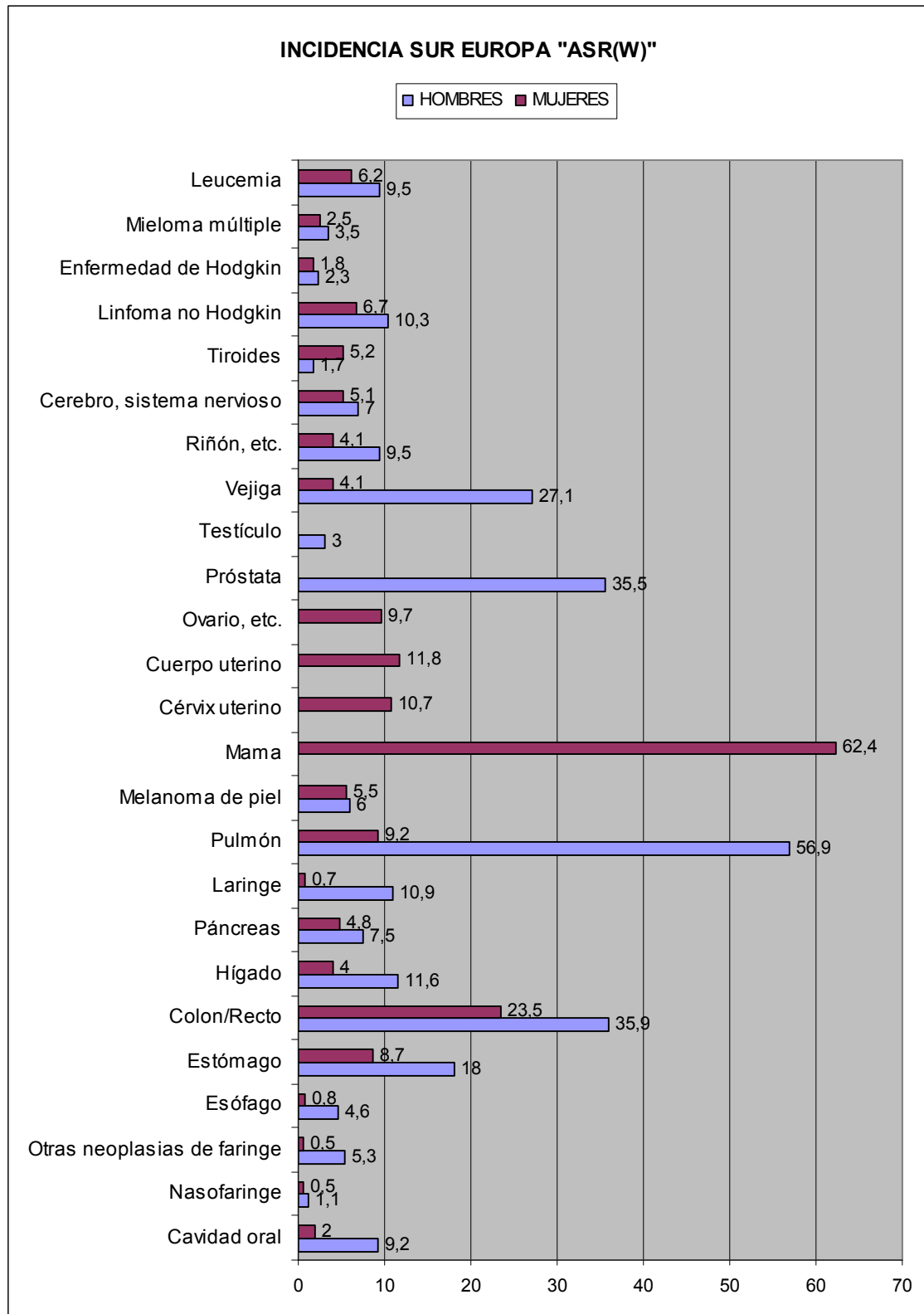
Figura 1. Incidencia mundial de las distintas neoplasias en 1998.



\*\*ASR (W): tasas ajustadas a la población mundial por 100.000 habitantes.

Fuente: IARC, 2001.

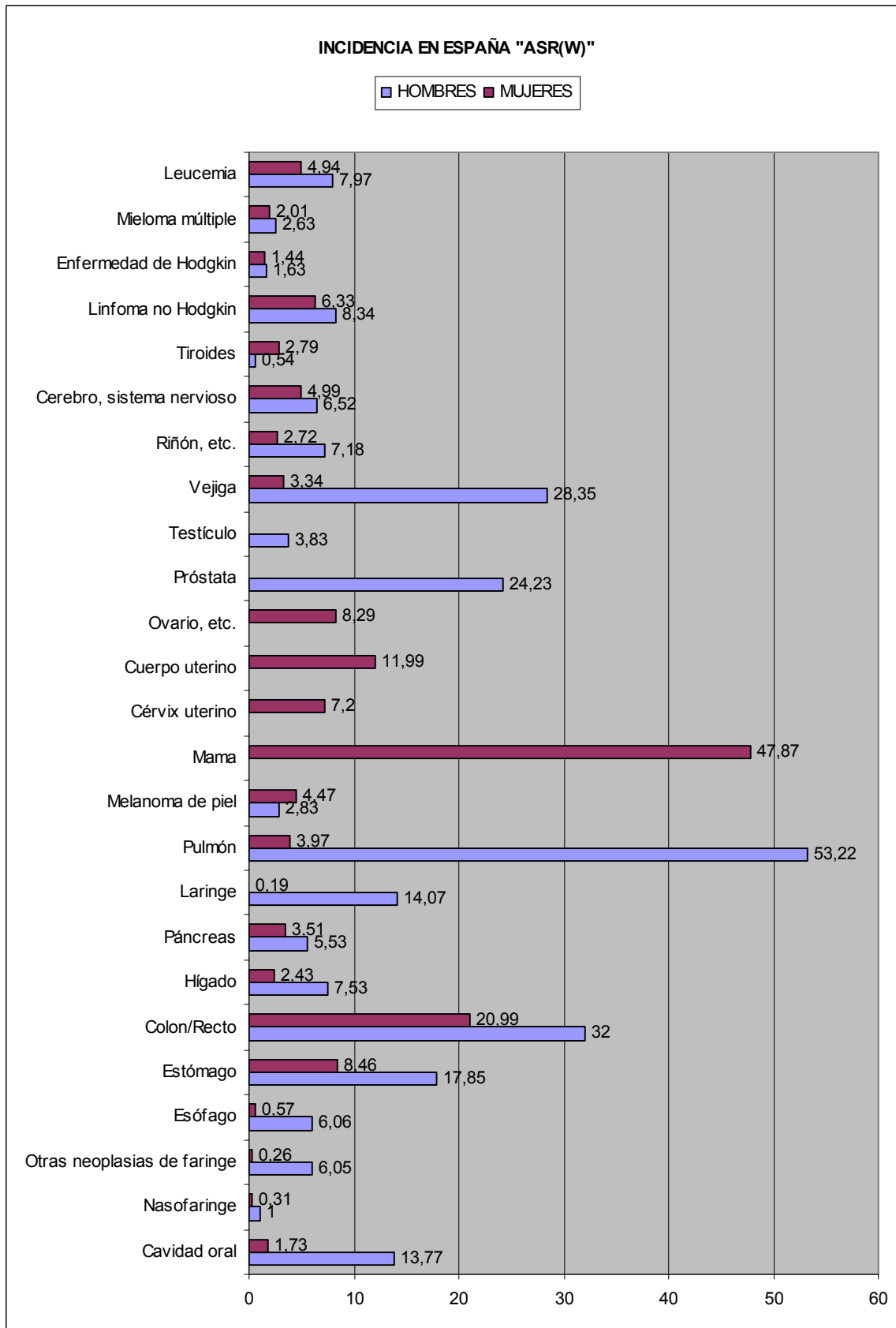
Figura 2. Incidencia en Sur de Europa de las distintas neoplasias en 1998.



\*\*ASR (W): tasas ajustadas a la población mundial por 100.000 habitantes.

Fuente: IARC, 2002.

Figura 3. Incidencia en España de las distintas neoplasias en 1998.



\*\*ASR (W): tasas ajustadas a la población mundial por 100.000 habitantes.

Fuente: IARC, 2001.

### **1.2.2. Mortalidad.**

Las tasas de mortalidad más altas del mundo, estandarizadas por edad y 100.000 habitantes, corresponden a Europa del Este, seguida de Estados Unidos y Sur de Europa. Las más bajas corresponden a distintas zonas africanas de acuerdo con las tasas de incidencia.

A nivel mundial el cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por neoplasia en varones. En mujeres es la segunda causa, tras el cáncer de mama.

En España, el cáncer de pulmón también es la neoplasia que presenta una tasa de mortalidad mayor en varones, seguida del cáncer de colon/recto, próstata y estómago. En mujeres, debido a la baja incidencia, la mortalidad tampoco es relevante.

En la tabla 2 se refleja el número de muertes por cáncer de pulmón y las tasas crudas y estandarizadas, tanto en hombres como en mujeres.

Tabla 2. Mortalidad por cáncer de pulmón por zonas geográficas.

	HOMBRES			MUJERES		
	Muertes	Crudas*	ASR(W)**	Muertes	Crudas*	ASR(W)**
Mundo	810.419	26,58	31,43	292.700	9,74	9,53
Países más desarrollados	430.043	74,43	50,15	151.159	24,77	13,14
Países menos desarrollados	380.389	15,39	22,02	141.538	5,91	7,40
Norteamérica	109.906	72,00	52,86	69.826	44,48	26,95
Canada	11.123	72,16	50,37	6.421	40,80	25,04
Estados Unidos	98.738	71,98	53,15	63.378	44,89	27,16
China	197.584	30,07	33,21	85.447	13,77	13,45
Japon	39.590	63,76	33,09	14.359	22,22	9,61
Europa del Este	115.091	79,22	63,12	22.063	13,64	7,79
Hungría	5.943	123,92	86,18	1.887	36,02	20,03
Norte de Europa	35.007	75,70	45,12	17.792	36,96	18,07
Dinamarca	2.182	83,32	50,03	1.349	50,40	26,66
Finlandia	1.630	64,60	41,24	400	15,11	7,37
Noruega	1.135	51,32	31,68	524	23,25	12,81
Reino Unido	24.433	84,58	48,55	13.231	44,19	21,06
Sur de Europa	59.426	84,40	50,42	10.330	14,00	6,93
Grecia	4.855	92,69	50,02	834	15,42	7,35
Italia	27.273	98,08	52,59	5.484	18,60	8,24
Portugal	2.190	46,11	29,54	472	9,20	4,79
<b>España</b>	<b>15.974</b>	<b>82,44</b>	<b>49,37</b>	<b>1.694</b>	<b>8,37</b>	<b>4,18</b>
Oeste de Europa	71.024	79,09	48,94	16.789	17,95	9,18
Austria	2.487	61,38	41,79	866	20,82	10,82
Bélgica	5.958	119,73	70,85	968	18,69	9,61
Francia	21.652	75,19	48,47	3.802	12,56	6,69
Alemania	31.294	77,71	46,22	8.478	20,21	9,61
Suiza	2.334	63,92	41,20	654	17,54	9,85

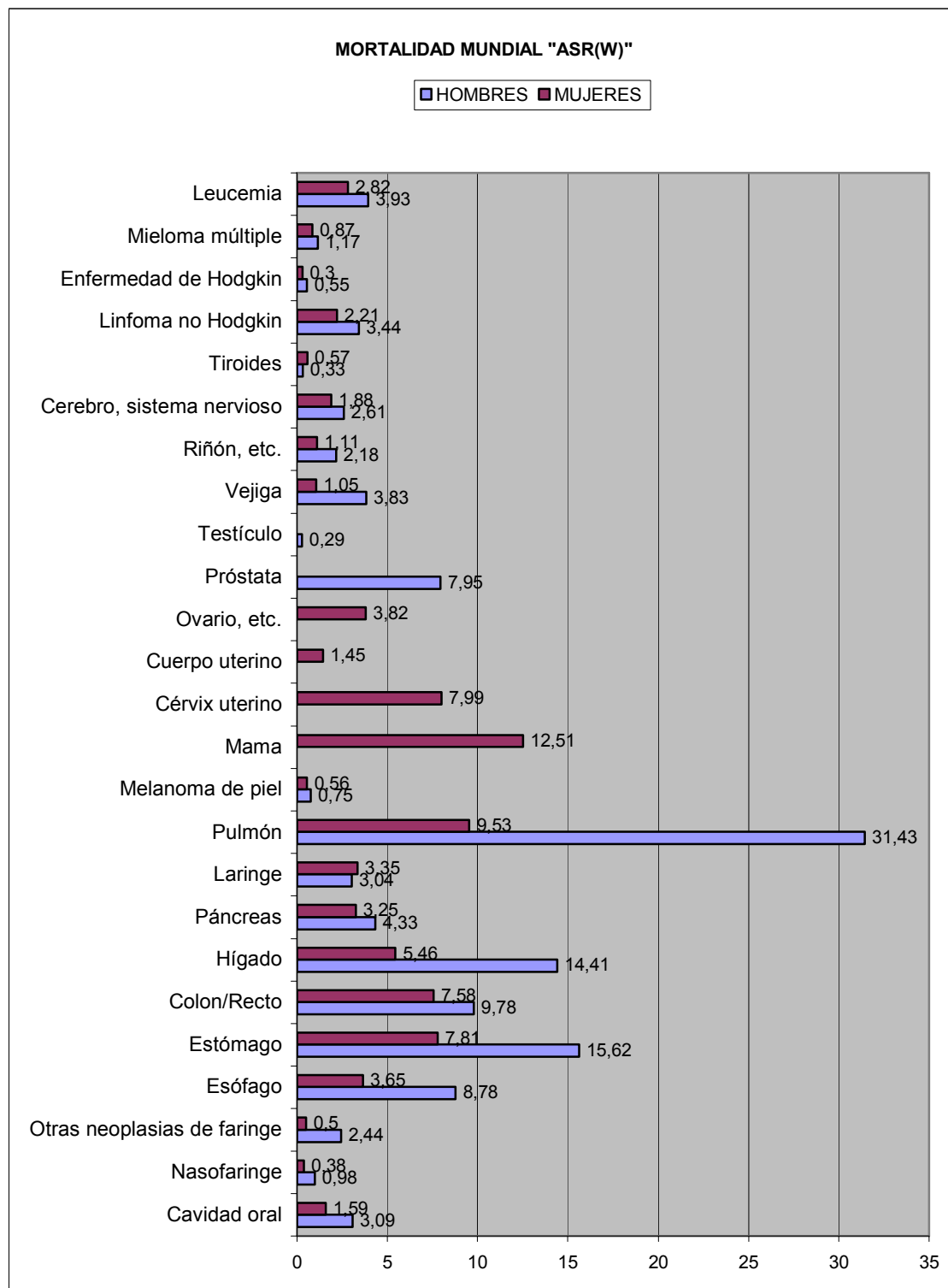
\* Tasas crudas por 100.000 habitantes.

\*\*ASR(W): tasas ajustadas a la población mundial por 100.000 habitantes.

Fuente: IARC, 2001.

A continuación se representa la mortalidad mundial por las distintas neoplasias en hombres y mujeres. Los datos presentan las tasas ajustadas a la población mundial por 100.000 habitantes.

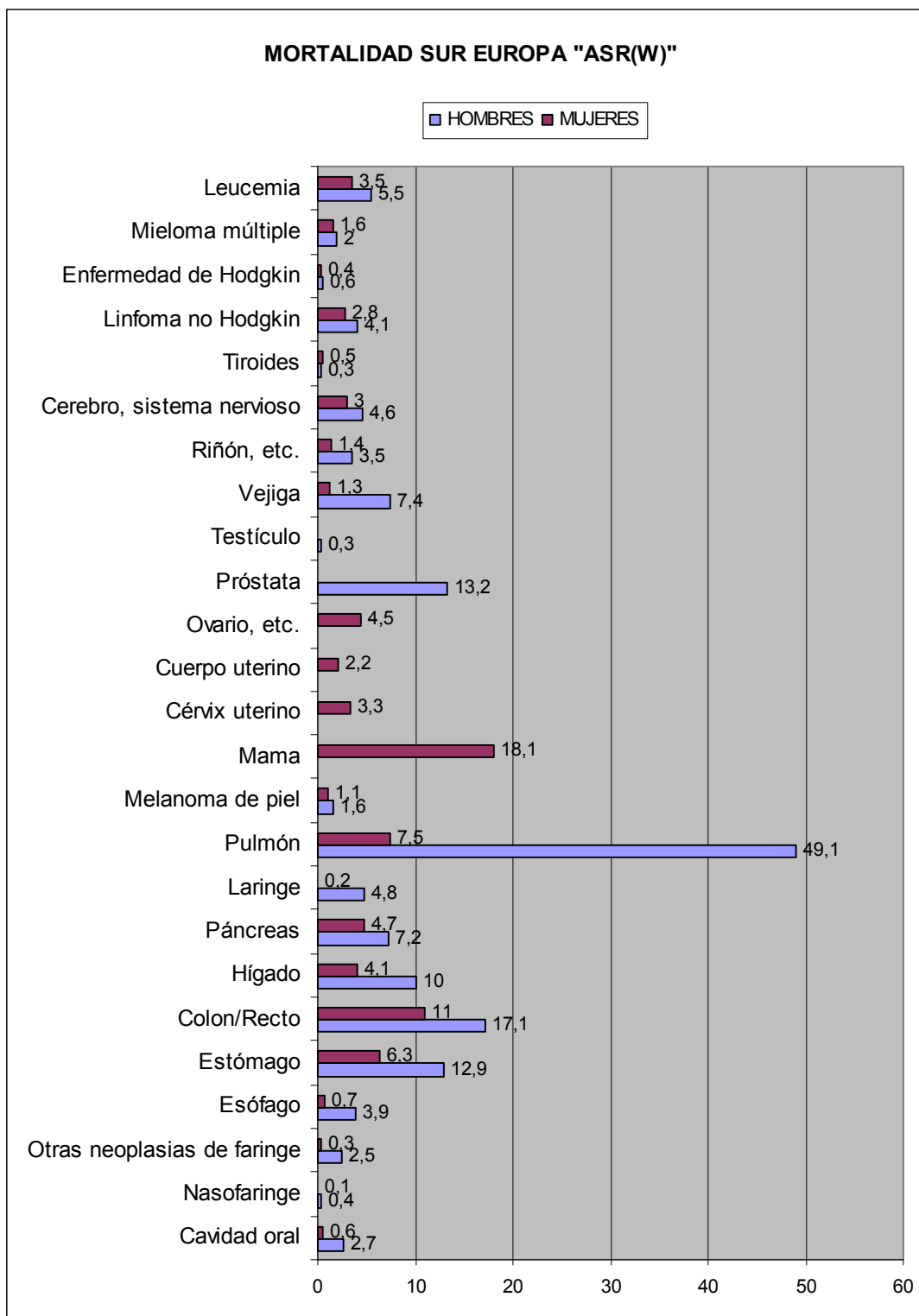
Figura 4. Mortalidad mundial de las distintas neoplasias en 1998.



\*\*ASR(W): tasas ajustadas a la población mundial por 100.000 habitantes.  
Fuente: IARC, 2001.

El Sur de Europa presenta en varones una tasa de mortalidad por cáncer de pulmón superior a la de otras neoplasias, seguido del cáncer de colon/recto y próstata. Los datos aparecen en la figura siguiente.

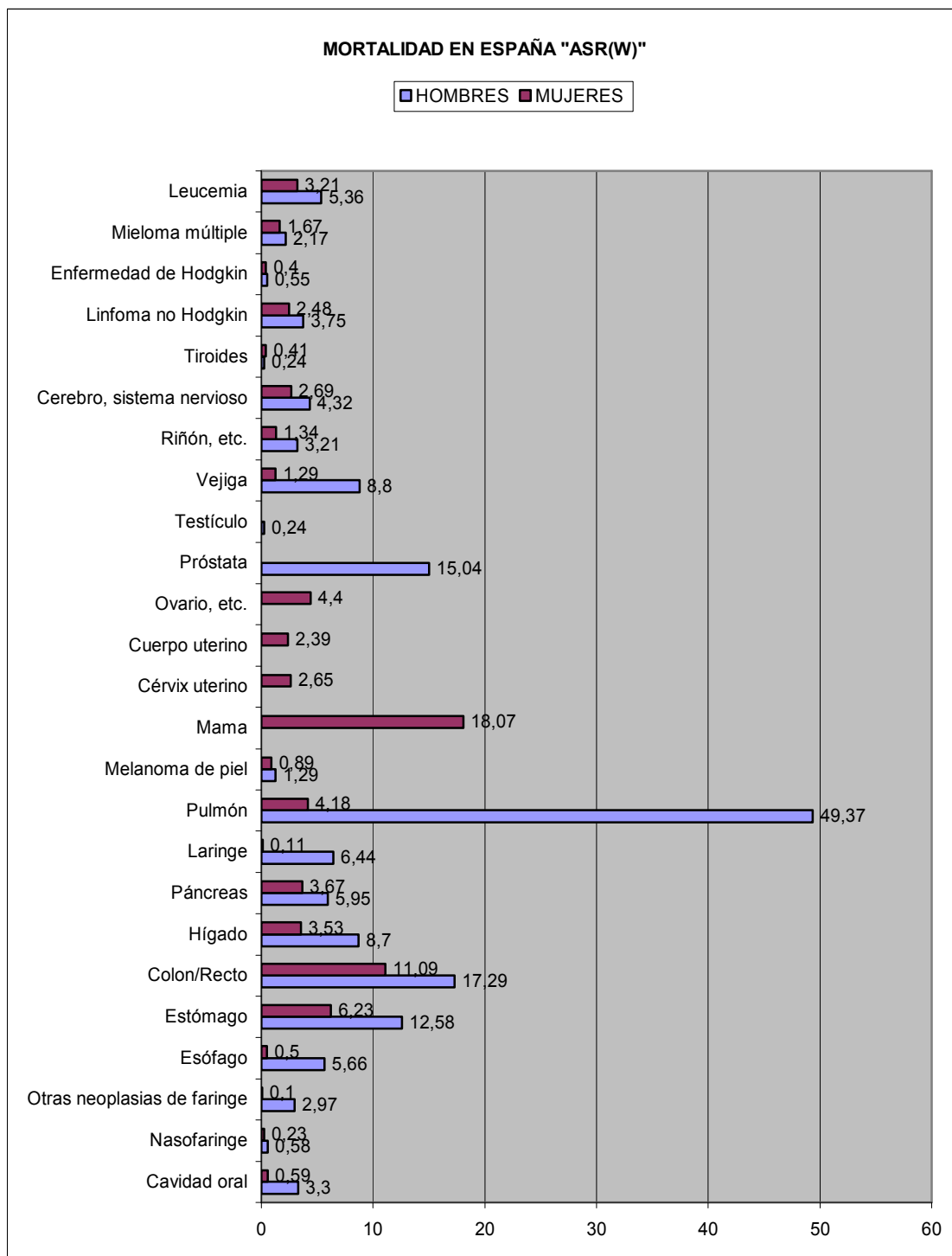
Figura 5. Mortalidad en el Sur de Europa de las distintas neoplasias en 1998.



\*\*ASR(W): tasas ajustadas a la población mundial por 100.000 habitantes.  
Fuente: IARC, 2002.

En la siguiente gráfica se representa la mortalidad en España por las distintas neoplasias en hombres y mujeres. Los datos presentan las tasas ajustadas a la población mundial por 100.000 habitantes.

Figura 6. Mortalidad en España de las distintas neoplasias en 1998.

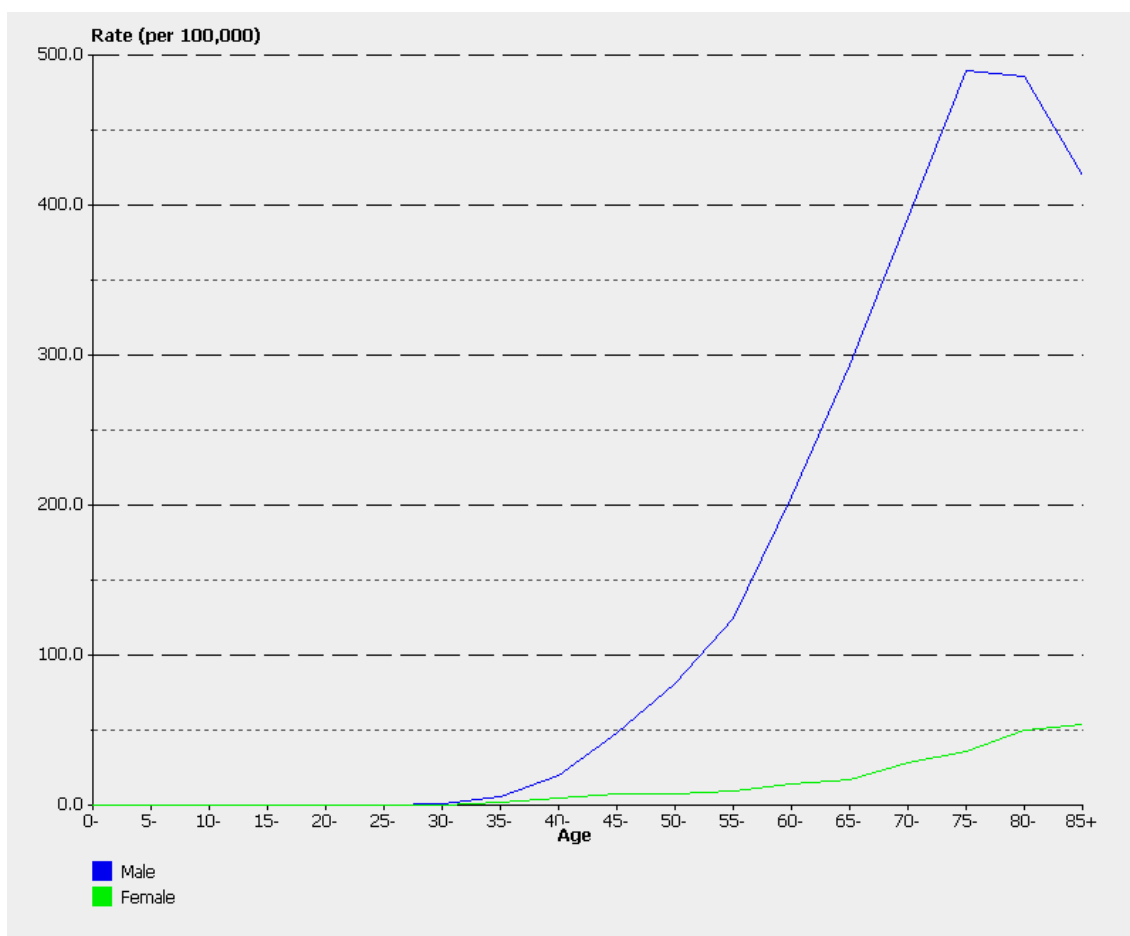


\*\*ASR(W): tasas ajustadas a la población mundial por 100.000 habitantes.

Fuente: IARC, 2001.

La tasa de mortalidad en España por cáncer de pulmón en 1998 está representada en la figura 7. Se observa que en los varones la mortalidad por cáncer de pulmón aumenta de forma significativa desde los 30 hasta los 75 años debido probablemente al efecto acumulativo de los carcinógenos del tabaco y a la existencia de un tiempo de inducción suficiente para que se desarrolle la enfermedad. Desde esta edad hasta los 80 años hay una pequeña meseta y luego comienza el descenso. En las mujeres sin embargo el ascenso es muy lento y mantenido.

Figura 7. Tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en España, por edad y sexo.



Fuente: IARC, 2001.

En Galicia los últimos datos publicados sobre mortalidad son de 2001. Hasta esta fecha el tumor broncopulmonar es la 4ª ó 5ª causa de muerte en Galicia, según el año al que nos refiramos. Las principales causas de muerte son: accidentes cerebro-vasculares (ACV) agudos, infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Es pues el cáncer broncopulmonar la primera causa de muerte por neoplasia en Galicia. Si tomamos por separado hombres y mujeres observamos que en 1991 el cáncer de tráquea-pulmón era la 3ª causa de muerte en hombres después del infarto agudo de miocardio y los accidentes cerebro-vasculares. En años sucesivos se convirtió en la segunda causa de muerte después del infarto agudo de miocardio; llegando a estar en primer lugar en 1998 y 1999. En las mujeres hay más de 20 causas de muerte más frecuentes que el cáncer de tráquea-pulmón.<sup>3</sup>

Desde 1980 a 2001 hubo en Galicia 22.957 defunciones por cáncer de tráquea-pulmón (Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9, CIE-10) de las cuales 20.186 (el 86%) correspondieron a varones. En éstos, la tasa bruta de mortalidad creció de forma progresiva en el período, pasando de una tasa de 43 muertes por 100.000 habitantes (m/100.000h) en el año 1980 a otra de 89 m/100.000h en 2001. En las mujeres también se observó un aumento de la mortalidad por esta causa, con unas tasas brutas que aumentaron desde 7 m/100.000h en el año 1980 a 11 m/100.000h en 2001.<sup>15</sup>

Tabla 3. Defunciones por cáncer de traquea-pulmón en Galicia de 1991-1999.

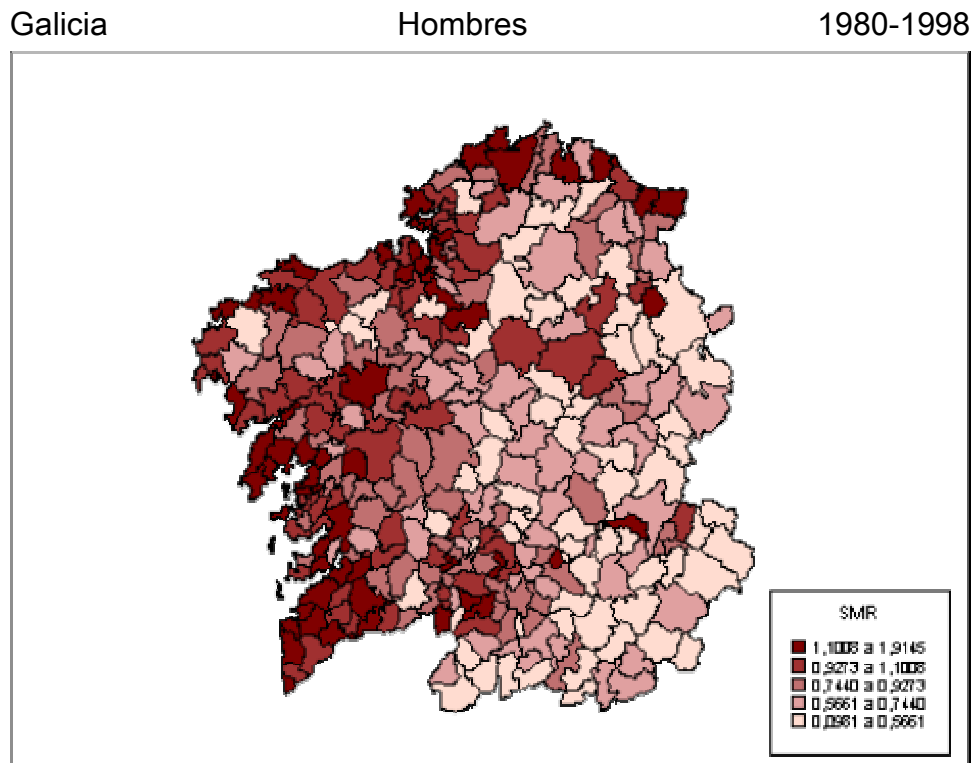
<b>AÑO</b>	<b>HOMBRES</b>	<b>MUJERES</b>	<b>TOTAL</b>
1991	961	136	1.097
1992	979	121	1.100
1993	992	117	1.109
1994	1.068	138	1.206
1995	1.042	124	1.166
1996	1.073	135	1.208
1997	1.043	138	1.181
1998	1.131	143	1.274
1999	1.138	150	1.288
TOTAL (91-99)	9.427	1.202	10.629

La edad mediana de muerte en el período comprendido entre 1980 y 2001 fue, en hombres, de 69 años, con el percentil 25 en 61 años y el percentil 75 en 76 años. En las mujeres estos percentiles fueron a los 73, 63 y 80 años respectivamente.<sup>15</sup>

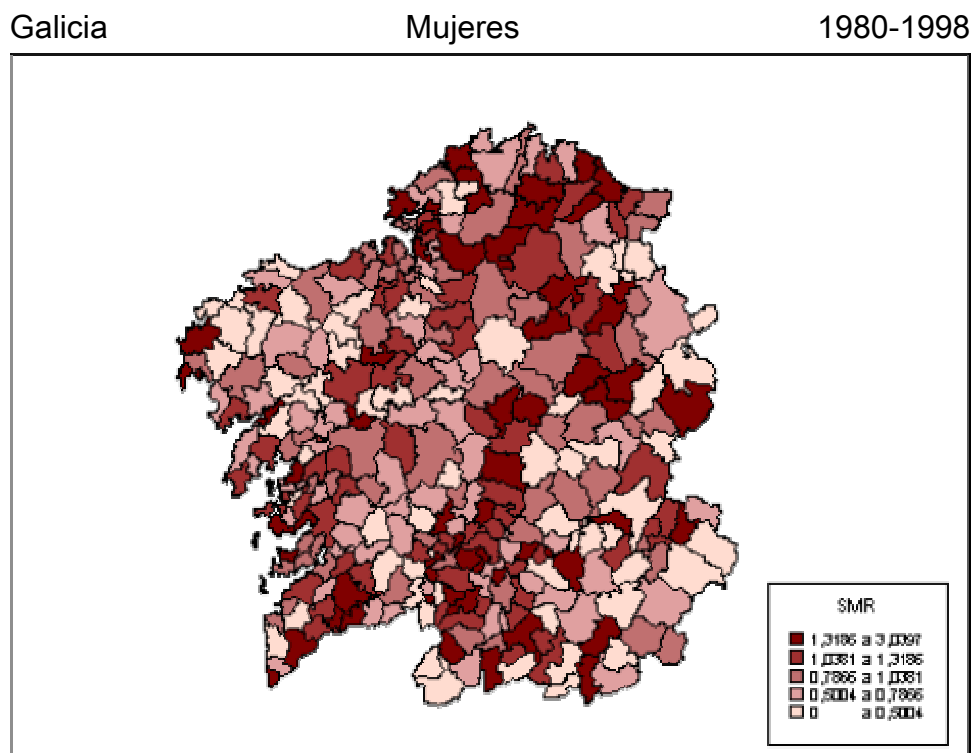
El patrón geográfico de la mortalidad por tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón presenta un gradiente, sobre todo en los hombres, superponible a la densidad de población, correspondiendo las tasas de mortalidad estandarizadas más altas a las zonas más pobladas de Galicia.<sup>3</sup> Al estudiar por separado hombres y mujeres encontramos notables diferencias. En hombres, las razones de mortalidad estandarizada (SRM) más elevadas se dieron en los municipios de la costa de Galicia; y en las mujeres, los municipios con SRM más elevados están distribuidos a modo de un eje que recorre Galicia por el centro y acaba al sur de la provincia de Pontevedra o al Oeste de Orense.<sup>15</sup>

Se muestra a continuación la distribución geográfica de la razón de mortalidad estandarizada en Galicia, en el período comprendido entre 1980 y 1998. La primera figura representa la distribución en hombres y la segunda en mujeres.

Figura 8. Distribución geográfica de la razón de mortalidad estandarizada (SMR) por cáncer de pulmón en cada sexo. Galicia 1980-1998.



Fuente: Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade da Xunta de Galicia.



Fuente: Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade da Xunta de Galicia.

### **1.2.3. Coste económico.**

Los costes económicos del cáncer broncopulmonar se pueden dividir en costes directos y costes indirectos. Los primeros incluyen todo lo referente a la enfermedad, es decir, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y cuidados de los enfermos con cáncer de pulmón. Los segundos hacen referencia, fundamentalmente, al cese o reducción de la vida laboral del enfermo y a los costes de la familia que lo cuida o del Estado.

Los costes económicos del cáncer también se pueden dividir en tres etapas:<sup>16</sup> terapia inicial, cuidados continuados o de mantenimiento y cuidados terminales. El cáncer de pulmón tiene un tiempo de supervivencia muy corto, por lo que la segunda etapa es casi inexistente y los gastos se centran casi exclusivamente en los cuidados terminales.

El mayor número de muertes ocurre entre los mayores de 65 años, representando casi dos tercios del total, pero este grupo de edad sólo tiene el 43% de los años de vida perdidos y el 15% de los costes de mortalidad debido a una relativamente corta expectativa de vida y un gran descenso de los ingresos. Las personas de 45 a 64 años significan el 30% de todas las muertes por cáncer, pero aportan el 43% del total de los años de vida perdidos y el 53% de los costes de mortalidad. Las muertes entre las personas menores de 45 años son responsables de 27% de los costes de mortalidad debido a la elevada expectativa de ganancias (en forma de sueldos) en esa etapa de la vida.<sup>17</sup>

#### **Coste directo:**

Las pruebas diagnósticas para determinar la presencia de cáncer de pulmón y su extensión a otros órganos suponen un gasto para el sistema de salud. También el tratamiento, que suele ser inmediato tras el diagnóstico, aumenta el coste de la enfermedad. Este tratamiento puede incluir cirugía, quimioterapia y/o radioterapia, y especialmente en el caso de la cirugía supone una estancia hospitalaria no inferior a 5 días.<sup>18</sup> Además, hay que tener en cuenta las posibles recidivas o ingresos por otras causas derivadas de esta patología.

**Coste indirecto:**

Los costes indirectos incluyen costes no médicos derivados de la enfermedad.

El entorno familiar de un paciente con cáncer de pulmón se ve alterado. Son continuos los desplazamientos, comidas y estancias fuera de casa, con el gasto que esto conlleva. En ocasiones es necesario contratar a una persona para asistir al enfermo o encargarse de los niños en el caso de tener que acompañarlo. Todo esto puede inducir ansiedad, depresión, disminución de la autoestima, resentimiento y problemas emocionales que pueden requerir tratamiento psicológico y que en ocasiones va asociado a un absentismo laboral.<sup>18</sup>

### **1.3. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER BRONCOPULMONAR.**

Como apuntábamos en páginas anteriores, las variables implicadas en el desarrollo del cáncer de pulmón son diversas. Algunas, muy estudiadas, aportan datos muy importantes a tener en cuenta tanto en la prevención como en el tratamiento. Otras, todavía poco estudiadas, constituyen un aliciente para plantear investigaciones que permitan seguir avanzando en el conocimiento de esta enfermedad.

Se podrían dividir los factores de riesgo en dos grandes grupos: uno integrado por factores de riesgo adquiridos por el individuo y que en principio podrían ser modulados por éste, y entre los que incluiríamos el tabaco y la dieta entre otros; y otro grupo formado por aquellos elementos inherentes al propio individuo y que no son modificables por él, como su dotación genética o las enfermedades respiratorias previas. Para el cáncer de pulmón los factores adquiridos parecen jugar un papel más importante que los intrínsecos, ya que muestran los riesgos más elevados para esta enfermedad.<sup>19</sup>

A continuación hacemos una descripción de los factores de riesgo del cáncer de pulmón, centrándonos más en el tabaco, debido a su importancia en la aparición del cáncer de pulmón, y en la dieta, que es el objeto de esta tesis.

### 1.3.1. Tabaco y cáncer de pulmón.

El tabaco es sin duda el principal factor de riesgo del cáncer de pulmón. Se estima que es el causante del 85 al 90% de todos los cánceres pulmonares.<sup>1,4</sup>

La planta del tabaco (*Nicotiana tabacum*) es originaria del continente americano. El comienzo de su utilización masiva en Estados Unidos a principios del siglo XX y su importación a Europa en las dos guerras mundiales dispararon el consumo de tabaco en Europa y por tanto la incidencia de esta enfermedad.<sup>11</sup>

Composición química del tabaco:

La complejidad de los componentes del humo del tabaco hace difícil determinar los mecanismos que desencadenan cáncer de pulmón. De los múltiples componentes del humo del tabaco, se sabe que más de 50 son carcinógenos que están implicados en la inducción del cáncer de pulmón.<sup>11</sup> De ellos, los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) y la nitrosamina específica del tabaco 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK), son los que juegan un papel más importante. Estos carcinógenos del humo del tabaco interactúan con el DNA y causan cambios genéticos.<sup>5,20</sup> No obstante, resulta difícil entender por qué algunos fumadores desarrollan cáncer de pulmón y otros no. En estudios recientes se dice que existe una susceptibilidad genética a padecer cáncer de pulmón y que esta susceptibilidad genética condiciona las modificaciones de los efectos de los carcinógenos del humo del tabaco, así como las diferencias interindividuales en la reparación del DNA.<sup>21</sup>

Son de destacar los intentos que se han realizado en la reducción del contenido en nicotina y alquitrán del tabaco. La nicotina es la principal fuente de nitrosaminas, además de la causante de la adicción al tabaco, y el alquitrán es la fuente principal de PAHs. Pues bien, con los intentos de reducción en la nicotina se observó que los fumadores aumentaban el volumen de las caladas o apuraban más los cigarrillos, es decir, tendían a consumir la misma dosis de nicotina.<sup>11</sup>

El riesgo de padecer cáncer de pulmón relacionado con el tabaco, depende de varios factores; entre ellos destacan la edad de inicio del hábito, la dosis diaria, la duración del hábito, el tipo de tabaco consumido, el uso de filtro, la inhalación del humo del tabaco y los años de abstinencia. A continuación se describen diferentes factores relacionados con el tabaco que influyen en el riesgo de padecer cáncer de pulmón.

### 1.3.1.1. Cantidad de tabaco: dosis diaria y duración del hábito.

La variable más directamente relacionada con el riesgo de cáncer de pulmón es la duración del hábito, seguida de la cantidad diaria. El riesgo de cáncer de pulmón aumenta linealmente y sin ningún efecto de saturación enzimática, con la duración del hábito, y desciende con los años de abstinencia. Este aumento podría ser atribuido al efecto acumulativo de los componentes químicos que se encuentran en el tabaco: se ha observado que los aductos de DNA-PAH causados por los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el tabaco aumentan las mutaciones irreversibles.<sup>4</sup>

Sin embargo, se cree que el efecto observado en relación al número de cigarrillos fumados a lo largo de la vida podría estar asociado con un efecto de saturación enzimática, de tal forma que el exceso de compuestos carcinogénicos presentes en el tabaco no se transformaría en formas más tóxicas debido a la saturación de los enzimas.<sup>22</sup> La hipótesis está reforzada por el hecho de que, mientras el riesgo asociado a la duración del hábito parece incrementarse de modo lineal, el riesgo asociado con el número de cigarrillos diarios tiende a la saturación.<sup>23</sup>

Existe una relación dosis-respuesta entre la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón y la cantidad total de cigarrillos fumados, de tal forma que el riesgo aumenta entre 60 y 70 veces en un varón que fume dos cajetillas al día durante 20 años, en comparación con un no fumador. El incremento del riesgo en las mujeres también está en relación con el aumento del consumo de tabaco.<sup>24</sup>

### 1.3.1.2. Edad de inicio.

El riesgo de cáncer de pulmón aumenta cuando se inicia el hábito de modo más precoz.<sup>25</sup> Distintos estudios sugieren que hay un descenso en el riesgo de padecer cáncer de pulmón al ir aumentando la edad de inicio del hábito tabáquico.<sup>4,26</sup> Se cree que el período de inducción de la enfermedad está en torno a los 20 años, que es el tiempo que se estima necesario para que el tabaco ejerza su acción.

Sin embargo el análisis de esta variable es difícil de medir por varias razones: la edad de inicio está relacionada con la duración del hábito y por tanto con el número de cigarrillos fumados. Como señalaron *Leffondré et al.*, la edad (en fumadores actuales) es

igual a la edad de inicio más la duración del hábito, y en el caso de exfumadores, la edad de los sujetos es igual a la edad de inicio más la duración del hábito más los años de abstinencia.<sup>23</sup>

Se ha establecido una asociación entre la edad de inicio del hábito y la aparición del cáncer y se ha observado un incremento en el riesgo de padecer cáncer de pulmón según la cantidad de cigarrillos fumados y la duración del hábito.<sup>26</sup>

### **1.3.1.3. Tipo de tabaco.**

La forma de consumo del tabaco ha ido evolucionando con el tiempo, predominando actualmente los cigarrillos con filtro en los países desarrollados. Hasta hace no muchos años el tabaco se liaba en cigarrillos que no tenían filtro. En algunos países como EE.UU. o la India está bastante extendida la costumbre de mascar tabaco o plantas similares, que provocan mayoritariamente cánceres de cavidad oral.<sup>27</sup>

Los que fuman puros tienen más riesgo de padecer cáncer de faringe, laringe y cavidad oral, mientras los fumadores de cigarros padecen con más frecuencia cáncer de pulmón. También hay diferencias entre el tabaco rubio y el negro debido a la diferente composición de ambos, que provoca que el humo del tabaco rubio sea inhalado con mayor facilidad que el del tabaco negro, siendo el tabaco rubio más perjudicial a la hora de padecer cáncer de pulmón y el tabaco negro para el cáncer de orofaringe.<sup>28</sup>

En un estudio de casos y controles realizado entre diciembre del 86 y junio del 90 por *Armada-Gil et al.*, se incluyeron 325 hombres con cáncer de pulmón y 325 controles. Se tuvo en cuenta la ocupación y la duración del hábito tabáquico. Después de ajustar por distintos factores se encontró un aumento en el riesgo en los fumadores de tabaco negro frente a los que sólo fumaban rubio (OR 5,98 IC95% 2,0-12,7). El riesgo en los fumadores de cigarrillos con filtro era más bajo que el del resto de fumadores (OR 0,4 IC 95% 0,2-0,7).<sup>26</sup>

### 1.3.1.4. Otros factores.

Exfumadores:

El abandono del hábito tabáquico es sin duda beneficioso para el individuo. No obstante, no se conoce con exactitud el tiempo que debe pasar para que el riesgo de un exfumador se iguale al de un no fumador. Se piensa que el riesgo que se le atribuye a un exfumador se aproxima al de un nunca fumador, aunque nunca se iguala, después de 15 años de dejar de fumar.<sup>29</sup>

En la mayoría de los estudios, el beneficio de dejar de fumar se hace aparente a los 5 años del abandono, y se incrementa con el período de abstinencia. Estos estudios muestran generalmente el mismo modelo de reducción en el riesgo para hombres que para mujeres, para todos los tipos histológicos y para los diferentes tipos de tabaco. De todos modos el riesgo de los exfumadores es más elevado que el de los que nunca fumaron, incluso en períodos de abstinencia prolongados.<sup>30,31</sup>

Tabaquismo pasivo:

El tabaquismo pasivo es también un factor de riesgo del cáncer de pulmón<sup>32,33</sup> y el humo del tabaco ambiental ha sido definido por la Agencia de Protección Ambiental Americana (EPA) como carcinógeno humano.<sup>34</sup>

El humo que emite el tabaco puede dividirse en humo principal y humo secundario. El humo principal o corriente primaria es la que inhala el fumador y la corriente secundaria es la que emite el cigarrillo al consumirse. Esta diferencia tiene importancia debido a la diferente composición de estos humos y porque este humo secundario forma la mayor parte del humo ambiental, al que están expuestos los fumadores pasivos.<sup>35</sup> El humo del tabaco ambiental es un agente carcinogénico, y por eso los fumadores pasivos tienen más riesgo de padecer cáncer de pulmón que la población no expuesta al humo del tabaco.<sup>15</sup> Los riesgos observados hasta la fecha no son muy elevados, oscilan entre 1,15 y 1,5 aproximadamente,<sup>5,36</sup> aunque pueden ser mayores con períodos de exposición prolongados y a dosis altas.<sup>37,38</sup> Se ha estimado que el riesgo es un 30% mayor para las esposas no fumadoras de maridos fumadores que para las esposas no fumadoras de no fumadores.<sup>39,40</sup> Una limitación importante en estos estudios es la dificultad para medir la exposición al tabaquismo pasivo.

Susceptibilidad ligada al sexo:

Distintos estudios encontraron un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón en las mujeres que en los hombres para el mismo nivel de exposición al humo del tabaco,<sup>21</sup> también, la diferencia en ambos sexos se presenta en el tipo histológico y la distribución del cáncer pulmonar.<sup>41</sup> Sin embargo, en un estudio de casos y controles realizado en población europea se concluyó que para una exposición similar al humo del tabaco, el riesgo de cáncer de pulmón es comparable en hombres y mujeres.<sup>42</sup>

### **1.3.2. Dieta y cáncer de pulmón.**

Se cree que la dieta puede estar implicada en la aparición del cáncer de pulmón. La literatura cuenta con numerosos artículos sobre estudios prospectivos, retrospectivos y ensayos clínicos, siendo los resultados contradictorios.

Los estudios sobre la influencia de la dieta sobre el cáncer de pulmón se han centrado en algunos casos en los distintos nutrientes que se ingieren y en otros, en alimentos concretos o grupos de alimentos. Cabe destacar el gran número de publicaciones sobre la relación de fruta y verdura con el cáncer de pulmón, así como acerca del posible efecto de los carotenoides, flavonoides y otros antioxidantes, pero sin resultados consistentes.

La mayor parte de los estudios de cohortes y de casos y controles muestran una asociación inversa entre la ingesta de fruta y vegetales y el riesgo de padecer cáncer de pulmón, incluso entre los fumadores.<sup>2,43</sup> Sin embargo, distintos estudios en los que se realizó suplementación con diversos agentes considerados responsables de un efecto protector no encontraron confirmación de estos hallazgos.<sup>44,45,46</sup>

#### **1.3.2.1. Frutas y verduras.**

Recientemente se ha afirmado que una dieta rica en frutas y verduras reduce la incidencia de cáncer de pulmón en aproximadamente un 25%. Esta reducción es de la misma magnitud en fumadores, exfumadores y en personas que nunca fumaron.<sup>47</sup> A

pesar de esto también se ha dicho que no se deben tomar suplementos vitamínicos con el objeto de prevenir el cáncer.<sup>48</sup>

Este efecto protector que se viene observando para las frutas y verduras se ha atribuido al contenido en vitaminas y otras sustancias de estos alimentos. Entre ellas cabe mencionar las vitaminas A, C y E.<sup>49,50,51</sup> También se ha observado como protectora la ingesta de glutatión,<sup>52</sup> folato,<sup>50</sup> y en especial de beta-caroteno (un precursor de la vitamina A de procedencia vegetal). Sin embargo, no está claro si el alfa retinol (un precursor de la vitamina A de origen animal) tiene un efecto protector.

Estudios recientes indican que el efecto beneficioso no se debe a ningún nutriente en concreto, sino a la ingesta en conjunto de determinadas cantidades de frutas y verduras.<sup>52,53</sup> También se cree que es más efectiva la protección de las verduras en forma cruda que cocinada. El cocinado aumenta aparentemente la biodisponibilidad de algunos carotenoides como el alfa-tocoferol y el beta-caroteno, pero incluso el cocinado moderado ha mostrado destruir cantidades considerables de algunos de los carotenoides xantofílicos de los alimentos.<sup>54</sup> Las verduras del género *Brassica* (coliflor, coles de Bruselas, brécol...) también han mostrado cierto efecto protector por su contenido en indoles e isotiocianatos capaces de actuar sobre enzimas de fase I y de fase II (elevando la expresión de la Glutathion S-transferasa M1 en plasma).<sup>55</sup> El mecanismo de actuación de estas vitaminas antioxidantes es la protección de la oxidación de las membranas celulares y del DNA, además de servir como cofactores de enzimas que actúan frente al daño oxidativo. La vitamina A participa en la diferenciación de las células epiteliales y ayuda a la comunicación intercelular, reprimiendo procesos que conducirían a una replicación celular anormal. La vitamina C refuerza la respuesta inmune y la integridad del tejido conectivo.<sup>56</sup> Se ha observado que la vitamina E inhibe en roedores las mutaciones en el gen K-ras en etapas tempranas de la carcinogénesis pulmonar.<sup>57</sup> El folato o ácido fólico participa en la síntesis del DNA, en su metilación y en su reparación.<sup>50</sup>

Además de estos mecanismos de acción de las vitaminas se cree que puede haber muchos otros que aún se desconocen. A continuación se describen algunos de los estudios más conocidos sobre frutas, verduras, sus nutrientes y el cáncer de pulmón.

***Ensayos de intervención:***

Teniendo en cuenta todo lo mencionado, se realizaron varios ensayos de intervención que consistieron en suplementar a los sujetos con diversos agentes considerados responsables de un efecto protector. Sin embargo, estos estudios no encontraron confirmación de ese efecto. Los ensayos más importantes fueron: el ATBC (Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene Study), el CARET (Carotene and Retinol Efficacy Trial) y el PHS (Physician's Health Study).

El ensayo clínico realizado por The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group (ATBC) (Finlandia, 1994), consistió en una suplementación diaria a un grupo de 29.133 hombres fumadores de 50-69 años, de  $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -tocoferol, ambos o placebo durante 5-8 años. Los resultados no evidenciaron un efecto beneficioso con la suplementación de vitamina E (alfa-tocoferol) o beta-caroteno en términos de prevención de cáncer de pulmón. Por el contrario, se detectó que los hombres que recibieron beta caroteno tenían cáncer de pulmón con más frecuencia que aquellos que no lo recibían. Las explicaciones propuestas para estos resultados fueron: una duración demasiado corta del estudio que no permitió inhibir el efecto del tabaco o de otros carcinógenos y una dosis inadecuada.<sup>45</sup>

Tras 14 años de seguimiento de los sujetos de este mismo estudio se vió que el consumo de frutas y vegetales estaba asociado con menor riesgo de padecer cáncer de pulmón. Los riesgos más bajos de cáncer de pulmón se observaron para el quintil más alto de consumo de licopeno, luteína/zeaxantina,  $\beta$ -criptoxantina, carotenoides totales,  $\beta$ -caroteno del suero y retinol del suero. La ingesta de  $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -caroteno y retinol no demostró una asociación significativa con el riesgo de cáncer de pulmón.<sup>58</sup>

Otro importante estudio ha sido el Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET), un ensayo clínico aleatorio en el que se realizó suplementación con beta-caroteno y retinol o placebo a 18.314 hombres y mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Muchos de los participantes eran fumadores de 50-69 años, pero también se incluyeron hombres de 45-69 años expuestos al asbesto. Encontraron un riesgo relativo de 1,36 (IC 95% 1,07-1,73) en el grupo que recibía suplementos en comparación con el grupo placebo.<sup>44,59</sup> Los resultados fueron altamente consistentes con los encontrados para el beta-caroteno en el ATBC comentado anteriormente. También

en el CARET se realizó un seguimiento de los sujetos durante 12 años y se detectó una asociación inversa estadísticamente significativa entre el consumo de frutas y vegetales y el riesgo de padecer cáncer de pulmón, pero tan sólo en los pacientes que no recibieron suplementación, sino que recibieron placebo. En el grupo suplementado no se evidencia asociación estadísticamente significativa entre la ingesta de frutas y vegetales y el riesgo de cáncer de pulmón.<sup>2</sup>

Resultados similares fueron los encontrados por *Hennekens et al.* (1996) en el Physicians' Health Study, un ensayo clínico realizado en Estados Unidos con 22.071 médicos. Se crearon cuatro grupos y cada uno de los sujetos se asignó a uno de ellos de manera aleatoria. Los grupos eran: suplemento de aspirina (325 mg en días alternos) y placebo, suplemento de beta-caroteno (50 mg en días alternos) y placebo, ambos agentes activos y ambos placebos. Tras 12 años de seguimiento no se encontró efecto significativo del  $\beta$ -caroteno en la incidencia del cáncer de pulmón.<sup>46</sup>

El mismo grupo de trabajo ha iniciado el Physicians' Health Study II, otro ensayo clínico a doble ciego que engloba a 15.000 médicos de más de 55 años. Utiliza un modelo 2x2x2x2 y en él se pretende determinar el posible efecto antioxidante de las vitaminas en la prevención de ciertas enfermedades como son el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades del ojo relacionadas con la edad. Para ello se estudiará directamente el balance de riesgos y beneficios con la suplementación de beta-caroteno, vitamina C, vitamina E, y multivitaminas, solas y en combinación.<sup>60</sup>

El Women's Health Study<sup>61</sup> aleatorizó cerca de 40.000 mujeres de al menos 45 años a las que se administró beta-caroteno, aspirina y vitamina E. No se detectó diferencia en la incidencia de cáncer ni en la muerte por cáncer en lo que respecta a la suplementación con beta-caroteno. Tampoco se detectó diferencia en la incidencia de cáncer de pulmón en el estudio realizado a 1.024 trabajadores del asbesto en Australia.<sup>62</sup>

Otro estudio publicado recientemente, el SU.VI.MAX, realizado en Francia, parece encontrar un efecto protector frente al cáncer para los sujetos suplementados con multivitaminas a dosis bajas. Se trata de un ensayo clínico a doble ciego que agrupa un total de 13.017 sujetos adultos (7.876 mujeres y 5.141 hombres) a los que se les administra una cápsula diaria de una combinación de 120 mg de ácido ascórbico, 30 mg

de vitamina E, 6 mg de beta caroteno, 100  $\mu$ g de selenio y 20 mg de zinc, o un placebo. Después de 7,5 años de seguimiento, la suplementación con dosis bajas de antioxidantes disminuyó la incidencia total de cáncer y todas las causas de mortalidad en hombres, pero no en mujeres. La limitación de este estudio es que se realiza en voluntarios y hay pocos fumadores.<sup>63</sup>

### ***Estudios de cohortes:***

Se han realizado numerosos estudios de cohortes que intentan buscar una relación entre la dieta y el cáncer de pulmón, la mayor parte de los cuales se centran en los nutrientes que componen los distintos alimentos.

En un estudio de cohortes realizado en Holanda por *Voorrips et al.* (2000) con 1.074 casos seguidos durante 6,3 años, se encontró una asociación inversa estadísticamente significativa entre el cáncer de pulmón y el total de vegetales y entre cáncer de pulmón y la mayor parte de grupos de vegetales (las del género Brassica tenían la asociación más fuerte). También se encontró asociación inversa estadísticamente significativa para todas las frutas incluidas en el cuestionario.<sup>53</sup> Este mismo grupo de trabajo quiso dilucidar el papel de distintos antioxidantes y folato en el cáncer de pulmón. Así, encontraron un efecto protector estadísticamente significativo para los carotenoides luteína+zeaxantina y  $\beta$ -criptoxantina, así como para el folato y la vitamina C. Para otros carotenoides ( $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno, y licopeno) y vitamina E no se encontró asociación inversa.<sup>64</sup>

En Shanghai, China, se realizó otro estudio prospectivo con 18.244 sujetos, con un período de seguimiento de 12 años. Se detectaron 209 casos de cáncer de pulmón. Este estudio demostró una asociación inversa estadísticamente significativa entre las concentraciones en suero de  $\beta$ -criptoxantina prediagnóstico y el desarrollo de cáncer de pulmón, independientemente del tabaco. Los niveles en suero de otros carotenoides específicos incluido  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno, licopeno, y luteína/zeaxantina también mostraban una asociación inversa con el riesgo de cáncer de pulmón, aunque ninguna significativa después de ajustar por tabaco. Se encontró una reducción significativa en el

riesgo de padecer cáncer de pulmón en los fumadores con los carotenoides totales en suero más elevados en comparación con los sujetos con niveles medios y bajos. Bajos niveles de retinol en suero se asociaron con un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón.<sup>65</sup>

Para examinar la relación entre el consumo de frutas y verduras y la mortalidad por cáncer de pulmón se realizó un estudio de cohortes en hombres europeos. Se hizo un seguimiento a 3.108 hombres, de los cuales 1.578 eran fumadores. Durante los 25 años de seguimiento fallecieron 149 sujetos de cáncer de pulmón entre los fumadores. El consumo de fruta mostró una asociación inversa con la mortalidad por cáncer de pulmón en los fumadores. El consumo de verdura no se relacionó con el riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores.<sup>66</sup>

Otro estudio de cohortes realizado en USA por *Speizer et al.* (1999) incluyó a 593 mujeres de mediana edad, con un seguimiento de 16 años. Encontró una modesta asociación inversa entre el total de carotenos, vitaminas C y E y folato. Examinando el  $\alpha$ -caroteno encontraron una asociación significativa comparada con el quintil más bajo, teniendo el quintil más alto de ingesta una asociación inversa de 0,6 (IC 95% 0,4-0,8). En contraste, la asociación para el  $\beta$ -caroteno era casi inexistente, con un RR de 0,8 (IC 95% 0,6-1,1). Sólo las zanahorias y el brécol tuvieron una asociación inversa estadísticamente significativa después de ajustar por la variable tabaco.<sup>67</sup>

La relación entre la ingesta en la dieta de vitaminas E, C y A y la incidencia de cáncer de pulmón fue examinada en The First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow up Study (NHANES). Un estudio de cohortes en el que la muestra estaba compuesta por 3.968 hombres y 6.100 mujeres, de 25 a 74 años. Se observó que 248 personas desarrollaban cáncer de pulmón en un período de seguimiento de 19 años. También se puso de manifiesto una asociación inversa entre la ingesta en la dieta de vitamina C y el riesgo de cáncer de pulmón. No se encontró asociación entre la ingesta de vitamina A o su componente retinol y el riesgo de cáncer de pulmón. Sin embargo, fue evidente un efecto protector para el componente de frutas y vegetales (carotenoide) en fumadores actuales, siendo esto modificado por la intensidad del hábito, donde se observó un efecto estadísticamente significativo para aquellos en el tercil más bajo de paquetes fumados al año. La relación entre ingesta de

vitamina E y cáncer de pulmón fue modificada por la intensidad del hábito, con un efecto protector significativo en fumadores actuales con menor número de paquetes fumados al año.<sup>35,68</sup>

Otros nutrientes estudiados han sido el consumo de flavonoides, pues por sus propiedades antioxidantes y resultados de estudios *in vitro*, podrían inhibir el cáncer en humanos. Sin embargo, se han realizado varios estudios de cohortes, no encontrándose asociación en dos de ellos,<sup>69,70</sup> y sólo en uno una reducción en el riesgo de cáncer de pulmón en el cuartil más alto de ingesta.<sup>71</sup> En este último la mayor fuente de flavonoides eran las manzanas que mostraron una asociación inversa significativa con la incidencia de cáncer de pulmón, mientras que la ingesta de otros alimentos que contienen flavonoides no mostró asociación significativa con la incidencia de cáncer de pulmón.

*Ziegler et al.* (1996), en un estudio sobre el riesgo de padecer cáncer de pulmón y la ingesta de carotenoides y verduras llegaron a los siguientes resultados: sólo los carotenoides mostraban un aumento en el riesgo con un descenso de la ingesta. Aquellos en el cuartil más bajo de ingesta tenían un riesgo de 1,3 (IC 95% 0,9-1,8) comparado con el riesgo de aquellos en el cuartil más elevado. No se detectó una relación inversa con el retinol y la vitamina A total. También las verduras, frutas y hortalizas, que estaban parcialmente correlacionadas unas con otras y con los carotenoides, mostraron un aumento en el riesgo con un menor consumo. Entre los fumadores, el riesgo aumentó para aquellos en el cuartil más bajo de consumo de vegetales, alcanzando 1,8 en comparación con el cuartil más elevado. Entre los ex fumadores, los que abandonaron el hábito de 2 a 5 años antes del diagnóstico, el riesgo también aumentó con el menor consumo de verduras. Sin embargo, no se observó este efecto entre los ex fumadores que lo habían dejado hace más de 6 años. Por tipos histológicos, el efecto protector fue más marcado en el carcinoma epidermoide y no se observó en el adenocarcinoma.<sup>72</sup>

Recientemente, *Genkinger et al.*, realizaron un estudio prospectivo que examinaba la asociación de la fruta, verdura e ingesta de antioxidantes con todas las causas de muerte, el cáncer y enfermedades cardiovasculares. El estudio incluía sujetos voluntarios de dos estudios de cohortes (CLUE I y CLUE II) que se iniciaron en 1974 y

1989 y a los que se les hizo un seguimiento hasta el 2002. Los participantes con más altas ingestas de frutas y verduras presentaron menor riesgo de mortalidad, menor riesgo de cáncer y de enfermedades cardiovasculares. No se detectó asociación estadísticamente significativa entre la ingesta de vitamina C, vitamina E y beta-caroteno y la mortalidad por cáncer.<sup>73</sup>

### ***Estudios de casos y controles:***

Numerosos estudios de casos y controles se pueden encontrar también en la bibliografía. Entre ellos cabe destacar el realizado por *Nyberg et al.* (1998) en Suiza. Estudiaron la relación entre el cáncer de pulmón y gran cantidad de alimentos, encontrando un efecto protector de las frutas, verduras y hortalizas, especialmente de la zanahoria (OR de 0,7 con IC 95% 0,4-1,3 y OR de 0,6 con IC 95% 0,3-1,1, para el consumo intermedio y alto, respectivamente), así como para la ingesta de beta-caroteno y carotenoides totales.<sup>74</sup>

Resultados similares detectaron *Fortes et al.* en un estudio de casos y controles de base hospitalaria, con efecto protector para zanahorias (OR 0,67; IC 95% 0,42-1,05) y tomates (OR 0,59; IC 95% 0,34-1,03).<sup>75</sup> También detectaron un descenso en el riesgo de cáncer de pulmón con la ingesta de verduras en un estudio realizado en Missouri<sup>76</sup> y en el realizado en mujeres checas por *Kubik et al.*<sup>77</sup>

En Asturias se realizó otro estudio de casos y controles, con base hospitalaria, que concluyó que el consumo de crucíferas del género *Brassica* (coles, brécol, berza, etc.) estaba asociado en el análisis crudo a un menor riesgo de cáncer de pulmón cuando se excluían los adenocarcinomas (OR 0,47, IC 95% 0,23-0,95). Al ajustar por tabaco y clase social perdía la significación. Para el resto de vegetales no hay diferencias en el riesgo atribuible al consumo de dicho alimento.<sup>78</sup>

Un estudio de casos y controles poblacionales realizado en Santiago de Compostela incluyó 163 casos y 241 controles. No se detectó efecto protector para la ingesta de fruta, por el contrario el consumo de fruta mayor o igual a una vez al día frente a un consumo menor de una vez a la semana registró un riesgo de 2,16 (IC 95% 1,02-4,58). Sin embargo el consumo de verdura sí resultó protector frente al cáncer de pulmón.<sup>79</sup>

*Brennan et al.* (2000), en un estudio con no fumadores, encuentran efecto protector cuando se da un alto consumo de tomates, lechuga, zanahorias, margarina y queso. Sólo se observó un débil efecto protector para el alto consumo de todos los carotenoides, beta-caroteno y retinol. El efecto protector para niveles elevados de consumo de fruta fue restringido al carcinoma de células escamosas y carcinoma de células pequeñas, mientras que no para el adenocarcinoma. Asimismo, se encontró un exceso en el riesgo asociado con la carne, mantequilla y consumo de huevos, restringido también al carcinoma de células escamosas y al de células pequeñas y no al adenocarcinoma.<sup>80</sup>

En Uruguay se han realizado dos estudios de casos y controles, el primero llevado a cabo entre 1993 y 1996 y el segundo iniciado dos meses después de completar el primero. Ambos usaron el mismo cuestionario, con pequeñas modificaciones. Con él intentaron examinar el papel protector de los antioxidantes de la dieta (carotenoides, vitamina C, vitamina E, glutatión y flavonoides) en el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Estudiaron además el papel de distintos alimentos en el riesgo de padecer dicho cáncer y cómo contribuyen con su ingesta en los niveles de los antioxidantes. Así, encontraron que incrementos en la ingesta de beta-caroteno, alfa-caroteno, luteína y beta-criptoxantina estaban asociados con una reducción en el riesgo de cáncer de pulmón (OR para el cuartil más alto de ingesta de beta-caroteno 0,42; IC 95% 0,28-0,63). No se encontró tanto efecto con el licopeno (OR para el cuartil más alto de ingesta de licopeno=0,83; IC 95% 0,56-1,21). Como era de esperar por resultados previos, la ingesta de carotenoides totales estaba asociada con un significativo efecto protector en los dos cuartiles más altos de ingesta (OR para el cuartil más alto de ingesta de carotenoides totales=0,43; IC 95% 0,29-0,64). Todos los carotenoides, con excepción del licopeno, mostraron un efecto dosis-respuesta significativo. La ingesta de vitamina C no estaba asociada con la reducción en el riesgo de cáncer de pulmón (OR=1,03; IC 95% 0,70-1,52 para el cuartil más alto de ingesta). La elevación en la ingesta de vitamina E estaba asociada con una reducción significativa en el riesgo (OR para el cuartil más alto de vitamina E comparado con el más bajo = 0,50; IC 95% 0,34-0,74), así como la ingesta de glutatión (OR en el cuartil más alto = 0,42; IC 95% 0,27-0,63). Cuando se analizó la fuente de origen del glutatión los resultados fueron similares (OR para el cuartil más alto de glutatión de las frutas= 0,50; IC 95% 0,34-0,75). También la ingesta de quercetina y de flavonoides totales fue asociada con una reducción

significativa del riesgo (OR=0,59; IC 95% 0,40-0,87 para el cuartil más alto de ingesta de flavonoides totales), mientras que el efecto del kaempferol fue no significativa.

Estudiando los alimentos por separado se observa que la zanahoria, las espinacas, el calabacín, la naranja, la manzana y el melocotón, manifestaron una asociación inversa significativa (OR para la zanahoria=0,55; IC 95% 0,39-0,78 para el tercil más alto de ingesta comparado con el más bajo). Asociación inversa pero no significativa se encontró para el tomate, lechuga, patata dulce y plátano (OR para el tercil más alto de ingesta de patata dulce comparada con el más bajo = 0,72; IC 95% 0,51-1,00). La cebolla y la pera no estaban asociadas con el riesgo de padecer cáncer de pulmón (OR para la cebolla = 1,05; IC 95% 0,75-1,47). Tampoco el ajo, la col, la coliflor, el pimiento rojo, las uvas y los higos. La ingesta total de frutas y de verduras fue fuertemente protectora (OR para el tercil más alto de ingesta de verduras totales comparada con el más bajo=0,48; IC 95% 0,34-0,66). Los resultados fueron ajustados por la variable tabaco.<sup>52</sup>

Se ha realizado también algún estudio que habla de la relación de los distintos alimentos o nutrientes y la localización del cáncer de pulmón. Uno de ellos ha sido el de *Lee et al.* (1998), que estudiaron la asociación entre la dieta, consumo de tabaco y la localización del cáncer de pulmón. Su hipótesis fue que el balance entre las sustancias protectoras derivadas de la dieta por la circulación y las sustancias carcinogénicas de los cigarrillos por vía aérea podrían ser menos favorables en los lóbulos superiores comparados con los inferiores, pensando en la predominancia de tumores en lóbulos superiores en los fumadores. Así, observaron que el consumo diario de calorías totales y grasa animal no difería significativamente entre los 2 grupos. Sin embargo, la ingesta de vegetales de hojas amarillo-naranjas, alfa-caroteno, beta-caroteno y vitaminas A, C y E fue significativamente más baja en pacientes con tumores en lóbulos superiores. La ingesta de vegetales de hojas verde oscuras y frutas también tendía a ser más baja en sujetos con tumores en lóbulos superiores pero la diferencia no era estadísticamente significativa.<sup>81</sup>

En resumen, podríamos decir que estudios observacionales de dieta y cáncer de pulmón sugieren que un incremento en la ingesta de frutas y verduras está asociada con una reducción del riesgo de cáncer de pulmón. Estudios prospectivos de niveles de beta-

caroteno en sangre, indican que bajos niveles son predictivos de incremento en la incidencia de cáncer de pulmón. Por el contrario, los resultados obtenidos de ensayos clínicos aleatorios, no confirman la hipótesis de que los suplementos con beta-caroteno o alfa-tocoferol puedan reducir la incidencia de cáncer de pulmón y sí sugerirían que los suplementos con beta-caroteno pueden incrementar la incidencia de cáncer de pulmón en los fumadores, el grupo con mayor riesgo de cáncer de pulmón. Por todo ello, y por el momento, se puede concluir que los suplementos vitamínicos no están recomendados para la prevención del cáncer de pulmón y así lo ha manifestado la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)<sup>48</sup> y diferentes editoriales de prestigiosas revistas.<sup>82</sup>

A continuación se muestran tres tablas que reflejan algunos de los ensayos de intervención, de los estudios de cohortes y de los estudios de casos y controles que tratan de encontrar una relación entre distintos nutrientes de los alimentos y el cáncer de pulmón.

Tabla 4: Descripción de los ensayos de intervención realizados sobre nutrientes y cáncer de pulmón.\*

<b>Autores y año</b>	<b>Diseño y emplazamiento</b>	<b>Resultados</b>	<b>Comentarios</b>
ATBC <sup>45</sup> 1994	Ensayo clínico a doble ciego. Finlandia. Varones. 29.133 participantes y 876 casos (564 muertos). Seguimiento medio 6,1 años.	Incidencia Beta-caroteno 1,18(1,03-1,36) Alfa-tocoferol 0,98(0,86-1,12) Mortalidad Beta-caroteno 1,12 Alfa-tocoferol 1,02	Se administraron 50 mg de vit E y 20 mg de beta-caroteno. Los sujetos fumaban una media de 20 cig/día. La incidencia de cáncer de pulmón fue mayor en los que tenían nivel más bajo de alfa-tocoferol y beta-caroteno al inicio del estudio.
CARET <sup>44</sup> 1996	Ensayo clínico a doble ciego. EEUU. 18.314 individuos en los que aparecieron 388 casos. Seguimiento 5 años.	Incidencia Beta-caroteno y retinol 1,28 (1,04-1,57) Mortalidad Beta-caroteno y retinol 1,46 (1,07-2,00)	30 mg de beta-caroteno y 25.000 UI de retinol/día. Los sujetos eran fumadores y expuestos a asbesto de 45 a 74 años. Fumaban una media de 25 cig/día.
PHS <sup>46</sup> 1996	Ensayo clínico a doble ciego. EEUU. 11.036 sujetos en el grupo de intervención y 10.035 en el placebo. Hubo 170 casos. Seguimiento 12 años.	No hubo efecto protector ni frente al cáncer en general ni frente al cáncer de pulmón en particular.	50 mg de beta-caroteno y aspirina. El beta-caroteno se administró en días alternos. El 11% de los sujetos del estudio eran fumadores y el 39% exfumadores. Los sujetos estudiados eran médicos.
De Klerk y cols <sup>83</sup> 1998	Ensayo clínico a simple ciego. Australia. 1.024 sujetos de los que 512 recibieron beta-caroteno y 512 retinol. Seguimiento 4 años.	Mortalidad por cáncer de pulmón. Retinol vs beta-caroteno 0,66 (0,19-2,32) No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.	30 mg de beta-caroteno y 25.000 UI de retinol/día. Los sujetos del estudio eran expuestos a asbesto y la edad media al inicio de 57 años.
SU.VI.MAX. <sup>63</sup> 2004	Ensayo clínico a doble ciego. Francia. 12.741 participantes de los que 6.364 recibieron suplementación y 6.377 placebo. Seguimiento 7,5 años.	Se encontró un efecto protector significativo en el grupo suplementado en hombres, pero no en mujeres.	Ingesta diaria de una combinación de 120 mg de ácido ascórbico, 30 mg de vit E, 6 mg de $\beta$ -caroteno, 100 $\mu$ g de selenio y 20 mg de zinc. Adultos voluntarios poblacionales. Pocos fumadores actuales.

\*Fuente: Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios JM<sup>84</sup>. Aceptado condicional.

Tabla 5: Descripción de los estudios de cohortes realizados sobre nutrientes y cáncer de pulmón.\*

Autores y año	Diseño y emplazamiento	Resultados			Comentarios
Woodson et al. <sup>85</sup> 1999	Cohortes. Finlandia. 29.102 individuos con un seguimiento medio de 7,7 años en los que surgieron 1.144 casos.	Alfa tocoferol sérico(1,4) 0,88 (0,73-1,05) 0,81 (0,67-0,97)	Alfa tocoferol de la dieta(1,4) 0,79 (0,66-0,95) 0,80 (0,66-0,97)	Vit E(1,4) 0,73 (0,61-0,88) 0,77 (0,64-0,93)	Estudio realizado con los sujetos del ensayo ATBC con los niveles séricos de alfa-tocoferol antes del comienzo del ensayo clínico. Estudio realizado en fumadores. La acción protectora del alfa-tocoferol frente al cáncer de pulmón fue más evidente en hombres jóvenes, con menos tabaquismo.
Voorrips et al. <sup>53</sup> 2000	Cohortes. Holanda. 58.279 hombres entre 55-69 años. 6,3 años de seguimiento. 939 casos. Los resultados se comparan con una muestra aleatoria de 1.688 hombres.	Alfa caroteno(3,4) 0,88 (0,57-1,09) 1,00 (0,71-1,40)  Beta-criptoxantina(3,4) 0,68 (0,49-0,93) 0,82 (0,59-1,13)  Vitamina E(3,4) 1,31 (0,94-1,82) 1,29 (0,88-1,89)	Beta caroteno(3,4) 1,00 (0,72-1,39) 1,11 (0,76-1,60)  Licopeno(3,4) 1,09 (0,79-1,49) 1,05 (0,75-1,46)	Luteína/zeaxantina(3,4) 0,85 (0,61-1,18) 0,96 (0,65-1,43)  Vitamina C(3,4) 0,79 (0,59-1,05) 0,77 (0,54-1,08)	Los fumadores consumían menos carotenoides. Resultados obtenidos de cuestionarios. Hubo elevada correlación entre los carotenoides. El efecto protector fue más alto en fumadores que en exfumadores. En los fumadores hubo efecto protector de la beta-criptoxantina y de la vit C.
Yuan et al. <sup>86</sup> 2003	Cohortes. 65.392 personas y 482 casos. Singapur. 5 años de seguimiento medio.	Alfa caroteno(3,4) 0,99 (0,75-1,29) 1,06 (0,79-1,42)  Licopeno(3,4) 0,77 (0,58-1,02) 0,89 (0,65-1,21)  Vitamina C(3,4)	Beta caroteno(3,4) 0,95 (0,73-1,24) 1,00 (0,74-1,35)  Luteína/zeaxantina(3,4) 0,95 (0,72-1,24) 1,12 (0,84-1,50)  Vitamina E(3,4)	Beta-criptoxantina(3,4) 1,02 (0,78-1,33) 0,73 (0,54-0,98)  Vitamina A(3,4) 0,88 (0,67-1,15) 0,90 (0,66-1,22)	Dieta transformada en nutrientes. Los fumadores tomaban menos carotenoides y antioxidantes. El 50% de los casos se diagnosticaron con radiografía y síntomas clínicos. No hubo diferencias para el hábito tabáquico, sólo efecto protector de la beta-criptoxantina y de la vit C para los fumadores.

Autores y año	Diseño y emplazamiento	Resultados			Comentarios
Bandera et al. <sup>50</sup> 1997	Cohortes. EEUU. 8 años de seguimiento. 525 casos en 48.000 participantes.	0,84 (0,64-1,11)	1,18 (0,92-1,52)	Carotenoides(1,4)	Medidas basadas en cuestionarios. Al inicio los casos tomaban menos vitamina C y carotenoides. El efecto protector de vit C y carotenoides fue similar en fumadores moderados y grandes fumadores. El efecto de los carotenoides no fue protector en mujeres. No se pudo analizar el efecto en nunca fumadores por haber pocos individuos.
		0,81 (0,59-1,09)	1,04 (0,77-1,42)	0,69 (0,55-0,88)	
		Vitamina C(1,4)	Vitamina E(1,4)	0,73 (0,58-0,94)	
		0,78 (0,62-0,98)	0,77 (0,60-0,98)		
		0,63 (0,53-0,88)	0,86 (0,67-1,09)		
		Retinol(1,4)			
		0,82 (0,64-1,05)			
		0,87 (0,68-1,10)			
Yong LC <sup>68</sup> 1997	Cohortes, EEUU. 10.068 sujetos y 248 casos. Seguimiento medio 19 años.	Vitamina E(2,4)	Vitamina A(2,4)	Retinol(2,4)	Al inicio del estudio los casos tenían menos vit C, más retinol y carotenoides. Efecto protector muy acusado para la combinación de vit E, C y carotenoides. Los carotenoides y vit C fueron protectores en fumadores al contrario que en no fumadores. Dieta transformada en nutrientes.
		0,77 (0,54-1,10)	0,98 (0,69-1,40)	0,99 (0,68-1,45)	
		0,88 (0,62-1,25)	1,00 (0,70-1,45)	1,25 (0,85-1,84)	
		Carotenoides(2,4)	Vitamina C(2,4)		
		0,78 (0,56-1,10)	0,67(0,47-0,96)		
		0,74 (0,52-1,06)	0,66(0,45-0,96)		
Shibata et al. <sup>87</sup> 1992	Cohortes. 5.080 varones y 125 casos. EEUU.	Beta -caroteno(1,4)			Los nutrientes se estimaron con la dieta. Los no fumadores consumían más beta-caroteno.
		1,03 (0,64-1,66)			
		0,96 (0,58-1,60)			
Holick et al. <sup>58</sup> 2003	Cohortes. Finlandia. Continuación del ATBC. 27.084 personas y 1644 casos.	Beta caroteno	Alfa caroteno(1,4)	Licopeno(1,4)	Todos los sujetos eran fumadores. La dieta se transformó en nutrientes. La luteína/zeaxantina, el retinol sérico y la betacriptoxantina no mostraron efecto para los grandes fumadores. El resto permaneció igual.
		Dieta(1,4)	0,94 (0,81-1,09)	0,93 (0,81-1,08)	
		0,90 (0,78-1,04)	0,94 (0,81-1,09)	0,72 (0,61-0,84)	
		0,92 (0,79-1,07)			
		Suero(1,4)	Retinol	Beta-criptoxantina(1,4)	
		0,82 (0,71-0,96)	Dieta(1,4)	1,0 (0,86-1,15)	
		0,81 (0,69-0,95)	1,02 (0,87-1,20)	0,85 (0,72-0,99)	
			0,96 (0,82-1,13)		
		Luteína/zeaxantina(1,4)	Suero(1,4)	Carotenoides(1,4)	

Autores y año	Diseño y emplazamiento	Resultados			Comentarios
		0,88 (0,76-1,02)	0,89 (0,77-1,03)	0,88 (0,76-1,02)	
		0,83 (0,71-0,99)	0,73 (0,62-0,86)	0,84 (0,72-0,99)	
Speizer et al. <sup>67</sup> 1999	Cohortes. Estudio dentro del Nurse's Health Study. Seguimiento de 12 años. 89.284 mujeres y 593 casos. EEUU.	Vitamina C(3,4) 1,15 (0,9-1,15) 1,35 (1,0-1,8)	Vitamina A(3,4) 0,95 (0,7-1,3) 0,9 (0,7-1,3)	Vitamina E(3,4) 0,7 (0,5-1,0) 1,2 (0,9-1,6)	Se transformó la dieta en nutrientes. Los sujetos eran enfermeras.
		Alfa-caroteno(3,4) 0,7 0,6	Beta-caroteno(3,4) 0,8 0,8	Criptoxantina(3,4) 0,7 0,8	
		Licopeno(3,4) 0,6 0,8	Luteína(3,4) 1,1 1,1		
Neuhouser et al. <sup>2</sup> 2003.	Cohortes. 14.120 individuos con 742 casos. EEUU. Continuación del estudio CARET.	Vitamina C(3,4) Int(I) 0,94 (0,69-1,28) 0,80 (0,58-1,11) Placebo(P) 0,75 (0,54-1,05) 0,66 (0,47-0,94)	Total carotenoides(3,4) I 1,02 (0,76-1,37) 0,77 (0,56-1,05) P 0,90 (0,64-1,26) 0,90 (0,64-1,37)	Alfa caroteno(3,4) I 0,82 (0,60-1,12) 0,87 (0,64-1,19) P 0,95 (0,68-1,34) 0,93 (0,65-1,32)	Transformación de la dieta en nutrientes. Los sujetos eran fumadores y expuestos a asbesto.
		Beta caroteno(3,4) I 1,0 0,96 (0,70-1,31) 0,93 (0,68-1,26) P 1,0 0,92 (0,65-1,30) 0,95 (0,67-1,36)	Beta-criptoxantina(3,4) I 1,0 1,03 (0,77-1,38) 0,78 (0,57-1,08) P 1,0 0,78 (0,56-1,10) 0,69 (0,48-0,99)	Luteína/zeaxantina(3,4) I 1,0 0,92 (0,68-1,26) 0,84 (0,61-1,15) P 1,0 0,87 (0,63-1,21) 0,91 (0,65-1,28)	

Autores y año	Diseño y emplazamiento	Resultados	Comentarios
		Licopeno(3,4) I 1,0 0,84 (0,63-1,13) 0,78 (0,57-1,06) P 1,0 0,88 (0,63-1,23) 0,94 (0,67-1,32)	

- (1) Comparación hecha en terciles
- (2) Comparación hecha en cuartiles. Se muestran los resultados del 2° y 4° cuartil.
- (3) Comparación hecha en quintiles. Se muestran los resultados del 3° y 5° quintil.
- (4) Categoría de referencia: cuartil de más baja exposición.
- (5) Categoría de referencia: cuartil de más alta exposición.

No se dispone de los intervalos de confianza que no aparecen reflejados en la tabla.

\*Fuente: Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios JM.<sup>84</sup> Aceptado condicional.

Tabla 6: Descripción de los estudios de casos y controles realizados sobre nutrientes y cáncer de pulmón.\*

(Como criterio de selección se usaron estudios con más de 300 casos)

<b>Autores y año</b>	<b>Diseño y emplazamiento</b>	<b>Resultados</b>			<b>Comentarios</b>
Ziegler et al. <sup>72</sup> 1996	Estudio de casos y controles, 763 casos y 564 controles. EEUU.	Alfa-caroteno(2,4) 1,32 2,21 (1,34-3,64)	Beta-caroteno(2,4) 1,28 1,59 (0,98-2,60)	Beta-criptoxantina(2,4) 0,54 0,82 (0,52-1,31)	La dieta se midió con cuestionarios.
		Luteína/zeaxantina(2,4) 1,14 1,62 (1,34-2,56)	Licopeno(2,4) 0,83 1,07 (0,67-1,72)	Carotenoides totales 1,22 1,27 (0,80-2,03)	
Ward Hinds et al. <sup>88</sup> 1984	Casos y controles, 364 casos y 627 controles. Controles poblacionales. Hawai, EEUU.	Vitamina A total(1,4) 1,1 (0,7-1,7) 1,4 (0,9-2,2)	Caroteno(1,4) 1,2 (0,8-1,8) 1,6 (1,1-2,6)	Vitamina C(1,4) 1,0 (0,6-1,6) 1,3 (0,7-2,3)	Se incluían sujetos de varias etnias. El efecto de vit A y caroteno era más acusado para fumadores. Para la vitamina C no hubo efecto.
Le Marchand <sup>89</sup> 1989	Estudio de casos y controles. Hawai. Controles poblacionales. 332 casos y 865 controles. Sólo se presentan varones.	Total vit A(2,4) 1,9 1,8	Retinol(2,4) 0,9 0,9	Beta-caroteno(2,4) 2,4 1,9	Se observó que el efecto protector del beta-caroteno era superior en fumadores y exfumadores.
		Otros carotenoides(2,4) 2,1 2,0	Vitamina C(2,4) 2,4 2,3	Carotenoides(2,4) 0,78 (0,56-1,10) 0,74 (0,52-1,06)	
Darby S <sup>90</sup> 2001	Casos y controles. Reino Unido. Multicéntrico. 982 casos y 1.486 controles poblacionales.	Retinol preformado(1,4) 1,08 (0,83-1,41) 1,61 (1,24-2,10)	Caroteno(1,4) 0,69 (0,53-0,90) 0,74 (0,56-0,96)		La dieta se recogió con cuestionario.
Comstock et al. <sup>91</sup> 1997	Casos y controles anidado en una cohorte. 258 casos y 515	Vitamina C(3,4) 0,44	Alfa-caroteno(3,4) 0,47 0,48	Beta-caroteno(3,4) 0,68 0,44	Mediciones realizadas en suero. Las concentraciones eran más bajas en los casos al inicio del

Autores y año	Diseño y emplazamiento	Resultados			Comentarios
	controles. EEUU.	Criptoxantina(3,4)	Luteína/zeaxantina(3,4)	Licopeno(3,4)	estudio. Las mujeres tenían concentraciones más altas de vit C, alfa y beta caroteno y criptoxantina. Las concentraciones de carotenoides eran más altas en los nunca fumadores.
0,29	0,83	0,82	0,29		
0,41	1,01	Alfa-tocoferol(3,4)	1,31	0,77	
Brennan et al. <sup>80</sup> 2000	Casos y controles multicéntrico en no fumadores. Varios países europeos. 506 casos y 1.045 controles.	Retinol(1,4)	Carotenoides	Beta caroteno	Dieta transformada en nutrientes. Los carotenoides incluyen beta caroteno, alfa caroteno, luteína/zeaxantina, y licopeno. Es el mayor estudio realizado en no fumadores. La recogida de información no fue homogénea en todos los centros. Hubo elevada correlación entre todos los carotenoides.
0,8 (0,6-1,0)	0,8 (0,6-1,0)	0,6 (0,5-0,8)	0,9 (0,7-1,1)	0,8 (0,6-1,1)	
0,8 (0,6-1,0)	0,8 (0,6-1,1)				

- (1) Comparación hecha en terciles
- (2) Comparación hecha en cuartiles. Se muestran los resultados del 2º y 4º cuartil.
- (3) Comparación hecha en quintiles. Se muestran los resultados del 3º y 5º quintil.
- (4) Categoría de referencia: cuartil de más baja exposición.
- (5) Categoría de referencia: cuartil de más alta exposición.

\*Fuente: Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios JM.<sup>84</sup> Aceptado condicional.

### 1.3.2.2. Grasas y carnes.

Algunos de los alimentos que han mostrado cierto efecto pernicioso en la aparición del cáncer de pulmón han sido especialmente las carnes grasas. Se ha especulado que el consumo de carnes grasas puede provocar una desorganización de las membranas celulares, lo que favorece la penetración de carcinógenos o alteraciones en la comunicación intercelular. También se sabe que los ácidos grasos insaturados y el colesterol de la grasa se oxidan con facilidad en el cocinado.<sup>49,92</sup>

Hace ya más de 50 años, las grasas de la dieta se identificaron como promotores tumorales en experimentación animal. Estudios posteriores sugerían que gran variedad de lípidos de la dieta podrían estar implicados en la etiología de cáncer de pulmón en los humanos. La mayor parte de estudios epidemiológicos apoyan la hipótesis de que los lípidos de la dieta están asociados positivamente con el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Los estudios que han analizado la relación entre las grasas y el cáncer de pulmón son en su mayoría de casos y controles. Apenas hay estudios de cohortes, por lo que la evidencia existente es poco concluyente. Hay, por tanto, dudas sobre la magnitud de esta asociación.

Para examinar el efecto que tienen la grasa de la dieta y el colesterol en el riesgo de cáncer de pulmón, se realizó un estudio de casos y controles en Uruguay entre 1993 y 1996. Se observó que con un aumento en la ingesta total de grasa se produce un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón. Además, las grasas saturadas mostraron un fuerte riesgo para adenocarcinoma de pulmón (OR= 2,3; IC 95% 1,2-4,4) y el carcinoma de células pequeñas se asoció con el colesterol de la dieta (OR=2,8; IC 95% 1,1-7,5).<sup>93</sup>

También *Xie et al.* (1990) encontraron relación entre el consumo de grasa y el cáncer de pulmón, llegando a la conclusión de que el tabaco puede tener menos efecto en la mortalidad por cáncer de pulmón en poblaciones con baja ingesta de grasas saturadas.<sup>94</sup>

Otro estudio de casos y controles realizado en Iowa a un grupo de mujeres obtuvo los mismos resultados. Las ORs para las grasas totales, las grasas saturadas y el colesterol fueron de 2,0 (IC 95% 1,3-3,1), 3,0 (IC 95% 1,9-4,7) y 2,0 (IC 95% 1,3-3,0), respectivamente. La carne roja obtuvo un riesgo de 3,3 (IC 95% 1,7-7,6). Las ORs

fueron similares en los sujetos con adenocarcinoma y en los sujetos que tenían otros tipos de cáncer y en los no fumadores y en los fumadores.<sup>95</sup>

Por el contrario, en un estudio prospectivo realizado en Noruega entre 1977 y 1983 no se encontró relación entre el riesgo de padecer cáncer de pulmón y la ingesta de colesterol y grasas saturadas.<sup>96</sup> *Speizer et al.* en un estudio realizado en Estados Unidos tampoco encontraron asociación significativa entre la ingesta de grasas y el riesgo de cáncer de pulmón.<sup>67</sup>

En Hong Kong detectaron que un moderado o elevado consumo de grasas en la dieta estaba asociado con un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón en los hombres, pero con un descenso en las mujeres.<sup>97</sup>

Diversos estudios han encontrado riesgos con el consumo de carnes rojas. También el riesgo se puede ver influido por el modo de preparación de las carnes, ya que si van a la sartén o a la parrilla el riesgo parece ser mayor.<sup>98</sup>

*Sinha et al.* (1998) realizaron un estudio de casos y controles en mujeres de Estados Unidos, observando un incremento significativo en el riesgo (OR 1,6; IC 95% 1,1-2,4) con la ingesta de carne. Cuando la carne se dividió en carne roja y blanca, el riesgo se observó para la carne roja, especialmente frita o muy pasada.<sup>99</sup> También se realizó un estudio similar en Uruguay por *Deneo-Pellegrini et al.* (1996) que incluyó 256 casos de cáncer de pulmón y 284 controles, encontrándose un significativo incremento en el riesgo de cáncer de pulmón asociado con la carne roja, carne de ternera y carne frita. El incremento en el riesgo era más evidente en el cáncer de pulmón de células escamosas (las ORs para el cuartil más alto de consumo de carne roja y frita fueron 2,24 y 2,18 respectivamente, para el carcinoma de células escamosas). No se observó efecto en el consumo de cordero. El consumo de carne podría ser un marcador de ingesta de grasa, como se vió en estudios previos; y por otro lado es importante pensar en el efecto carcinogénico de aminas heterocíclicas formadas en el proceso del cocinar.<sup>98</sup>

También en Uruguay, con 1.032 casos y 1.030 controles, desde 1988 a 2000, detectaron que la ingesta de carne total está directamente asociada con la frecuencia de cáncer de pulmón (OR 1,6; IC 95% 1,2-2,2).<sup>100</sup>

En otro estudio de casos y controles realizado a mujeres checas, se encontró un exceso de riesgo asociado a un consumo elevado de carne roja (OR 1,81; IC 95% 1,04-3,18) y este se restringía a carcinoma escamoso, de células pequeñas y de células

grandes combinado, no al adenocarcinoma). También detectaron riesgo para el consumo de carne de ave (OR 8,67).<sup>77,101,102</sup>

En un trabajo de investigación realizado en Santiago de Compostela con 161 casos y 241 controles poblacionales se encontró un efecto protector para la chuleta de ternera, bistec de cerdo, pollo y cordero.<sup>103</sup> Otro trabajo de investigación realizado en la misma área sanitaria con 132 casos y 187 controles hospitalarios encontró un ligero efecto protector no significativo para el consumo total de carne de ternera, cerdo y pollo y un riesgo no significativo para el consumo de chuleta de ternera y chuleta de cerdo.<sup>18</sup>

### **1.3.2.3. Pescado.**

En Japón, para comprobar la hipótesis de si el consumo de pescado reduce el riesgo de cáncer de pulmón, se realizó un estudio prospectivo de base poblacional, en el que se hizo un seguimiento a 5.885 sujetos durante 14 años. Se detectaron un total de 51 casos y se concluyó que el consumo frecuente de pescado, independientemente del método de preparación, puede reducir el riesgo de padecer cáncer de pulmón.<sup>104</sup>

Un estudio de casos y controles realizado en Nueva Caledonia entre 1993 y 1995, encontró una reducción no significativa en el riesgo de cáncer de pulmón para las ingestas elevadas de pescado fresco.<sup>105</sup>

Otro estudio de casos y controles de base hospitalaria realizado en Japón encontró un descenso en el riesgo en los adenocarcinomas de hombres y mujeres (OR 0,51; IC 95% 0,31-0,84 y OR 0,48; IC 95% 0,24-0,94 respectivamente) que consumían pescado cocinado o crudo, en el cuartil más alto de frecuencia de consumo comparado con el más bajo. Sin embargo no detectaron descenso en el riesgo de adenocarcinoma cuando el pescado estaba seco o en salazón.<sup>106</sup>

En un estudio de casos y controles de base poblacional realizado en Santiago de Compostela se encontró un riesgo de cáncer de pulmón asociado al consumo de pescado, con una OR de 2,05 (IC 95% 1,08-3,90) para un consumo de pescado azul superior a una vez a la semana frente a un consumo menor de una vez al mes; y una OR de 1,72 (IC 95% 0,82-3,62) para un consumo de pescado blanco mayor de una vez a la semana frente a menos de una vez al mes. Al analizar cada pescado por separado se

observa, sin embargo, un efecto protector para la merluza, el “rapante”, el bacalao y los calamares, y riesgo para las sardinas, el jurel, las “xoubas” y las fanecas.<sup>103</sup>

#### 1.3.2.4. Otros alimentos.

Otros alimentos a destacar en los estudios realizados sobre el cáncer de pulmón y la dieta, son la leche y productos lácteos, el café y el té.

En un estudio prospectivo en Noruega realizado por *Veierod et al.* (1997) con 153 hombres y mujeres, se observa una reducción significativa en el riesgo de cáncer de pulmón en los sujetos que beben leche desnatada en comparación con los que beben leche entera, así como en aquellos que tomaban suplementos de aceite de hígado de bacalao. Esta asociación negativa con el aceite de hígado de bacalao no había sido encontrada con anterioridad. Este aceite es rico en vitamina A, grasas monoinsaturadas y ácidos grasos omega-3 y se especula con el efecto inhibitorio de la carcinogénesis de la vitamina A y de los ácidos grasos omega-3. Encontraron también un incremento en el riesgo al usar margarina vegetal en el pan en vez de mantequilla.<sup>96</sup>

Se observó un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón para la ingesta de productos lácteos (RR de 2; (IC 95% 1,1-3,9) para un consumo moderado y RR 1,6 (IC 95% 0,9-2,9) para alto consumo), pero en el caso de la leche sólo para grandes consumidores.<sup>74</sup> También se observó una fuerte tendencia al riesgo de cáncer de pulmón relacionada con el incremento de leche en un estudio realizado en Suecia. El riesgo rozaba la significación para los sujetos que consumían leche varias veces al día (OR 1,73; IC 95% 1,00-3,01). En este mismo estudio el queso y los huevos eran factor de riesgo aunque no significativos y la mantequilla protector, tampoco significativo.<sup>107,108</sup> *Rylander* también describe en su estudio un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón asociado al consumo de leche.<sup>109</sup> Sin embargo en otros estudios el consumo de leche se asocia con un descenso en el riesgo de cáncer de pulmón.<sup>106</sup> *Rachtan*, en un estudio de casos y controles realizado en mujeres polacas, encuentra un efecto protector significativo en mujeres que consumen margarina en el pan frecuentemente.<sup>110</sup>

Un estudio realizado por *Le Marchand* en el 2002 sugiere que los riesgos asociados con el consumo de huevos muestran un patrón dosis-respuesta.<sup>105</sup> *Takezaki*

también encontró un aumento en el riesgo con el consumo de huevos,<sup>106</sup> así como Nyberg.<sup>74</sup>

La relación entre el consumo de café y el té con el riesgo de padecer cáncer de pulmón, también ha sido motivo de estudio. *Hu et al.* en un estudio realizado en mujeres canadienses, encontraron un efecto protector para el consumo de té, con una OR 0,6 (IC 95% 0,3-0,9) para un consumo de una a siete tazas por semana y de 0,4 (IC 95% 0,2-0,7) para aquellos que toman más de siete tazas por semana.<sup>111</sup> *Mendilaharsu et al.*<sup>112</sup> (1998) en Uruguay encontraron un decremento en el riesgo con el consumo de té negro en hombres fumadores (los grandes consumidores tenían una reducción en el riesgo de un 0,34, con IC 95% de 0,14-0,84). Este efecto protector del té negro es especialmente evidente en los tumores de Kreyberg tipo I y en fumadores ligeros (estudios previos habían encontrado que el té era un factor de riesgo para el cáncer de pulmón).<sup>107</sup> En cuanto a la ingesta de café en hombres fumadores encontraron una asociación no significativa entre los bebedores de café y cáncer de pulmón con una OR de 1,22 (IC 95% de 0,53-2,80) para los que bebían dos o más tazas por día.<sup>112</sup> *Takezaki* en un estudio de casos y controles realizado en Japón, también encontró que el café es factor de riesgo para el cáncer de pulmón, con una OR de 1,20 (IC 95% 0,60-2,40) para consumidores de café a diario.<sup>104</sup> Los estudios citados que relacionan el café con el cáncer de pulmón ajustan por la variable tabaco, dato importante a tener en cuenta debido a la correlación entre el consumo de café y tabaco en muchos casos.

### **1.3.3. Factores de riesgo ocupacionales.**

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres que con mayor frecuencia se asocia a exposiciones ocupacionales. Se ha estimado recientemente que el 23% de los trabajadores en la Unión Europea están expuestos a carcinógenos en su trabajo.<sup>113</sup> Los trabajadores de empresas en las que se manejan compuestos químicos y en las que se está en contacto con polvo o partículas microscópicas (asbesto, polvo de la madera y sílice) son los que presentan mayor riesgo de cáncer de pulmón. Se ha estimado que el 65% de las muertes en hombres relacionadas con la ocupación en España son debidas al cáncer de pulmón.<sup>114</sup>

La acción carcinogénica de la ocupación está causada, básicamente, por exposición a dos factores, agentes físicos o químicos. En el tejido pulmonar, los agentes físicos (principalmente partículas) producen alteraciones morfo-fisiológicas.<sup>14</sup> Los agentes químicos, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos o las nitrosaminas, actúan normalmente a nivel intracelular. Estas sustancias pueden unirse al DNA, formando los llamados aductos, que conllevan la aparición de mutaciones cuando se produce la replicación celular.<sup>115</sup> Basándose en esta clasificación, las profesiones de riesgo se pueden dividir en dos grupos, el primer grupo compuesto por profesiones en las que está envuelta la inhalación de partículas sólidas,<sup>116,117,118,119</sup> y el segundo, por profesiones en las que se está expuesto a compuestos químicos orgánicos<sup>118,120,121,122</sup> o radiaciones.<sup>123</sup>

Un reciente estudio de casos y controles realizado en el área Sanitaria de Santiago de Compostela concluyó que trabajar en ocupaciones de riesgo constituye un importante factor de riesgo para el cáncer de pulmón. Este riesgo asciende linealmente y de forma significativa al aumentar el número de años trabajados, con un aumento de un 2,8% por año trabajado en ocupaciones de riesgo.<sup>124</sup> También se encontraron similares resultados en otras investigaciones.<sup>123,125,126</sup>

Ahrens y Merletti<sup>127</sup> elaboraron una clasificación de las ocupaciones e industrias que se sabe presentan un exceso de riesgo para el cáncer de pulmón y de las que se sospecha que presentan un exceso de riesgo para el cáncer de pulmón; basándose en ambos casos en los códigos ISIC (Internacional Standard Industrial Classification) e ISCO (Internacional Standard Classification of Occupations).

Las ocupaciones e industrias que presentan un exceso de riesgo para el cáncer de pulmón, según esta clasificación, son:

- Agricultura: trabajadores de vides que utilizan insecticidas arsenicales (antes de 1970).
- Minería y trabajo en canteras: explotación de arsénico, uranio, asbesto, hierro y talco.
- Industrias químicas: producción de pigmentos cromados, etc.
- Producción de pesticidas y herbicidas: producción y empaquetamiento de insecticidas arsenicales.

- Producción de asbesto: producción de materiales aislantes (cemento, tubos, láminas, textiles, ropa, máscaras).
- Industrias del hierro y del acero: fundición de hierro y acero.
- Industrias de otros metales (aleación, refinamiento, fundición) como el cobre, zinc, cadmio, aluminio, níquel, cromo o berilio.
- Construcción de buques, fabricación de automóviles y vías del ferrocarril: trabajadores de astilleros, ferrocarriles y fábricas de automóviles.
- Gas: trabajadores de fábricas de coque y gas.
- Construcción: albañiles (techos, aislamiento), trabajadores del asfalto.
- Otras: pintores.

Las ocupaciones e industrias que se sospecha presentan un exceso de riesgo para el cáncer de pulmón incluyen los trabajadores del cuero, carpinteros y trabajadores de la madera, trabajadores de la cerámica y del vidrio, transportistas, industria alimenticia (personal que trabaja con carne), fabricación del caucho y personal de las imprentas.

Por su importancia como factores de riesgo ocupacional, describimos a continuación el asbesto y la sílice libre.

### Asbesto:

Las enfermedades pulmonares crónicas más frecuentes por exposición a polvos inorgánicos se asocian a las industrias de las fibras amiantiformes. Amianto (asbesto) es un término genérico para diferentes silicatos minerales, como la crisolita, la amasita, la antofilita y la crocidolita. Aparte de la minería, el laminado y la fabricación de los productos del amianto, sus excepcionales propiedades de aislamiento térmico y eléctrico determinaron su amplia utilización en la construcción, lo que provocó la exposición de fontaneros, caldereros y otros trabajadores de la construcción. Además, el amianto se utilizó en la fabricación de las mantas protectoras del fuego y las ropas ignífugas, en materiales plásticos, en el cemento de baldosas y en los materiales de fricción, como frenos y embragues.<sup>11</sup>

El asbesto se empezó a usar ampliamente en los años cuarenta. A partir de 1975 se ha sustituido en gran medida por fibras minerales manufacturadas, como la fibra de vidrio o las lanas de desecho. No obstante, el amianto se emplea todavía en la

fabricación de los frenos de automóviles y sigue siendo el aislante de tuberías y calderas.<sup>10,128</sup>

La exposición al asbesto es el factor de riesgo ocupacionalmente más importante asociado al cáncer de pulmón y se calcula que responsable de aproximadamente el 3-4% de los casos. En general los casos de cáncer de pulmón secundarios a exposición al asbesto aparecen 20 años tras el primer contacto. Existe íntima relación entre la intensidad de la exposición y el riesgo de desarrollar cáncer e incluso en exposiciones cortas, si son suficientemente intensas, el riesgo existe.<sup>10</sup>

### Sílice

A pesar de la existencia de equipos protectores técnicamente adecuados, la sílice libre (SiO<sub>2</sub>), o cuarzo cristalino, constituye todavía un importante riesgo laboral. En Estados Unidos se calcula que el número potencial de trabajadores expuestos oscila entre 1,2 y 3 millones. Las ocupaciones con un riesgo de exposición más alto son la minería, el corte de la piedra, las industrias abrasivas, como la fabricación de piedra, ladrillo, cristal y cemento, las fundiciones, el empaquetamiento de la harina de sílice y las canteras, especialmente las de granito.<sup>10</sup>

## **1.3.4. Otros factores de riesgo del cáncer de pulmón.**

### **1.3.4.1. Edad.**

La edad es un factor de riesgo demostrado para todos los cánceres debido a la necesidad de un período de latencia de la enfermedad. Esto se cumple perfectamente en el cáncer de pulmón, pues es necesario esperar un tiempo para que el tabaco ejerza su efecto dañino sobre la maquinaria celular.

La máxima incidencia del carcinoma broncopulmonar ocurre entre los 55 y 65 años.<sup>9</sup> También se ha observado que a partir de los 80 años, la incidencia disminuye,<sup>14</sup> lo cual puede deberse a dos razones: la menor prevalencia del hábito tabáquico en las cohortes de edad más viejas o a un sesgo o efecto de supervivencia por el que las personas que llegan a esas edades son de algún modo resistentes (genéticamente) a

ciertos factores de riesgo. Por otro lado, se habla de un efecto generacional debido a la época en que se introdujo el tabaco de forma masiva en nuestro país.

### **1.3.4.2. Sexo.**

La incidencia del cáncer de pulmón es mayor en hombres que en mujeres, sin embargo esto parece deberse a la mayor prevalencia del tabaco entre éstos. De una relación 7:1 en los años 60 se pasó a una relación 2:1 en el 2000.<sup>9</sup> En EE.UU. y algunos países europeos se considera el cáncer más frecuente en la mujer, delante incluso del de mama. Existen diferencias entre hombre y mujer según el tipo histológico, siendo el carcinoma escamoso el más frecuente en hombres y el adenocarcinoma el más frecuente en mujeres.<sup>9,13</sup>

Hay algunas evidencias que sugieren que tras la estratificación por la exposición a diversos factores de riesgo del cáncer de pulmón, las mujeres parecen ser más sensibles a padecer la enfermedad.<sup>129</sup> También se dice que las mujeres empiezan a fumar más tarde y menos cigarrillos.<sup>30</sup> Sin embargo estudios recientes indican que a igual consumo de tabaco, el riesgo de cáncer de pulmón es igual entre hombres y mujeres.<sup>130</sup>

Se especula con la posibilidad de que los estrógenos femeninos jueguen algún papel en el cáncer de pulmón o que puedan influir en el desarrollo sobre todo de adenocarcinomas cuando los hombres padecen sobre todo carcinomas epidermoides.<sup>19,131</sup>

### **1.3.4.3. Raza.**

Se ha demostrado que hay unas razas más susceptibles que otras a padecer cáncer de pulmón. Esto se debe, en algunos casos, a diferentes hábitos (mayor consumo de tabaco) y/o a diferente dotación genética que implica diferencias en la expresión de enzimas que participan en la activación/desactivación de carcinógenos.<sup>11</sup>

En España este factor es poco importante debido a la homogeneidad de la población. Sin embargo, en EE.UU., se ha observado que la raza negra tiene un riesgo mayor que la caucásica de desarrollo de una neoplasia pulmonar para el mismo grado de

tabaquismo.<sup>9</sup> También se ha encontrado mayor riesgo para los maoríes neocelandeses<sup>19</sup> y las mujeres chinas, aunque en este último caso se cree que puede ser debido a la utilización generalizada de cocinas de leña o al empleo de aceite de semillas.<sup>132</sup>

#### **1.3.4.4. Factores ambientales.**

##### ***Polución del aire y urbanización:***

Existe una pequeña diferencia, pero consistente, en incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón entre áreas urbanas y rurales que sugieren que la polución atmosférica podría jugar un papel carcinogénico en zonas densamente pobladas. Se ha atribuido este riesgo, en función del medio urbano/rural, en 1,6 para los hombres y 1,9 para las mujeres<sup>133</sup> aunque este riesgo podría ser mayor en zonas de gran polución.<sup>134</sup>

La dificultad de encontrar alguna asociación entre contaminación y cáncer de pulmón es sobre todo metodológica, ya que las variables susceptibles de medirse como son los óxidos de azufre, óxidos de nitrógeno, monóxido de carbono y dióxido de carbono (SO<sub>x</sub>, NO<sub>x</sub>, CO, CO<sub>2</sub>) cambian con el tiempo y/o la climatología.<sup>134</sup> También influyen factores como el uso de tabaco o la movilidad de los sujetos. Además pueden surgir en los sujetos fenómenos de mortalidad y/o incidencia competitiva del cáncer de pulmón con asma o EPOC. Estas dos enfermedades se ven directamente influidas por la polución ambiental y se manifiestan sobre todo en el rango de edad de mayor incidencia del cáncer de pulmón.

En un estudio realizado en Atenas sobre la polución ambiental y el tabaco concluyen que la polución no parece estar relacionada con el cáncer de pulmón en los no fumadores, pero en los fumadores, la polución podría tener un efecto sinérgico con el tabaco, aunque restringida a ciertos tipos histológicos.<sup>135</sup> Otros autores ponen de manifiesto el mayor riesgo del cáncer con la proximidad al centro de la ciudad y a incineradoras.<sup>136</sup>

##### ***Radiaciones:***

El radón es un gas inerte natural y su degradación da lugar a la liberación de partículas radiactivas que pueden incidir en la aparición de un cáncer pulmonar una vez inhaladas y después de interactuar con las células epiteliales pulmonares. Se filtra desde

el suelo y rocas a través de los cimientos de los edificios y el grado de exposición va a depender de la zona geográfica, características geológicas y del tipo de construcción realizada. Están expuestos en mayor medida los habitantes de casas en zonas geológicamente de riesgo: granitos, pizarra, etc. Por eso Galicia es una zona de elevada exhalación de radón en los domicilios.<sup>137</sup> El papel que juega la exposición al radón y sus partículas en los domicilios y la aparición de cáncer de pulmón ha sido muy controvertido durante los últimos 20 años. Desde los resultados de los primeros estudios en mineros que fueron posteriormente extrapolados a la población general, los investigadores perdieron interés en el tema. Estudios de laboratorio confirmaron el potencial carcinogénico de la radiación alfa liberada durante la transformación radioactiva del radón en sus descendientes de vida corta: Po<sup>218</sup>, Bi<sup>214</sup> y Pb<sup>210</sup>. Posteriormente estudios epidemiológicos y ecológicos obtuvieron resultados inconsistentes en cuanto a la magnitud del efecto. Sin embargo, los estudios de casos y controles más recientes parecen demostrar una asociación entre el radón y el cáncer de pulmón. El primero que muestra esta relación a bajas dosis para todos los sujetos y en toda el área del estudio es el realizado en Santiago de Compostela.<sup>137,138</sup>

También se ha descrito una asociación entre la exposición al Rn<sup>222</sup> y las mutaciones en los genes ras y p53.<sup>19,139</sup>

#### **1.3.4.5. Antecedentes familiares.**

Se ha observado que antes de los 59 años de edad el riesgo de cáncer de pulmón es mayor en personas con historia familiar de cáncer de pulmón entre sus parientes de primer grado.<sup>15</sup> Este riesgo es mayor para las madres y las hermanas de los enfermos.<sup>140</sup> También el efecto es más fuerte para los familiares de pacientes con un comienzo temprano de la enfermedad.<sup>141,142</sup>

Un estudio realizado recientemente en población islandesa que incluía todos los casos diagnosticados de cáncer de pulmón desde 1955 a 2002, encuentra una predisposición familiar a desarrollar cáncer de pulmón con un incremento significativo del RR para los familiares de primer grado (padres RR de 2,69; IC 95% 2,20-3,23; hermanos RR de 2,02; IC 95% 1,77-2,23; hijos RR de 1,96; IC 95% 1,53-2,39), segundo grado (tíos RR de 1,34; IC 95% 1,15-1,49; sobrinos RR de 1,28; IC 95% 1,10-

1,43) y tercer grado (primos RR de 1,14; IC 95% 1,05-1,22) de los sujetos con dicho cáncer.<sup>141</sup>

Otro estudio detectó también un exceso de riesgo de 2,4 de padecer cáncer de pulmón para los parientes en primer grado de aquellos que habían padecido algún tipo de cáncer.<sup>132</sup>

#### **1.3.4.6. Susceptibilidad genética.**

Sólo alrededor del 15% de los grandes fumadores desarrollan cáncer de pulmón. Por el momento se desconoce con exactitud a qué se debe este hecho, pero se sospecha que es por la existencia de polimorfismos genéticos que provocan mayor o menor acumulación de carcinógenos en el organismo, lo que implica una susceptibilidad genética de los individuos. Estos genes que participan en la metabolización de compuestos exógenos se denominan, en general, de baja penetrancia, ya que el riesgo atribuible a cada uno de ellos es muy bajo. Sin embargo, estos genes están presentes en toda la población, por lo que el riesgo atribuible poblacional es elevado.<sup>18</sup> Según este razonamiento, todos estos genes no dejan de ser modificadores de efecto de elementos de la dieta, tabaco, ocupación y/o polución ambiental, ya que en ausencia de exposiciones nocivas, los genes no ejercerían su efecto.

Las personas poseen dos grandes grupos enzimáticos codificados por genes denominados enzimas de fase I y enzimas de fase II. Básicamente, los primeros vienen codificados por genes de la superfamilia del citocromo P450 y los segundos por genes de la superfamilia de las Glutation-S-Transferasas y N-Acetil-Transferasa (NATs).<sup>143</sup> Los enzimas de fase I pueden convertir compuestos exógenos en sustancias reactivas capaces de unirse al DNA favoreciendo la aparición de mutaciones y los enzimas de fase II facilitan la eliminación de estos compuestos activados por conjugación o favoreciendo su hidrosolubilidad. Cada enzima metaboliza una o varias sustancias exógenas, por tanto, las diferencias en la secuencia de un gen influirán en la mayor o menor metabolización en un individuo en función de su exposición a carcinógenos.

Se ha observado que los genes que participan o se sospecha su participación en la aparición del cáncer de pulmón son: entre los genes de fase I, CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5<sup>144</sup> y CYP2A13<sup>145,146</sup> y entre los de fase II, GSTM1, GSTT1, GSTP1, GSTM3 y NAT2.<sup>18,19,147,148,149,150,151,152</sup>

,<sup>153</sup> Cada vez se localizan más genes con alguna función en la susceptibilidad al cáncer de pulmón.

Hay abundantes estudios en los que se demuestra la existencia de ciertos genes que, según sea su expresión, pueden favorecer o impedir la enfermedad. Existen evidencias de que la combinación de varios de estos genes puede aumentar o disminuir el efecto protector o acelerador en la aparición de la enfermedad. Además, algunos estudios plantean que la susceptibilidad de la adicción al tabaco está relacionada con la metabolización de la nicotina por un enzima codificado por el gen CYP2A6, por lo que la expresión de este gen modularía la adicción al tabaco.<sup>154</sup>

#### **1.3.4.7. Enfermedades pulmonares o respiratorias previas.**

La fibrosis pulmonar idiopática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma y la tuberculosis son cuatro entidades que se asocian a un riesgo incrementado para desarrollar cáncer de pulmón.<sup>10</sup> Se cree que este aumento del riesgo se debe a una mayor sensibilización del epitelio pulmonar, que se hace más susceptible a agresiones externas. Se dice que de las personas con EPOC, un 8,8% desarrollan cáncer de pulmón a los 10 años,<sup>155</sup> aunque hay que tener en cuenta que el tabaco es un factor de riesgo para ambas enfermedades. Se ha sugerido que el aclaramiento más lento de los carcinógenos inhalados por los enfermos de EPOC aumenta el riesgo para el desarrollo del cáncer de pulmón.<sup>156</sup> Otras enfermedades asociadas son la sarcoidosis y la esclerodermia.<sup>18</sup>

### **1.4. TIPOS HISTOLÓGICOS.**

La OMS, en 1998, recomienda la siguiente clasificación histológica de las neoplasias pulmonares:<sup>9</sup>

- Lesiones epiteliales preinvasivas (displasia y carcinoma in situ)
- Tumores epiteliales malignos invasivos:
  - Carcinoma escamoso
  - Adenocarcinoma
  - Carcinoma de células grandes

Carcinoma adenoescamoso  
Carcinoma de células pequeñas  
Carcinoma con elementos pleomórficos o sarcomatoides  
Tumor carcinoide  
Carcinoma de tipo glándula salival

El carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y el carcinoma de células pequeñas constituyen el 90-95% del total de tumores malignos pulmonares.<sup>9,10,157</sup>

Los distintos tipos histológicos tienen diferente evolución natural y respuesta al tratamiento y por lo tanto, como paso previo al tratamiento es necesario un diagnóstico histológico preciso, realizado por un anatomopatólogo.<sup>10</sup>

#### Carcinoma escamoso:

Está relacionado íntimamente con el tabaco. Supone el 30% de todos los tumores malignos del pulmón y es el más común en el varón. Su incidencia parece que está disminuyendo en algunos países, asociada a una disminución de la población fumadora. Normalmente se origina en los bronquios principales y crece lentamente por lo que los síntomas se deben a la obstrucción bronquial que ellos producen.<sup>158</sup> Asimismo, se detecta que un 50% están confinados al tórax en el momento de la muerte. Se cavita con frecuencia y ocasionalmente da lugar a hemorragias que pueden ser masivas.<sup>9</sup>

#### Adenocarcinoma:

La incidencia del adenocarcinoma ha ido aumentando y hoy en día constituye el subtipo histológico predominante.<sup>10,158</sup> Representa el 35-40% de los casos de cáncer de pulmón.<sup>9</sup> La incidencia, que ha aumentado en los últimos años, no difiere entre varones y mujeres.<sup>9,159</sup> Es el que tiene menos asociación con el tabaco. Suele desarrollarse en la periferia del pulmón, por lo que con frecuencia los síntomas son tardíos y a menudo extratorácicos como por ejemplo síntomas neurológicos secundarios a metástasis cerebrales.

El carcinoma bronquioloalveolar representa una entidad clínico patológica diferenciada dentro de los diversos subtipos de adenocarcinoma.<sup>158</sup> Constituye aproximadamente el 5% de todos los casos de cáncer de pulmón.<sup>9</sup>

### Carcinoma de células grandes:

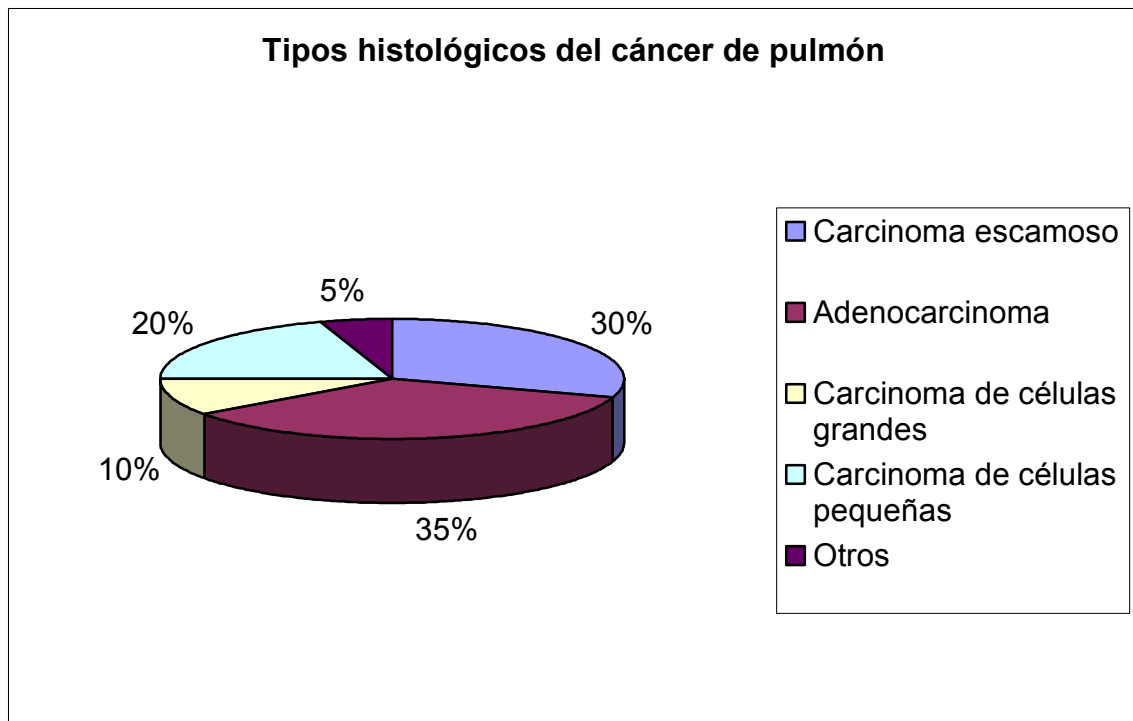
Representa un 10% de los tumores pulmonares malignos. Su localización puede ser tanto central como periférica<sup>10</sup> y al igual que el adenocarcinoma también tiende a metastatizar en el sistema nervioso central. Está reconocido como un tipo histológico, pero posiblemente se trata de un grupo heterogéneo en el que se incluyen variantes poco diferenciadas de adenocarcinoma y carcinoma escamoso.<sup>9</sup>

### Carcinoma de células pequeñas:

Representa el 20% de todos los tumores pulmonares malignos.<sup>9</sup> Al igual que el carcinoma escamoso está íntimamente relacionado con el tabaco e incluso recientemente se ha sugerido que el carcinoma de células pequeñas muestra una relación más fuerte con el tabaco que el carcinoma escamoso.<sup>160</sup> Es un tumor de gran malignidad que metastatiza con gran frecuencia tanto por vía linfática como hematológica.<sup>9</sup>

A continuación, se puede observar la distribución de los principales tipos histológicos de cáncer de pulmón.

Figura 9. Distribución porcentual de los principales tipos histológicos del cáncer de pulmón en EE.UU. en ambos sexos.



Fuente: Elaboración propia, adaptado de Farreras Rozman.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---



## II PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### HIPÓTESIS:

- Hipótesis nula ( $H_0$ ): no existe relación entre el mayor o menor consumo de diversos componentes de la dieta y la aparición del cáncer de pulmón.
- Hipótesis alternativa ( $H_1$ ): existe relación entre el mayor o menor consumo de diversos componentes de la dieta y el riesgo de padecer cáncer de pulmón.

### OBJETIVOS:

1.- Determinar la existencia o no de relación entre distintos grupos de alimentos y la aparición de cáncer bronco-pulmonar.

2.- Determinar la posible existencia de correlación entre el consumo de diversos grupos de alimentos y el hábito tabáquico.

3.- Determinar la posible modificación de efecto sobre el riesgo de cáncer broncopulmonar, debida a la interacción entre distintos grupos de alimentos, el hábito tabáquico y la ocupación.

4.- Elaborar un modelo global que represente el efecto conjunto de diversos alimentos de la dieta frente al cáncer de pulmón.



## **SUJETOS Y MÉTODOS**

---



### **III SUJETOS Y MÉTODOS**

#### **3.1. ÁMBITO DEL ESTUDIO.**

El área sanitaria de Santiago de Compostela cubre una extensión de aproximadamente 5.000 km<sup>2</sup> y tiene una población de cerca de 500.000 habitantes. El hospital de referencia es el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS), situado en esa misma ciudad. Se pueden diferenciar tres zonas geográficas: urbana, costera e interior. La primera, el municipio de Santiago de Compostela, se dedica sobre todo a los servicios (Administración Autonómica, Universidad...) y tiene unos 100.000 habitantes. La costa está más poblada que el interior y vive generalmente del mar. La zona interior vive especialmente del campo.

#### **3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

El presente estudio corresponde a un diseño de casos y controles de base hospitalaria, resultado de otras tres investigaciones de casos y controles: una de cáncer de pulmón y radón doméstico, otra sobre factores de riesgo del cáncer de orofaringe y la tercera sobre factores de riesgo del cáncer de pulmón. Del primero obtuvimos 163 casos, del segundo 135 controles y del tercero 132 casos y 187 controles. Hubo restricción de edad a mayores de 30 años. A todos los sujetos se les realizó una entrevista personal con cuestionario.

A continuación se describen brevemente las características de cada una de las 3 investigaciones que han originado este trabajo:

- Estudio de casos y controles poblacional sobre cáncer de pulmón y radón doméstico.

Este estudio tenía como objetivo determinar el riesgo de cáncer de pulmón debido a la exposición a radón doméstico. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los indicados anteriormente, además de llevar residiendo más de 5 años en el mismo domicilio y que éste no hubiese sufrido modificaciones estructurales importantes. Esta investigación fue financiada por el Fondo de Investigación Sanitaria de la

Seguridad Social (92/0179) y la Dirección Xeral de Política Científica e Investigación de la Consellería de Educación de la Xunta de Galicia (91010).

- Estudio de casos y controles hospitalario sobre factores de riesgo del cáncer de orofaringe.

Este estudio tenía como objetivo estudiar la influencia del tabaco, la dieta, la ocupación y ciertos genes de susceptibilidad en la aparición del cáncer de orofaringe. Se realizó entre 1994 y 2000 en el área sanitaria de Santiago de Compostela con un total de 99 casos y 135 controles. Los criterios de inclusión y exclusión para los controles fueron similares a los dos estudios de cáncer de pulmón. Esta investigación fue financiada por la Xunta de Galicia (208001B93).

- Estudio de casos y controles hospitalario sobre factores de riesgo y susceptibilidad genética del cáncer de pulmón.

Este estudio tenía como objetivo determinar el efecto sobre el cáncer de pulmón de los polimorfismos genéticos en los genes GSTM1 y GSTT1, junto con otros factores de riesgo del cáncer de pulmón. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los indicados anteriormente. Este trabajo fue realizado con la ayuda de una beca de formación de profesorado universitario del Ministerio de Educación y Cultura.

### **3. 3. SUJETOS.**

#### **3.3.1. Casos.**

El criterio para elegir a los casos incluyó a toda persona, tanto hombre como mujer, con diagnóstico anatomopatológico de cáncer primario broncopulmonar (CIE-OMS 9ª clasificación: 162) en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y residente en el área sanitaria que cubre dicho complejo.

La primera de las investigaciones aporta 163 casos obtenidos desde el 1 de enero de 1992 hasta el 31 de diciembre de 1995. La segunda de las investigaciones aporta 132

casos obtenidos desde mayo de 1999 hasta julio de 2000. Los criterios de inclusión de los casos fueron los mismos en los dos estudios.

Los motivos de exclusión para los casos fueron:

- Todos los casos sin confirmación histológica.
- Todos los que sufrieron radiación profesional o terapéutica (anterior a su entrada en el estudio).
- Todos los sujetos que no aceptaron participar una vez informados.
- Los que participando en el estudio no aportasen datos sobre su dieta.
- Motivos éticos, como edad avanzada o consejo médico.
- Sujetos con neoplasias previas o con sospecha de metástasis pulmonar a pesar de tener biopsias pulmonares positivas.

### **3.3.2. Controles.**

Se incluyeron en el estudio un total de 322 controles, 231 hombres y 91 mujeres. Los controles fueron sujetos que acudieron al Complejo Hospitalario Universitario de Santiago a realizar cirugía menor. Los controles son la fusión de dos investigaciones de base hospitalaria. Una de ellas, realizada sobre el cáncer de orofaringe entre 1994 y 2000 y la segunda realizada desde mayo de 1999 hasta julio de 2000, de la que también obtuvimos casos.

Los criterios de inclusión para ambos estudios fueron iguales y los criterios de exclusión fueron:

- Sujetos sometidos a cirugía mayor.
- Sujetos con procesos neoplásicos previos.
- Sujetos menores de 30 años.
- Sujetos que se negaron a participar.

### **3.4. OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN.**

#### **3.4.1. Revisión bibliográfica.**

Los artículos sobre la dieta y cáncer de pulmón fueron seleccionados mediante búsqueda bibliográfica utilizando la base de datos MEDLINE (desde el año 95 a la fecha actual). Las palabras clave empleadas para realizar la búsqueda fueron “lung cancer” y “diet”. Consideramos el año 1995 como inicial pues los artículos más relevantes de fechas anteriores vienen mencionados en las referencias bibliográficas de los artículos obtenidos en la búsqueda. Además se mantuvo una actualización bibliográfica mediante la herramienta Cubby de Medline que nos permitía conocer la nueva bibliografía que se iba publicando sobre dieta y cáncer de pulmón.

#### **3.4.2. Entrevista.**

A todos los sujetos del estudio se les realizó una entrevista o, en caso de fallecimiento, al familiar más cercano. Las personas que realizaron la entrevista fueron previamente entrenadas.

En la primera de las investigaciones se elaboró un cuestionario para obtener información sobre diferentes variables de interés referidas a las personas estudiadas: sexo, edad, estudios, profesión y ocupación, trabajos realizados en los años anteriores a su inclusión en el estudio, tipo de neoplasia pulmonar, radiación profesional o terapéutica, hábito tabáquico (intensidad y duración del mismo), características de la vivienda, alcohol y dieta. Antes de ser aplicados los cuestionarios a la muestra del estudio se hizo un ensayo con un grupo de personas no incluidas en los estudios pero con características similares. Este proceso fue realizado en cada una de las tres investigaciones, llevándose a cabo en la primera de ellas con 60 sujetos. De esta forma se pudo depurar el cuestionario que se aplicó posteriormente, corrigiendo la formulación de algunas preguntas y eliminando otras.

Las investigaciones segunda y tercera elaboraron sendos cuestionarios basándose en el primero, y con una recogida de datos muy similar, especialmente en lo

que se refiere a las variables que nos interesan para nuestro estudio, como dieta, ocupación y tabaco.

#### Variables del estudio.

Después de fusionar las tres bases de datos, las variables incluidas fueron: sexo, edad, estudios, ocupación, tipo histológico, ocupaciones de riesgo para el cáncer de pulmón (exposición a productos químicos en el trabajo), antecedentes neoplásicos, hábito tabáquico y dieta.

#### Exposición a productos químicos.

Se les preguntó a los sujetos del estudio si habían estado expuestos a compuestos químicos en su trabajo de forma habitual y el tipo de trabajo que desempeñaban. Se excluyeron los abonos, herbicidas y pesticidas ya que se aplican tan sólo una o dos veces al año.

Según esto, las ocupaciones consideradas de riesgo fueron: conductores, zapateros, mecánicos, fontaneros, trabajadores que tratan madera (carpinteros, trabajadores de aserraderos), personal de limpieza, trabajadores de la construcción, mineros, maquinistas de barcos, soldadores y trabajadores de fundiciones, pintores, barnizadores, chapistas y trabajadores de la fabricación de ladrillo/cerámica. Se consideraron estas ocupaciones como de riesgo basándose en los códigos del International Standard Classification of Occupations (ISCO) y el International Standard Industrial Classification (ISIC), siguiendo una clasificación propuesta por Ahrens y Merletti en 1998.<sup>127</sup>

A los sujetos que habían trabajado menos de un año en cualquiera de estas ocupaciones de riesgo se les asignó en esta variable el valor 0. Cuando un sujeto había trabajado durante más de un año en una de estas ocupaciones, se consideraban como expuestos (haber trabajado en una o más ocupaciones de riesgo).

#### Tabaco.

Se definió como fumador aquel sujeto que en alguna etapa de su vida había fumado un mínimo de un cigarrillo al día durante al menos un año. Un exfumador fue definido como aquel sujeto que, en el momento de la entrevista, llevase sin fumar al menos un año. Para calcular la duración del hábito se restaron todos los períodos superiores a dos meses de abstinencia tabáquica.

Se dividió la duración del hábito en categorías, que fueron: no fumadores, de uno a 20 años fumando, de 21 a 30, de 31 a 40, de 41 a 50 y más de 50 años de hábito tabáquico.

Se analizó la cantidad de cigarrillos fumados al día, la duración del hábito y si fumaban en la actualidad.

La cantidad total de tabaco fumada a lo largo de la vida (CANTIFUM) se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{CANTIFUM} = \text{duración del hábito en años} * 365 * \text{número de cigarrillos diarios} / 20$$

De este modo se obtuvo el número de cajetillas fumadas a lo largo de la vida. A continuación se recodificó esta variable en 4 categorías, que fueron: no fumadores y los fumadores divididos en terciles, en función de la cantidad fumada a lo largo de la vida.

Se analizó el número de cigarrillos fumados al día y se recodificaron en 6 categorías que fueron: no fumador (categoría de referencia), 1-9 cigarrillos/día, 10-19 cigarrillos/día, 20-29 cigarrillos/día, 30-39 cigarrillos/día y  $\geq 40$  cigarrillos/día.

#### Dieta.

En la presente investigación se ha utilizado un CFCA (cuestionario de frecuencia de consumo alimentario) en el que se han incluido el consumo de los siguientes grupos alimentarios:

1. Frutas y zumos: manzana, pera, naranja, plátano.
2. Verduras y hortalizas: repollo, grelos, lechuga, tomate, zanahorias, judías, patatas.
3. Carnes: chuleta o filete de ternera, chuleta o bistec de cerdo, chorizo, pollo.
4. Pescados: merluza, sardina, calamares, “xoubas”, “fanecas”, jurel.
5. Cereales y derivados: arroz, pan, pasta, sopa.
6. Productos lácteos: yogur, queso.
7. Huevos.

La categorización de la frecuencia de consumo se recodificó del siguiente modo (con excepción de los huevos que presentaron una frecuencia de ingesta semanal):

1. Menos de una vez al mes.
2. Una vez al mes.

3. Una vez cada quince días.
4. Una vez a la semana.
5. Dos veces a la semana.
6. Tres-cuatro veces por semana.
7. Cinco-seis veces por semana.
8. Una vez al día.
9. Más de una vez al día.

Posteriormente, cada variable de la dieta se recategorizó en 3 categorías, que variaron según el alimento objeto de estudio (ver en anexos).

### **3.5. ANALISIS ESTADÍSTICO.**

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) en su versión 10.0.

#### **3.5.1. Análisis univariante.**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés en el que se observó su distribución para así poder definir puntos de corte en función preferentemente de los percentiles y para detectar valores anormales o erróneos. Así se categorizó, entre otras, la frecuencia de consumo de cada alimento en tres niveles y a continuación se hallaron las frecuencias de consumo de cada alimento.

#### **3.5.2. Análisis bivariante.**

Se realizaron tablas de contingencia en algunos casos, para determinar el riesgo de cáncer de pulmón debido a: la exposición a productos químicos, la duración del hábito tabáquico, la cantidad de cigarrillos fumados al día, la cantidad fumada a lo largo de la vida y los distintos alimentos.

Se utilizó un diagrama de caja (*boxplot*) para comparar las edades en las que se presentan los distintos tipos histológicos de neoplasia pulmonar.

Se estudió la existencia de correlación entre distintos alimentos y el hábito tabáquico con el coeficiente de correlación de Spearman, porque es una medida más robusta que el coeficiente de correlación de Pearson ya que se basa en la ordenación de valores y entonces no se ve afectada por valores extremos.

### **3.5.3. Análisis multivariante.**

Las *odds ratios* (ORs) y sus intervalos de confianza del 95% fueron estimadas a través de regresión logística multivariante. Se tomó como variable dependiente la variable caso-control y como variables independientes los distintos alimentos. Se ajustó en primer lugar por edad y sexo para obtener los riesgos crudos y en segundo lugar por sexo, edad, hábito tabáquico y trabajo en ocupaciones de riesgo para obtener las *odds ratios* ajustadas.

Se calcularon también las *odds ratios* de la exposición al tabaco y de la exposición a sustancias químicas. En ambos casos se estimaron a través de regresión logística y se ajustó por sexo y edad.

Por último se realizó una interacción entre el consumo de tabaco y frutas y también entre tabaco y verduras/hortalizas. Se hallaron las *odds ratios* correspondientes ajustadas por edad, sexo y trabajo en ocupaciones de riesgo. Para hallar esta interacción se creó una variable a través de sintaxis en SPSS con 9 categorías, 3 para el hábito tabáquico que fueron no fumador, fumador ligero-moderado y gran fumador y 3 para el consumo de cada fruta, verdura u hortaliza. Se entiende por fumador ligero-moderado aquel que consumiría hasta 18.250 cajetillas a lo largo de la vida y gran fumador el que consumía mayor cantidad.

También se realizó una interacción entre la ocupación y el consumo de fruta y entre la ocupación y el consumo de verduras/hortalizas. Se creó una variable a través de sintaxis, con 6 categorías, 2 para la ocupación (haber trabajado o no en ocupaciones de riesgo), y 3 para el consumo de cada fruta, verdura u hortaliza. Se calcularon las *odds ratios* correspondientes ajustadas por edad, sexo y tabaco.

## **RESULTADOS**

---



## IV RESULTADOS

### 4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

#### 4.1.1. Características de los sujetos del estudio.

Se incluyeron en el estudio un total de 617 sujetos, de los cuales 295 (47,8%) correspondieron a los casos y 322 (52,2%) a los controles. Las principales características de los sujetos del estudio como son el sexo, el nivel de estudios, la estructura etaria de la muestra y el hábito tabáquico, se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Características de los sujetos del estudio.

	CASOS	CONTROLES	TOTAL
<b>SEXO</b>			
Varones	269 (91,2%)	231 (71,7%)	500 (81,8%)
Mujeres	26 (8,8%)	91 (28,3%)	117 (19,0%)
<b>EDAD</b>			
≤40	5 (1,7%)	31 (9,6%)	36 (5,8%)
41-50	28 (9,5%)	36 (11,2%)	64 (10,4%)
51-60	70 (23,7%)	105 (32,6%)	175 (28,4%)
61-70	94 (31,9%)	90 (28,0%)	184 (29,8%)
71-80	85 (28,8%)	49 (15,2%)	134 (21,7%)
>80	13 (4,4%)	11 (3,4%)	24 (3,9%)
<b>NIVEL DE ESTUDIOS</b>			
Sin estudios	58 (19,7%)	111 (34,6%)	169 (27,4%)
Primarios	208 (70,5%)	179 (55,8%)	387 (62,8%)
Secundarios	24 (8,1%)	25 (7,8%)	49 (8,0%)
Universitarios	5 (1,7%)	6 (1,9%)	11 (1,8%)
<b>CONSUMO DE TABACO</b>			
Nunca fumadores	22 (7,5%)	151 (46,9%)	173 (28,0%)
Exfumadores	175 (59,3%)	99 (30,7%)	274 (44,4%)
Fumadores actuales	98 (33,2%)	72 (22,4%)	170 (27,6%)
<b>TOTAL</b>	<b>295 (47,8%)</b>	<b>322 (52,2%)</b>	<b>617 (100%)</b>

Como se puede observar, con respecto a los casos, el número de varones en el estudio es mucho mayor que el número de mujeres, dada la incidencia mayor del cáncer de pulmón en varones, con un 81% de los sujetos varones y un 19% mujeres.

Las franjas de edad con mayor número de sujetos corresponden a las comprendidas entre los 51 y los 70 años, tanto en los casos como en los controles.

Un 62,8% del total de los sujetos tienen estudios primarios y el 27,4% no tienen estudios. El porcentaje de sujetos con estudios secundarios y universitarios es inferior al 10% y es similar en el grupo de casos y en el grupo de los controles.

Con respecto al tabaco, se puede observar que el 44,4% son exfumadores y el 27,6% fumadores actuales. El 28% no han fumado nunca y de estos, la mayoría pertenecen al grupo de los controles. En el grupo control el porcentaje más elevado corresponde a los que no han fumado nunca (46,9%) y en el grupo de los casos el porcentaje más elevado corresponde a exfumadores (59,3%).

#### **4.1.2. Tipos histológicos de los casos.**

El tipo histológico de más frecuente aparición corresponde al carcinoma epidermoide, con un porcentaje del 49,5% de todas las neoplasias registradas. A continuación se sitúan el adenocarcinoma y el carcinoma de células pequeñas con un 21,7% y un 20,7% respectivamente; y por último el tumor de células grandes (4,7%) y el carcinoide maligno (3,4%). En la distribución por sexos observamos que en el varón el tipo histológico más frecuente corresponde al carcinoma epidermoide (52,8%) y en las mujeres al adenocarcinoma (61,5%).

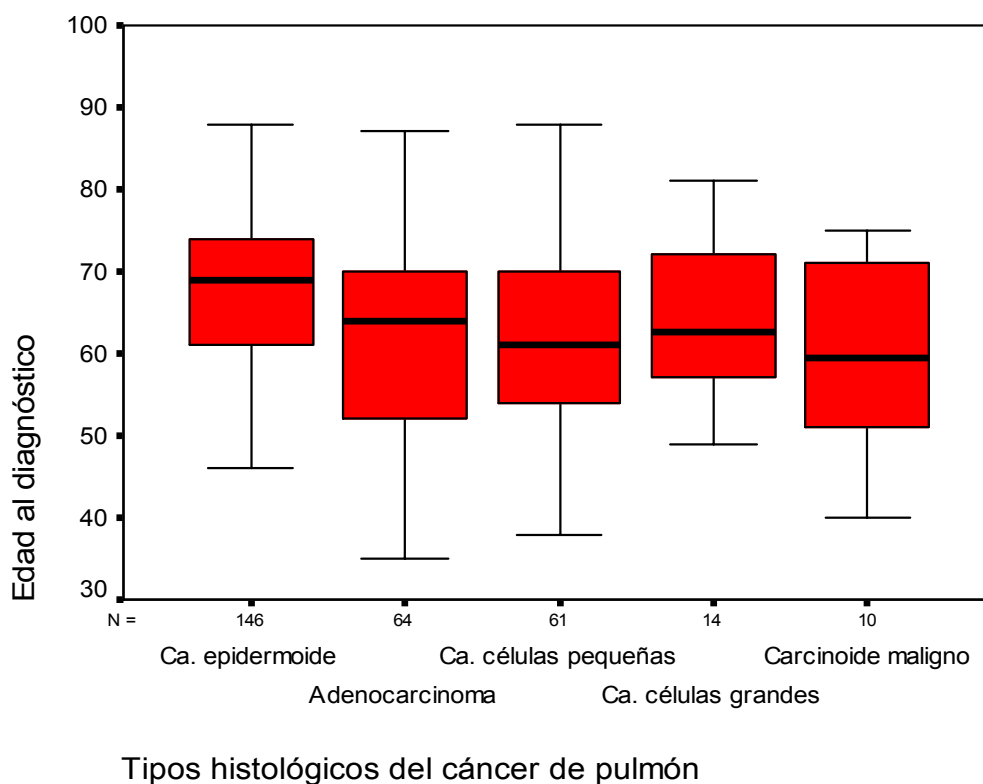
En las mujeres el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente probablemente por ser la mayoría no fumadoras. En los varones es el carcinoma epidermoide el de mayor frecuencia debido probablemente a la gran cantidad de fumadores. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 8: Tipos histológicos del cáncer de pulmón por sexo

	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
Carcinoma epidermoide	142 52,8%	4 15,4%	146 49,5%
Adenocarcinoma	48 17,8%	16 61,5%	64 21,7%
Carcinoma de células pequeñas	58 21,6%	3 11,5%	61 20,7%
Carcinoma de células grandes	14 5,2%	-----	14 4,7%
Carcinoide maligno	7 2,6%	3 11,5%	10 3,4%
Total	269 100,0%	26 100,0%	295 100,0%

En la siguiente figura se pueden observar, en un diagrama de caja, cuales son las edades medianas de diagnóstico de cada uno de los diferentes tipos histológicos, en la que la menor edad corresponde al tumor carcinoide maligno seguida del carcinoma de células pequeñas y la mayor al carcinoma epidermoide.

Figura 10. Tipos histológicos de cáncer de pulmón por grupos de edad.



## 4.2. ANÁLISIS BIVARIANTE Y MULTIVARIANTE.

### 4.2.1. Ocupación y exposición a sustancias químicas.

En la tabla siguiente se muestra el número de sujetos expuestos a ocupaciones de riesgo con los porcentajes correspondientes, tanto en el grupo de casos como en el de controles. El 69,7% no están expuestos a ocupaciones de riesgo, frente al 30,3% que sí lo están. Tomando por separado casos y controles observamos que con respecto a los casos un 61,9% de los sujetos no están expuestos a ocupaciones de riesgo. En el grupo de los controles los sujetos no expuestos constituyen el 76,7%. Se puede observar que en los casos hay mayor número de sujetos que han trabajado en ocupaciones de riesgo con un 38% en el grupo de los casos frente a un 23% en el grupo de los controles.

Tabla 9. Trabajo en ocupaciones de riesgo.

	Control	Caso	Total
No han trabajado en ocupaciones de riesgo	247 (76,7%)	180 (61,9%)	427 (69,7%)
Trabajaron en ocupaciones de riesgo	75 (23,3%)	111 (38,1%)	186 (30,3%)
Total	322 (100%)	291 (100%)	613 (100%)

El riesgo obtenido para haber o no trabajado en ocupaciones de riesgo es de 2,08 (IC 95% 1,43-3,02), ajustado por sexo y edad.

#### 4.2.2. Tabaco.

A continuación se presentan los resultados correspondientes a diversas variables relacionadas con el tabaco como son la duración del hábito tabáquico, la cantidad acumulada a lo largo de la vida y el número de cigarrillos diarios.

##### Duración del hábito.

Los datos que muestran la relación de la duración del hábito tabáquico y el riesgo de cáncer de pulmón aparecen reflejados en la siguiente tabla.

Tabla 10. Duración del hábito y riesgo de cáncer de pulmón.

Duración del hábito	Casos	Controles	Riesgo*	Intervalo de confianza 95%
No fumadores	27 (9,2%)	165 (51,2%)	1	
1-20 años fumando	12 (4,1%)	35 (10,9%)	2,18	0,98-4,84
21-30 años fumando	29 (9,8%)	38 (11,8%)	4,57	2,36-8,86
31-40 años fumando	60 (20,3%)	43 (13,4%)	7,95	4,47-14,15
41-50 años fumando	82 (27,8%)	23 (7,1%)	17,83	9,41-33,78
Más de 50 años	85 (28,8%)	18 (5,6%)	21,98	10,90-44,32

\*Ajustados por sexo y edad.

Se observa que el riesgo aumenta de modo constante y uniforme con la duración del hábito.

*Cantidad acumulada en la vida.*

En la siguiente tabla está representada la cantidad de tabaco fumada en la vida. Se divide en no fumadores y los fumadores en terciles correspondientes a: fumador ligero (1-13.821 cajetillas), fumador moderado (13.821-24.759 cajetillas) y gran fumador (> 24.759 cajetillas). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 11. Cantidad de tabaco fumado en la vida y riesgo de cáncer de pulmón.

Cantidad fumada	Casos	Controles	Riesgo*	Intervalo de confianza 95%
No fumadores	23 (7,9%)	160 (49,8%)	1	
Fumador ligero	50 (17,2%)	93 (29,0%)	3,92	2,20-6,97
Fumador moderado	99 (34,0%)	44 (13,7%)	14,25	7,94-25,57
Gran fumador	119 (40,9%)	24 (7,5%)	29,05	15,25-55,32

\*Ajustada por sexo y edad.

El riesgo de cáncer de pulmón aumenta de modo continuo y constante con la cantidad de tabaco fumada a lo largo de la vida.

Número de cigarrillos diarios.

En la tabla que se presenta a continuación se refleja el número de cigarrillos fumados al día.

Tabla 12. Cigarrillos diarios y riesgo de cáncer de pulmón.

Cantidad diaria de cigarrillos	Casos	Controles	Riesgo*	Intervalo de confianza 95%
No fumadores	23 (7,9%)	150 (47,9%)	1	
1-9 cigarrillos/día	11 (3,8%)	29 (9,3%)	2,19	0,92-5,19
10-19 cigarrillos/día	23 (7,9%)	23 (7,3%)	5,45	2,52-11,76
20-29 cigarrillos/día	81 (27,8%)	63 (20,1%)	7,60	4,28-13,52
30-39 cigarrillos/día	43 (14,8%)	17 (5,4%)	16,03	7,55-34,01
≥ 40 cigarrillos/día	110 (37,8%)	31 (9,9%)	23,32	12,45-43,70

\*Ajustada por sexo y edad.

El riesgo aumenta de modo continuo al aumentar el número de cigarrillos fumados al día.

### 4.2.3. Dieta.

Se muestran a continuación los resultados encontrados para el consumo de alimentos o grupos de alimentos y el cáncer de pulmón. Los grupos alimentarios que se han hecho son frutas, verduras y hortalizas, pescados, carnes, cereales, productos lácteos y huevos.

Los alimentos están divididos en 9 categorías según la frecuencia de consumo, que son: menos de una vez al mes, una vez al mes, 2-3 veces al mes, una vez a la semana, 3-4 veces a la semana, 5-6 veces a la semana, una vez al día y más de una vez al día (más de 7 veces a la semana). Estas nueve categorías iniciales las hemos recategorizado en nuestro estudio y aplicamos una división en tres categorías, que permite hacer estimaciones más precisas.

El consumo de huevos se había contabilizado por el número de huevos ingeridos a la semana y posteriormente también la hemos recategorizado en tres categorías.

Se estudió el riesgo de padecer cáncer de pulmón asociado al consumo de cada alimento por separado y a grupos de alimentos. Para ello se realiza una regresión logística multivariante. Los resultados se presentan en primer lugar crudos (ajustados por sexo y edad) y después ajustados (por sexo, edad, hábito tabáquico y trabajo en ocupaciones de riesgo).

#### **4.2.3.1. Consumo de frutas.**

Las frutas que se estudiaron fueron la naranja, la manzana, la pera y el plátano. Se analizó la frecuencia de consumo de dichos alimentos por separado y de todos ellos en conjunto. Se creó una variable llamada consumo total de fruta que agrupaba el consumo de naranjas, plátanos, manzanas y peras.

Las nueve categorías iniciales de frecuencia de consumo las recodificamos en tres:

- Consumo menor de una vez a la semana.
- Consumo de 1 a 6 veces a la semana.
- Consumo mayor o igual a una vez al día.

Se observa que hay un mayor número de sujetos, tanto dentro de los casos como de los controles, que consumen naranjas menos de una vez a la semana frente a los que las consumen con mayor frecuencia. Lo mismo ocurre con los plátanos y las peras. Sin embargo, en la población estudiada hay un mayor número de sujetos que consumen manzanas de una a seis veces por semana, frente a las otras categorías. No se observan diferencias llamativas entre casos y controles en cuanto a la frecuencia de consumo.

Ajustando por edad y sexo, se encuentra un riesgo significativo para los que consumen plátano una o más veces al día. Aparece un ligero efecto protector para la naranja y la manzana en la categoría más elevada de consumo, con una OR de 0,70 (IC del 95% 0,45-1,10) y 0,69 (IC del 95% 0,45-1,07) respectivamente, que están al límite de la significación. Para las peras y la fruta en general se observa un mínimo efecto protector también en la categoría de mayor frecuencia de consumo, no significativo.

Al ajustar también por hábito tabáquico y trabajo en ocupaciones de riesgo encontramos un exceso de riesgo poco importante con el aumento en el consumo de todas las frutas estudiadas, aunque en ninguno de los casos es significativo.

Los resultados obtenidos aparecen reflejados en la tabla 13.

Tabla 13. Ingesta de frutas y riesgo de cáncer de pulmón.

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	OR cruda*	IC 95%	OR ajustada **	IC 95%
<b>NARANJAS</b>						
< 1 vez semana	128 (44,3%)	123 (38,2%)	1		1	
1-6 vec.semana	107 (37,0%)	117 (36,3%)	1,04	0,71 - 1,53	1,44	0,91 - 2,28
≥1 vez día	54 (18,7%)	82 (25,5%)	0,70	0,45 - 1,10	1,02	0,59 - 1,74
<b>PLÁTANOS</b>						
<1 vez semana	168 (58,1%)	215 (66,8%)	1		1	
1-6 vec.semana	80 (27,7%)	81 (25,2%)	1,40	0,95 - 2,08	1,49	0,94 - 2,38
≥1 vez día	41 (14,2%)	26 (8,1%)	2,08	1,19 - 3,64	1,51	0,79 - 2,89
<b>MANZANAS</b>						
< 1 vez semana	105 (36,3%)	103 (32,1%)	1		1	
1-6 vec.semana	115 (39,8%)	113 (35,2%)	1,17	0,78 - 1,74	1,44	0,89 - 2,31
≥1 vez día	69 (23,9%)	105 (32,7%)	0,69	0,45 - 1,07	1,11	0,66 - 1,86
<b>PERAS</b>						
< 1 vez semana	128 (44,3%)	171 (53,1%)	1		1	
1-6 vec.semana	115 (39,8%)	89 (27,6%)	1,88	1,28 - 2,76	2,26	1,43 - 3,58
≥1 vez día	46 (15,9%)	62 (19,3%)	0,98	0,62 - 1,57	1,20	0,68 - 2,09
<b>CONSUMO TOTAL DE FRUTA</b>						
< 1 vez semana	41 (14,2%)	37 (11,5%)	1		1	
1-6 vec.semana	89 (30,8%)	90 (28,0%)	1,17	0,63 - 1,96	1,85	0,96 - 3,59
≥1 vez día	159 (55,0%)	194 (60,4%)	0,82	0,49 - 1,37	1,49	0,81 - 2,73

\*Ajustada por sexo y edad.

\*\*Ajustada por sexo, edad, hábito tabáquico y trabajo en ocupaciones de riesgo.

Se analizó la existencia de correlación entre el consumo total de fruta y el hábito tabáquico y se observó que existe una correlación negativa significativa entre ambas variables ( $\rho=-0,154$ ;  $p<0,01$ ). Se encontró correlación negativa significativa entre consumo de manzanas y hábito tabáquico ( $\rho=-0,187$ ;  $p<0,01$ ) y entre consumo de naranjas y hábito tabáquico ( $\rho=-0,179$ ;  $p<0,01$ ). Se observó correlación positiva no

significativa entre consumo de plátanos y hábito tabáquico y negativa no significativa para la pera.

Se realizó un análisis de la interacción entre el consumo total de fruta y el tabaco. Aparentemente, no se detecta interacción entre la fruta y el hábito tabáquico. Los resultados indican que las frutas no tienen gran efecto protector frente al cáncer de pulmón pues aunque en los no fumadores se observa una OR de 0,54, este riesgo no es significativo; y en los fumadores, tanto ligeros-moderados como en grandes fumadores, se detecta un riesgo considerable de padecer cáncer de pulmón que no se ve modificado por el mayor o menor consumo de fruta.

Tabla 14. Interacción consumo total de fruta / hábito tabáquico.

TABACO		FRUTA		
		< 1 vez a la sem	1-6 veces sem	≥ 1 vez al día
No fumador	N	21	52	118
	OR	1,00	0,34	0,54
	IC 95%		0,07-1,54	0,15-1,97
Fumador lig-mod	N	29	65	124
	OR	2,02	3,61	2,51
	IC 95%	0,49-8,27	1,00-13,02	0,73-8,58
Gran fumador	N	36	61	111
	OR	7,35	14,71	7,98
	IC 95%	1,81-29,75	3,76-57,50	2,28-27,94

N: número de sujetos, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza 95%.  
Ajustado por sexo, edad y trabajo en ocupaciones de riesgo.

El estudio de la interacción entre la fruta y la ocupación, pretende ver si ésta es o no de riesgo por la exposición a productos químicos. No se detectó interacción. Las ORs son similares en expuestos y no expuestos y no se ven influidas por la cantidad de fruta consumida. Los resultados se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Interacción consumo total de fruta / ocupación.

OCUPACIÓN		FRUTA		
		< 1 vez a la sem	1-6 veces sem	≥ 1 vez al día
No riesgo	N	62	123	247
	OR	1,00	2,03	1,40
	IC 95%		0,93-4,41	0,69-2,83
Riesgo	N	23	56	106
	OR	1,82	2,47	2,76
	IC 95%	0,56-5,96	0,99-6,11	1,24-6,13

N: número de sujetos, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza 95%.  
Ajustado por sexo, edad y hábito tabáquico.

#### 4.2.3.2. Consumo de verduras y hortalizas.

Las verduras y hortalizas estudiadas han sido el repollo, los grelos, la lechuga, el tomate, las zanahorias, las judías y las patatas. Se ha creado una variable que engloba a todas las citadas excepto la patata y a la que se llama “verdura total”.

Las nueve categorías iniciales se recodificaron también en tres categorías para cada una de las verduras:

- Menos de una vez al mes.
- De una vez al mes a una vez a la semana.
- Más de una vez a la semana.

La verdura total fue la combinación del consumo de repollo, grelos, lechuga, tomate, zanahorias y judías. Se categorizó en:

- Menos de 5 veces a la semana.
- 5-6 veces a la semana.
- Una o más veces al día.

Se observa que más de la mitad de los sujetos consumen verduras u hortalizas como mínimo una vez al día, a expensas especialmente de lechuga y tomate (no se incluyen las patatas). El mayor consumo de repollo y de judías se detecta en la segunda categoría de frecuencia, tanto para los casos como para los controles. Sin embargo el consumo de grelos aumenta en el grupo de controles en la categoría más alta de frecuencia de consumo y en la segunda categoría en el grupo de los casos; y con respecto a la zanahoria también hay diferencias entre casos y controles.

Los resultados muestran que el consumo de verdura total ofrece un efecto protector significativo con una OR de 0,50 (IC del 95% 0,30-0,83). Observamos también un efecto protector significativo para el consumo de patatas (OR 0,08; IC 95% 0,03-0,22), repollo (OR 0,53; IC 95% 0,29-0,99), grelos (OR 0,51; IC 95% 0,26-0,99) y lechuga (OR 0,39; IC 95% 0,21-0,72). El consumo de tomate y judías también presenta efecto protector aunque no significativo (OR 0,67; IC 95% 0,40-1,14 y OR 0,84; IC 95% 0,48-1,46 respectivamente).

Se comprobó la existencia de correlación negativa significativa entre el consumo de verdura total y el hábito tabáquico ( $\rho=-0,087$ ;  $p<0,05$ ). También hubo correlación negativa significativa entre consumo de grelos y hábito tabáquico ( $\rho=-0,102$ ;  $p<0,05$ ), así como con la lechuga ( $\rho=-0,128$ ;  $p<0,01$ ) y el consumo de zanahoria ( $\rho=-0,120$ ;  $p<0,01$ ). Por el contrario se observa una correlación positiva entre consumo de repollo y el hábito tabáquico y negativa no significativa para el tomate y las judías.

En la tabla que aparece a continuación viene reflejado el riesgo de cáncer de pulmón asociado al consumo de verduras y hortalizas.

Tabla 16. Ingesta de verduras y hortalizas y riesgo de cáncer de pulmón.

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	OR cruda*	IC 95%	OR ajustada **	IC 95%
<b>REPOLLO</b>						
< 1 vez mes	61 (21,1%)	46 (14,3%)	1		1	
1 v. mes- 1 v. sm	149 (51,6%)	184 (57,3%)	0,61	0,38 - 0,98	0,49	0,28 - 0,86
>1 vez semana	79 (27,3%)	91 (28,3%)	0,62	0,37 - 1,03	0,53	0,29 - 0,99
<b>GRELOS</b>						
< 1 vez mes	41 (14,2%)	30 (9,3%)	1		1	
1 v. mes- 1 v. sm	138 (47,8%)	116 (36,1%)	1,03	0,58 - 1,82	1,23	0,63 - 2,40
>1 vez semana	110 (38,1%)	175 (54,5%)	0,45	0,25 - 0,78	0,51	0,26 - 0,99
<b>LECHUGA</b>						
< 1 vez mes	63 (22,2%)	36 (11,7%)	1		1	
1 v. mes- 1 v. sm	78 (27,5%)	48 (15,6%)	0,91	0,56 - 1,48	0,91	0,45 - 1,84
>1 vez semana	143 (50,4%)	223 (72,6%)	0,80	0,51 - 1,23	0,39	0,21 - 0,72
<b>TOMATE</b>						
< 1 vez mes	76 (26,6%)	63 (20,5%)	1		1	
1 v. mes- 1 v. sm	81 (28,3%)	75 (24,4%)	0,91	0,56 - 1,48	0,82	0,45 - 1,47
>1 vez semana	129 (45,1%)	170 (55,2%)	0,80	0,51 - 1,23	0,67	0,40 - 1,14
<b>ZANAHORIAS</b>						
< 1 vez mes	141 (48,8%)	118 (36,6%)	1		1	
1 v. mes- 1 v. sm	91 (31,5%)	130 (40,4%)	0,65	0,44 - 0,95	0,69	0,43 - 1,09
>1 vez semana	57 (19,7%)	74 (23,0%)	0,75	0,48 - 1,17	1,05	0,62 - 1,79
<b>JUDIAS</b>						
< 1 vez mes	93 (32,2%)	73 (22,7%)	1		1	
1 v. mes- 1 v. sm	122 (42,2%)	169 (52,5%)	0,61	0,4 - 0,92	0,58	0,36 - 0,94
>1 vez semana	74 (25,6%)	80 (24,8%)	0,88	0,55 - 1,40	0,84	0,48 - 1,46
<b>PATATA</b>						
< 1 vez mes	55 (19,0%)	6 (1,9%)	1		1	
1 v. mes- 1 v. sm	27 (9,3%)	16 (5,0%)	0,20	0,06 - 0,58	0,17	0,05 - 0,59
>1 vez semana	207 (71,6%)	300 (93,2%)	0,08	0,03 - 0,21	0,08	0,03 - 0,22
<b>VERDURA TOTAL.</b>						
< 5 veces sem	82(28,4%)	54(16,8%)	1		1	
5-6 veces sem	41(14,2%)	52(16,1%)	0,51	0,29 - 0,89	0,35	0,17 - 0,70
>=1 vez día	166(57,4%)	216(67,1%)	0,58	0,38 - 0,88	0,50	0,30 - 0,83

\*Ajustada por sexo y edad.

\*\*Ajustada por sexo, edad, hábito tabáquico y trabajo en ocupaciones de riesgo.

Se realizó una interacción verdura/hábito tabáquico. Se ajustó por sexo, edad y trabajo en ocupaciones de riesgo. Se detecta un efecto protector estadísticamente significativo de la verdura en sujetos no fumadores. En fumadores parece haber una reducción en el riesgo al aumentar el consumo de verdura con una OR en grandes fumadores de 17,47 para los consumidores de poca verdura y de 6,98 para los consumidores de verdura a diario. Por ello se podría decir que parece haber interacción entre la verdura y el hábito tabáquico. Los resultados se muestran en la tabla que aparece a continuación.

Tabla 17. Interacción verdura/hábito tabáquico.

TABACO		VERDURA		
		< 5 veces sem	5-6 veces sem	≥ 1 vez día
No fumador	N	48	28	115
	OR	1,00	0,11	0,37
	IC 95%		0,01-0,91	0,15-0,92
Fumador lig-mod	N	40	26	152
	OR	3,14	1,88	2,29
	IC 95%	1,21-8,17	0,65-5,45	1,04-5,02
Gran fumador	N	55	39	114
	OR	17,47	5,99	6,98
	IC 95%	5,75-53,10	2,17-16,48	3,04-15,98

N: número de sujetos, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza 95%.  
Ajustado por sexo, edad y trabajo en ocupaciones de riesgo.

Se realizó también una interacción entre cada una de las verduras y hortalizas y el hábito tabáquico.

La tabla que aparece a continuación refleja la interacción entre el consumo de repollo y el hábito tabáquico. Podemos observar una disminución en el riesgo a medida que aumenta el consumo de repollo, tanto en fumadores como en no fumadores.

Tabla 18. Interacción repollo/hábito tabáquico.

TABACO	REPOLLO			
		<1 vez mes	1 vez mes-1 vez sem	> 1 vez sem
	N	40	98	54
No fumador	OR	1,00	0,65	0,50
	IC 95%		0,23-1,85	0,15-1,68
	N	36	126	56
Fumador lig-mod	OR	7,46	2,65	3,86
	IC 95%	2,44-22,78	1,04-6,73	1,39-10,68
	N	39	109	59
Gran fumador	OR	15,35	11,94	10,75
	IC 95%	4,68-50,37	4,51-31,60	3,72-30,99

N: número de sujetos, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza 95%.  
Ajustado por sexo, edad y trabajo en ocupaciones de riesgo.

La interacción entre el consumo de grelos y el hábito tabáquico muestra un descenso en el riesgo para consumos mayores de una vez a la semana, especialmente en grandes fumadores, con una OR de 19,55 para un consumo menor de una vez al mes y de 6,89 para un consumo mayor de una vez a la semana. En no fumadores que consumen grelos con una frecuencia mayor de una vez a la semana se detecta un efecto protector. Los resultados se reflejan en la siguiente tabla.

Tabla 19. Interacción grelos/hábito tabáquico

TABACO		GRELOS		
		<1 vez mes	1 vez mes-1 vez sem	> 1 vez sem
No fumador	N	24	73	95
	OR	1,00	1,13	0,38
	IC 95%		0,31-4,08	0,10-1,48
Fumador lig-mod	N	22	92	104
	OR	3,99	4,69	2,86
	IC 95%	0,95-16,79	1,39-15,83	0,86-9,53
Gran fumador	N	33	89	85
	OR	19,55	24,31	6,89
	IC 95%	4,42-86,44	6,61-89,38	2,03-23,39

N: número de sujetos, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza 95%.  
Ajustado por sexo, edad y trabajo en ocupaciones de riesgo.

Se realizó también una interacción entre consumo de lechuga y hábito tabáquico. Los resultados presentados en la tabla siguiente muestran una disminución del riesgo al aumentar el consumo de lechuga, con un efecto protector significativo para los no fumadores.

Tabla 20. Interacción lechuga/hábito tabáquico.

TABACO		LECHUGA		
		<1 vez mes	1 vez mes-1 vez sem	> 1 vez sem
No fumador	N	55	33	115
	OR	1,00	0,63	0,25
	IC al 95%		0,21-1,91	0,10-0,64
Fumador lig-mod	N	28	39	144
	OR	7,16	2,68	1,70
	IC al 95%	2,41-21,26	1,07-6,65	0,81-3,58
Gran fumador	N	43	54	106
	OR	8,48	31,54	5,54
	IC al 95%	3,09-23,28	8,27-120,29	2,55-12,03

N: número de sujetos, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza 95%.  
Ajustado por sexo, edad y trabajo en ocupaciones de riesgo.

Con respecto a la patata, se observa que en fumadores, especialmente en grandes fumadores, hay una reducción en el riesgo al aumentar el consumo de patata. Sin embargo, estos resultados son muy imprecisos ya que la mayor parte de los sujetos consumen muchas patatas. Esto se puede observar al comprobar los intervalos de los riesgos obtenidos.

Tabla 21. Interacción patata/hábito tabáquico.

TABACO		PATATA		
		< 1 vez mes	1 vez mes-1 vez sem	>1 vez sem
No fumador	N	16	8	167
	OR	1,00	0,10	0,08
	IC 95%		0,00-1,16	0,02-0,31
Fumador lig-mod	N	20	17	181
	OR	5,07	1,19	0,46
	IC 95%	0,74-34,51	0,24-5,99	0,13-1,62
Gran fumador	N	32	18	158
	OR	1791,56	2,78	1,59
	IC 95%	0,00-1,71E+12	0,47-16,24	0,44-5,71

N: número de sujetos, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza 95%.

Ajustado por sexo, edad y trabajo en ocupaciones de riesgo.

Se realizó una interacción entre verduras y hortalizas y la ocupación, ajustada por sexo, edad y hábito tabáquico. Con respecto a la verdura en general parece haber interacción pues hay un descenso en el riesgo al aumentar el consumo de verdura, tanto en los que están expuestos a una ocupación de riesgo como en los que no lo están y además este descenso es más evidente en los sujetos que no trabajan en una ocupación de riesgo. Los resultados de la interacción entre la patata y la ocupación no aportan demasiada información pues la mayor parte de los sujetos consume patata con mucha frecuencia. El análisis por separado entre el repollo, los grelos y la lechuga con la ocupación podría reflejar una interacción pues el riesgo disminuye al aumentar el consumo y siempre es mucho menor en los sujetos que no trabajan en ocupaciones de riesgo.

Los resultados de la interacción entre la verdura y la ocupación se muestran a continuación. Se observa un descenso en el riesgo al aumentar el consumo de verdura total con una OR de 0,56 en no expuestos a ocupaciones de riesgo y de 0,76 en expuestos a ocupaciones de riesgo. En los sujetos que consumen verdura menos de 5 veces a la semana, el riesgo de cáncer de pulmón es mayor en expuestos a ocupaciones de riesgo que en los que no lo están.

Tabla 22. Interacción verdura total/ocupación.

OCUPACIÓN		VERDURA		
		< 5 veces sem	5-6 veces sem	≥ 1 vez día
No riesgo	N	100	70	262
	OR	1,00	0,29	0,56
	IC 95%		0,13-0,66	0,30-1,01
Riesgo	N	42	23	120
	OR	2,02	1,14	0,76
	IC 95%	0,76-5,37	0,34-3,87	0,38-1,52

N: número de sujetos, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza 95%.  
Ajustado por sexo, edad y hábito tabáquico.

La tabla siguiente refleja los resultados de la interacción entre el repollo y la ocupación. Dicha relación podría existir pues el riesgo disminuye al aumentar el consumo de repollo, pasando en expuestos a ocupaciones de riesgo de una OR de 3,45 para un consumo menor de una vez al mes, a una OR de 1,00 para un consumo de más de una vez a la semana.

Tabla 23. Interacción repollo/ocupación.

OCUPACIÓN		REPOLLO		
		<1 vez mes	1 vez mes-1 vez sem	> 1 vez sem
No riesgo	N	81	228	123
	OR	1,00	0,64	0,71
	IC 95%		0,33-1,23	0,34-1,45
Riesgo	N	33	105	47
	OR	3,45	0,97	1,00
	IC 95%	1,14-10,43	0,46-2,03	0,40-2,48

N: número de sujetos, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza 95%.  
Ajustado por sexo, edad y hábito tabáquico.

La interacción entre los grelos y la ocupación muestra resultados similares a los anteriores con unos riesgos que disminuyen al aumentar el consumo, tanto en expuestos como en no expuestos. Los resultados se reflejan en la tabla siguiente.

Tabla 24. Interacción grelos/ocupación.

OCUPACIÓN		GRELOS		
		<1 vez mes	1 vez mes-1 vez sem	> 1 vez sem
No riesgo	N	57	168	207
	OR	1,00	1,55	0,58
	IC 95%		0,71-3,37	0,27-1,24
Riesgo	N	21	86	78
	OR	2,63	2,04	1,09
	IC 95%	0,69-9,95	0,85-4,90	0,46-2,58

N: número de sujetos, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza 95%.  
Ajustado por sexo, edad y hábito tabáquico.

A continuación se presentan los resultados de la interacción entre la lechuga y la ocupación. Como se puede observar en la tabla 26 el riesgo de cáncer de pulmón disminuye al aumentar el consumo de lechuga tanto en expuestos a ocupaciones de riesgo como en no expuestos. En ambos casos encontramos efecto protector para un consumo de más de una vez a la semana.

Tabla 25. Interacción lechuga/ocupación.

OCUPACIÓN		LECHUGA		
		<1 vez mes	1 vez mes-1 vez sem	> 1 vez sem
No riesgo	N	99	85	251
	OR	1,00	1,06	0,54
	IC 95%		0,50-2,21	0,30-1,00
Riesgo	N	26	41	115
	OR	2,52	3,18	0,89
	IC 95%	0,74-8,56	1,11-9,11	0,45-1,77

N: número de sujetos, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza 95%.  
Ajustado por sexo, edad y hábito tabáquico.

La tabla siguiente presenta la interacción entre la patata y la ocupación. Como se menciona con anterioridad los resultados no aportan demasiada información pues la mayor parte de sujetos consumen patata con mucha frecuencia. Se observa un efecto protector estadísticamente significativo para el consumo de patata tanto en expuestos como en no expuestos a ocupaciones de riesgo.

Tabla 26. Interacción patata/ocupación.

OCUPACIÓN		PATATA		
		< 1 vez mes	1 vez mes-1 vez sem	>1 vez sem
No riesgo	N	42	29	361
	OR	1,00	0,14	0,07
	IC 95%		0,03-0,64	0,02-0,23
Riesgo	N	25	14	146
	OR	1,03	0,26	0,11
	IC 95%	0,14-7,36	0,04-1,63	0,03-0,41

N: número de sujetos, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza 95%.  
Ajustado por sexo, edad y hábito tabáquico.

#### 4.2.3.3. Consumo de productos cárnicos.

Los productos cárnicos que se han estudiado son: carne de cerdo, carne de ternera y carne de pollo. La variable carne de cerdo incluye las variables chuleta de cerdo, filete de cerdo, otra carne de cerdo y chorizo. La variable carne de ternera incluye las variables chuleta de ternera y filete de ternera. La suma de carne de cerdo, ternera y pollo forma la variable carne total.

Las nueve categorías iniciales de frecuencia de consumo se recodificaron, como para los otros alimentos, en tres niveles que en este caso han sido distintos para cada uno de los tipos de carne que para la carne total. La frecuencia de consumo de carne de cerdo, carne de ternera y carne de pollo se divide en:

- Menos de una vez a la semana.
- Una o dos veces por semana.
- Más de dos veces a la semana.

La frecuencia de consumo de carne total se divide en:

- Menos de tres veces a la semana.
- De tres a seis veces por semana.
- Más de seis veces por semana.

Con respecto a la carne de cerdo se observa un mayor número de sujetos que consumen carne de este tipo más de dos veces por semana que en las otras categorías de menor frecuencia de consumo. Sin embargo tanto para la carne de ternera como para el pollo, el mayor número de sujetos se encuentra en la segunda categoría de frecuencia de consumo.

La ingesta de carne de cerdo ofrece un efecto protector significativo para la mayor frecuencia de consumo con una OR cruda de 0,46 (IC 95% 0,27-0,79) y una OR ajustada de 0,35 (IC 95% 0,18-0,67). El pollo también muestra efecto protector frente al cáncer de pulmón aunque en este caso al ajustar deja de ser significativo. Sin embargo con el consumo de carne de ternera se observa un riesgo superior a la unidad.

El consumo de carne total ofrece un efecto protector significativo frente al cáncer de pulmón con una OR cruda de 0,26 (IC 95% 0,14-0,47) y OR ajustada de 0,24 (IC 95% 0,11-0,50).

Tabla 27. Ingesta de carne y riesgo de cáncer de pulmón.

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	OR cruda*	IC 95%	OR ajustada **	IC 95%
CARNE CERDO						
<1 vez sem.	46 (16,4%)	35 (10,9%)	1		1	
1-2 veces sem.	115 (41,1%)	105 (32,6%)	0,82	0,47 - 1,41	0,61	0,31 - 1,19
>2 veces sem.	119 (42,5%)	182 (56,5%)	0,46	0,27 - 0,79	0,35	0,18 - 0,67
CARNE TERNERA						
<1 vez sem.	80 (29,1%)	104 (32,3%)	1		1	
1-2 veces sem.	161 (58,5%)	178 (55,3%)	1,20	0,82 - 1,76	1,79	1,12 - 2,87
>2 veces sem.	34 (12,4%)	40 (12,4%)	1,35	0,75 - 2,41	1,89	0,94 - 3,82
POLLO						
<1 vez sem.	82 (28,9%)	69 (21,4%)	1		1	
1-2 veces sem.	191 (67,3%)	225 (69,9%)	0,78	0,53 - 1,16	0,85	0,54 - 1,36
>2 veces sem.	11 (3,9%)	28 (8,7%)	0,40	0,18 - 0,90	0,52	0,19 - 1,37
CARNE TOTAL						
<3 veces sem.	57 (19,8%)	23 (7,1%)	1		1	
3-6 veces sem.	161 (55,9%)	173 (53,7%)	0,41	0,23 - 0,71	0,38	0,19 - 0,74
>6 veces sem.	70 (24,3%)	126 (39,1%)	0,26	0,14 - 0,47	0,24	0,11 - 0,50

\*Ajustada por sexo y edad.

\*\*Ajustada por sexo, edad, hábito tabáquico y trabajo en ocupaciones de riesgo.

Se comprobó la existencia de correlación entre el consumo total de productos cárnicos y el hábito tabáquico y se observó que existe correlación negativa significativa entre ambas variables ( $\rho=-0,119$ ;  $p<0,01$ ).

#### 4.2.3.4. Consumo de pescados.

Dentro de este apartado se estudian la merluza, las “xoubas”, las sardinas, el jurel, los calamares y las “fanecas”. Se creó una variable llamada pescado blanco que incluye merluza y fanecas y otra variable llamada pescado azul que consta de: “xoubas”, sardinas y jurel. La suma de ambas será la variable pescado total.

Se recodificaron también en este caso las variables en tres categorías de consumo de cada alimento, que fueron:

- Menos de una vez al mes.
- De una vez al mes a una vez a la semana.
- Más de una vez a la semana.

El pescado blanco, pescado azul y el pescado total se recodificaron en:

- Menos de una vez a la semana.
- Una vez a la semana.
- Más de una vez a la semana.

Se observa que es mayor el número de sujetos que consumen pescado azul más de una vez a la semana que los que consumen pescado blanco. Debemos destacar que los pescados que con mayor frecuencia se consumen son el jurel y la merluza.

Con el consumo de pescado se detecta un riesgo significativo con una OR cruda de 1,80 (IC 95% 1,15-2,82) o cercano a la significación con una OR ajustada de 1,67 (IC 95% 0,99-2,81). El riesgo más elevado es para el pescado azul (OR ajustada 2,03 IC 95% 1,23-3,34) aunque también aparece para el pescado blanco (OR ajustada 1,61 IC 95% 0,93-2,79).

En el análisis de los pescados por separado se detecta un débil efecto protector para las “xoubas”, jurel y “fanecas”; y un riesgo para la merluza, sardinas y calamares aunque en ningún caso es significativo.

Tabla 28. Ingesta de pescado y moluscos y riesgo de cáncer de pulmón.

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	OR cruda*	IC 95%	OR ajustada **	IC 95%
<b>MERLUZA</b>						
< 1 vez mes	111 (38,4%)	123 (38,3%)	1		1	
1 v. mes- 1 v. sm	155 (53,6%)	172 (53,6%)	1,28	0,89 - 1,83	1,54	1,00 - 2,37
>1 vez semana	23 (8,0%)	26 (8,1%)	1,22	0,63 - 2,35	1,34	0,60 - 2,99
<b>XOUBAS</b>						
< 1 vez mes	183 (63,3%)	210 (65,4%)	1		1	
1 v. mes- 1 v. sm	93 (32,2%)	96 (29,9%)	1,26	0,87 - 1,84	1,14	0,73 - 1,78
>1 vez semana	13 (4,5%)	15 (4,7%)	1,06	0,47 - 2,39	0,77	0,29 - 2,04
<b>SARDINAS</b>						
< 1 vez mes	160 (55,4%)	233 (72,8%)	1		1	
1 v. mes- 1 v. sm	112 (38,8%)	67 (20,9%)	2,76	1,86 - 4,08	2,21	1,40 - 3,48
>1 vez semana	17 (5,9%)	20 (6,3%)	1,57	0,76 - 3,26	1,49	0,63 - 3,53
<b>JUREL</b>						
< 1 vez mes	132 (45,7%)	122 (38,0%)	1		1	
1 v. mes- 1 v. sm	136 (47,1%)	173 (53,9%)	0,83	0,58 - 1,18	0,81	0,54 - 1,24
>1 vez semana	21 (7,3%)	26 (8,1%)	0,77	0,40 - 1,47	0,64	0,29 - 1,38
<b>CALAMARES</b>						
< 1 vez mes	239 (82,7%)	254 (79,1%)	1		1	
1 v. mes- 1 v. sm	46 (15,9%)	62 (19,3%)	1,07	0,67 - 1,68	1,46	0,84 - 2,54
>1 vez semana	4 (1,4%)	5 (1,6%)	1,34	0,29 - 6,13	1,51	0,26 - 8,52
<b>FANECAS</b>						
< 1 vez mes	180 (62,3%)	196 (61,1%)	1		1	
1 v. mes- 1 v. sm	93 (32,2%)	108 (33,6%)	1,02	0,71 - 1,48	1,02	0,66 - 1,58
>1 vez semana	16 (5,5%)	17 (5,3%)	0,86	0,41 - 1,81	0,59	0,24 - 1,44
<b>PESCADO BLANCO</b>						
<1 vez sem	111 (38,4%)	151 (47,0%)	1		1	
1 vez sem	109 (37,7%)	114 (35,5%)	1,41	0,96 - 2,06	1,51	0,96 - 2,36
>1 vez sem	69 (23,9%)	56 (17,4%)	1,80	1,14 - 2,85	1,61	0,93 - 2,79
<b>PESCADO AZUL</b>						
<1 vez sem	111(38,4%)	155 (48,3%)	1		1	
1 vez sem	72(24,9%)	100 (31,2%)	1,04	0,69 - 1,57	0,89	0,55 - 1,44
>1 vez sem	106(36,7%)	66 (20,6%)	2,44	1,60 - 3,71	2,03	1,23 - 3,34
<b>PESCADO TOTAL</b>						
< 1 vez sem	52(18,0%)	71 (22,1%)	1		1	
1 vez sem	69(23,9%)	99 (30,8%)	1,06	0,64 - 1,74	1,15	0,64 - 2,05
>1 vez semana	168(58,1%)	151 (47,0%)	1,80	1,15 - 2,82	1,67	0,99 - 2,81

\*Ajustada por sexo y edad.

\*\*Ajustada por sexo, edad, hábito tabáquico y trabajo en ocupaciones de riesgo.

Se comprobó la existencia de correlación entre el consumo de pescado y el hábito tabáquico y se observó que existe correlación positiva significativa entre ambas variables ( $\rho=0,092$ ;  $p<0,05$ ). Hay correlación positiva no significativa entre consumo de pescado blanco y hábito tabáquico y correlación positiva significativa entre consumo de pescado azul y hábito tabáquico ( $\rho=0,098$ ;  $p<0,05$ ).

#### 4.2.3.5. Consumo de cereales.

Los cereales que se han estudiado han sido el arroz, el pan, la pasta y la sopa. Sin duda el mayor consumo corresponde al pan, donde la mayor parte de los sujetos se encuentran en una frecuencia de consumo mayor de una vez al día.

En general se observa un mínimo efecto protector no significativo para el consumo de cereales, con excepción del consumo de pan donde es importante el gran efecto protector, estadísticamente significativo, que se detecta, con una OR ajustada de 0,18 (IC 95% 0,08-0,42).

Tabla 29. Ingesta de cereales y riesgo de cáncer de pulmón.

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	OR cruda*	IC 95%	OR ajustada **	IC 95%
<b>ARROZ</b>						
< 1 vez mes	47 (16,3%)	22 (6,9%)	1		1	
1 v mes-1 v sm	182 (63,0%)	236 (73,5%)	0,46	0,26 - 0,81	0,54	0,28 - 1,03
>1 vez sem	60 (20,8%)	63 (19,6%)	0,61	0,32 - 1,17	0,71	0,33 - 1,50
<b>PAN</b>						
< 1 vez día	51 (17,6%)	10 (3,1%)	1		1	
1 vez día	34 (11,8)	89 (27,7%)	0,08	0,04 - 0,20	0,08	0,35 - 1,23
>1 vez día	204 (70,6%)	222 (69,2%)	0,19	0,09 - 0,40	0,18	0,08 - 0,42
<b>PASTA</b>						
< 1 vez mes	59 (20,4%)	27 (8,4%)	1		1	
1 v mes-1 v sm	178 (61,6%)	231 (72,0%)	0,43	0,26 - 0,72	0,42	0,22 - 0,77
>1 vez sem	52 (18,0%)	63 (19,6%)	0,51	0,27 - 0,94	0,61	0,29 - 1,26
<b>SOPA</b>						
< 1 vez mes	78 (27,0%)	70 (21,8%)	1		1	
1 v mes-1v sm	104 (36,0%)	155 (48,3%)	0,63	0,41 - 0,96	0,85	0,51 - 1,42
>1 vez sem	107 (37,0%)	96 (29,9%)	0,90	0,58 - 1,42	1,10	0,65 - 1,87

\*Ajustada por sexo y edad.

\*\*Ajustada por sexo, edad, hábito tabáquico y trabajo en ocupaciones de riesgo.

#### 4.2.3.6. Consumo de productos lácteos.

Dentro de este apartado incluimos los yogures y el queso. Los datos, que aparecen en la tabla siguiente, muestran un riesgo no significativo para el consumo de yogures y queso, con una OR ajustada de 1,62 (IC 95% 0,90-2,87) para la categoría de mayor consumo de yogures y una OR de 1,12 (IC 95% 0,58-2,17) para la categoría de mayor consumo de queso.

Tabla 30. Ingesta de productos lácteos y riesgo de cáncer de pulmón.

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	OR cruda*	IC 95%	OR ajustada **	IC 95%
<b>YOGURES</b>						
< 1 vez sem	178 (61,6%)	188 (58,6%)	1		1	
1 v sm-6 v sm	64 (22,1%)	78 (24,3%)	1,01	0,67 - 1,53	1,39	0,84 - 2,30
>6 v sem	47 (16,3%)	55 (17,1%)	0,93	0,58 - 1,48	1,61	0,90 - 2,87
<b>QUESO</b>						
< 1 vez sem	127 (43,9%)	131 (40,8%)	1		1	
1 v sm-6 v sm	127 (43,9%)	148 (46,1%)	0,87	0,60 - 1,24	1,04	0,68 - 1,59
>6 v sem	35 (12,1%)	42 (13,1%)	0,83	0,48 - 1,44	1,12	0,58 - 2,17

\*Ajustada por sexo y edad.

\*\*Ajustada por sexo, edad, hábito tabáquico y trabajo en ocupaciones de riesgo.

#### 4.2.3.7. Consumo de huevos.

El consumo de huevos se registró con el número de huevos semanales ingerido. Esta variable se recategorizó en las frecuencias de consumo que se muestran a continuación. Se observa que el consumo de huevos ofrece un ligero riesgo aunque no significativo en la categoría de mayor frecuencia de consumo y un ligero efecto protector, no significativo, para un consumo de 2 a 4 huevos semanales.

Tabla 31. Ingesta de huevos y riesgo de cáncer de pulmón.

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	OR cruda*	IC 95%	OR ajustada **	IC 95%
HUEVOS						
<2 huevos/sm	74 (25,6%)	65 (20,3%)	1		1	
2-4 huevos/sm	117 (40,5%)	173 (54,1%)	0,74	0,48 - 1,13	0,91	0,55 - 1,51
>4 huevos/sm	98 (33,9%)	82 (25,6%)	1,34	0,83 - 2,14	1,40	0,81 - 2,44

\*Ajustada por sexo y edad.

\*\*Ajustada por sexo, edad, hábito tabáquico y trabajo en ocupaciones de riesgo.

### 4.3. MODELO GLOBAL.

Se creó un modelo global para la dieta y el riesgo de cáncer de pulmón que considerase conjuntamente los cuatro grupos alimentarios estudiados.

En el modelo global para el riesgo de cáncer de pulmón que incluye consumo total de frutas, verduras, carne y pescado encontramos un efecto protector significativo para el consumo de verdura (OR ajustada 0,52; IC 95% 0,30-0,90) y el consumo de carne (OR ajustada 0,27; IC 95% 0,12-0,56). El consumo de fruta ofrece un ligero riesgo y el consumo de pescado un riesgo significativo en el análisis crudo y cercano a la significación en la OR ajustada.

Los datos aparecen en la tabla siguiente.

Tabla 32. Modelo global para el riesgo de cáncer de pulmón

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	OR cruda*	IC 95%	OR ajustada **	IC 95%
<b>FRUTAS</b>						
< 1 vez semana	41 (14,2%)	37 (11,5%)	1		1	
1-6 vec.sem	89 (30,8%)	90 (28,0%)	1,17	0,64 - 2,13	2,04	1,01 - 4,10
≥1 vez día	159 (55,0%)	194 (60,4%)	0,91	0,52 - 1,60	1,78	0,93 - 3,40
<b>VERDURA</b>						
<b>TOT.</b>						
< 5 veces sem	82 (28,4%)	54 (16,8%)	1		1	
5-6 veces sem	41 (14,2%)	52 (16,1%)	0,52	0,29 - 0,93	0,32	0,15 - 0,67
>=1 vez día	166 (57,4%)	216 (67,1%)	0,66	0,41 - 1,04	0,52	0,30 - 0,90
<b>CARNE</b>						
<b>TOTAL</b>						
< 3 veces sem.	57 (19,8%)	23 (7,1%)	1		1	
3-6 veces sem	161 (55,9%)	173 (53,7%)	0,44	0,25 - 0,78	0,40	0,20 - 0,80
>6 veces sem.	70 (24,3%)	126 (39,1%)	0,30	0,16 - 0,55	0,27	0,12 - 0,56
<b>PESCADO</b>						
<b>TOTAL</b>						
< 1 vez sem	52 (18,0%)	71 (22,1%)	1		1	
1 vez sem	69 (23,9%)	99 (30,8%)	1,16	0,69 - 1,93	1,23	0,68 - 2,24
>1 vez sem	168 (58,1%)	151 (47,0%)	1,86	1,17 - 2,97	1,64	0,93 - 2,81

\*Ajustada por sexo y edad.

\*\*Ajustada por sexo, edad, hábito tabáquico y trabajo en ocupaciones de riesgo.



## DISCUSIÓN

---



## **V DISCUSIÓN**

### **5.1. DISCUSIÓN DE LA HIPÓTESIS.**

La hipótesis de estudio se planteó por diversas razones. En primer lugar, existen datos discrepantes sobre el efecto de la dieta sobre el cáncer de pulmón, lo que plantea la necesidad de realizar nuevas investigaciones. En segundo lugar, el tabaco es el principal factor de riesgo del cáncer de pulmón. El hecho de que la prevención o abandono de este hábito sea complicado, lleva a la necesidad de conocer el efecto de otros factores de riesgo que podrían modular el efecto del tabaco, como puede ser la dieta. En tercer lugar, la zona a estudio presenta unas características geográficas (y dietéticas) algo diferenciadas frente al resto de España. Por último, este estudio significa un complemento a las investigaciones sobre cáncer de pulmón del Área de Salud Pública de la Universidad de Santiago de Compostela.

### **5.2. DISCUSIÓN DEL MÉTODO.**

#### **5.2.1. Diseño utilizado.**

Se ha utilizado un diseño de casos y controles de base hospitalaria. Este diseño viene impuesto por el largo período de latencia de la enfermedad objeto de estudio. Otras estrategias como podrían ser un estudio de cohortes requerirían un seguimiento muy prolongado. Además, el diseño de casos y controles permite evaluar el efecto de múltiples exposiciones sobre la enfermedad y ha sido definido como una versión eficiente de los estudios de cohortes.<sup>161</sup> Por otro lado, un estudio transversal hubiese sustraído validez causal a los resultados.

Al ser los controles hospitalarios, la información obtenida en la entrevista es similar en casos (también son hospitalarios) y en controles, pues la motivación y el sesgo de memoria que se puede cometer no debería variar demasiado entre ambos grupos. La utilización de controles poblacionales habría supuesto varios problemas:<sup>162</sup>

a) Menor motivación: los controles poblacionales tienden a cooperar menos que los hospitalarios.

b) Sesgo de rellamada: a pesar de los esfuerzos del entrevistador al referirse al período anterior a la enfermedad, las respuestas de un caso previamente hospitalizado pueden reflejar modificaciones en la exposición debido a la enfermedad en sí misma. Estas diferencias se acentúan al usar controles poblacionales y se atenúan con controles hospitalarios.

c) Inconveniencia: el muestreo de una población, en vez de utilizar series de mejor disponibilidad como otros pacientes que acuden al hospital, puede ser menos conveniente y más caro.

Por otro lado, la edad media de los casos y controles fue similar en ambos grupos por lo que el tiempo de posible exposición a factores de riesgo también es el mismo, no encontrando diferencias en este sentido.

La muestra obtenida representa de un modo adecuado a la población diana. La población primaria del estudio es la que reside en el área Sanitaria de Santiago de Compostela y la población secundaria es la que acude al Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS). Todos los casos que hay en esta Área Sanitaria pasan por el Complejo Hospitalario y son diagnosticados en el mismo, a excepción de los que tienen seguros privados. Los controles también son representativos, pues más del 95% de la población gallega acude a la sanidad pública y por tanto al CHUS, donde se realizan las operaciones de cirugía menor en el área Sanitaria de Santiago de Compostela.

La tasa de participación es uno de los principales problemas en los estudios de casos y controles que podría originar un sesgo.<sup>163</sup> En el estudio sobre factores de riesgo y susceptibilidad genética del cáncer de pulmón la participación de los controles fue del 100% y sólo uno de los casos rechazó participar. Esta elevada participación pudo deberse probablemente al entorno hospitalario y a que la realización de las entrevistas no suponía problemas de tiempo en el sentido de demorar a los sujetos de sus ocupaciones particulares. El estudio de cáncer de pulmón y radón doméstico presentó también una tasa de participación aceptable (aproximadamente 60%). En los casos se registraron pérdidas debidas fundamentalmente a la rápida mortalidad de éstos. Alguno de ellos ya había dado el consentimiento informado y ya había sido entrevistado, pero no se pudieron realizar las mediciones del radón en los domicilios por estar éstos en reformas, cerrados, o los familiares ausentes, o porque, al enfermar, algunos fueron a

residir con familiares fuera de la zona de estudio. Por último, en el estudio sobre factores de riesgo del cáncer de orofaringe la tasa de participación de los controles fue del 97%.

El presente estudio agrupa sujetos de 3 investigaciones pero los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos en cada una de ellas fueron los mismos, esto es, los criterios de edad fueron similares, la selección de los controles fue similar y la selección de los casos fue la misma, por lo que no debería haber sesgos por la unión de los 3 grupos.

Aún así, la fusión de estos tres estudios puede presentar limitaciones.

Aunque uno de los estudios es de orofaringe y los otros dos de pulmón, no creemos que esto sea un problema pues los factores de riesgo de ambas enfermedades son similares. El tabaco es el principal factor de riesgo, en ambas enfermedades influye la dieta y se cree que en ambas también influye el alcohol. Además, el período de inducción de la enfermedad puede ser parecido, tanto para la neoplasia de orofaringe como para la neoplasia de pulmón. En cualquier caso, de la investigación sobre cáncer de orofaringe sólo se recogieron los controles.

Los estudios se realizaron en distintos períodos de tiempo pero dado que la supervivencia por cáncer de pulmón no ha variado en estos años, las características de los casos son las mismas en ambos estudios. Las diferentes frecuencias de los factores de riesgo del cáncer de pulmón en la población objeto de estudio han variado poco en ese tiempo.

Con respecto al tabaco se podría pensar que en los años en los que se llevaron a cabo los distintos estudios el hábito podría haber cambiado. Sin embargo pensamos que esto no ha variado en exceso pues los riesgos de cáncer de pulmón de los estudios de los que provienen los casos son similares.

Por último, los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos fueron iguales en los distintos estudios, con las mismas categorías de frecuencia, referidas al mismo período de tiempo.

### **5.2.2. Validez de la información obtenida.**

Los datos fueron recogidos por varios entrevistadores adiestrados, distintos en cada una de las investigaciones que forman este estudio. No obstante, al ser los

cuestionarios similares y la mecánica de la entrevista la misma, entendemos que la información proporcionada es válida y reproducible, si bien existe la posibilidad de que el sesgo del entrevistador ocurra en cierta medida. Además, el “entrenador” de los entrevistadores fue el mismo en las tres investigaciones.

Aunque ya se mencionó con anterioridad es importante señalar que los cuestionarios, antes de ser aplicados a la muestra del estudio, se ensayaron en un grupo de personas no incluidas en los estudios pero con características similares. Este proceso fue realizado en cada uno de las tres investigaciones. De esta forma se pudo depurar el cuestionario que se aplicó posteriormente, corrigiendo la formulación de algunas preguntas y eliminando otras.

Las investigaciones segunda y tercera elaboraron sendos cuestionarios basándose en el primero, y con una recogida de datos muy similar.

Para estudios sobre la dieta los métodos utilizados para estimar la frecuencia de la ingesta de distintos alimentos o nutrientes pueden ser varios. En las tres investigaciones se utilizó el cuestionario de frecuencia de consumo alimentario (CFCA), que tiene como objeto obtener, a partir de la sistematización de un conjunto o listado de alimentos, la frecuencia habitual de ingesta de un alimento o grupo de alimentos durante un período de tiempo determinado y siempre antes de la etapa en la que comienzan los síntomas de la enfermedad. El encuestado responderá el número de veces que, como promedio, un alimento ha sido ingerido durante un período de tiempo en el pasado. La lista de alimentos contenida en el CFCA varía en amplitud y complejidad según cada caso, y se elabora teniendo en cuenta, entre otros factores, los nutrientes que se pretenden estudiar. El número óptimo de opciones como respuesta en un cuestionario es de 5 a 10. En los cuestionarios de nuestra investigación se optó por nueve categorías, similar al utilizado en el cuestionario del National Cancer Institute de Estados Unidos.<sup>164,165</sup> Sobre esta base realizamos otras categorizaciones para nuestro estudio, teniendo en cuenta la frecuencia de consumo de cada alimento.

El CFCA, comparado con los demás métodos directos, sustituye la precisión de la medida de ingesta alimentaria de un día o varios días, por una información global de la ingesta en un período amplio de tiempo. *Brandburn et al.* (1987) demostraron que el conocimiento concreto de una ingesta es más difícil de precisar que responder a la

pregunta de si el individuo come habitualmente o no un determinado alimento. De esta manera, el CFCA es un instrumento útil que ofrece una razonable discriminación de los individuos en función del consumo de alimentos y nutrientes, permitiendo de una forma eficaz la comparación de individuos en función del nivel relativo de consumo alimentario. Así, aunque se produzca un error en el recuerdo del consumo exacto de un determinado alimento, el CFCA tiene el potencial de discriminar de forma acertada entre los individuos que consumen con gran frecuencia ese alimento de los que consumen rara vez o nunca esa porción alimentaria.<sup>164</sup>

Frente a la mayor precisión en términos absolutos ofrecida por otros métodos directos de consumo de alimentos más complejos y laboriosos, como el registro dietético diario, el recordatorio y la historia dietética, el CFCA brinda la posibilidad de una correcta categorización de los individuos según el nivel de consumo de alimentos, a lo que hay que añadir como ventaja la relativa sencillez y economía de su ejecución (puede ser autoadministrado y es viable su envío y recogida por correo). Además, frente al cuestionario recordatorio de 24 horas, integra oportunamente las variaciones intrasemanales y estacionales.<sup>164,165</sup> No debemos olvidar que, a pesar de ser un buen instrumento de medida de la dieta, el CFCA pierde precisión a medida que aumenta el tiempo (ventana etiológica) al que se remontan las preguntas, aumentando la posibilidad del sesgo de memoria. Este es un sesgo inherente a todos los estudios de casos y controles, donde no es posible validar la información obtenida sobre la dieta.<sup>166</sup>

A pesar de que no se puede validar la información, un estudio realizado por *D'Avanzo et al.* en Italia demuestra que la información obtenida de los sujetos entrevistados en casa es comparable a la obtenida durante la entrevista hospitalaria inicial.<sup>167</sup>

Resumimos las ventajas del CFCA en:

- Es el método más rápido y eficiente en la práctica epidemiológica para tipificar el consumo habitual de alimentos durante un período de tiempo en una población determinada.
- Es relativamente barato y fácil de utilizar, una vez que se ha elaborado correctamente el cuestionario.

- Su carácter estructurado hace que el conjunto de datos generado sea particularmente fácil de tratar por métodos informáticos.

Como contrapartida, las limitaciones de este método son:

- La estrategia y consideraciones que se han de tener en cuenta de cara al diseño adecuado del cuestionario son complejas o requieren gran esfuerzo por parte del equipo investigador que utilice este método.
- La lista de alimentos que se incluya en el CFCA es limitada, lo cual restringe el análisis de datos nutricionales relacionados con alimentos no considerados en el cuestionario.

Como exponíamos con anterioridad, el número óptimo de opciones como respuesta en un cuestionario es de 5 a 10 y en éste optamos por nueve categorías, similar al utilizado en el cuestionario del National Cancer Institute de Estados Unidos.<sup>164</sup> Sobre esta guía realizamos otras categorizaciones para nuestro estudio. Para ello se tuvo en cuenta la frecuencia de consumo de cada alimento, categorizando por tanto en distintas frecuencias el consumo de fruta, el de carne, etc., tratando siempre de que se mantuviese cierta potencia estadística en cada una de las categorías creadas. Se decidió una división en tres categorías que es la que permite hacer estimaciones más precisas, aunque, como contrapartida, se pierde información.

No se han tenido en cuenta las porciones o el tamaño de los alimentos. Sin embargo es poco probable que influyan en los resultados pues al final, entre todos los sujetos, se obtiene un término medio. A pesar de esto podría ocurrir que los sujetos que comen un determinado alimento con menos frecuencia, también tomen una ración más pequeña, bien porque no les gusta ese alimento, porque resulta más caro, etc, y esto sí que podría influir en los resultados. Puede suceder también que al comer algún alimento con poca frecuencia, el día que lo ingieren tomen mucha cantidad. Esto nos lleva a pensar que un término medio de todos los alimentos es la referencia, y es lo que se les pide a los participantes en el momento de la entrevista.

## 5.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

### 5.3.1. Tamaño muestral y características de los sujetos del estudio.

El tamaño muestral es de 617 sujetos de los cuales 295 (47,8%) son casos y 322 (52,2%) controles. El tamaño muestral es relativamente elevado y el número de casos y controles es similar. Además, el número de sujetos incluido en cada uno de los grupos de edad es bastante similar en los casos y en los controles, por lo cual se puede decir que la selección de controles es adecuada respecto a la edad, pues ambos grupos han tenido la misma oportunidad de exposición tanto a factores de riesgo como protectores.

El período de mayor frecuencia de aparición de cáncer broncopulmonar es, en el presente estudio, entre los 61 y 70 años. Luego los períodos de 71 a 80 años y de 51 a 60 años. A partir de los 80 años la incidencia disminuye debido probablemente a la menor prevalencia del hábito tabáquico en las cohortes de edad más viejas o a un sesgo o efecto de supervivencia por el que las personas que llegan a esas edades son de algún modo resistentes (genéticamente) a ciertos factores de riesgo. Estos datos se superponen bastante con los descritos en numerosas publicaciones.<sup>10,18,103</sup>

El número de varones del estudio es mucho mayor que el número de mujeres. Estas proporciones son representativas del cáncer de pulmón en Galicia. Aunque en otros países como puede ser EE.UU. la incidencia en varones sólo duplica a la de las mujeres, en Galicia sigue siendo mucho mayor. Este dato puede influir en el tipo histológico más frecuente, que difiere, siendo predominante en Galicia el epidermoide y en EE.UU. el adenocarcinoma.<sup>3,13</sup>

### 5.3.2. Tipos histológicos.

La frecuencia y distribución por sexos de los tipos histológicos de neoplasia encontrados en la presente investigación coinciden con lo descrito en la literatura.<sup>9,10</sup> En varones el tipo histológico más frecuente corresponde al carcinoma epidermoide y en mujeres al adenocarcinoma. En las mujeres el adenocarcinoma es el más frecuente, probablemente por ser la mayoría no fumadoras. En los varones es el carcinoma

epidermoide el de mayor frecuencia debido probablemente a la gran cantidad de fumadores. Sin hacer distinción por sexos aparece el carcinoma epidermoide como el más frecuente, dato que discrepa con las últimas estimaciones en EE.UU.

Las edades medianas de diagnóstico de cada uno de los diferentes tipos histológicos muestran que la mayor edad corresponde al carcinoma epidermoide, debido posiblemente a su relación con el tabaco y al período de inducción de éste, y la menor edad corresponde al tumor carcinoide maligno. El estudio de la influencia de los alimentos de la dieta en los diferentes tipos histológicos hubiese dado estimaciones de efecto muy inestables, por lo que no se han realizado.

### **5.3.3. Ocupación de riesgo.**

Recientemente se ha estimado que un 23% de los trabajadores de la Unión Europea están expuestos a carcinógenos en sus trabajos.<sup>113</sup> Algunas de las sustancias potencialmente de riesgo laboral en este estudio son: abonos, herbicidas, pesticidas, productos para limpieza de calderas, disolventes, sulfuros y lejías, colas, amoníaco, endurecedores, productos antipolilla, plomo, níquel, plata, oro, pegamentos, pinturas, betún, barnices, alquitrán, gasolina, queroseno, polvillo de cerámica, sosa cáustica, ácido nítrico, geles, aguarrás, ácido sulfúrico, cloro, amianto, pastillas de freno, xylamon, aleación de bronce, silicona, parafina y poliuretanos. Se ha observado en estudios de casos y controles que entre los casos hay una mayor proporción de expuestos a sustancias carcinogénicas como asbesto o pinturas entre otras.<sup>168,169</sup>

Se dividió a las profesiones en dos grupos según la exposición o no a carcinógenos y excluyendo abonos, herbicidas y pesticidas por la baja frecuencia de utilización a lo largo del año. Esta clasificación se basó en la realizada por Ahrens y Merletti (1998), que hicieron un listado de profesiones de riesgo equiparando códigos del International Standard Classification of Occupations (ISCO) y del International Standard Industrial Classification (ISIC).<sup>127</sup>

Los resultados de este estudio muestran que haber trabajado en ocupaciones de riesgo constituye un importante factor de riesgo para padecer cáncer de pulmón,

duplicando el riesgo de padecerlo. Estos resultados están en la misma línea que estudios previos que habían descrito una relación entre series de ocupaciones, tanto individuales<sup>117,126,170</sup> como en grupo<sup>171,172</sup> y el alto riesgo de cáncer de pulmón.

Las limitaciones del estudio actual, en lo que respecta a la ocupación, son:

En primer lugar, la designación de ciertas ocupaciones como de riesgo profesional podría ser debatida. Todas las profesiones designadas como tales fueron clasificadas del mismo modo en estudios previos, basándose en la plausibilidad biológica de la exposición a la cual esas ocupaciones están asociadas y usamos, como se comenta con anterioridad, una clasificación de ocupaciones de riesgo propuesta por Arhens y Merletti.

Otra limitación que afecta a este estudio es que se obtiene un riesgo medio para todas las profesiones de riesgo en vez de un riesgo para cada ocupación en concreto. Sin embargo, estudios previos ya habían usado ocupaciones agrupadas como “white-collar y “blue-collar”.<sup>173</sup> Esto es debido a que hay pocos sujetos en cada una de las ocupaciones, lo que imposibilita la realización del análisis de cada una por separado.

Una tercera limitación es que a todas las ocupaciones se les ha dado el mismo valor, cuando el riesgo probablemente sea mayor en unas que en otras, pero en conjunto se obtiene un término medio.

También debemos mencionar que no se tuvo en cuenta la edad a la que se había trabajado en la ocupación de riesgo, y se consideró como expuesto a cualquier sujeto que hubiese trabajado al menos un año en la ocupación de riesgo independientemente de si el sujeto tenía 30 o 60 años. Otros aspectos a tener en cuenta son la exposición prolongada en el tiempo, que puede ser de muchos años, y la ausencia o presencia de cualquier tipo de medidas de protección en el caso de que se hubiesen podido aplicar. También podría haber una interacción con el tabaco que aumentase el riesgo para los sujetos que manejan estas sustancias de riesgo, aunque hay que tener en cuenta que un sujeto que trabaja durante muchos años en una ocupación de riesgo, también puede ser fumador desde hace muchos años.

### 5.3.4. Tabaco.

El consumo de tabaco es en nuestra investigación el mayor factor de riesgo del cáncer de pulmón, aumentando de forma importante al aumentar el consumo. Resultados similares se encuentran en la literatura.<sup>27,68,129,172,174</sup>

#### Duración del hábito:

El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón aumentó de modo constante con el número de años de los sujetos como fumadores. Así, el riesgo para aquellos que fumaron de 1 a 20 años fue de 2,29 (IC 95% 1,01-5,19) y para los que fumaron más de 50 años fue de 24,00 (IC 95% 11,64-49,48). Esto puede reflejar la existencia de un período de inducción que provocaría que el efecto no fuese tan evidente durante la vigencia de este período. Probablemente cada individuo tenga un período de inducción diferente para el cáncer de pulmón y otros cánceres debido a dos factores: la exposición mayor o menor a carcinógenos y su propia dotación genética, que lo haga más o menos susceptible al desarrollo de una u otra enfermedad. Aún así, estudios recientes han encontrado relación directa entre la prevalencia del consumo de tabaco y la tasa de incidencia 20 años después.<sup>175</sup>

El aumento del riesgo con la duración del hábito tabáquico probablemente refleja la acumulación de carcinógenos en el organismo. Los aductos de DNA producidos por los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el tabaco provocan un aumento en las mutaciones irreversibles.<sup>33</sup> El riesgo prácticamente se va duplicando al pasar a categorías de mayor duración de hábito, hasta llegar a la de más de 50 años, que si bien sufre un aumento, no es tan llamativo.

#### Cantidad diaria:

El riesgo aumentó con el número de cigarrillos fumados al día, ascendiendo de forma continua desde un riesgo de 2,19 (IC 95% 0,92-5,19) para los fumadores de 1 a 10 cigarrillos/día a 23,32 (IC 95% 12,45-43,70) para los fumadores de 40 o más cigarrillos/día. Se observa una relación dosis-respuesta de forma que el riesgo se va duplicando a medida que aumenta el consumo de cigarrillos diarios.

### Cantidad total acumulada:

El riesgo aumentó de manera constante con la cantidad acumulada a lo largo de la vida, alcanzando un riesgo de 29,05 en el último tercil. No se detecta efecto umbral ni para la cantidad total acumulada ni para el número de cigarrillos/día. Este efecto umbral descrito en otros estudios<sup>4,23</sup> parece estar asociado a una saturación enzimática, puesto que el exceso de compuestos carcinogénicos del tabaco no se transformarían en formas más tóxicas debido a la saturación de los enzimas de fase I y por lo tanto metabolizarían una misma cantidad de carcinógenos.<sup>22</sup> Esta hipótesis se ve reforzada por el hecho de que mientras el riesgo asociado con la duración del hábito parece incrementarse constantemente, el riesgo asociado con la cantidad diaria de cigarrillos tiende a la saturación.<sup>4</sup>

Estos resultados podrían tener limitaciones:

La primera de ellas podría ser que los controles hospitalarios no dijese la verdad, pero pensamos que esto no es probable y que por lo tanto no sesga los resultados, puesto que no hay evidencia de que las operaciones quirúrgicas por las que los controles fueron seleccionados (cataratas, hernias inguinales e intervenciones de cirugía ortopédica) estén relacionadas con el tabaco. La exposición de los controles no está relacionada con este factor de riesgo por lo que no existiría el sesgo de Berkson. A pesar de que en el reciente informe del Surgeon General de mayo del 2004 se asocia el consumo de tabaco con la aparición de cataratas,<sup>176</sup> al analizar los datos excluyendo a los controles con cataratas los resultados obtenidos apenas variaban.

En segundo lugar, podría haber un potencial sesgo en el entrevistador, que sabría qué sujetos son casos y cuáles controles; contra esto está el hecho de que los entrevistadores han sido adiestrados para pasar los cuestionarios en ambos grupos exactamente de la misma manera.

En tercer lugar, el hecho de que la presencia de la enfermedad puede alterar la respuesta de los pacientes. Sin embargo, la entrevista se realizó durante los 15 días siguientes al diagnóstico, por lo que, en principio, la información proporcionada no debería verse alterada por la presencia de la enfermedad (más aún porque la mayor parte de los sujetos no conocían el diagnóstico en el momento de la entrevista). Además, a los sujetos se les preguntó sobre su hábito tabáquico retrospectivamente, cubriendo épocas anteriores y no el período inmediatamente precedente a la fecha de la entrevista,

tratando de asegurar que los síntomas previos al diagnóstico no alterasen la información sobre el tabaco.

Por último, en la presente investigación no se ha tenido en cuenta el tipo de tabaco fumado, por lo que el riesgo de cáncer de pulmón se asocia al consumo de tabaco en general, a pesar de que estudios previos apuntan que el riesgo aumenta en los fumadores de tabaco negro frente a los que sólo fuman rubio.<sup>26</sup>

### **5.3.5. Dieta.**

En numerosas investigaciones se han obtenido resultados que apuntan a que uno de los factores implicados en el cáncer broncopulmonar es la dieta; no obstante, la relación entre ambos no está todavía esclarecida por completo.

Un problema fundamental en epidemiología nutricional es que ciertos alimentos contienen un gran número de componentes potencialmente beneficiosos, haciendo difícil conocer la contribución que hace cada uno de ellos. Por ejemplo, dietas ricas en frutas y verdura son susceptibles de ser incluidas en dietas con altos niveles de carotenoides y vitamina C, así como fibra y otros constituyentes que podrían reducir el riesgo de cáncer. Por ello, hemos considerado que puede ser más interesante detectar qué alimentos podrían proteger y cuáles aumentar el riesgo de padecer cáncer de pulmón, en vez de estudiar los nutrientes contenidos en ellos.

La literatura cuenta con gran número de estudios, tanto observacionales como de intervención. Muchos estudios observacionales nos aportan resultados sobre la asociación entre el cáncer de pulmón y el consumo de frutas, verduras y hortalizas. En la mayoría se concluye que estos alimentos son, en general, alimentos protectores frente al cáncer de pulmón.<sup>52,53,73,74,80,177</sup> Así, encontramos un efecto protector para el consumo de zanahorias, tomate, naranja, manzana, melocotón, en la mayor parte de los estudios realizados.<sup>52,53,55,67,74,80,108</sup> Existen, no obstante, algunas investigaciones, en las que no se observa reducción de riesgo o esta reducción es mínima.<sup>109,178,179,180</sup>

Como vemos, aunque la mayor parte de los estudios observacionales concluyen que dietas ricas en frutas y verduras, y por tanto en beta-caroteno, son protectoras frente

al cáncer de pulmón, los ensayos de intervención no encontraron confirmación. En ninguno de los ensayos clínicos realizados (CARET, ATBC, PHS) se puso de manifiesto un efecto beneficioso con el suplemento de beta-caroteno, alfa-tocoferol o retinol, e incluso en algún caso se encontró un aumento en la frecuencia de cáncer de pulmón.<sup>6,35,45,59,181</sup> Una posible explicación para los resultados obtenidos en los ensayos clínicos es que las altas dosis de suplementos de  $\beta$ -caroteno se relacionan con la inestabilidad de la molécula de  $\beta$ -caroteno en sus radicales libres en el pulmón de los fumadores, y estos productos de la oxidación pueden facilitar la carcinogénesis.<sup>182</sup> También en un meta-análisis muy actual sobre la relación de la dosis de vitamina E suplementada y el riesgo de mortalidad se concluyó que la suplementación de vitamina E a dosis altas presentaba un incremento en el riesgo de mortalidad por todas las causas, mientras que a dosis bajas no se observaba efecto de ningún tipo. Este meta-análisis incluía 135.967 participantes de 19 ensayos clínicos. De estos ensayos, en 9 se tomaban vitamina E sola y en 10 vitamina E combinada con otras vitaminas y minerales. Las dosis de vitamina E oscilaban de 16,5 a 2.000 IU/día.<sup>183</sup>

Tan sólo en un estudio francés publicado recientemente (estudio SU.VI.MAX) se encontró cierto efecto protector en varones frente al cáncer tras siete años de seguimiento con suplementos de multivitaminas a dosis bajas.<sup>63</sup>

Recientes estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran la potencial actividad quimiopreventiva del beta-caroteno; esto es, el beta-caroteno por sí mismo puede actuar como anticarcinogénico, pero los productos de la oxidación pueden facilitar la carcinogénesis. Estos estudios mantienen la hipótesis de que la respuesta carcinogénica de altas dosis de suplementos de beta-caroteno observada en ensayos clínicos se relaciona con la inestabilidad de la molécula de beta-caroteno en sus radicales libres en el pulmón de los fumadores. Esto es especialmente posible porque el tabaco también causa una reducción en los niveles de otros antioxidantes en los tejidos, como el ascorbato y alfa-tocoferol, que normalmente tienen un efecto estabilizador en la forma no oxidada de beta-caroteno.<sup>182</sup>

Además, sugieren que la vitamina C es capaz de reconvertir los radicales de beta-caroteno a beta-caroteno y puede ayudar a mantener éste en su forma no oxidada.<sup>182</sup> Esto puede explicar por qué dietas ricas en frutas y verduras, y

especialmente ricas en vitamina C, están asociadas con una reducción en el riesgo de padecer cáncer de pulmón, cavidad oral, esófago, estómago y colon.<sup>184</sup>

A continuación se describen algunos de los estudios de cohortes y de casos y controles realizados hasta la fecha.

Tabla 33. Descripción de diversos estudios de cohortes sobre frutas y verduras.

<b>Autor (ref.) Año</b>	<b>Diseño Localización</b>	<b>Alimento analizado</b>	<b>Asociación con el cáncer de pulmón</b>	<b>Observaciones</b>
Yong et al. <sup>68</sup> 1997	Cohortes NHANES Study	Verdura Fruta	Efecto protector Efecto protector	3.968 hombres y 6.100 mujeres de 25 a 74 años. Seguimiento 19 años.
Speizer et al. <sup>67</sup> 1999	Cohortes USA	Zanahorias Brécol	Efecto protector Efecto protector	593 mujeres de mediana edad. Seguimiento 16 años.
Voorrips et al. <sup>53</sup> 2000	Cohortes Holanda	Verdura Fruta	Efecto protector Efecto protector	1.074 casos seguidos durante 6,3 años.
Jansen et al. <sup>66</sup> 2001	Cohortes Europa	Verdura Fruta	No relación en fumadores Efecto protector	3.108 hombres durante 25 años. 1.578 eran fumadores.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 34. Descripción de diversos estudios de casos y controles sobre frutas y verduras.

<b>Autor (ref.) Año</b>	<b>Diseño Localización</b>	<b>Alimento analizado</b>	<b>Asociación con el cáncer de pulmón</b>	<b>Observaciones</b>
Rylander et al. <sup>109</sup> 1996	Casos y controles Suecia	Verduras Frutas	Efecto protector Riesgo	308 casos y 504 controles.
Nyberg et al. <sup>74</sup> 1998	Casos y controles Suíza	Frutas Verduras Hortalizas	Efecto protector	124 casos y 235 controles poblacionales.

<b>Autor (ref.) Año</b>	<b>Diseño Localización</b>	<b>Alimento analizado</b>	<b>Asociación con el cáncer de pulmón</b>	<b>Observaciones</b>
De Stefani <sup>52</sup> 1999	Casos y controles Uruguay	Frutas, verduras, tomate, lechuga, plátano, patata.  Pera, Cebolla.	Efecto protector  Riesgo	426 casos y 419 controles hospitalarios.
Brennan et al. <sup>80</sup> 2000	Casos y controles multicéntrico. Europa.	Tomates, lechuga, zanahorias, margarina y queso.  Fruta  Mantequilla, huevos	Efecto protector  Efecto protector (no para el adenocarcinoma) Riesgo	Estudio con no fumadores. 506 casos y 1045 controles.
Caicoya <sup>78</sup> 2002	Casos y controles Asturias (España)	Crucíferas del género Brassica  Resto verduras	Efecto protector (si excluimos los adenocarcinomas)  No efecto	Base hospitalaria. 197 casos y 196 controles.
Ruano et al. <sup>79</sup> 2002	Casos y controles Santiago (España)	Verdura  Fruta	Efecto protector  Riesgo	163 casos y 241 controles poblacionales.
Fortes et al. <sup>75</sup> 2003	Casos y controles Italia	Zanahorias Tomates	Efecto protector	Base hospitalaria 342 casos y 292 controles.
Trabajo actual	Casos y controles Santiago de Compostela.	Frutas, naranjas, manzanas, plátanos, peras.  Verduras, repollo, grelos, lechuga, tomate, judías, patata	Riesgo  Protector	295 casos y 322 controles hospitalarios.

Fuente: elaboración propia.

Pocos estudios analizan el efecto de los alimentos sobre el tipo histológico. Ziegler (1996) encontró un efecto protector más marcado en el carcinoma epidermoide

y no lo observó en el adenocarcinoma.<sup>43</sup> Brennan (2000) también estudió el efecto, encontrando efecto protector para el consumo de fruta restringido al carcinoma de células escamosas y al carcinoma de células pequeñas, mientras que para el adenocarcinoma no encontró ese efecto protector.<sup>80</sup> Axelsson,<sup>108</sup> en un estudio de casos y controles, encontró que un alto consumo de verdura estaba relacionado significativamente con un bajo riesgo de adenocarcinoma y carcinoma escamoso; para la fruta no detectaban diferencias en los distintos subgrupos.

### **5.3.5.1. Frutas.**

Nuestros resultados muestran un exceso de riesgo con el aumento en el consumo de todas las frutas estudiadas en conjunto y de cada una de ellas por separado, al ajustar por hábito tabáquico y trabajo en ocupaciones de riesgo. En las OR ajustadas sólo por edad y sexo observamos un efecto protector para todas excepto el plátano, en la categoría de mayor consumo. Aunque este efecto protector es no significativo se acerca a la significación en las naranjas y las manzanas. El plátano, por su parte, muestra riesgo significativo también en la categoría de mayor consumo. Estos resultados no concuerdan con estudios previos, que encuentran un efecto protector para el consumo de fruta<sup>52,53,80</sup> aunque hay otros en los que se observa un incremento en el riesgo para un aumento en la ingesta de fruta como en el realizado por Rylander et al.<sup>109</sup> o el de Wu-Williams et al.<sup>185</sup> En España se han realizado varios estudios en los que no se ha detectado efecto protector para la ingesta de carotenoides frente al cáncer de pulmón,<sup>179</sup> vejiga<sup>186</sup> y estómago.<sup>187</sup> En un estudio realizado en Santiago de Compostela por *Ruano et al.*<sup>79</sup> y en otro realizado en Barcelona por *Agudo et al.*<sup>177</sup> se detectó un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón para un aumento en la ingesta de fruta. Se podría pensar que otros estudios observacionales podrían haber encontrado el mismo efecto pero que éste no haya sido publicado o en el caso de serlo, que los resultados no hayan sido discutidos. Sin embargo *Caicoya*<sup>78</sup> en un estudio realizado en Asturias encuentra un efecto protector frente al cáncer de pulmón para el consumo de fruta.

El motivo por el que las frutas e incluso la naranja y la manzana después de ajustadas son en esta investigación factor de riesgo para el cáncer de pulmón, en

contraste con la mayor parte de los estudios<sup>43,52,53,67,91,93,98</sup> podría tener varias explicaciones.

Si analizamos las razones fisiológicas de nuestros resultados hay varios puntos con respecto al beta-caroteno que habría que tener en cuenta:

1. Dosis de beta-caroteno en frutas y verduras.

La vitamina A que contienen las frutas es del orden de 10 a 100 veces menor que la contenida en los vegetales de hojas verdes y otros vegetales.<sup>188</sup> La vitamina A se dice que posee el mayor efecto protector frente al cáncer de pulmón, al reducir el riesgo por diferentes mecanismos, especialmente su potencial antioxidante y su papel en la diferenciación celular.

La vitamina A procede de la transformación enzimática de los carotenoides provitamina A. Se han identificado alrededor de 600 carotenoides en frutas y verduras, de los cuales aproximadamente 50 tienen actividad provitamina A.<sup>189</sup> Las formas predominantes que circulan en el organismo son: beta-caroteno, alfa-caroteno, beta-criptoxantina, licopeno, luteína y zeaxantina.<sup>190</sup> Los carotenoides provitamina A pueden transformarse enzimáticamente en la mucosa intestinal para dar retinal y finalmente retinol o moléculas con actividad retinoica. El retinol (vit A) se necesita para la visión, la diferenciación del epitelio, la secreción mucosa y la reproducción. No todos los carotenoides de la dieta son metabolizados en la mucosa intestinal. Los mecanismos para las acciones preventivas encontradas en animales no se conocen con exactitud, pero pueden implicar actividad antioxidante, estimulación de la comunicación intercelular, inducción de enzimas detoxificantes, respuesta inmune, e inhibición de la proliferación celular. Los carotenoides, además de antioxidantes, son neutralizadores de radicales libres. Los requerimientos de vitamina A son bajos y por ejemplo, un adulto saludable necesita unos 200 microgramos/día de vitamina A. Al ser tan escasa la necesidad, un exceso es tóxico. El beta-caroteno (que constituye aproximadamente el 20% de todos los carotenoides),<sup>36</sup> el alfa caroteno, la beta criptoxantina y otros carotenoides contribuyen de modo efectivo a los requerimientos de vitamina A.<sup>191</sup> La deficiencia en retinol provoca que los carotenoides se conviertan en vitamina A preformada o retinol.<sup>192</sup> El beta-caroteno, por ejemplo, se puede metabolizar a ácido retinoico por diversos mecanismos. El ácido retinoico funciona como un regulador clave de la expresión génica, la morfogénesis y el crecimiento de embriones de vertebrados.

Esto otorgaría a los carotenoides complejos mecanismos de acción<sup>72</sup> a través del receptor de ácido retinoico.

## 2. Efecto diferencial en fumadores.

Como se ha comentado con anterioridad, los efectos quimiopreventivos sobre la carcinogénesis se basan en resultados de estudios *in vitro* y modelos animales que utilizan habitualmente dosis elevadas frente a los niveles bajos en las dietas humanas y por lo tanto sus resultados pueden ser difíciles de trasladar a los humanos.<sup>193</sup> Experimentos animales indican que las concentraciones de beta-caroteno son superiores en el plasma y los pulmones de ratones suplementados con beta-caroteno frente a los no suplementados. Sin embargo, las concentraciones de beta caroteno en los pulmones de roedores expuestos a humo del tabaco son significativamente más bajas que en los no expuestos.<sup>194</sup> Este dato indicaría una menor biodisponibilidad de beta-caroteno en los fumadores frente a los no fumadores.

## 3. Presencia de otras vitaminas.

Por otro lado, se ha indicado que uno de los mecanismos carcinogénicos del beta-caroteno puede deberse a un efecto prooxidante del beta-caroteno bajo una presión de oxígeno del 100% y podría existir una interacción cooperativa entre el beta-caroteno y el alfa tocoferol. En los pulmones de los fumadores existe una atmósfera rica en radicales libres que podría facilitar la alteración del beta-caroteno y la formación de metabolitos oxidados.<sup>193</sup> Se ha observado que la vitamina C y la vitamina E tienen un efecto estabilizador sobre la forma no oxidada de beta-caroteno. Como se ha observado que los fumadores tienen menores niveles de estas vitaminas, podría explicarse este efecto pernicioso por una mayor concentración de formas oxidadas de beta-caroteno.<sup>195</sup> De hecho, se ha indicado que el beta-caroteno administrado a sujetos con una dieta deficiente en alfa-tocoferol se comporta como un prooxidante<sup>196</sup> y que los tocoferoles pueden proteger a los carotenoides de la oxidación. También se ha observado<sup>197</sup> que el beta-caroteno intacto descende la unión de metabolitos del benzo(a)pireno al DNA, que forman aductos, mientras que las formas oxidadas favorecen la formación de estos aductos. De este modo se facilitaría la aparición de mutaciones en individuos con predominio de formas oxidadas de beta-caroteno.

#### 4. Activación enzimática.

Paolini y cols<sup>198</sup> realizaron un estudio en el que encontraron un aumento significativo en los enzimas metabolizadores de carcinógenos CYP1A1/CYP1A2 (activantes de aminas aromáticas, bifenilos policlorados, dioxinas e hidrocarburos aromáticos policíclicos), CYP3A (activante de aflatoxinas, 1-nitropireno y PAHs), CYP2B1 (activante de olefinas e hidrocarburos halogenados) y CYP2A (activante de butadieno y nitrosaminas) en los pulmones de ratas suplementadas con altas dosis de beta-caroteno (500 mg/Kg). Estos enzimas, denominados de fase I, activan compuestos carcinogénicos presentes en el tabaco haciéndolos reactivos con el DNA y facilitando la formación de aductos. Esto supondría que en los fumadores habría un efecto pernicioso de los suplementos de beta-caroteno, mediado por esa activación enzimática.

#### 5. Edad de los individuos.

Se ha observado que la vitamina A se absorbe más rápidamente en ratas viejas que en ratas jóvenes y que las concentraciones séricas de vitamina A después de una dosis fisiológica son mayores en gente mayor que en gente joven. Asimismo, la gente mayor que toma suplementos de vitamina A en cantidades superiores a las recomendadas tiende a formar más ésteres de retinilo en el suero a medida que aumenta la dosis. También se observó que cuanto más tiempo se toman esas dosis elevadas de vitamina A, mayor es la tendencia a tener concentraciones más altas de ésteres de retinilo potencialmente tóxicos.<sup>194</sup> Este dato reforzaría la hipótesis de un efecto pernicioso de las elevadas dosis de beta-caroteno en ensayos de intervención o en estudios de cohortes, que además tienden a incluir sujetos de cierta edad (mayores de 50 años).

Así pues, los estudios de intervención<sup>45,46,199</sup> demuestran que ingestas de  $\beta$ -caroteno, retinol y  $\alpha$ -tocoferol (todos presentes en las frutas), no reducen el riesgo de cáncer de pulmón, e incluso podrían incrementarlo.<sup>44</sup> Estos resultados concuerdan con los de nuestro estudio y podrían hacer pensar que el efecto protector que poseen algunos alimentos (como por ejemplo la verdura), más que ser atribuido a ciertas sustancias que a priori son protectoras (como el  $\beta$ -caroteno, retinol y  $\alpha$ -tocoferol) podría en cambio ser atribuido a otras que acompañan a éstas en los alimentos citados y que en páginas sucesivas se mencionarán.

Los resultados obtenidos en la presente investigación para las frutas podrían tener varias limitaciones.

La primera posible fuente de sesgo podría ser debida a la confusión derivada de la correlación negativa entre el uso de tabaco y el consumo de fruta, detectada en la presente investigación y en otros estudios.<sup>79,200</sup> En nuestro análisis, se ajusta por hábito tabáquico categorizado, lo que podría elevar la confusión.<sup>201</sup> Sin embargo, creemos que esta no es la causa de nuestros hallazgos con respecto a la fruta, pues el mismo efecto de correlación negativa lo presentan las verduras y hortalizas.

La principal fuente de sesgo en nuestro estudio, así como en los estudios de casos y controles en los que se asocia la dieta a una enfermedad de gran período de inducción como es el cáncer, es el sesgo de información en la exposición previa a la entrevista. Aunque hay estudios que indican que los hábitos dietéticos permanecen muy estables a lo largo del tiempo, siempre existe el riesgo de clasificaciones erróneas en términos de exposición.<sup>202</sup>

La medida de la exposición puede verse afectada por tres factores:

1) Los casos pueden conocer el papel saludable de la fruta y sobreestimar su ingesta en el pasado (*recall bias*). Creemos, sin embargo, que el mismo efecto debería ser evidenciado para las verduras, las cuales no tienen el mismo resultado. Además este conocimiento se le debería atribuir a aquellos sujetos con un determinado nivel educacional, que es homogéneo en la mayor parte de los sujetos del estudio, teniendo en cuenta que el 90% de los sujetos son personas sin estudios o con estudios primarios.

2) Existe riesgo de sesgo por parte del entrevistador, quien considerando que la fruta puede ser factor protector frente al cáncer de pulmón, podría manifestar más insistencia al entrevistar a los casos que a los controles. Sin embargo los resultados en el presente estudio son contrarios a estas expectativas.

3) A consecuencia de la enfermedad, los hábitos dietéticos de los casos podrían hacerse más saludables hasta el momento de la entrevista (después del diagnóstico de la enfermedad). Esto supondría una relación de causalidad inversa, un fenómeno que ha sido descrito<sup>203</sup> y que podría afectar a frutas y verduras, puesto que ambos grupos de alimentos son a priori considerados por la población alimentos potencialmente beneficiosos para la salud.

La contradicción entre nuestros resultados y otros estudios<sup>52,53,74</sup> que hablan de un efecto beneficioso de la fruta podrían ser debidos a:

- 1.- Causalidad inversa, como se expone con anterioridad
- 2.- Asociación entre la ingesta de fruta y el consumo de verdura (dieta saludable) en la que las verduras podrían ser responsables del verdadero efecto protector.

A pesar de ello, como se ha descrito anteriormente, existe literatura que apoya la falta de efecto protector o el efecto pernicioso de las frutas. La “U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF)<sup>48</sup>” indica que los suplementos de  $\beta$ -caroteno no ofrecen ningún efecto beneficioso en la prevención del cáncer en adultos y recomienda explícitamente contra su consumo con el fin de prevenir el cáncer. También una editorial de una prestigiosa revista apoya esta falta de efecto protector y expone la diferencia entre el aporte de nutrientes en la una población de riesgo nutricional y los suplementos en sujetos supuestamente bien nutridos.<sup>82</sup>

No se detecta interacción entre la fruta y el hábito tabáquico pues las ORs son protectoras en no fumadores y de riesgo en fumadores, pero no hay ninguna tendencia al aumentar la ingesta de frutas. Estos resultados apoyan la falta de efecto beneficioso de las frutas. Tampoco hay interacción entre la fruta y la ocupación.

Con respecto a la correlación existente entre el consumo de fruta y el hábito tabáquico se detecta que a mayor consumo de tabaco disminuye el consumo de fruta. Esto probablemente sea debido a los hábitos de vida saludables de los individuos puesto que la ingesta de fruta, al igual que la de verdura, se considera beneficiosa para la salud y el tabaco perjudicial y responsable de aumentar el riesgo de padecer gran número de patologías.

### **5.3.5.2. Verduras y hortalizas.**

Las verduras y hortalizas estudiadas han sido el repollo, los grelos, la lechuga, el tomate, las zanahorias, las judías y las patatas. Como ya se explicó con anterioridad se creó una variable llamada “verdura total” que englobaba a todas las citadas con excepción de la patata pues debido a su alta frecuencia de consumo podría alterar los resultados.

El consumo de verduras y hortalizas muestra un efecto protector significativo, tanto en las ORs crudas como en las ajustadas, para padecer cáncer de pulmón.

Estudiando cada alimento por separado encontramos un efecto protector significativo para el consumo de repollo, grelos, lechuga y patatas, y no significativo para el tomate, las zanahoria y las judías. En el modelo global también se detecta un efecto protector para la verdura, con una OR ajustada de 0,52 (IC 95% 0,30-0,90) para la categoría de mayor frecuencia de consumo.

Estos resultados concuerdan con las experiencias previas que encuentran un efecto protector para el consumo de verduras totales y de cada una de ellas por separado.<sup>52,75,77,79,95,105,110</sup>

Los principales alimentos que parecen conferir protección para la salud son verduras, por su propiedades antioxidantes y la fibra que aportan.<sup>204</sup>

En nuestro estudio, y entre grandes fumadores, se puede observar una marcada disminución en el riesgo de padecer cáncer de pulmón al aumentar la ingesta de verduras en general y de repollo y grelos. Con respecto a la patata, al haber tan pocos sujetos en las categorías de menor frecuencia de consumo, los resultados de la interacción no son precisos. También parece haber una disminución en el riesgo de cáncer de pulmón en los sujetos con ocupaciones de riesgo al aumentar la ingesta de verduras y hortalizas.

El efecto protector encontrado en los vegetales, en general, se podría explicar por su contenido en carotenoides. Estudiando cada alimento por separado encontramos que la patata contiene vitamina C, glutatión (las patatas dulces también beta-caroteno); los tomates licopeno; la lechuga vitamina E y flavonoides y la zanahoria alfa y beta caroteno. Estudios previos ya encontraron asociación inversa para carotenoides, vitamina E, glutatión y flavonoides.<sup>52,68,71</sup>

El efecto de los vegetales en la reducción del riesgo de cáncer de pulmón podría ser atribuida al  $\beta$ -caroteno: la alta actividad provitamina A, así como el efecto antioxidante, podrían ser propuestos como potenciales mecanismos de la acción del  $\beta$ -caroteno en la carcinogénesis. Un estudio realizado por *Veierod et al.*<sup>96</sup> encontró un efecto protector para los sujetos suplementados con aceite de hígado de bacalao, rico en vitamina A, resultado contradictorio con los estudios de intervención. Sin embargo hay muchas sustancias en los vegetales, incluyendo otros carotenoides, a los que se les atribuyen también efectos protectores.

La capacidad antioxidante evitaría la degradación oxidativa del material genético, pero también tiene un efecto sobre el sistema inmunitario potenciando la

vigilancia inmunológica al facilitar la identificación y eliminación de células anómalas que son reconocidas como extrañas.<sup>164,192</sup>

Otro nutriente que se piensa responsable del efecto protector de algunos alimentos, incluidas algunas hortalizas, es el glutatión.

El glutatión (GSH) es un tripéptido que contiene ácido L-glutámico, L-cisteína y glicina. El residuo de ácido glutámico está unido al residuo de cisteína por su grupo  $\gamma$ -carboxilo, en lugar del  $\alpha$ -carboxilo. El glutatión se halla presente en todas las células animales en concentraciones altas. Una de sus funciones es la de actuar como reductor de los peróxidos tóxicos por acción de la peroxidasa del glutatión. También actúa como cofactor en algunas reacciones enzimáticas, pero no se le considera un coenzima. Se ha postulado, también, la intervención del glutatión en el transporte de los aminoácidos a través de las membranas celulares.<sup>205</sup> El glutatión tiene pues propiedades antioxidantes y anticarcinogénicas y está presente en alimentos animales y vegetales que forman la mayor parte de la dieta humana. La carne de ternera, la patata, el calabacín y la naranja son las cuatro fuentes principales de glutatión.<sup>52</sup> Se podría pensar que el elevado efecto protector de la patata es debido al glutatión, pero dado que en general, la carne de ternera también tiene glutatión y se ha dicho que es alimento de riesgo frente al cáncer de pulmón, nos lleva a pensar que deben ser otras las razones del efecto protector encontrado para la patata o que puede ser una suma de distintos nutrientes potencialmente beneficiosos.

Otro importante antioxidante es la vitamina E. Se trata de una vitamina liposoluble constituida por lo menos por tres especies, los  $\alpha$ - $\beta$ - y  $\gamma$ -tocoferoles, de los que el más importante es el  $\alpha$ -tocoferol. Los tocoferoles se encuentran entre los aceites vegetales y son especialmente abundantes en el germen de trigo.<sup>205</sup> La vitamina E es el antioxidante intracelular más importante del organismo. Así, protege a las grasas poliinsaturadas, constituyentes de las membranas celulares, de la oxidación por los radicales de oxígeno. El aceite de trigo y la lechuga son importantes fuentes de esta vitamina.<sup>52</sup> También se encuentra, en pequeña cantidad, en otros aceites vegetales, huevos, nueces, plantas verdes, leche entera, hígado, etc.<sup>164</sup> Podría ser la presencia de la vitamina E en las verduras la responsable del efecto protector detectado para dicho alimento en la presente investigación; aunque probablemente, más que responsable,

sería uno de los factores implicados en el efecto protector, pues la verdura es muy rica en nutrientes potencialmente beneficiosos para el organismo y en concreto para la prevención del cáncer. Otro alimento también con efecto protector frente al cáncer de pulmón en esta investigación es la lechuga, con una OR de 0,39 (IC 95% 0,21-0,72) para un consumo de más de una vez a la semana frente a menos de una vez al mes. Podríamos pensar en la vitamina E como responsable también de este efecto.

Esta vitamina aumenta la inmunocompetencia, inhibe la formación de mutágenos (nitrosaminas) y potencia la reparación de las lesiones oxidativas de las membranas celulares y el DNA. Los estudios que han relacionado la ingesta y los niveles séricos de vitamina E con el riesgo de cáncer son escasos y con resultados contradictorios.<sup>164</sup> Un meta-análisis publicado recientemente sugiere un exceso de mortalidad por todas las causas en sujetos suplementados con elevadas dosis de vitamina E, mientras que a dosis bajas no se observa efecto de ningún tipo.<sup>183</sup> Algunos autores han apuntado que los niveles elevados de tocoferol sólo podrían ser protectores en situaciones de riesgo bajo (hombres jóvenes y con poco hábito tabáquico).<sup>85</sup>

En cuanto a la vitamina C, los mecanismos propuestos para explicar su acción preventiva frente al cáncer son semejantes a los de otras vitaminas antioxidantes: efecto antioxidante; bloqueo de la formación de nitrosaminas y mutágenos fecales, aumento de la inmunocompetencia e inducción de enzimas hepáticas detoxificantes (citocromo P450).<sup>164</sup> La vitamina C o ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble que se halla presente en todos los tejidos de los animales y de las plantas superiores. Se precisa en la dieta humana y solamente en la de unos pocos vertebrados, pues la mayor parte de los animales y plantas pueden sintetizarla a partir de la glucosa.<sup>205</sup> Su capacidad para ceder uno o dos electrones determina sus funciones bioquímicas. Debido a su efecto antioxidante, desempeña un papel fundamental en la defensa extracelular contra los radicales libres. Actúa directamente inactivando estos compuestos activos en medio acuoso e indirectamente también reduciendo la peroxidación lipídica al preservar la vitamina E hística. El ácido ascórbico también tiene un papel anticancerígeno al modular el metabolismo de los fagocitos activados neutralizando los compuestos oxidados que producen y su formación de nitrosaminas.<sup>164</sup> La mayor fuente de vitamina C son las naranjas.<sup>205</sup> También buenas fuentes de esta vitamina son otras frutas, vegetales del género de las crucíferas y las patatas.<sup>164</sup> Podría ser la vitamina C presente en la patata la que confiere a este alimento el gran efecto protector detectado, con una

OR de 0,08 (IC 95%0,03-0,22) para un consumo de más de una vez a la semana frente a un consumo menor de una vez al mes. Otra posibilidad es el efecto conjunto del glutatión y la vitamina C, ambos presentes en este alimento.

Un gran número de estudios *in vitro* han mostrado que los flavonoides pueden inhibir, y a veces inducir, una gran variedad de sistemas enzimáticos en mamíferos. Algunos de estos enzimas forman parte de vías que regulan la división y proliferación tisular, agregación plaquetaria, detoxificación y respuesta inflamatoria e inmune. Por ello no es de extrañar que estén implicados en el proceso cancerígeno. Las propiedades antioxidantes de los flavonoides pueden proteger las membranas contra la oxidación de radicales libres y la peroxidación lipídica; y el oxígeno de la oxidación y peroxidación está implicado en el cáncer y otras enfermedades. Es por ello que los flavonoides, por sus propiedades antioxidantes, pueden contribuir a la prevención del cáncer. Podría ser uno de los responsables del efecto protector detectado para la lechuga en nuestra investigación, pues este alimento contiene flavonoides, además de vitamina E. A pesar de estas propiedades, hay varios estudios que no encontraron asociación entre los flavonoides y el cáncer de pulmón.<sup>69</sup> Sólo en un estudio se observó reducción en el riesgo de cancer de pulmón.<sup>71</sup>

Se han estudiado otros compuestos como el fenetil isotiocianato (PEITC) presente en los berros como inhibidor del metabolismo oxidativo del 4-(metilnitrosamino)1-(3-piridil)1-butanona (NNK) en humanos, y por tanto, responsable de un efecto protector.<sup>206</sup>

Por otro lado también habría que tener en cuenta dos cosas. En primer lugar el consumo conjunto de varias verduras/hortalizas y en segundo lugar el método de preparación.

La lechuga y el tomate se suelen comer juntos y se detecta una correlación positiva entre ambas variables ( $\rho=0,61$ ;  $p<0,01$ ). Este dato pone en duda de si el efecto protector encontrado para cada una de ellas lo tienen realmente o si tan sólo una de ellas es la verdadera responsable de este efecto protector.

En segundo lugar hay que tener en cuenta que la forma de consumo puede influir en los resultados. Sin embargo, una revisión realizada recientemente por *Link y Potter* sobre el riesgo de cáncer relacionado con las verduras crudas o cocinadas concluye que

no está claro si existen diferencias en la relación entre las verduras crudas y cocinadas y el riesgo de cáncer de pulmón.<sup>207</sup>

Después de todo lo expuesto se puede concluir que el efecto protector detectado para la verdura total, repollo, gregos, lechuga, tomate, judías y patata, más que deberse a un nutriente concreto, sería debido al efecto conjunto e interacción de los distintos nutrientes que los componen.

Se podría decir que parece haber una interacción entre la verdura y el hábito tabáquico pues en sujetos fumadores hay una reducción en el riesgo de padecer cáncer de pulmón al aumentar el consumo de verdura. Lo mismo ocurre al analizar cada verdura u hortaliza por separado.

También existe interacción entre la verdura y la ocupación, con una reducción en el riesgo de cáncer de pulmón al aumentar la ingesta de verdura, tanto en los sujetos que trabajan en ocupaciones de riesgo como en los que no.

Con respecto a la correlación entre el consumo de verdura y el hábito tabáquico sucede igual que con la fruta, pues al aumentar el consumo de tabaco, disminuye el consumo de verdura. Como se menciona con anterioridad, la verdura es considerada un alimento saludable y esto justifica un mayor consumo en los sujetos con hábitos de vida saludables que no incluyen el tabaco.

### **5.3.5.3. Carne.**

Muchos estudios han examinado la relación entre el cáncer de pulmón y el consumo de carne. Sin embargo, existe un problema metodológico de correlación entre los distintos tipos de carne y por lo tanto es difícil analizar el efecto individual de cada tipo. Mientras *Swanson et al.* encontraban una reducción en el riesgo de cáncer de pulmón asociado al consumo de carne de cerdo en una población china,<sup>208</sup> un marcado incremento en el riesgo se observaba en Kerala, al Sur de la India, para el consumo de carne de ternera.<sup>209</sup> En Nueva Caledonia encontraban un descenso en el riesgo de cáncer de pulmón relacionado con alto consumos de pollo<sup>105</sup> y *Fortes et al.* también detectaban un efecto protector para elevados consumos de carne blanca.<sup>75</sup>

El papel de la carne en el cáncer de pulmón muestra una tendencia al riesgo, y aunque en algunos estudios no se encuentra asociación,<sup>107,210</sup> en otros se detecta un incremento en el riesgo con alto consumo de carne roja.<sup>95,99,101,102,211</sup> En el realizado por Kubik<sup>102</sup> se detectó también un riesgo para el consumo de carne de ave.

En nuestro estudio encontramos un efecto protector para un consumo frecuente de carne de cerdo y de pollo, con unas ORs ajustadas de 0,35 ( IC 95% 0,18-0,67) y 0,52 (IC 95% 0,19-1,37) respectivamente, para las categorías de mayor frecuencia de consumo. También hay un efecto protector para el consumo frecuente de carne total, con una OR ajustada de 0,24 (IC 95% 0,11-0,50). Sin embargo, se detecta un riesgo de 1,89 (IC 95% 0,94-3,82) para el consumo de carne de ternera.

El modelo global confirma estos hallazgos, con una OR para la carne de 0,27 (IC 95% 0,12-0,56), para la categoría de mayor frecuencia de consumo.

La mayor parte de los estudios previos hablan de una asociación directa entre la carne y el riesgo de cáncer de pulmón, que se explicaría por el contenido en grasas de muchos tipos de carne que podrían provocar alteraciones en las membranas celulares favoreciendo la entrada de carcinógenos.<sup>212</sup> Estas alteraciones consisten en un aumento en el colesterol de las membranas celulares, que contribuye a cambios en la permeabilidad celular que facilitarían la entrada de carcinógenos en las células. También podría haber una mayor oxidación de las membranas celulares. Se sabe que el cocinado, por la pirólisis de aminoácidos, conduce a la formación de aminas aromáticas heterocíclicas que son altamente mutagénicas e inducen tumores en diferentes localizaciones de muchas especies animales.<sup>213</sup> También influye el tipo de cocinado, pues las aminas heterocíclicas se forman cuando la carne se cocina a altas temperaturas, especialmente cuando está frita y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) se forman durante el *grill* o barbacoa. Los dos principales factores que influyen en la producción de estos productos son el tiempo y la temperatura.<sup>99</sup> El contenido en grasas de la carne de ternera podría ser una de las razones que justifique el riesgo detectado para el consumo de carne de ternera en la presente investigación.

Una posible explicación al efecto protector de la carne de cerdo y pollo podría ser debido a que en muchas ocasiones se comen con vegetales de hoja verde, y que sea esta asociación de alimentos y no la carne en sí la responsable del efecto protector. Por otro lado, la carne de pollo tiene mucha menor cantidad de grasas que otros tipos de carne.

Otra posible explicación sería que la carne (especialmente el cerdo y la ternera) se suele consumir con vino tinto, que podría ser el verdadero causante del efecto protector observado en esta tesis. Estudios recientes en Galicia encuentran un fuerte efecto protector del vino tinto frente al cáncer de pulmón.<sup>214</sup> *Kubik et al.* en un estudio de 2004 también encuentran un efecto protector frente al cáncer de pulmón para el consumo de vino, con una OR en no fumadores de 0,65 (IC 95% 0,41-1,03) y en fumadores de 0,69 (IC 95% 0,49-0,98).<sup>215</sup> El mismo efecto lo detectaron también *De Stefani et al.*<sup>216</sup> en un estudio de casos y controles realizado en Uruguay.

Confirmando esta correlación entre el consumo de carne y el vino tinto, en un trabajo de investigación realizado por *Ruano et al.*<sup>18</sup> en Santiago de Compostela se detectó una correlación positiva entre la carne de cerdo y el vino tinto y no se detectó correlación entre el consumo de carne de ternera y el vino tinto. Pensando en el posible efecto protector del vino tinto se puede señalar que en el presente trabajo, el riesgo detectado para la carne de ternera y el efecto protector de la carne de cerdo, podrían ser debidos, entre otras cosas, a su consumo asociado al vino tinto.

En esta investigación no vienen reflejadas las interacciones de la carne y el pescado con el hábito tabáquico y con la ocupación. Consideramos que estos grupos alimentarios no guardan especial relación con el hábito tabáquico y que son las frutas y verduras los alimentos que a priori se consideran beneficiosos para la salud. Podrían influir el tipo de hábitos saludables que tenga un sujeto en el consumo de un tipo u otro de alimento y su frecuencia, y en el consumo de tabaco.

A continuación vienen representados algunos de los estudios realizados entre el consumo de carne y el riesgo de cáncer de pulmón.

Tabla 35. Descripción de diversos estudios sobre la carne y el riesgo de cáncer de pulmón.

<b>Autor (ref.) Año</b>	<b>Diseño y emplazamiento</b>	<b>Alimento analizado</b>	<b>Asociación con el cáncer de pulmón</b>	<b>Observaciones</b>
Swanson <sup>208</sup> 1992	Casos y controles. China.	Carne de cerdo	Protector	428 casos y 1.011 controles poblacionales.
Deneo- Pellegrini <sup>98</sup> 1996	Casos y controles. Uruguay.	Carne roja Carne ternera Ave	Riesgo Riesgo Riesgo	256 casos y 284 controles hospitalarios.
Axelsson et al. <sup>107</sup> 1996	Casos y controles. Suecia.	Carne	Protector	308 hombres casos y 504 controles poblacionales.
Swanson <sup>210</sup> 1997	Casos y controles. Estados Unidos.	Carne Carne roja	No asociación	587 casos y 624 controles poblacionales
Sinha <sup>99</sup> 1998	Casos y controles. Estados Unidos	Carne roja Carne total Carne blanca	Riesgo Riesgo No asociación	Mujeres. 593 casos y 623 controles poblacionales.
Brennan et al. <sup>80</sup> 2000	Casos y controles multicéntrico. Europa.	Carne	Riesgo	No fumadores. 506 casos de 8 centros y 1045 controles.
Alavanja <sup>95</sup> 2001	Casos y controles. Mujeres de Iowa.	Carne roja	Riesgo	Mujeres fumadoras y no fumadoras. 360 casos y 574 controles poblacionales.
Kubik <sup>102</sup> 2001	Casos y controles. Mujeres checas.	Carne roja Ave	Riesgo	Mujeres. 282 casos y 1120 controles hospitalarios.
Le Marchand <sup>105</sup> 2002	Casos y controles. Nueva Caledonia.	Pollo	Protector	134 casos y 295 controles poblacionales.
De Stefani <sup>100</sup> 2002	Casos y controles. Uruguay	Carne roja Carne total	Riesgo	1032 casos y 1030 controles hospitalarios.
Fortes et al. <sup>75</sup> 2003	Casos y controles. Italia.	Carne blanca	Protector	342 casos y 292 controles hospitalarios.
Zatloukal <sup>101</sup> 2003	Casos y controles. Mujeres checas.	Carne roja	Riesgo	Mujeres. 366 casos y 1624 controles.
Trabajo actual	Casos y controles. Santiago de Comp.	Carne total Carne de cerdo Carne de pollo Carne de ternera	Protector Protector Protector Riesgo	295 casos y 322 controles hospitalarios.

Fuente: elaboración propia.

#### **5.3.5.4. Pescado.**

En cuanto al pescado los estudios realizados son escasos. La bibliografía aporta resultados diversos e incluso contradictorios. Algunos estudios encontraron un efecto protector<sup>105,106</sup> especialmente cuando el consumo es mayor de una vez a la semana,<sup>74</sup> otros no llegaron a ningún resultado concluyente<sup>210</sup> y, por último, en otros, se detectó una asociación entre el consumo de pescado y el riesgo de cáncer de pulmón.<sup>212</sup> No hemos encontrado investigaciones en las que se clasifiquen los pescados en azules y blancos, por lo que no hemos podido comparar nuestros resultados con otros previos.

En nuestro estudio encontramos una asociación de riesgo entre el consumo de pescado y el cáncer de pulmón, que se ratifica en el modelo global. Esta asociación de riesgo es significativa para el consumo frecuente de pescado azul (al ajustar por hábito tabáquico y exposición a productos químicos), sin embargo pierde la significación al ajustar en el caso de pescado blanco y pescado total. Para explicar los resultados obtenidos habría que tener en cuenta el tipo de pescado (por su contenido en grasa) y especialmente el método de preparación (frito, cocido, asado, a la plancha...) pues el pescado azul, que es el que muestra mayor riesgo, suele prepararse a la plancha o parrilla, por lo que su contenido en hidrocarburos aromáticos policíclicos sería mayor, con el consiguiente aumento en el potencial carcinogénico. Esto mismo sucede con las carnes a la parrilla, que tienen mayor contenido en PAHs y se favorece la aparición de aductos de DNA.<sup>11</sup> Resultados similares fueron encontrados en otra investigación en la misma Área Sanitaria, en un estudio de casos y controles de base poblacional.<sup>103</sup>

#### **5.3.5.5. Cereales.**

En lo que se refiere al consumo de cereales encontramos un efecto protector para el consumo de arroz, pasta y sopa, aunque no significativo. El pan, sin embargo, muestra efecto protector significativo en la categoría de mayor consumo. Estos resultados difieren de los encontrados por *Jinfa et al.*,<sup>178</sup> que detectaron un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón con un incremento en el consumo de cereales en no

fumadores. También se detectó riesgo en otro estudio realizado en Uruguay por De Stefani *et al.*<sup>212</sup> con el consumo de arroz.

Nuestros resultados podrían deberse a la composición de estos alimentos, ricos en hidratos de carbono que en algún estudio muestran un efecto protector frente al cáncer de pulmón,<sup>210</sup> lo que podría aplicarse al consumo de pan.

### **5.3.5.6. Productos lácteos.**

Los productos lácteos estudiados han sido los yogures y el queso. El consumo de leche no se pudo estudiar debido a las diferencias en la recogida de datos en las tres investigaciones. El consumo de yogures apunta a cierto riesgo (no significativo) para el cáncer de pulmón. La hipótesis que subyace en estos resultados es el elevado contenido en grasas de los productos lácteos, compartiendo el mismo efecto que las grasas animales. Aunque el queso no parece tener efecto, en otras investigaciones se apuntaba a un posible riesgo debido a que contiene cantidades moderadamente elevadas de nitrosodimetilamina, que es un carcinógeno en roedores.<sup>217</sup> Resultados similares, en los que los yogures y el queso son factor de riesgo, han aparecido en otros estudios<sup>18,103,107,108</sup> aunque también hay alguno en el que el queso es protector.<sup>80</sup>

No obstante, los resultados obtenidos son limitados debido a que no se preguntó el tipo de queso o el tipo de yogur que se consumía y el contenido en grasas puede variar de forma importante, habiéndose descrito, por ejemplo, riesgo para el consumo de queso para untar.<sup>218</sup>

### **5.3.5.7. Huevos.**

La ingesta de huevos no presentó efectos perniciosos ni protectores para el cáncer de pulmón. Sin embargo, algunos estudios mostraron resultados de cierto riesgo para el consumo de huevos.<sup>74,105,106,107</sup>

### **5.3.5.8. Modelo global.**

El modelo global considera conjuntamente cuatro grupos alimentarios estudiados, que son fruta, verdura, carne y pescado. No se han incluido las pastas porque no hay apenas evidencia de un posible efecto protector ni pernicioso y además son consumidas con una elevada frecuencia, lo que dificulta y puede alterar el análisis. Tampoco se han incluido los productos lácteos por carecer de datos sobre la leche, ni los huevos.

Se detecta un efecto protector significativo para el consumo de verdura y de carne con unas OR de 0,52 y 0,27 respectivamente. Por el contrario, el consumo de fruta y pescado es factor de riesgo para el cáncer de pulmón con una OR de 1,78 para un consumo de fruta de una o más veces al día, y una OR de 1,64 para un consumo de pescado mayor de una vez a la semana. En el análisis global se reafirman los datos encontrados para cada grupo alimentario individualmente.

Este modelo global refutaría por tanto los resultados hallados en cada uno de los grupos alimentarios y hace una aproximación más realista a los individuos, ya que la dieta no se compone de grupos alimentarios de modo individual, sino del conjunto de varios de ellos.

## **CONCLUSIONES**

---



## VI CONCLUSIONES

1. El tabaco es el principal factor de riesgo del cáncer de pulmón. El riesgo aumenta con la duración del hábito, con el número de cigarrillos diarios consumidos y con la cantidad de tabaco fumado en la vida.
2. La exposición a sustancias químicas en el trabajo duplica el riesgo de padecer cáncer de pulmón.
3. El consumo de frutas no parece proteger frente al cáncer de pulmón.
4. El consumo de verduras muestra un elevado efecto protector frente al cáncer de pulmón, también en los sujetos fumadores.
5. El consumo de carne de cerdo y pollo muestra un efecto protector frente al cáncer de pulmón. Sin embargo el consumo de carne de ternera se comporta como de riesgo.
6. Un aumento en la ingesta de pescado aumenta el riesgo de padecer cáncer de pulmón.
7. Los fumadores presentan un menor consumo de frutas, verduras y hortalizas.
8. En el modelo global de la dieta y el cáncer de pulmón se observa que el consumo de verduras, hortalizas y carne muestra un efecto protector, mientras que el consumo de fruta y pescado se comporta como factor de riesgo.



## **RECOMENDACIONES**

---



## VII RECOMENDACIONES

El abandono del hábito tabáquico es el método más efectivo para reducir el riesgo de cáncer de pulmón. Por otra parte, se pone de manifiesto que la exposición a sustancias carcinogénicas en el trabajo debería reducirse, si no se puede evitar, con la adopción de medidas protectoras.

Parece aconsejable recomendar una dieta rica en verduras, que contienen micronutrientes potencialmente muy beneficiosos para disminuir el riesgo de padecer cáncer de pulmón y otras enfermedades crónicas.

En general y con respecto a la dieta podríamos decir que es aconsejable una dieta equilibrada, que contenga todos los grupos alimentarios pero en la que predominen las verduras.

Para conocer con más exactitud el efecto de los diferentes elementos de la dieta sería necesario realizar más estudios en no fumadores (son muy escasos) y analizar con detalle en otras investigaciones el efecto de los alimentos en los diferentes estratos de hábito tabáquico de los sujetos.



## **BIBLIOGRAFÍA**

---



## VIII BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Winterhalder RC, Hirsch FR, Kotantoulas GK, Franklin WA, Bunn PA. Chemoprevention of lung cancer-from biology to clinical reality. *Ann Oncol.* 2004; 15: 185-96.
- <sup>2</sup> Neuhouser ML, Patterson RE, Thornquist MD, Omenn GS, King IB, Goodman GE. Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the  $\beta$ -carotene and retinol efficacy trial (CARET). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12: 350-8.
- <sup>3</sup> Mortalidade en Galicia 1980-1999. Documentos Técnicos de Saúde Pública. Serie B. Nº 30. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.
- <sup>4</sup> Ruano-Ravina A, Figueiras A, Montes-Martínez A, Barros-Dios JM. Dose-response relationship between tobacco and lung cancer: new findings. *Eur J Cancer Prev.* 2003; 12: 257-63.
- <sup>5</sup> Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(14): 1.194-210.
- <sup>6</sup> Virtamo J. Vitamins and lung cancer. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58: 329-33.
- <sup>7</sup> Barreiro Carracedo MA. Cáncer de pulmón y exposición a radón doméstico: un estudio de casos y controles. [Tesis Doctoral]. Universidad de Santiago. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública; 1998.
- <sup>8</sup> Ferguson LR. Prospects for cancer prevention. *Mutat Res.* 1999; 428: 329-38.
- <sup>9</sup> Farreras Rozman. *Medicina Interna*. 14ª edición. Ediciones Harcourt. Madrid, 2000.
- <sup>10</sup> Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 15ª edición. Interamericana Mc Graw-Hill. Madrid, 2001.
- <sup>11</sup> Ruano Raviña A, Barros-Dios JM. Una breve aproximación a la epidemiología del cáncer de pulmón. *Apuntes de Salud Pública.* 1999; 2(20): 15-19.
- <sup>12</sup> Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999; 354: 99-105.
- <sup>13</sup> Globocan 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base Nº5. Lyon, IARC Press, 2001.
- <sup>14</sup> Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et. al. (1998) *Cancer Incidence in Five Continents*. IARC Scientific Publication. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

- <sup>15</sup> A mortalidade por Cancro de Pulmón en Galicia, de 1980 a 2001. Boletín Epidemiolóxico de Galicia. Vol. XVI/2003. Número 6. Dirección Xeral de Saúde Pública. Xunta de Galicia.
- <sup>16</sup> Baker MS, Kessler LG, Urban N, Smucker RC. Estimating the treatment costs of breast and lung cancer. *Med Care*. 1991; 29 (1): 40-9.
- <sup>17</sup> Desch CE, Hillner BE, Smith TJ. Economic considerations in the care of lung cancer patients. *Current Opinion Oncol*. 1996; 8: 126-32.
- <sup>18</sup> Ruano Raviña A. Estudio de casos y controles sobre factores de riesgo y susceptibilidad genética en el cáncer de pulmón. [Tesis Doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública; 2001.
- <sup>19</sup> Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. *Public Health*. 2003; 117: 149-56
- <sup>20</sup> Hecht SS. Approaches to Cancer Prevention Based on an Understanding of N-Nitrosamine Carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997; 216 (2): 181-91.
- <sup>21</sup> Shields PG. Molecular epidemiology of lung cancer. *Ann Oncol*. 1999; 10 Suppl 5: S7-11.
- <sup>22</sup> Malats N, Camus-Radon AM, Nyberg F, Ahrens W, Constantinescu V, Mukeria A, et al. Lung cancer risk in nonsmokers and GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9(8): 827-33.
- <sup>23</sup> Leffondre K, Abrahamovicz M, Siemiatycki J, Rachet B. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *Am J Epidemiol*. 2002; 156: 813-23.
- <sup>24</sup> Franceschi S, Bidoli E. The epimemiology of lung cancer. *Ann Oncol*. 1999; 10 Suppl 5: S3-6.
- <sup>25</sup> Joly OG, Lubin JH, Caraballoso M. Dark tobacco and lung cancer in Cuba. *J Natl Cancer Inst*. 1983; 70(6): 1.033-9.
- <sup>26</sup> Armadans-Gil L, Vaque-Rafart J, Rossello J, Olona M, Alseda M. Cigarette smoking and male lung cancer risk special regard to type of tobacco. *Int J Epidemiol*. 1999; 28(4): 614-9.
- <sup>27</sup> Dikshit RP, Kanhere S. Tobacco habits and risk of lung, oropharyngeal and oral cavity cancer: a population-based case-control study in Bhopal, India. *Int J Epidemiol*. 2000; 29: 609-14.
- <sup>28</sup> Blot WJ; Fraumeni JF. Cancers of the lung and pleura. *Cancer Epidemiol Prev*. 2 Ed. 1996; p 637-65.
- <sup>29</sup> Baron JA, Rohan TE, In: Schottenfeld D, Fraumeni Jf, editors. *Cancer Epidemiol Prev*. 2<sup>nd</sup> ed. New Oxford University Press. 1996; p 269-89.

- <sup>30</sup> Samet JM. The epidemiology of lung cancer. *Chest*. 1993; 103 (1 Suppl): S20-29.
- <sup>31</sup> Ruano-Ravina A, Montes-Martínez A, Barros-Dios JM, González-Barcala J, Castellanos-Ruiz T, Magarinos-Iglesias JR. Decrease in the risk of lung cancer in exsmokers. Abstracts book. XI World Tobacco Conference; 2000; Chicago.
- <sup>32</sup> Tredaniel J, Boffetta P, Saracci R, Hirsch A. Non-smokers lung cancer deaths attributable to exposure to environmental tobacco smoke. *Int J Epidemiol*. 1997; 26(5): 939-44.
- <sup>33</sup> Dockery DW, Trichopoulos D. Risk of lung cancer from environmental exposures to tobacco smoke. *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 333-45.
- <sup>34</sup> Environmental Protection Agency, Respiratory Health Effects of Passive smoking: lung cancer and other disorders, EPA/600/6-90/006f. Washington DC:EPA Office of Research and Development; December 1992.
- <sup>35</sup> Ruano Raviña A. Actualización de los factores de riesgo y epidemiología molecular del cáncer de pulmón (Tesina de Licenciatura). Universidade de Santiago de Compostela. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública; 1998.
- <sup>36</sup> Fontham ET, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, Chen VW, Alterman T, Boyd P, Austin DF, Liff J. Environmental tobacco smoke and lung cancer in non-smoking women. A multicenter study. *JAMA*. 1994; 271(22): 1752-9.
- <sup>37</sup> Nyberg F, Agrenius V, Svartengren K, Svennson C, Pershagen G. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmokers: does time since exposure play a role? *Epidemiology*. 1998; 9(3): 301-8.
- <sup>38</sup> Jöckel KH, Pohlabeln H, Ahrens W, Krauss M. Environmental tobacco smoke and lung cancer. *Epidemiology*. 1998; 9: 672-5.
- <sup>39</sup> Blot WJ, Franumeni JF. Passive smoking and lung cancer. *Journal of the National Cancer Inst*. 1986; 77(5): 993-1.000.
- <sup>40</sup> Cardenas VM, Thun MJ, Austin H, Rally CA, Scout Clark W, Greenberg RS, Health WC Jr. Environmental tobacco smoke and lung cancer mortality in the American Cancer Society's Cancer Prevention Study II. *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 57-64.
- <sup>41</sup> Tanoue LT. Cigarette smoking and women's respiratory health. *Clinics in Chest Medicine*. 2000; 21(1): 47-65.
- <sup>42</sup> Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer*. 2000; 82(1): 227-33.
- <sup>43</sup> Ziegler RG, Mayne ST, Swanson CA. Nutrition and lung cancer. *Cancer Causes Control*. 1996; 7: 157-77.

- <sup>44</sup> Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996; 334 (18): 1.150-4.
- <sup>45</sup> The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1.029-35.
- <sup>46</sup> Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996; 334 (18): 1.145-9.
- <sup>47</sup> Fabricius PG, Lange P. Diet and lung cancer. *Ugeskr Laeger.* 2003; 165(34): 3.234-7.
- <sup>48</sup> U. S Preventive Services Task Force. Routine vitamin supplementation to prevent cancer and cardiovascular disease: recommendations and rationale. *Clin Guidelines.* 2003; 139: 51-5.
- <sup>49</sup> Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens. *Science.* 1983; 221: 1.256-64.
- <sup>50</sup> Bandera EV, Freudenheim JL, Marshall JR, Zielezny M, Priore RL, Brasure J, et al. Diet and alcohol consumption and lung cancer risk in the New York State cohort (United States). *Cancer Causes Control.* 1997; 8: 828-40.
- <sup>51</sup> Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Diet and lung cancer: a new approach. *Europ J Cancer Prev.* 2000; 9(6): 395-400.
- <sup>52</sup> De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H. Dietary antioxidants and lung cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer.* 1999; 34: 100-10.
- <sup>53</sup> Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT, van Poppel GA, Sturmans F, Germus RJ, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control.* 2000; 11: 101-15.
- <sup>54</sup> Mayne ST. Beta-carotene, carotenoids and disease prevention in humans. *FASEB J.* 1996; 10: 690-701.
- <sup>55</sup> Verhoeven DT, Goldbohm RA, van Poppel GA, Verhagen H, van den Brandt PA. Epidemiological studies on Brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5(9): 733-48.
- <sup>56</sup> Patterson RE, White E, Kristal AR, Neuhaus ML, Potter JD. Vitamin supplements and cancer risk: the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control.* 1997; 8: 786-802.
- <sup>57</sup> Yano T, Uchida M, Yuasa M, Murakami A, Hagiwara K, Ichikawa T. The inhibitory effect of vitamin E on K-ras mutation at an early stage of lung carcinogenesis in mice. *Europ Pharmacol.* 1997; 323: 99-102.

- <sup>58</sup> Holick CN, Michaud DS, Stolzenberg-Solomon R, Mayne ST, Pietinen P, Taylor PR, et al. Dietary carotenoids, serum  $\beta$ -carotene, and retinol and risk of lung cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2003; 156 (6): 536-47.
- <sup>59</sup> Goodman GE, Thornquist M, Kestin M, Metch B, Anderson G, Omenn GS. The association between participant characteristics and serum concentrations of  $\beta$ -carotene, retinol, retinyl palmitate, and  $\alpha$ -tocopherol among participants in the Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) for prevention of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5: 815-21.
- <sup>60</sup> Christen WG, Gaziano M, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II- A randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol*. 2000; 10: 125-34.
- <sup>61</sup> Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 2.102-6.
- <sup>62</sup> Kelley MJ, McCrory DC. Prevention of lung cancer. Summary of Published Evidence. *Chest*. 2003; 123: S50-9.
- <sup>63</sup> Hercheg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malva D, et al. The SU.VI.MAX. A randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2.335-42.
- <sup>64</sup> Voorrips LE, Goldbohm RA, Brants HA, van Poppel GA, Sturmans F, Hermes RJ, van den Brandt PA. A prospective cohort study on antioxidant and folate intake and male lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9: 357-65.
- <sup>65</sup> Yuan JM, Ross RK, Chu XD, Gao YT, Yu MC. Prediagnostic levels of serum  $\beta$ -cryptoxanthin and retinol predict smoking-related lung cancer risk in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; 10: 767-73.
- <sup>66</sup> Jansen MC, Bueno-de-Mesquita HB, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen AM, Menotti A, et al. Cohort analysis of fruit and vegetables consumption and lung cancer mortality in European men. *Int J Cancer*. 2001; 92(6): 913-8.
- <sup>67</sup> Speizer FE, Colditz GA, Hunter DJ, Rosner B, Hennekens C. Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes Control*. 1999; 10: 475-82.
- <sup>68</sup> Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Dresser CM, Slesinske MJ, Cox CS, Taylor PR. Intake of vitamins E, C, and A and risk of lung cancer. The NHANWA I epidemiologic followup study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 1997; 146(3): 231-43.

- <sup>69</sup> Goldbohm RA, van den Brandt PA, Hertog MG, Brants HAM. Flavonoid intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 1995; 141 (suppl.) s61 (Abstract).
- <sup>70</sup> Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 381-6.
- <sup>71</sup> Knekt P, Järvinen R, Seppänen R, Hellevoora M, Teppo L, Pukkala E, Aromaa A. Dietary Flavonoids and the Risk of Lung Cancer and Other Malignant Neoplasms. *Am J Epidemiol.* 1997; 146: 223-30.
- <sup>72</sup> Ziegler RG, Colavito EA, Hartge P, McAdams MJ, Schoenberg JB, Mason TJ, Fraumeni JF Jr. Importance of  $\alpha$ -Carotene,  $\beta$ -Carotene, and Other Phytochemicals in the Etiology of Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(9): 612-5.
- <sup>73</sup> Genkinger JM, Platz EA, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Fruit, Vegetable, and Antioxidant Intake and All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality in a Community-dwelling Population in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 1.223-33.
- <sup>74</sup> Nyberg F, Agrenius V, Svartengren K, Svensson C, Pershagen G. Dietary factors and risk of lung cancer in never-smokers. *Int J Cancer.* 1998; 78: 430-6.
- <sup>75</sup> Fortes C, Forastiere F, Carchi S, Mallone S, Trequattrinni T, Anatra F, Schmid G, Perucci CA. The protective effect of the Mediterranean diet on lung cancer. *Nutr Cancer.* 2003; 46(1): 30-7.
- <sup>76</sup> Wright ME, Mayne ST, Swanson CA, Sinha R, Alavanja MC. Dietary carotenoids, vegetables and lung cancer risk in women: the Missouri women's health study (United States). *Cancer Causes Control.* 2003; 14(1): 85-96.
- <sup>77</sup> Kubik AK, Zatloukal P, Tomasek L, Petruzelka L. Lung cancer risk among Czech women: a case-control study. *Prev Med.* 2002; 34(4): 436-44.
- <sup>78</sup> Caicoya M. Cáncer de pulmón y consumo de vegetales en Asturias. Un estudio de casos y controles. *Med Clin.* 2002; 119(6): 206-10.
- <sup>79</sup> Ruano-Ravina A, Figueiras A, Dosil-Diaz O, Barreiro-Carracedo A, Barros-Dios JM. A population-based case-control study on fruit and vegetable intake and lung cancer: a paradox effect? *Nutr Cancer.* 2002; 43(1): 47-51.
- <sup>80</sup> Brennan P, Fortes C, Butler J, Agudo A, Benhamou S, Darby S, et al. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control.* 2000; 11(1): 49-58.
- <sup>81</sup> Lee BW, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, Christiani DC. Association between diet and lung cancer location. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1.197-203.

- <sup>82</sup> Duffield-Lillico AJ, Begg CB. Reflections on the Landmark Studies of  $\beta$ -Carotene Supplementation. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96 (23): 1.729-31.
- <sup>83</sup> De Klerk NH, Musk AW, Ambrosini GL, Eccles JL, Hansen J, Olsen N, et al. Vitamin A and cancer prevention II: comparison of the effects of retinol and beta-carotene. *Int J Cancer.* 1998; 75: 362-7.
- <sup>84</sup> Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios JM. Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. *Sometido a censura.*
- <sup>85</sup> Woodson K, Tangrea JA, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D. Serum alpha-tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 1.738-43.
- <sup>86</sup> Yuan JM, Stram DO, Arakawa K, Lee HP, Yu MC. Dietary cryptoxanthin and reduced risk of lung cancer: the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12(9): 890-8.
- <sup>87</sup> Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, Yu MC, Henderson BE. Dietary beta-carotene, cigarette smoking and lung cancer in men. *Cancer Causes Control.* 1992; 3(3): 207-14.
- <sup>88</sup> Ward Hinds M, Kolonel LN, Hankin JH, Lee J. Dietary vitamin A, carotene, vitamin C and risk of lung cancer in Hawaii. *Am J Epidemiol.* 1984; 119: 227-37.
- <sup>89</sup> Le Marchand L, Yoshizawa CN, Kolonel LN, Hankin JH, Goodman MT. Vegetable consumption and lung cancer risk: a population-based case-control study in Hawaii. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81(15): 1.158-64.
- <sup>90</sup> Darby S, Whitley E, Doll R, Key T, Silcocks P. Diet, smoking and lung cancer: a case-control study of 1.000 cases and 1.500 controls in South-West England. *Br J Cancer.* 2001; 84(5): 728-35.
- <sup>91</sup> Comstock GW, Alberg AJ, Huang HY, Wu K, Burke AE, Hoffman SC, et al. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acids, carotenoids,  $\alpha$ -tocopherol, selenium, and total peroxy radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6: 907-16.
- <sup>92</sup> Ames BN, Gold LS. The causes and prevention of cancer: gaining perspective. *Environ Health Perspect.* 1997; 105 (Suppl 4): 865-73.
- <sup>93</sup> De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Carzoglio FC, Ronco A. Dietary fat and lung cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control.* 1997; 8(6): 913-21.
- <sup>94</sup> Xie J, Lesaffre E, Kesteloot H. The relationship between animal fat intake, cigarette smoking, and lung cancer. *Cancer Causes Control.* 1991; 2: 79-83.
- <sup>95</sup> Alavanja MC, Field RW, Sinha R, Brus CP, Shavers VL, Fisher EL, Curtain J, Lynch CF. Lung cancer risk and red meat consumption among Iowa women. *Lung Cancer.* 2001; 34(1): 37-46.

- <sup>96</sup> Veierod MB, Laade P, Thelle DS. Dietary fat intake and risk of lung cancer: a prospective study of 51.452 Norwegian men and women. *Europ J Cancer Prev.* 1997; 6: 540-9.
- <sup>97</sup> Chan-Yeung M, Koo LC, Ho JC, Tsang KW, Chau WS, Chiu SW, Ip MS, Lam WK. Risk factors associated with lung cancer in Hong Kong. *Lung Cancer.* 2003; 40(2): 131-40.
- <sup>98</sup> Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M, Carzoglio JC. Meat consumption and risk of lung cancer; a case-control study from Uruguay. *Lung Cancer.* 1996; 14(2-3): 195-205.
- <sup>99</sup> Sinha R, Kulldorff M, Curtin J, Brown CC, Alavanja MC, Swanson CA. Fried, well-done red meat and risk of lung cancer in women (United States). *Cancer Causes Control.* 1998; 9(6): 621-30.
- <sup>100</sup> De Stefani E, Brennan P, Ronco A, Fierro L, Correa P, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Barrios E. Food groups and risk of lung cancer in Uruguay. *Lung Cancer.* 2002; 38(1): 1-7.
- <sup>101</sup> Zatloukal P, Kubik A, Pauk N, Tomasek L, Petruzelka L. Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet and menstrual and pregnan history. *Lung Cancer.* 2003; 41(3): 283-93.
- <sup>102</sup> Kubik A, Zatloukal P, Tomasek L, Kriz J, Petruzelka L, Plesko I. Diet and the risk of lung cancer among women. A hospital-based case-control study. *Neoplasma.* 2001; 48(4): 262-6.
- <sup>103</sup> Dosil Díaz O. Dieta y cáncer de pulmón. [Trabajo tutelado de investigación]. Universidad de Santiago de Compostela. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Septiembre de 2000.
- <sup>104</sup> Takezaki T, Inoue M, Kaataoka H, Ikeda S, Yoshida M. Diet and lung cancer risk from a 14-year population-based prospective study in Japan: with special reference to fish consumption. *Nutr Cancer.* 2003; 45(2): 160-7.
- <sup>105</sup> Le Marchand J, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Salomon C, Goldberg M. Dietary factors and the risk of lung cancer in New Caledonia (South Pacific). *Nutr Cancer.* 2002; 42(1): 18-24.
- <sup>106</sup> Takezaki T, Hirose K, Inoue M, Hamajima N, Yatabe Y, Mitsudomi T, Sugiura T, Kuroishi T, Tajima K. Dietary factors and lung cancer risk in Japanese: with special referente to fish consumption and adenocarcinomas. *Br J Cancer.* 2001; 84(9): 1.199-206.
- <sup>107</sup> Axelsson G, Liljeqvist T, Andersson L, Bergman B, Rylander R. Dietary factors and lung cancer among men in West Sweden. *Int J Epidemiol.* 1996; 25(1): 32-9.

- <sup>108</sup> Axelsson G, Rylander R. Diet as risk for lung cancer: a Swedish case-control study. *Nutr Cancer*. 2002; 44(2): 145-51.
- <sup>109</sup> Rylander R, Axelsson G, Andersson L, Liljequist T, Bergman B. Lung cancer, smoking and diet among Swedish men. *Lung Cancer*. 1996; 14 Suppl 1: S75-83.
- <sup>110</sup> Rachtan J. A case-control study of lung cancer in Polish women. *Neoplasma*. 2002; 49(2): 75-80.
- <sup>111</sup> Hu J, Mao Y, Dryer D, White K; The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detect Prev*. 2002; 26(2): 129-38.
- <sup>112</sup> Mendilaharsu M, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A. Consumption of tea and coffee and the risk of lung cancer in cigarette-smoking men: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer*. 1998; 19: 101-7.
- <sup>113</sup> Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med*. 2000; 57(1): 10-8.
- <sup>114</sup> García-Gómez M, Kogevinas M. Estimación de la mortalidad por cáncer laboral y de la exposición a carcinógenos en el lugar de trabajo en España en los años 90. *Gac San*. 1996; 54(10): 143-51.
- <sup>115</sup> Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 444-72.
- <sup>116</sup> Roscoe RJ, Steenland K, Halperin WE, Beaumont JJ, Waxweiler RJ. Lung cancer mortality among non-smoking uranium miners exposed to radon daughters. *JAMA*. 1989; 262 (5): 629-33.
- <sup>117</sup> Robinson CF, Stern F, Halperin W, Venable H, Petersen M, Frazier T, et al. Assessment of mortality in the construction industry in the United States, 1984-1986. *Am J Ind Med*. 1995; 28: 49-70.
- <sup>118</sup> Andersen A, Barlow L, Engeland A, Kjarheim K, Lynge L, Pukkala E. Work-related cancers in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health*. 1999; 25 (Suppl 2): 1-116.
- <sup>119</sup> González CA, Agudo A. Occupational cancer in Spain. *Environ Health Perspect*. 1999; 107 (Suppl 2): 273-7.
- <sup>120</sup> Armstrong B, Tremblay C, Baris D, Thériault G. Lung cancer mortality and polynuclear aromatic hydrocarbons: a case-control study of aluminium production workers in Arvida, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol*. 1994; 139(3): 250-62.
- <sup>121</sup> Firth HM, Cooke KR, Herbison GP. Male cancer incidence by occupation: New Zealand, 1972-1984. *Int J Epidemiol*. 1996; 25: 14-21.

- <sup>122</sup> Ward EM, Burnett CA, Ruder A, Davis-King K. Industries and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 356-70.
- <sup>123</sup> Ritz V. Radiation exposure and cancer mortality in uranium processing workers. *Epidemiology*. 1999; 10: 531-8
- <sup>124</sup> Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barreiro-Carracedo MA, Barros-Dios J. Occupation and smoking as risk factors for lung cancer: a population-based case-control study. *Am J Ind Med*. 2003; 43: 149-55.
- <sup>125</sup> Morabia A, Markowitz S, Garibaldi K, Wynder EL. Lung cancer and occupation; Results of a multicentre case-control study. *Br J Ind Med*. 1992; 49: 721-7.
- <sup>126</sup> Steenland K, Palu S. Cohort mortality study of 57.000 painters and other union members: a 15 years update. *Occup Environ Med*. 1999; 56: 315-21.
- <sup>127</sup> Ahrens W, Merletti F. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *Int J Occup Environ Health*. 1998; 4: 236-40.
- <sup>128</sup> De Vos Irvine H, Lamont DW, Hole DJ, Gillis GR. Asbestos and lung cancer in Glasgow and the west of Scotland. *BMJ*. 1993; 306: 1.503-6.
- <sup>129</sup> Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(3/4): 183-92.
- <sup>130</sup> Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, Colditz GA. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(11): 826-34.
- <sup>131</sup> Gasperino J, Rom WN. Gender and lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2004; 5(6): 353-9.
- <sup>132</sup> Zhong L, Goldberg MS, Gao YT, Jin F. Lung cancer and indoor air pollution arising from Chinese-style cooking among non-smoking women living in Shanghai. *Epidemiology*. 1999; 10: 488-94.
- <sup>133</sup> Speizer FE, Samet JM. Air pollution and lung cancer. In: *Epidemiology of lung cancer*. Ed by JM Samet. 1994. p 131-50.
- <sup>134</sup> Katsouyanni K, Pershagen G. Ambient air pollution exposure and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 284-91.
- <sup>135</sup> Katsouyanni K, Trichopoulos D, Kalandidi A, Tomos P, Riboli E. A case-control study of air pollution and tobacco smoking in lung cancer among women in Athens. *Prev Med*. 1991; 20: 271-8.
- <sup>136</sup> Biggeri A, Barbone F, Lagazio C, Bovenzi M, Stanta G. Air pollution and lung cancer in Trieste, Italy: spatial analysis of risk as a function of distance from sources. *Environ Health Perspect*. 1996; 104: 750-4.

- <sup>137</sup> Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to Residential Radon and Lung Cancer in Spain: A Population-based Case-Control Study. *Am J Epidemiol.* 2002; 156 (6): 548-55.
- <sup>138</sup> Darby S, Hill A, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ.* 2005; 330: 223-6.
- <sup>139</sup> Vahakangas KH, Samet JM, Metcalf RA, Welsh JA, Bennett WP, Lane DP, Harris CC. Mutations of p53 and ras genes in radon-associated lung cancer from uranium miners. *Lancet.* 1992; 339: 576-80.
- <sup>140</sup> Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, Greenberg R, Buffler P, Liff J, et al. Family history of cancer and risk of lung cancer among lifetime non-smoking women in the United States. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 535-42.
- <sup>141</sup> Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson DF, Jonsson HH, Kristjansson K, Arnason S, et al. Familial risk of lung carcinoma in the Icelandic Population. *JAMA.* 2004; 292 (24): 2977-83.
- <sup>142</sup> Gauderman WJ, Morrison JL. Evidence for age-specific genetic relative risks in lung cancer. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 41-9.
- <sup>143</sup> Strong LC, Amos CI. Inherited susceptibility. In: *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd Ed. Edited by David Schottenfeld and Joseph F. Fraumeni. Oxford University Press. 1996. p 559-83.
- <sup>144</sup> Dally H, Edler L, Jager B, Schmezer P, Spiegelhalder B, Dienemann Drings P, et al. The CYP3A4\*1B allele increases risk for small cell lung cancer effect of gender and smoking dose. *Pharmacogenetics.* 2003; 13(10): 607-18.
- <sup>145</sup> Cauffiez C, Lo-Guidice JM, Quaranta S, Allorge D, Chevalier D, Cenee S, et al. Genetic polymorphism of the human cytochrome CYP2A13 in French population. Implication in lung cancer susceptibility. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 317(2): 662-9.
- <sup>146</sup> Wang H, Tan W, Hao B, Miao X, Zhou G, He F, Lin D. Substantial reduction in risk of lung adenocarcinoma associated with genetic polymorphism in CYP2A13, the most active cytochrome P450 for the metabolic activation of tobacco-specific carcinogen NNK. *Cancer Res.* 2003; 63(22): 8057-61.
- <sup>147</sup> Belogubova EV, Togo AV, Karpova MB, Kuligina ES, Buslova KG, Ulibina JM, et al. A novel approach for assessment of cancer predisposing roles GSTM1 and GSTT1 genes: use of putatively cancer resistant elderly tumor-free smokers as the referents. *Lung Cancer.* 2004; 43(3): 259-66.

- <sup>148</sup> Schneider J, Bernges U, Philipp M, Weitowitz HJ. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphism and lung cancer risk in relation to tobacco smoking. *Cancer Lett.* 2004; 208(1): 65-74.
- <sup>149</sup> Reszka E, Wasowicz W, Rydzynski K, Szeszenia-Dabrowska N, Szymczak W. Glutathione S-transferase M1 and P1 metabolic polymorphism and lung cancer predisposition. *Neoplasma.* 2003; 50(5): 357-62.
- <sup>150</sup> Cajas-Salazar N, Sierra-Torres CH, Salama SA, Zwischenberger JB, Au WW. Combined effect of MPO, GSTM1 and GSTT1 polymorphism on chromosome aberrations and lung cancer risk. *Int J Environ Health.* 2003; 206(6): 473-83.
- <sup>151</sup> Pinarbasi H, Silig Y, Cetinkaya O, Syfikli Z, Pinarbasi E. Strong association between the GSTM1-null genotype and lung cancer in a Turkish population. *Cancer Genet Cytogenet.* 2003; 146(2): 125-9.
- <sup>152</sup> Kiyohara C, Wakai K, Mikami H, Sido K, Ando M, Ohno Y. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphism in the association of environmental tobacco smoke and lung cancer: a case-control study in Japanese non-smoking women. *Int J Cancer.* 2003; 107(1): 139-44.
- <sup>153</sup> Morh LC, Rodgers JK, Silvestre GA. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and the risk of lung cancer. *Anticancer Res.* 2003; 23(3A): 2.111-24.
- <sup>154</sup> Fernandez-Salguero P, Hoffman SM, Cholerton S, Mohrenweiser H, Raunio H, Rautio A, Pelkonen O, Huang J, Evans WE, Idle JR, Gonzalez FJ. A genetic polymorphism in coumarin 7-hydroxylation: sequence of the human CYP2A genes and identification of variant CYP2A6 alleles. *Am J Human Genetics.* 1995; 57: 651-60.
- <sup>155</sup> Minna JD. Genetic events in the pathogenesis of lung cancer. *Chest.* 1989; 96(1): S17-23.
- <sup>156</sup> Ammos CI, Caporaso NE, Weston A. Host factors in lung cancer risk: a review of interdisciplinary studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992; 1: 505-13.
- <sup>157</sup> Brambilla E, Lantuejol S, Sturm N. Classification and pathogenesis of lung carcinoma. *Rev Prat.* 2003; 53(7): 714-20.
- <sup>158</sup> Cecil. *Tratado de Medicina Interna.* 21ª edición. Interamericana Mc Graw-Hill. Madrid, 2002.
- <sup>159</sup> Franceschi S, Bidoli E. The epidemiology of lung cancer. *Ann Oncol.* 1999; 10 Suppl 5: S3-6.
- <sup>160</sup> Stefani ED, Boffetta P, Ronco AL, Brennan P, Correa P, Deneo-Pellegrini H, et al. Squamous and small cell carcinomas of the lung: similarities and differences concerning the role of tobacco smoking. *Lung Cancer.* 2005; 47(1): 1-8.
- <sup>161</sup> Rothman K. *Modern Epidemiology.* Little Brown. Boston. 1986.

- <sup>162</sup> Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. II Types of controls. *Am J Epidemiol.* 1992; 135 (9): 1.029-41.
- <sup>163</sup> Austin H, Hill HA, Flanders WD, Greenberg RS. Limitations in the application of case-control methodology. *Epidemiol Rev.* 1994; 16 (1): 65-76.
- <sup>164</sup> Serra LI, Aranceta J, Mataix J. *Nutrición y Salud Pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones.* Editorial Masson. Barcelona. 1995.
- <sup>165</sup> Smith TA. Carotenoids and cancer: prevention and potencial therapy. *Br J Biomed Science.* 1998; 55: 268-75.
- <sup>166</sup> Schatzkin A, Kipnis V. Could Exposure Assessment Problems Give Us Wrong Answers to Nutrition and Cancer Questions?. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(21): 1.564-5.
- <sup>167</sup> D'Avanzo B, La Vecchia C, Katsouyanni K, Negri E, Trichopoulos D. An assessment, and reproducibility of food frequency data provided by hospital controls. *Europ J Cancer Prev.* 1997; 6: 288-93.
- <sup>168</sup> Van Loon JM, Goldbohm AR, Kant I, Swaen GMH, Kremer AM, Van den Brandt PA. Socioeconomic status in The Netherlands: is there a role for occupational exposure?. *J Epidemiol Comm Health.* 1997; 51: 24-9.
- <sup>169</sup> Blair A, Kazerouni N. Reactive chemicals and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997; 8: 473-90.
- <sup>170</sup> Robinson Cf, Petersen M, Sieber WK, Palu S, Halperin WE. Mortality of carpenter's union members employed in the US construction or wood products industries, 1987-1990. *Am J Ind Med.* 1996; 30: 674-94.
- <sup>171</sup> Finkelstein MM. Occupational associations with lung cancer in two Ontario cities. *Am J Ind Med.* 1995; 27: 127-36.
- <sup>172</sup> Stellman SD, Takezaki T, Wang L, Chen Y, Citron ML, Djordjevic MV, et al. Smoking and lung cancer risk in American and Japanese men: an international case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10(11): 1.193-9.
- <sup>173</sup> Levin LI, Silverman DT, Hartge P, Fears TR, Hoover RN. Smoking patterns by occupation and duration of employment. *Am J Ind Med.* 1990; 17: 711-25.
- <sup>174</sup> Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Darby SC, et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: a multicenter case-control study in Europe. *Int J Cancer.* 2000; 88(5): 820-7.
- <sup>175</sup> Heloma A, Nurminen M, Reijula K, Rantanen J. Smoking Prevalence, Smoking-Related Lung Diseases, and National Tobacco Control Legislation. *Chest.* 2004; 126: 1.825-31.

- <sup>176</sup> United States Department of Health & Human Services. New Surgeon General's Report Expands List of Diseases Caused by Smoking. Acceso el día 11 Oct 2004. Disponible en: [www.surgeongeneral.gov](http://www.surgeongeneral.gov).
- <sup>177</sup> Agudo A, Esteve MG, Pallares C, Martinez-Ballarín I, Fabregat X, Malats N, et al. Vegetable and fruit intake and the risk of lung cancer in women in Barcelona, Spain. *Europ J Cancer*. 1997; 33(8): 1.256-61.
- <sup>178</sup> Hu J, Johnson KC, Mao Y, Xu T, Lin Q, Wang C, et al. A caso-control study of diet and lung cancer in Northeast China. *Int J Cancer*. 1997; 71: 924-31.
- <sup>179</sup> García-Closas R, Agudo A, González CA, Riboli E. Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of lung cancer in women in Barcelona, Spain. *Nutr Cancer*. 1998; 32: 154-8.
- <sup>180</sup> Dorgan JF, Ziegler RG, Schoenberg JB, Hartge P, McAdamx MJ. Race and sex differences in associations of vegetables, fruits and carotenoids with lung cancer risk in New Fersey (United States). *Cancer Causes Control*. 1993; 4: 273-81.
- <sup>181</sup> Sridhar MK. Nutricion and lung health. *Proc Nutr Soc*. 1999; 58: 303-8.
- <sup>182</sup> Bohm F, Edge R, McGarvey DJ, Truscott TG. Beta-carotene with vitamins E and C offers synergistic cell protection against NO. *FEBS Lett*. 1998; 436: 387-9.
- <sup>183</sup> Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Apple LJ, Guallar E. Meta-Analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 37-46.
- <sup>184</sup> Byers T, Guerrero N. Epedemiologic evidence for vitamin C and E in cancer prevention. *Am J Clin Nutr*. 1995; 62 (suppl): 1.385-92.
- <sup>185</sup> Wu-Williams AH, Dai XD, Blot W, Xu ZY, Sun XW, Xiao HP, et al. Lung cancer among women in Northeast China. *Br J Cancer*. 1990; 62: 982-7.
- <sup>186</sup> Garcia R, González CA, Agudo A, Riboli E. High intake of specific carotenoids and flavonoids does not reduce the risk of bladder cancer. *Nutr Cancer*. 1999; 35: 212-4.
- <sup>187</sup> García-Closas R, González CA, Agudo A, Riboli E. Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of gastric cancer in Spain. *Cancer Causes Control*. 1999; 10: 71-5.
- <sup>188</sup> Andújar Arias MM, Moreiras-Varela O, Gil Extremera F. Tablas de composición de alimentos. Instituto de Nutrición y Bromatología. CSIC. Madrid. 1990.
- <sup>189</sup> Cohen V, Khuri FR. Progress in Lung Cancer Chemoprevention. *Cancer Control*. 2003; 10 (4): 315-24.
- <sup>190</sup> Männistö S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D, Anderson K, Van den Brandt PA, Cerhan JR, Colditz G, Feskanich D et al. Dietary carotenoids and risk of

lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 40-8.

<sup>191</sup> Handelman GJ. The evolving role of carotenoids in human biochemistry. *Nutrition.* 2001; 17: 818-22.

<sup>192</sup> Buring JE, Hennekens CH.  $\beta$ -Carotene and Cancer Chemoprevention. *J Cell Bioch.* 1995; 22: 226-30.

<sup>193</sup> Lee BM, Park KK. Beneficial and adverse effects of chemopreventive agents. *Mut Res.* 2003; 523-524: 265-78.

<sup>194</sup> Russell RM. The vitamin A spectrum: from deficiency to toxicity. *Am Society Clin Nutr.* 2000; 71: 878-84.

<sup>195</sup> Wang XD, Russell RM. Procarcinogenic and anticarcinogenic effects of beta carotene. *Nutr Rev.* 1999; 57(9): 263-72.

<sup>196</sup> Palozza P. Prooxidant actions of carotenoids in biologic systems. *Nutr Rev.* 1998; 56(9): 257-65.

<sup>197</sup> Salgo MG, Cueto R, Winston GW, Prior WA. Beta carotene and its oxidation products have different effects on microsome mediated binding of benzo(a)pyren to DNA. *Free Radic Biol Med.* 1999; 26(1-2): 162-73.

<sup>198</sup> Paolini M, Cantelli-Forte G, Perocco P, Pedulli GF, Abdel-Rahman SZ, Legator MS. Cocarcinogenic effect of beta-carotene. *Nature.* 1999; 398: 760-1.

<sup>199</sup> Watkins ML, Erickson JD, Thun MJ, Mulinare J, Heath CWJr. Multivitamin use and mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol.* 2000; 152: 149-62.

<sup>200</sup> Zondervan KT, Ocké MG, Smit HA, Seidell JC. Do dietary and supplementary intakes of antioxidants differ with smoking status? *Int J Epidemiol.* 1996; 25: 70-9.

<sup>201</sup> Brenner H, Blettner M. Controlling for continuous confounders in epidemiologic research. *Epidemiology.* 1997; 8: 429-34.

<sup>202</sup> Hebert JR, Miller DR. Methodologic considerations for investigating the diet-cancer link. *Am J Clin Nutr.* 1988; 47: 1.068-77.

<sup>203</sup> Hallqvist J, Moller J, Ahlbom A, Diderichsen F, Reuterwall C, et al. Does heavy physical exertion trigger myocardial infarction? A case-crossover analysis nested in a population-based case-referent study. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 459-67.

<sup>204</sup> Eastwood MA. Interaction of dietary antioxidants in vivo: how fruit and vegetables prevent disease?. *Q J Med.* 1999; 92: 527-30.

<sup>205</sup> Lehninger AL. *Principios de Bioquímica.* Ediciones Omega. 1988.

- <sup>206</sup> Hecht SS, Chung FL, Richie JP Jr, Akerkar SA, Borukhova A, Skowronski L, Carmella SG. Effects of watercress consumption on metabolism of a tobacco-specific lung carcinogen in smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995; 4(8): 877-84.
- <sup>207</sup> Link LB, Potter JD. Raw versus cooked vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(9): 1.422-35.
- <sup>208</sup> Swanson CA, Mao BL, Li JY, Lubin JH, Yao SX, Wang JZ, et al. Dietary determinants of lung cancer risk: results from a case-control study in Yunnan province, China. *Int J Cancer.* 1992; 50(6): 876-80.
- <sup>209</sup> Sankaranarayanan R, Varghese C, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE. A case-control study of diet and lung cancer in Kerala, South India. *Int J Cancer.* 1994; 58: 644-9.
- <sup>210</sup> Swanson CA, Brown CC, Sinha R, Kulldorff M, Brownson RC, Alavanja MC. Dietary fats and lung cancer risk among women: the Missouri Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* 1997; 8(6): 883-93.
- <sup>211</sup> Breslow RA, Graubard BI, Sinha R, Subar AF. Diet and lung cancer mortality: a 1987 National Health Interview Survey cohort study. *Cancer Causes Control.* 2000; 11(5): 419-31.
- <sup>212</sup> De Stefani E, Fontham ET, Chen V, Correa P, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Mendilaharsu M. Fatty foods and the risk of lung cancer: a case-control study from Uruguay. *Int J Cancer.* 1997; 71(5): 760-6.
- <sup>213</sup> Vieneis P. Biomarkers, low-dose carcinogenesis and dietary exposures. *Europ J Cancer Prev.* 1997; 6: 147-51.
- <sup>214</sup> Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Type of wine and risk of lung cancer. A case control study in Spain. *Thorax.* 2004; 59: 981-5.
- <sup>215</sup> Kubik A, Zatloukal P, Tomasek L, Pauk N, Petruzelka L, Plesko I. Lung cancer risk among non-smoking women in relation to diet and physical activity. *Neoplasma.* 2004; 51: 136-43.
- <sup>216</sup> De Stefani E, Correa P, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Piñeiro Gutierrez L, Ronco A, Brennan P, Mendilaharsu M. Alcohol intake and risk of adenocarcinoma of the lung. A case-control study in Uruguay. *Lung Cancer.* 2002; 38: 9-14.
- <sup>217</sup> De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio H, Ronco A, Mendilaharsu M. Dietary nitrosodimethylamine and the risk of lung cancer: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5: 679-82.
- <sup>218</sup> Rachtan J, Sokolowski A. Risk factors for lung cancer among women in Poland. *Lung Cancer.* 1997; 18: 137-45.

**ANEXOS**

---



## IX ANEXOS

### ANEXO I

Tabla 36. Definición y tipo de las variables utilizadas.

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Tipo</b>
Caso o control	Cualitativa dicotómica
Sexo	Cualitativa dicotómica: Hombre/Mujer
Edad	Cuantitativa continua 30 años→
Nivel de estudios	Cualitativa: sin estudios, primarios, secundarios, universitarios.
Tipo histológico	Cualitativa: epidermoide, adenocarcinoma, células pequeñas, células grandes, otros tipos.
Trabajo en ocupaciones de riesgo	Cualitativa dicotómica: si/no
Duración del hábito tabáquico (años)	Cuantitativa continua: 0→ 0, 1-20, 21-30, 31-40, 41-50, >50.
Número de cigarrillos diarios	Cuantitativa continua: 0→ 0, 1-9, 10-19, 20-29, 30-39, >39
Cantidad de tabaco fumado en la vida (cajetillas)	Cuantitativa continua: 0→ 0, primer tercil (1-13.821), segundo tercil (13.822-24.759), tercer tercil (>24.759).
Consumo de naranjas	Cualitativa discreta: <1vez/sem, 1-6 veces/sem, >6veces/sem
Consumo de plátanos	Cualitativa discreta: <1vez/sem, 1-6 veces/sem, >6veces/sem
Consumo de manzanas	Cualitativa discreta: <1vez/sem, 1-6 veces/sem, >6veces/sem
Consumo de peras	Cualitativa discreta:

Nombre de la variable	Tipo
	<1 vez/sem, 1-6 veces/sem, >6 veces/sem
Consumo de fruta	Cualitativa discreta: <1 vez/sem, 1-6 veces/sem, >6 veces/sem
Consumo de repollo	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de grelos	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de lechuga	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de tomate	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de zanahoria	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de judías	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de patata	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de verdura y hortalizas	Cualitativa discreta: <5 veces/sem, 5-6 veces/sem, >6 veces/sem
Consumo de carne de cerdo	Cualitativa discreta: <1 vez/sem, 1-2 veces/sem, >2 veces/sem
Consumo de carne de ternera	Cualitativa discreta: <1 vez/sem, 1-2 veces/sem, >2 veces/sem
Consumo de pollo	Cualitativa discreta: <1 vez/sem, 1-2 veces/sem, >2 veces/sem
Consumo de carne	Cualitativa discreta: <3 vez/sem, 3-6 veces/sem, >6 veces/sem
Consumo de merluza	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de xoubas	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes

Nombre de la variable	Tipo
Consumo de sardinas	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de jurel	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de calamares	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de pescado blanco	Cualitativa discreta: <1 vez/sem, 1 vez/sem, >1 vez/sem
Consumo de pescado azul	Cualitativa discreta: <1 vez/sem, 1 vez/sem, >1 vez/sem
Consumo de pescado	Cualitativa discreta: <1 vez/sem, 1 vez/sem, >1 vez/sem
Consumo de arroz mensual	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de pan	Cualitativa discreta: <1 vez/día, 1 vez/día, >1 vez/día
Consumo de pasta	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de sopa	Cualitativa discreta: <1 vez/mes, 1-4 veces/mes, >4 veces/mes
Consumo de yogures	Cualitativa discreta: <1 vez/sem, 1-6 veces/sem, >6 veces/sem
Consumo de queso	Cualitativa discreta: <1 vez/sem, 1-6 veces/sem, >6 veces/sem
Número de huevos semanales	Cuantitativa continua: 0→ < 2, 2-4, >4



## ANEXO II

## ENCUESTAS UTILIZADAS



## ESTUDIO FAGECA

SERVICIO DE MEDICINA PREVENTIVA. COMPLEJO HOSPITALARIO  
UNIVERSITARIO DE SANTIAGO. ÁREA DE MEDICINA PREVENTIVA.  
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO

Hospital:	Servicio:		
Fecha:	Caso/Control n°		

## Datos de filiación

Nombre:	Teléfono:		
Sexo (H/M):	Edad:	Fecha nacim:	
Estado civil:	1)Sol	2)Cas	3)Viudo 4)Sep/div 5)Rel
N° de hijos:	N° de miembros de la familia:		

## Residencia

Municipio:	Parroquia:	Lugar:	
Provincia:	Años de permanencia:		
Anteriormente vivió en:	n°años:	n°años:	

## Actividad laboral

Ocupación principal:	
Lugar de trabajo:	
Horas de trabajo:	
Sector:	Tiempo en el mismo:
Actividad física: 1) Ligera 2)Moderada 3)Fuerte	
Ocupación secundaria:	
Lugar de trabajo:	
Sector:	Tiempo en el mismo:
Actividad física: 1) Ligera 2)Moderada 3)Fuerte	

¿Se considera estresado por su trabajo? Puntuar 1-10.(Incluir relación de profesiones con estrés).

## EXPOSICIONES ESPECIALES

Productos químicos	Duración de la exposición en años		
Disolventes	Duración de la exposición en años		
Abonos	Duración de la exposición en años		

## OTROS TRABAJOS DESEMPEÑADOS EN LOS ÚLTIMOS AÑOS(Prof de riesgo)

Tipo	Duración en años		

¿Dispone de mucho tiempo libre? 1.- Sí 2.- No Cód  
 ¿Qué le gusta hacer en su tiempo libre? 1.-Bricolaje 2.- Trabajar en la huerta  
 3.- Otros Cód

¿Está expuesto a compuestos químicos en su tiempo libre? 1.- Sí 2.-No Cód  
 ¿Cuál/es?

## NIVEL EDUCATIVO

Estudios	Sin estudios	Primaria	Secundarios	Univ
Años de escolarización				
Titulación				

## NIVEL ECONÓMICO

Número de personas laboralmente activas en su casa		
Ingresos económicos de la unidad familiar		

## CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA

Cocina 1)Gas 2)Eléctrica 3)Leña 4)Otras	
Calefacción central 1)Gas 2)Eléctrica 3)Radiación 4)Leña 5)No	

¿Qué industrias tiene cerca de su vivienda?

ANTECEDENTES FAMILIARES (Nota: dar rodeos con los casos)

¿Algún familiar consanguíneo ha padecido algún tipo de neoplasia? 1)Sí 2)No  
 Cód

¿Quién? 1)Padres 2)Hermanos 3)Abuelos 4)Tíos 5)Sobrinos 6)Primos  
 7)Otros Cód

¿Algún familiar consanguíneo ha padecido algún tipo de neoplasia? 1)Sí 2)No  
 Cód

¿Recuerda el tipo de tumor? Cód

¿Quién? Cód

ANTECEDENTES PERSONALES

Grupo sanguíneo:

¿Ha padecido alguna enfermedad importante? 1)Sí 2)No

Cód

Si sí ¿Cuál? ¿Cuándo? Cód Cód

¿Ha sido sometido a alguna intervención quirúrgica? 1)Sí 2)No

Cód

Si sí ¿Cuál? ¿Cuándo? Cód Cód

¿Fué irradiado alguna vez? 1) Sí 2) No Cód  
 Si sí ¿Porqué? ¿Cuándo? Cód Cód  
 ¿Durante cuánto tiempo? Cód  
 Peso actual (kg) Talla (cms) Cód Cód  
 ¿Padece alguna enfermedad broncopulmonar? 1) Sí 2) No  
 Cód ¿Cuál?  
 ¿Ha utilizado usted algún medicamento a lo largo de su vida durante más de seis meses?  
 1) Sí 2) No Cód Si sí ¿Cuál? Cód  
 ¿Cuál? Cód  
 ¿Cuál? Cód  
 ¿Consume actualmente algún medicamento?

## TABACO

¿Es fumador? 1) No 2) Esporádico 3) Habitual (Todos los días) Cód  
 ¿Fué fumador? 1) Nunca 2) Esporádico 3) Habitual  
 Cód  
 ¿Desde qué edad? ¿Hasta qué edad? Cód Cód  
 Tipo de consumo 1) Cigarrillo 2) Cigarro 3) Pipa 4) Otros Cód  
 Tipo de tabaco 1) rubio 2) Negro 3) Indistinto  
 Cód  
 Marca habitual 1) 2) 3)  
 Cód  
*Intensidad del hábito*  
 nº de cigarrillos/día nº de cigarros/día nº de pipas/día Cód Cód Cód

*Características del hábito*

¿Inhala/aba el humo? 1) Sí 2) No ¿Traga/aba el humo? 1) Sí 2) No Cód Cód  
 ¿Consume/ía el cigarrillo hasta su filtro? 1) Sí 2) No  
 Cód  
 ¿Usa filtro? 1) Sí 2) No Cód Cód  
 ¿Intentó dejar de fumar? 1) Sí 2) No ¿Cuántas veces? Cód Cód  
 ¿Durante cuánto tiempo?(Meses/años)  
 Cód  
 Duración de los períodos sin fumar:  
 1ª vez 2ª vez 3ª vez 4ª vez Cód  
 ¿Por qué motivo? Cód  
 ¿Le aconsejó su médico dejar de fumar? 1) Sí 2) No  
 Cód  
 ¿Convive con fumadores? 1) Sí 2) No Cód  
 ¿Quienes fuman en su casa?

	Esposo	Padre/suegro	Madre	Hijos	Otros
nº de cigarrillos/día					

Cód

## AMBIENTE LABORAL

¿Se utiliza algún mecanismo de ventilación en su lugar de trabajo? 1) Sí 2) No Cód  
 ¿Cuántas personas ocupan la sala o local de trabajo?  
 Cód  
 ¿De ellas, cuántas fuman? ¿Qué número de cigarrillos/día? Cód Cód

¿Desde cuando fuman?  
 ¿Qué industrias tiene cerca?

**BEBIDAS**

¿Come con vino? 1) Todos los días 2) 2-3 veces por semana 3) Nunca Cód  
 ¿De qué tipo? 1) Blanco 2) Tinto 3) Rosado ¿Elaboración propia o comprado?

Cód

¿Cuántos vasos bebe al día? 1) Ninguno 2) 1-2 3) 3-4 4) 5-6 5) 7-8 6) 8-10 7) >10  
 Cód

Medias botellas Jarras Litros Cód

¿En qué momento principalmente?

- 1) Antes del mediodía \_\_\_\_\_
- 2) Antes de comer \_\_\_\_\_
- 3) Sólo comidas \_\_\_\_\_
- 4) Después del trabajo \_\_\_\_\_
- 5) Antes de cenar \_\_\_\_\_
- 6) Con la cena \_\_\_\_\_

¿Qué licores bebe?.....(Nº copas/semana).....cm<sup>3</sup>

Brandy

Jerez	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Güisqui	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Aguardiente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Ginebra	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

¿Preferentemente a la hora de:?

- 1) Desayuno
  - 2) Comida
  - 3) Cena
  - 4) Al salir a trabajar
  - 5) Antes de comer
  - 6) Al salir del trabajo
  - 7) Antes de cenar
  - 8) Después de cenar
- Total .....cc

**¿Modifica sus hábitos durante el fin de semana? 1.-Sí 2.-No**

Si sí: ¿Consume más o menos alcohol? ¿Cuánto?  
 ¿Cambia la bebida que suele tomar por la semana?  
 1.-Sí 2.-No ¿Cuál?

Otras bebidas

	ESPORADICA	Nº/DIA	Nº/SEM	cc/sem
CAFE	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
CAFÉ (descaf)	_____	_____	_____	
TE	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
TILA	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
OTRAS	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Cerveza	_____	_____	_____	



**CARNES Y EMBUTIDOS**

**n° veces/día/sem/15 días/nunca**

Bacon \_\_\_\_\_

Chuleta de cerdo \_\_\_\_\_

Filete de cerdo \_\_\_\_\_

Chorizo \_\_\_\_\_

Otra carne de cerdo \_\_\_\_\_

Chuleta de ternera \_\_\_\_\_

Filete de ternera \_\_\_\_\_

Otra carne de ternera \_\_\_\_\_

Pollo \_\_\_\_\_

Salchichas \_\_\_\_\_

Otros (embutidos o carne) \_\_\_\_\_

**PESCADOS, MARISCOS Y CRUSTÁCEOS**

**n° veces/día/sem/15 días/nunca**

**CEREALES Y DERIVADOS**

**n° veces/día/sem/15 días/nunca**

Arroz \_\_\_\_\_

Pan (tipo) \_\_\_\_\_

Pasta \_\_\_\_\_

Sopa \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

Cereales (desayuno) \_\_\_\_\_

**HUEVOS** \_\_\_\_\_

**PASTELERÍA****n° veces/día/sem/15días/nunca**

Donut \_\_\_\_\_

Croisant \_\_\_\_\_

Galletas (tipo) \_\_\_\_\_

Madalenas \_\_\_\_\_

Repostería \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

**LÁCTEOS Y DERIVADOS****vasos o unidades/día/sem/15días/nunca**

Leche de vaca bolsa \_\_\_\_\_

Leche desnatada \_\_\_\_\_

Queso (tipo) \_\_\_\_\_

Yogur \_\_\_\_\_

Otros (mantequilla, requesón, cuajada, etc) \_\_\_\_\_

**BEBIDAS (NO ALCOHÓLICAS)****Por día****Por semana**

Refrescos (vasos) \_\_\_\_\_

**AHUMADOS Y SALADOS****n° veces/sem/15días/mes/nunca**

Churrasco \_\_\_\_\_

Cecina \_\_\_\_\_

Salmón \_\_\_\_\_

Sardinas \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

**¿Le gusta la comida muy pasada?**

**¿Qué le ha parecido la encuesta?**

**¿Volvería a colaborar con nosotros?**

### **ANEXO III**

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO.

D/D<sup>a</sup> autoriza a que le sean realizadas una entrevista y una extracción de seis mililitros de sangre para la realización de un estudio epidemiológico a cargo del Servicio de Medicina Preventiva del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y del Área de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Santiago. Cualquier resultado que se obtenga será tratado de forma estrictamente confidencial. En la fracción leucocitaria de la sangre extraída se determinarán polimorfismos genéticos del DNA que condicionen diferentes niveles de metabolización de compuestos químicos.



- 
- <sup>1</sup> Winterhalder RC, Hirsch FR, Kotantoulas GK, Franklin WA, Bunn PA. Chemoprevention of lung cancer-from biology to clinical reality. *Ann Oncol.* 2004; 15: 185-96.
- <sup>2</sup> Neuhouser ML, Patterson RE, Thornquist MD, Omenn GS, King IB, Goodman GE. Fruits and Vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the  $\beta$ -carotene and retinal efficacy trial (CARET). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12: 350-8.
- <sup>3</sup> Mortalidade en Galicia 1980-1999. Documentos Técnicos de Saúde Pública. Serie B. Nº 30. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.
- <sup>4</sup> Ruano-Raviña A, Figueiras A, Montes-Martínez A, Barros-Dios JM. Dose-response relationship between tobacco and lung cancer: new findings. *Eur J Cancer Prev.* 2003; 12: 257-63.
- <sup>5</sup> Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(14):1194-210.
- <sup>6</sup> Virtamo J. Vitamins and lung cancer. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58: 329-33.
- <sup>7</sup> Barreiro Carracedo MA. Cáncer de pulmón y exposición a radón doméstico: un estudio de casos y controles. [Tesis Doctoral]. Universidad de Santiago. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública; 1998.
- <sup>8</sup> Ferguson LR. Prospects for cancer prevention. *Mutat Res.* 1999; 428: 329-38.

- <sup>9</sup> Farreras Rozman. Medicina Interna. 14ª edición. Ediciones Harcourt. Madrid, 2000.
- <sup>10</sup> Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ª edición. Interamericana Mc Graw-Hill. Madrid, 2001.
- <sup>11</sup> Ruano Raviña, A, Barros-Dios JM. Una breve aproximación a la epidemiología del cáncer de pulmón. *Apuntes de Salud Pública*. 1999; 2(20): 15-19.
- <sup>12</sup> Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999; 354:99-105.
- <sup>13</sup> Globocan 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base N°5. Lyon, IARC Press, 2001.
- <sup>14</sup> Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et. al. (1998) Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publication. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- <sup>15</sup> A mortalidade por Cancro de Pulmón en Galicia, de 1980 a 2001. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*. Vol. XVI/2003. Número 6. Dirección Xeral de Saúde Pública. Xunta de Galicia.
- <sup>16</sup> Baker MS, Kessler LG, Urban N, Smucker RC. Estimating the treatment costs of breast and lung cancer. *Med Care*. 1991; 29 (1): 40-49.
- <sup>17</sup> Desch CE, Hillner BE, Smith TJ. Economic considerations in the care of lung cancer patients. *Current Opinion Oncol*. 1996; 8: 126-132.
- <sup>18</sup> Ruano Raviña A. Estudio de casos y controles sobre factores de riesgo y susceptibilidad genética en el cáncer de pulmón. [Tesis Doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública; 2001.
- <sup>19</sup> Ruano-Ravina A; Figueiras A; Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. *Public Health*. 2003; 117: 149-156
- <sup>20</sup> Hecht SS. Approaches to Cancer Prevention Based on an Understanding of N-Nitrosamine Carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997; 216 (2): 181-91.
- <sup>21</sup> Shields PG. Molecular epidemiology of lung cancer. *Ann Oncol*. 1999; 10 Suppl 5: S7-11.
- <sup>22</sup> Malats N, Camus-Radon AM, Nyberg F, Ahrens W, Constantinescu V, Mukeria A, et al. Lung cancer risk in nonsmokers and GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9(8): 827-833.
- <sup>23</sup> Leffondre K, Abrahamovicz M, Siemiatycki J, Rachet B. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *Am J Epidemiol*. 2002; 156: 813-823.
- <sup>24</sup> Franceschi S, Bidoli E. The epimemiology of lung cancer. *Ann Oncol*. 1999; 10 Suppl 5: S3-6.

- 
- <sup>25</sup> Joly OG, Lubin JH, Caraballoso M. Dark tobacco and lung cancer in Cuba. *J Natl Cancer Inst.* 1983; 70(6): 1.033-9
- <sup>26</sup> Armadans-Gil L, Vaque-Rafart J, Rossello J, Olona M, Alseda M. Cigarette smoking and male lung cancer risk special regard to type of tobacco. *Int J Epidemiol.* 1999; 28(4): 614-9.
- <sup>27</sup> Dikshit RP, Kanhere S. Tobacco habits and risk of lung, oropharyngeal and oral cavity cancer: a population-based case-control study in Bhopal, India. *Int J Epidemiol.* 2000; 29: 609-14.
- <sup>28</sup> Blot WJ; Fraumeni JF. Cancers of the lung and pleura. *Cancer Epidemiol Prev.* 1996; 2 Ed p 637-65.
- <sup>29</sup> Baron JA, Rohan TE, In: Schottenfeld D, Fraumeni Jf, editors. *Cancer Epidemiol Prev.* 2<sup>nd</sup> ed. New Oxford University Press. 1996; 269-89.
- <sup>30</sup> Samet JM.( 1993). The epidemiology of lung cancer. *Chest.* 1993; 103 (1 Suppl): S20-29.
- <sup>31</sup> Ruano-Ravina A, Montes-Martínez A, Barros-Dios JM, González Barcala J, Castellanos-Ruiz T, Magarinos-Iglesias JR. Decrease in the risk of lung cancer in exsmokers. Abstracts book. XI World Tobacco Conference; 2000; Chicago.
- <sup>32</sup> Tredaniel J, Boffetta P, Saracci R, Hirsch A. Non-smokers lung cancer deaths attributable to exposure to environmental tobacco smoke. *Int J Epidemiol.* 1997; 26(5): 939-44.
- <sup>33</sup> Dockery DW, Trichopoulos D. Risk of lung cancer from environmental exposures to tobacco smoke. *Cancer Causes Control.* 1997; 8: 333-45.
- <sup>34</sup> Environmental Protection Agency, Respiratory Health Effects of Passive smoking: lung cancer and other disorders, EPA/600/6-90/006f. Washington DC:EPA Office of Research and Development; December 1992.
- <sup>35</sup> Ruano Raviña A. Actualización de los factores de riesgo y epidemiología molecular del cáncer de pulmón (Tesina de Licenciatura). Universidade de Santiago de Compostela. Área de Medicina Preventiva y salud Pública; 1998.
- <sup>36</sup> Fontham ETH, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, Chen VW, Alterman T, Boyd P, Austin DF, Liff J. Environmental tobacco smoke and lung cancer in non-smoking women. A multicenter study. *JAMA.* 1994; 271(22): 1752-59.
- <sup>37</sup> Nyberg F, Agrenius V, Svartengren K, Svennson C, Pershagen G. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmokers: does time since exposure play a role? *Epidemiology.* 1998; 9(3): 301-308.

- <sup>38</sup> Jöckel KH, Pohlabein H, Ahrens W, Krauss M. Environmental tobacco smoke and lung cancer. *Epidemiology*. 1998; 9: 672-675.
- <sup>39</sup> Blot WJ, Franumeni JF. Passive smoking and lung cancer. *Journal of the National Cancer Inst.* 1986; 77(5): 993-1000.
- <sup>40</sup> Cardenas VM, Thun MJ, Austin H, Rally CA, Scout Clark W, Greenberg RS, Heath WC Jr. Environmental tobacco smoke and lung cancer mortality in the American Cancer Society's Cancer Prevention Study II. *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 57-64.
- <sup>41</sup> Tanoue LT. Cigarette smoking and women's respiratory health. *Clinics in Chest Medicine*. 2000; 21(1): 47-65.
- <sup>42</sup> Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer*. 2000; 82(1): 227-33.
- <sup>43</sup> Ziegler RG, Mayne ST, Swanson CA. Nutrition and lung cancer. *Cancer Causes Control*. 1996; 7: 157-77.
- <sup>44</sup> Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996; Vol 334. N° 18: 1150-1154.
- <sup>45</sup> The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of Vitamin E and Beta Carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1029-35.
- <sup>46</sup> Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996; 334 (18): 1145-1149.
- <sup>47</sup> Fabricius PG, Lange P. Diet and lung cancer. *Ugeskr Laeger*. 2003; 165(34): 3234-7
- <sup>48</sup> U. S Preventive Services Task Force. Routine Vitamin Supplementation To Prevent Cancer and Cardiovascular Disease: Recommendations and Rationale. *Clin Guidelines*. 2003; 139: 51-55.
- <sup>49</sup> Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens. *Science*. 1983; 221: 1256-1264.
- <sup>50</sup> Bandera EV, Freudenheim JL, Marshall JR, Zielezny M, Priore RL, Brasure J, Baptiste M, Graham S. Diet and alcohol consumption and lung cancer risk in the New York State cohort (United States). *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 828-840.
- <sup>51</sup> Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Diet and lung cancer: a new approach. *Europ J Cancer Prev*. 2000; 9(6): 395-400.
- <sup>52</sup> De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H. Dietary Antioxidants and Lung Cancer Risk: A Case-Control Study in Uruguay. *Nutr Cancer*. 1999; 34: 100-10.

- <sup>53</sup> Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT, van Poppel GA, Sturmans F, Germus RJ, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control*. 2000; 11: 101-15.
- <sup>54</sup> Taylor Mayne S. Beta-carotene, carotenoids and disease prevention in humans. *FASEB J. (Federation of American Societies for Experimental Biology)*. 1996; 10: 690-701.
- <sup>55</sup> Verhoeven DT, Goldbohm RA, Van Poppel G, Verhagen H, van den Brandt PA. Epidemiological Studies on Brassica Vegetables and Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5(9): 733-748.
- <sup>56</sup> Patterson RE, White E, Kristal AR, Neuhaus ML, Potter JD. Vitamin supplements and cancer risk: the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 786-802.
- <sup>57</sup> Yano T, Uchida M, Yuasa M, Murakami A, Hagiwara K, Ichikawa T. (1997)The inhibitory effect of vitamin E on K-ras mutation at an early stage of lung carcinogenesis in mice. *Europ Pharmacol*. 323: 99-102.
- <sup>58</sup> Holick CN, Michaud DS, Stolzenberg-Solomon R, Mayne ST, Pietinen P, Taylor PR, et al. Dietary Carotenoids, Serum  $\beta$ -Carotene, and Retinol and Risk of Lung Cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2003; 156 (6): 536-547.
- <sup>59</sup> Goodman GE, Thornquist M, Kestin M, Metch B, Anderson G, Omenn GS. The Association between Participant Characteristics and Serum Concentrations of  $\beta$ -Carotene, Retinol, Retinyl Palmitate, and  $\alpha$ -Tocopherol among Participants in the Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) for Prevention of Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5: 815-21.
- <sup>60</sup> Christen WG, Gaziano M, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II- A Randomized Trial of Beta-Carotene, Vitamins E and C, and Multivitamins, in Prevention of Cancer, Cardiovascular Disease, and Eye Disease, and Review of Results of Completed Trials. *Ann Epidemiol*. 2000; 10:125-34.
- <sup>61</sup> Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 2.102-6.
- <sup>62</sup> Kelley MJ, McCrory DC. Prevention of lung cancer. Summary of Published Evidence. *Chest*. 2003; 123: S50-59.
- <sup>63</sup> Herberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malva D, et al. The SU.VI.MAX. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Health Effects of Antioxidant Vitamins and Minerals. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2335-42.
- <sup>64</sup> Voorrips LE, Goldbohm RA, Brants HA, van Poppel GA, Sturmans F, Hermes RJ, van den Brandt PA. A Prospective Cohort Study on Antioxidant and Folate Intake and Male Lung Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9: 357-365.

- <sup>65</sup> Yuan JM, Ross RK, Chu XD, Gao YT, Yu MC. Prediagnostic Levels of Serum  $\beta$ -Cryptoxanthin and Retinol Predict Smoking-related Lung Cancer Risk in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10: 767-73.
- <sup>66</sup> Jansen MC, Bueno-de-Mesquita HB, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen AM, Menotti A, Kok FJ, Kromhout D. Cohort analysis of fruit and vegetables consumption and lung cancer mortality in European men. *Int J Cancer.* 2001; 92(6): 913-8.
- <sup>67</sup> Speizer FE, Colditz GA, Hunter DJ, Rosner B, Hennekens C. Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes Control.* 1999; 10: 475-82.
- <sup>68</sup> Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Dresser CM, Slesinske MJ, Cox CS, Taylor PR. Intake of Vitamins E, C, and A and Risk of Lung Cancer. The NHANWA I epidemiologic followup study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 1997; 146(3): 231-43.
- <sup>69</sup> Goldbohm RA, van den Brandt PA, Hertog MG, Brants HAM, van Poppel G. Flavonoid intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 1995; 141 (suppl.) s61 (Abstract.)
- <sup>70</sup> Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 381-6.
- <sup>71</sup> Knekt P, Järvinen R, Seppänen R, Hellevoora M, Teppo L, Pukkala E, Aromaa A. Dietary Flavonoids and the Risk of Lung Cancer and Other Malignant Neoplasms. *Am J Epidemiol.* 1997; 146: 223-30.
- <sup>72</sup> Ziegler RG, Colavito EA, Hartge P, McAdams MJ, Schoenberg JB, Mason TJ, Fraumeni JF Jr. Importance of  $\alpha$ -Carotene,  $\beta$ -Carotene, and Other Phytochemicals in the Etiology of Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(9): 612-15.
- <sup>73</sup> Genkinger JM, Platz EA, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Fruit, Vegetable, and Antioxidant Intake and All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality in a Community-dwelling Population in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 1223-1233.
- <sup>74</sup> Nyberg F, Agrenius V, Svartengren K, Svensson C, Pershagen G. Dietary factors and risk of lung cancer in never-smokers. *Int J Cancer.* 1998; 78: 430-6.
- <sup>75</sup> Fortes C, Forastiere F, Carchi S, Mallone S, Trequattrinni T, Anatra F, Schmid G, Perucci CA. The protective effect of the Mediterranean diet on lung cancer. *Nutr Cancer.* 2003; 46(1): 30-7.
- <sup>76</sup> Wright ME, Mayne ST, Swanson CA, Sinha R, Alavanja MC. Dietary carotenoids, vegetables and lung cancer risk in women: the Missouri women's health study (United States). *Cancer Causes Control.* 2003; 14(1): 85-96.

- 
- <sup>77</sup> Kubik AK, Zatloukal P, Tomasek L, Petruzelka L. Lung cancer risk among Czech women: a case-control study. *Prev Med.* 2002; 34(4): 436-44.
- <sup>78</sup> Caicoya M. Cáncer de pulmón y consumo de vegetales en Asturias. Un estudio de casos y controles. *Medi Clín.* 2002; 119(6): 206-10.
- <sup>79</sup> Ruano-Raviña A, Figueiras A, Dosil-Díaz O, Barreiro-Carracedo A, Barros-Dios JM. A Population-based Case-Control Study on Fruit and Vegetable Intake and Lung Cancer: A Paradox Effect? *Nutr Cancer.* 2002; 43(1): 47-51.
- <sup>80</sup> Brennan P, Fortes C, Butler J, Agudo A, Benhamou S, Darby S, et al. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control.* 2000; 11(1): 49-58.
- <sup>81</sup> Lee BW, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, Christiani DC. Association between diet and lung cancer location. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1197-203.
- <sup>82</sup> Duffield-Lillico AJ, Begg CB. Reflections on the Landmark Studies of  $\beta$ -Carotene Supplementation. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96 (23): 1729-31.
- <sup>83</sup> De Klerk NH, Musk AW, Ambrosini GL, Eccles JL, Hansen J, Olsen N, et al. Vitamin A and cancer prevention II: comparison of the effects of retinol and beta-carotene. *Int J Cancer.* 1998; 75: 362-367.
- <sup>84</sup> Ruano-Raviña A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios JM. Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. Aceptado condicional. *Curr Pharm Designs.*
- <sup>85</sup> Woodson K, Tangrea JA, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D. Serum alpha-tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 1783-43.
- <sup>86</sup> Yuan JM, Stram DO, Arakawa K, Lee HP, Yu MC. Dietary cryptoxanthin and reduced risk of lung cancer: the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12(9): 890-8.
- <sup>87</sup> Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, Yu MC, Henderson BE. Dietary beta-carotene, cigarette smoking and lung cancer in men. *Cancer Causes Control.* 1992; 3(3): 207-14.
- <sup>88</sup> Ward Hinds M, Kolonel LN, Hankin JH, Lee J. Dietary vitamin A, carotene, vitamin C and risk of lung cancer in Hawaii. *Am J Epidemiol.* 1984; 119: 227-237.
- <sup>89</sup> Le Marchand L, Yoshizawa CN, Kolonel LN, Hankin JH, Goodman MT. Vegetable consumption and lung cancer risk: A population-based case-control study in Hawaii. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81(15): 1158-1164.

- <sup>90</sup> Darby S, Whitley E, Doll R, Key T, Silcocks P. Diet, smoking and lung cancer: a case-control study of 1000 cases and 1500 controls in South-West England. *Br J Cancer*. 2001; 84(5): 728-35.
- <sup>91</sup> Comstock GW, Alberg AJ, Huang HY, Wu K, Burke AE, Hoffman SC, et al. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acids, carotenoids,  $\alpha$ -tocopherol, selenium, and total peroxy radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6: 907-916.
- <sup>92</sup> Ames BN, Gold LS. The causes and prevention of cancer: gaining perspective. *Environ Health Perspect*. 1997; 105 (Suppl 4): 865-873.
- <sup>93</sup> De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Carzoglio FC, Ronco A. Dietary fat and lung cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 1997; 8(6): 913-21.
- <sup>94</sup> Xie J, Lesaffre E, Kesteloot H. The relationship between animal fat intake, cigarette smoking, and lung cancer. *Cancer Causes Control*. 1991; 2: 79-83.
- <sup>95</sup> Alavanja MC, Field RW, Sinha R, Brus CP, Shavers VL, Fisher EL, Curtain J, Lynch CF. Lung cancer risk and red meat consumption among Iowa women. *Lung Cancer*. 2001; 34(1): 37-46.
- <sup>96</sup> Veierod M B, Laade P, Thelle D S. Dietary fat intake and risk of lung cancer: a prospective study of 51,452 Norwegian men and women. *Europ J Cancer Prev*. 1997; 6: 540-9.
- <sup>97</sup> Chan-Yeung M, Koo LC, Ho JC, Tsang KW, Chau WS, Chiu SW, Ip MS, Lam WK. Risk factors associated with lung cancer in Hong Kong. *Lung Cancer*. 2003; 40(2): 131-40.
- <sup>98</sup> Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M, Carzoglio JC. Meat consumption and risk of lung cancer; a case-control study from Uruguay. *Lung Cancer*. 1996; 14(2-3): 195-205.
- <sup>99</sup> Sinha R, Kulldorff M, Curtin J, Brown CC, Alavanja MC, Swanson CA. Fried, well-done red meat and risk of lung cancer in women (United States). *Cancer Causes Control*. 1998; 9(6): 621-30.
- <sup>100</sup> De Stefani E, Brennan P, Ronco A, Fierro L, Correa P, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Barrios E. Food groups and risk of lung cancer in Uruguay. *Lung Cancer*. 2002; 38(1): 1-7.
- <sup>101</sup> Zatloukal P, Kubik A, Pauk N, Tomasek L, Petruzalka L. Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet and menstrual and pregnan history. *Lung Cancer*. 2003; 41(3): 283-93.

- 
- <sup>102</sup> Kubik A, Zatloukal P, Tomasek L, Kriz J, Petruzzelka L, Plesko I. Diet and the risk of lung cancer among women. A hospital-based case-control study. *Neoplasma*. 2001; 48(4): 262-6.
- <sup>103</sup> Dosil Díaz, Olga. Dieta y cáncer de pulmón. [Trabajo tutelado de investigación]. Universidad de Santiago de Compostela. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Septiembre de 2000.
- <sup>104</sup> Takezaki T, Inoue M, Kaataoka H, Ikeda S, Yoshida M. Diet and Lung Cancer Risk From a 14-Year Population-Based Prospective Study in Japan: With Special Reference to Fish Consumption. *Nutr Cancer*. 2003; 45(2): 160-167.
- <sup>105</sup> Le Marchand J, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Salomon C, Goldberg M. Dietary factors and the risk of lung cancer in New Caledonia (South Pacific). *Nutr Cancer*. 2002; 42(1): 18-24.
- <sup>106</sup> Takezaki T, Hirose K, Inoue M, Hamajima N, Yatabe Y, Mitsudomi T, Sugiura T, Kuroishi T, Tajima K. Dietary factors and lung cancer risk in Japanese: with special referente to fish consumption and adenocarcinomas. *Br J Cancer*. 2001; 84(9): 1199-206.
- <sup>107</sup> Axelsson G, Liljeqvist T, Andersson L, Bergman B, Rylander R. Dietary Factors and Lung Cancer among Men in West Sweden. *Int J Epidemiol*. 1996; 25(1): 32-9.
- <sup>108</sup> Axelsson G, Rylander R. Diet as risk for lung cancer: a Swedish case-control study. *Nutr Cancer*. 2002; 44(2): 145-51.
- <sup>109</sup> Rylander R, Axelsson G, Andersson L, Liljequist T Bergman B. Lung cancer, smoking and diet among Swedish men. *Lung Cancer*. 1996; 14 Suppl 1, S75-S83.
- <sup>110</sup> Rachtan J. A case-control study of lung cancer in Polish women. *Neoplasma*. 2002; 49(2): 75-80.
- <sup>111</sup> Hu J, Mao Y, Dryer D, White K; The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detect Prev*. 2002; 26(2): 129-38.
- <sup>112</sup> Mendilaharsu M, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A. Consumption of tea and cofee and the risk of lung cancer in cigarette-smoking men: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer*. 1998; 19: 101-7.
- <sup>113</sup> Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, et al . Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med*. 2000; 57(1): 10-18.
- <sup>114</sup> García-Gómez M, Kogevinas M. Estimación de la mortalidad por cáncer laboral y de la exposición a carcinógenos en el lugar de trabajo en España en los años 90. *Gac San*. 1996; 54(10): 143-151.

- <sup>115</sup> Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 444-472.
- <sup>116</sup> Roscoe RJ, Steenland K, Halperin WE, Beaumont JJ, Waxweiler RJ. Lung cancer mortality among non-smoking uranium miners exposed to radon daughters. *JAMA*. 1989; 262 (5): 629-633.
- <sup>117</sup> Robinson CF, Stern F, Halperin W, Venable H, Petersen M, Frazier T, Burnett C, Lalich N, Salg J, Sestito F, Fingerhut M. Assessment of mortality in the construction industry in the United States, 1984-1986. *Am J Ind Med*. 1995; 28: 49-70.
- <sup>118</sup> Andersen A, Barlow L, Engeland A, Kjarheim K, Lynge L, Pukkala E. Work-related cancers in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health*. 1999; 25 (Suppl 2): 1-116.
- <sup>119</sup> González CA, Agudo A. Occupational cancer in Spain. *Environ Health Perspect*. 1999; 107 (Suppl 2): 273-277.
- <sup>120</sup> Armstrong B, Tremblay C, Baris D, Thériault G. Lung cancer mortality and polynuclear aromatic hydrocarbons: A case-control study of aluminium production workers in Arvida, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol*. 1994; 139(3): 250-262.
- <sup>121</sup> Firth HM, Cooke KR, Herbison GP. Male cancer incidence by occupation: New Zealand, 1972-1984. *Int J Epidemiol*. 1996; 25: 14-21
- <sup>122</sup> Ward EM, Burnett CA, Ruder A, Davis-King K. Industries and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 356-370.
- <sup>123</sup> Ritz V. Radiation exposure and cancer mortality in uranium processing workers. *Epidemiology*. 1999; 10: 531-538
- <sup>124</sup> Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barreiro-Carracedo MA, Barros-Dios J. Occupation and Smoking as Risk Factors for Lung Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Ind Med*. 2003; 43: 149-55.
- <sup>125</sup> Morabia A, Markowitz S, Garibaldi K, Wynder EL. Lung cancer and occupation; Results of a multicentre case-control study. *Br J Ind Med*. 1992; 49: 721-727.
- <sup>126</sup> Steenland K, Palu S. Cohort mortality study of 57,000 painters and other union members: A 15 years update. *Occup Environ Med*. 1999 ; 56: 315-321.
- <sup>127</sup> Ahrens W, Merletti F. A Standard Tool for the Analysis of Occupational Lung Cancer in Epidemiologic Studies. *Int J Occup Environ Health*. 1998; 4: 236-240.
- <sup>128</sup> De Vos Irvine H, Lamont DW, Hole DJ, Gillis GR. Asbestos and lung cancer in Glasgow and the west of Scotland. *BMJ*. 1993; 306: 1503-1506.

- 
- <sup>129</sup> Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(3/4): 183-192
- <sup>130</sup> Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, Colditz GA. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(11): 826-34.
- <sup>131</sup> Gasperino J, Rom WN. Gender and lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2004; 5(6): 353-9.
- <sup>132</sup> Zhong L; Goldberg MS; Gao YT; Jin F. Lung cancer and indoor air pollution arising from Chinese-style cooking among non-smoking women living in Shanghai. *Epidemiology.* 1999; 10: 488-94.
- <sup>133</sup> Speizer FE, Samet JM. Air pollution and lung cancer. In: *Epidemiology of lung cancer.* Ed by JM Samet. 1994. p131-150.
- <sup>134</sup> Katsouyanni K, Pershagen G. Ambient air pollution exposure and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997; 8: 284-91
- <sup>135</sup> Katsouyanni K, Trichopoulos D, Kalandidi A, Tomos P, Riboli E. A case-control study of air pollution and tobacco smoking in lung cancer among women in Athens. *Prev Med.* 1991; 20: 271-8
- <sup>136</sup> Biggeri A, Barbone F, Lagazio C, Bovenzi M, Stanta G. Air pollution and lung cancer in Trieste, Italy: spatial analysis of risk as a function of distance from sources. *Environ Health Perspect.* 1996; 104: 750-4.
- <sup>137</sup> Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to Residential Radon and Lung Cancer in Spain: A Population-based Case-Control Study. *Am J Epidemiol.* 2002; 156 (6): 548-555
- <sup>138</sup> Darby S, Hill A, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ.* 2005; 330(7485): 223-6.
- <sup>139</sup> Vahakangas KH, Samet JM, Metcalf RA, Welsh JA, Bennett WP, Lane DP, Harris CC. Mutations of p53 and ras genes in radon-associated lung cancer from uranium miners. *Lancet.* 1992; 339(8793): 576-80.
- <sup>140</sup> Wu AH; Fontham ETH; Reynolds P; Greenberg R; Buffler P; Liff J; Boyd P, Correa P. Family history of cancer and risk of lung cancer among lifetime non-smoking women in the United States. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 535-542
- <sup>141</sup> Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson DF, Jonsson HH, Kristjansson K, Arnason S, et al. Familial Risk of Lung Carcinoma in the Icelandic Population. *JAMA.* 2004; 292 (24): 2977-83.

- <sup>142</sup> Gauderman WJ, Morrison JL. Evidence for age-specific genetic relative risks in lung cancer. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 41-49.
- <sup>143</sup> Strong LC, Amos CI. Inherited susceptibility. In: *Cancer epidemiology and prevention.*, 2nd ed p 559-583. Edited by David Schottenfeld and Joseph F. Fraumeni. Oxford University Press. 1996.
- <sup>144</sup> Dally H, Edler L, Jager B, Schmezer P, Spiegelhalder B, Dienemann Drings P, et al. The CYP3A4\*1B allele increases risk for small cell lung cancer effect of gender and smoking dose. *Pharmacogenetics.* 2003; 13(10): 607-18.
- <sup>145</sup> Cauffiez C, Lo-Guidice JM, Quaranta S, Allorge D, Chevalier D, Cenee S, et al. Genetic polymorphism of the human cytochrome CYP2A13 in French population. Implication in lung cancer susceptibility. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 317(2): 662-9.
- <sup>146</sup> Wang H, Tan W, Hao B, Miao X, Zhou G, He F, Lin D. Substantial reduction in risk of lung adenocarcinoma associated with genetic polymorphism in CYP2A13, the most active cytochrome P450 for the metabolic activation of tobacco-specific carcinogen NNK. *Cancer Res.* 2003; 63(22): 8057-61.
- <sup>147</sup> Belogubova EV, Togo AV, Karpova MB, Kuligina ESh, Buslova KG, Ulibina JM, et al. A novel approach for assessment of cancer predisposing roles GSTM1 and GSTT1 genes: use of putatively cancer resistant elderly tumor-free smokers as the referents. *Lung Cancer.* 2004; 43(3): 259-66.
- <sup>148</sup> Schneider J, Bernges U, Philipp M, Woitowitz HJ. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphism and lung cancer risk in relation to tobacco smoking. *Cancer Lett.* 2004; 208(1): 65-74.
- <sup>149</sup> Reszka E, Wasowicz W, Rydzynski K, Szeszenia-Dabrowska N, Szymczak W. Glutathione S-transferase M1 and P1 metabolic polymorphism and lung cancer predisposition. *Neoplasma.* 2003; 50(5): 357-62.
- <sup>150</sup> Cajas-Salazar N, Sierra-Torres CH, Salama SA, Zwischenberger JB, Au WW. Combined effect of MPO, GSTM1 and GSTT1 polymorphism on chromosome aberrations and lung cancer risk. *Int J Environ Health.* 2003; 206(6): 473-83.
- <sup>151</sup> Pinarbasi H, Silig Y, Cetinkaya O, Syfikli Z, Pinarbasi E. Strong association between the GSTM1-null genotype and lung cancer in a Turkish population. *Cancer Genet Cytogenet.* 2003; 146(2): 125-9.
- <sup>152</sup> Kiyohara C, Wakai K, Mikami H, Sido K, Ando M, Ohno Y. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphism in the association of environmental tobacco smoke and lung cancer: a case-control study in Japanese non-smoking women. *Int J Cancer.* 2003; 107(1): 139-44.
- <sup>153</sup> Morh LC, Rodgers JK, Silvestre GA. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and the risk of lung cancer. *Anticancer Res.* 2003; 23(3A): 2111-24.

- <sup>154</sup> Fernandez-Salguero P, Hoffman SMG, Cholerton S, Mohrenweiser H, Raunio H, Rautio A, Pelkonen O, Huang J, Evans WE, Idle JR, Gonzalez FJ. A genetic polymorphism in coumarin 7-hydroxylation: sequence of the human CYP2A genes and identification of variant CYP2A6 alleles. *Am J Human Genetics*, 1995. 57: 651-660.
- <sup>155</sup> Minna JD. Genetic events in the pathogenesis of lung cancer. *Chest*. 1989; 96(1): 17S-23S.
- <sup>156</sup> Ammos CI, Caporaso NE, Weston A. Host factors in lung cancer risk: a review of interdisciplinary studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1992; 1: 505-513.
- <sup>157</sup> Brambilla E, Lantuejol S, Sturm N. Classification and pathogenesis of lung carcinoma. *Rev Prat*. 2003; 53(7): 714-20.
- <sup>158</sup> Cecil. *Tratado de Medicina Interna*. 21ª edición. Interamericana Mc Graw-Hill. Madrid, 2002.
- <sup>159</sup> Franceschi S, Bidoli E. The epidemiology of lung cancer. *Ann Oncol*. 1999; 10 Suppl 5: S3-6.
- <sup>160</sup> Stefani ED, Boffetta P, Ronco AL, Brennan P, Correa P, Deneo-Pellegrini H, et al. Squamous and small cell carcinomas of the lung: similarities and differences concerning the role of tobacco smoking. *Lung Cancer*. 2005; 47(1):1-8.
- <sup>161</sup> Rothman K. *Modern Epidemiology*. Little Brown. Boston. 1986.
- <sup>162</sup> Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. II Types of controls. *Am J Epidemiol*. 1992; 135 (9): 1029-1041.
- <sup>163</sup> Austin H, Hill HA, Flanders WD, Greenberg RS. Limitations in the application of case-control methodology. *Epidemiol Rev*. 1994; 16 (1): 65-76.
- <sup>164</sup> Serra LI, Aranceta J, Mataix J. *Nutrición y Salud Pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. Editorial Masson. Barcelona. 1995.
- <sup>165</sup> Smith TA. Carotenoids and cancer: prevention and potential therapy. *Br J Biomed Science*. 1998; 55: 268-75.
- <sup>166</sup> Schatzkin A, Kipnis V. Could Exposure Assessment Problems Give Us Wrong Answers to Nutrition and Cancer Questions?. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(21): 1564-65.
- <sup>167</sup> D'Avanzo B, La Vecchia C, Katsouyanni K, Negri E, Trichopoulos D. An assessment, and reproducibility of food frequency data provided by hospital controls. *Europ J Cancer Prev*. 1997; 6: 288-93.
- <sup>168</sup> Van Loon JM, Goldbohm AR, Kant I, Swaen GMH, Kremer AM, Van den Brandt PA. Socioeconomic status in The Netherlands: is there a role for occupational exposure?. *J Epidemiol Comm Health*. 1997; 51: 24-29.

<sup>169</sup> Blair A, Kazerouni N. Reactive chemicals and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 473-490.

<sup>170</sup> Robinson Cf, Petersen M, Sieber WK, Palu S, Halperin WE. Mortality of carpenter,s union members employed in the US construction or wood products industries, 1987-1990. *Am J Ind Med*. 1996; 30: 674-694.

<sup>171</sup> Finkelstein MM. Occupational associations with lung cancer in two Ontario cities. *Am J Ind Med*. 1995; 27: 127-136.

<sup>172</sup> Stellman SD, Takezaki T, Wang L, Chen Y, Citron ML, Djordjevic MV, et al. Smoking and lung cancer risk in American and Japanese men: an international case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; 10(11): 1193-1199.

<sup>173</sup> Levin LI, Silverman DT, Hartge P, Fears TR, Hoover RN. Smoking patterns by occupation and duration of employment. *Am J Ind Med*. 1990; 17: 711-725.

<sup>174</sup> Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Darby SC, et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: a multicenter case-control study in Europe. *Int J Cancer*. 2000; 88(5): 820-827.

<sup>175</sup> Heloma A, Nurminen M, Reijula K, Rantanen J. Smoking Prevalence, Smoking-Related Lung Diseases, and National Tobacco Control Legislation. *Chest*. 2004; 126: 1825-1831.

<sup>176</sup> United States Departmen of Health & Human Services. New Surgeon General's Report Ecpands List of Diseases Caused by Smoking. Acceso el día 11 Oct 2004. Disponible en: [www.surgeongeneral.gov](http://www.surgeongeneral.gov).

<sup>177</sup> Agudo A, Esteve MG, Pallares C, Martinez-Ballarín I, Fabregat X, Malats N, et al. Vegetable and Fruit Intake and the Risk of Lung Cancer in Women in Barcelona, Spain. *Europ J Cancer*. 1997; 33(8): 1256-61.

<sup>178</sup> Jinfu Hu, Kenneth CJ, Yang M, Tan Xu et al. A caso-control study of diet and lung cancer in Nertheast China. *Int J Cancer*. 1997; 71: 924-931.

<sup>179</sup> García-Closas R, Agudo A, González CA, Riboli E. Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of lung cancer in women in Barcelona, Spain. *Nutr Cancer*. 1998; 32: 154-158.

<sup>180</sup> Dorgan JF, Ziegler RG, Schoenberg JB, Hartge P, McAdamx MJ. Race and sex differences in associations of vegetables, fruits and carotenoids with lung cancer risk in New Fersey (United States). *Cancer Causes Control*. 1993; 4: 273-281.

<sup>181</sup> Sridhar MK. Nutricion and lung health. *Proc Nutr Soc*. 1999; 58: 303-8.

<sup>182</sup> Bohm F, Edge R, McGarvey DJ, Truscott TG. Beta-carotene with vitamins E and C offers synergistic cell protection against NO. *FEBS Lett*. 1998; 436: 387-9

- 
- <sup>183</sup> Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Apple LJ, Guallar E. Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 37-46.
- <sup>184</sup> Byers T, Guerrero N. Epidemiologic evidence for vitamin C and E in cancer prevention. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62 (suppl): 1385-92.
- <sup>185</sup> Wu-Williams AH, Dai XD, Blot W, Xu ZY, Sun XW, et al. Lung cancer among women in Northeast China. *Br J Cancer.* 1990; 62: 982-87.
- <sup>186</sup> Garcia R, González CA, Agudo A, Riboli E. High intake of specific carotenoids and flavonoids does not reduce the risk of bladder cancer. *Nutr Cancer.* 1999; 35: 212-14.
- <sup>187</sup> García-Closas R, González CA, Agudo A, Riboli E. Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of gastric cancer in Spain. *Cancer Causes Control.* 1999; 10: 71-75.
- <sup>188</sup> Andújar Arias MM, Moreiras-Varela O, Gil Extremera F. Tablas de composición de alimentos. Instituto de Nutrición y Bromatología. CSIC. Madrid. 1990.
- <sup>189</sup> Cohen V, Khuri FR. Progress in Lung Cancer Chemoprevention. *Cancer Control.* 2003; Vol 10, nº 4: 315-324.
- <sup>190</sup> Männistö S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D, Anderson K, Van den Brandt PA, Cerhan JR, Colditz G, Feskanich D et al. Dietary Carotenoids and Risk of Lung Cancer in a Pooled Analysis of Seven Cohort Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 40-48.
- <sup>191</sup> Handelman GJ. The evolving role of carotenoids in human biochemistry. *Nutrition.* 2001; 17: 818-822.
- <sup>192</sup> Buring JE, Hennekens CH.  $\beta$ -Carotene and Cancer Chemoprevention. *J Cell Bioch.* 1995; 22: 226-30.
- <sup>193</sup> Lee BM, Park KK. Beneficial and adverse effects of chemopreventive agents. *Mut Res.* 2003; 523-524: 265-278.
- <sup>194</sup> Russell RM. The vitamin A spectrum: from deficiency to toxicity. *Am Society Clin Nutr.* 2000; 71: 878-884.
- <sup>195</sup> Wang XD, Russell RM. Procarcinogenic and anticarcinogenic effects of beta carotene. *Nutr Rev.* 1999; 57(9).
- <sup>196</sup> Palozza P. Prooxidant actions of carotenoids in biologic systems. *Nutr Rev.* 1998; 56(9): 257-65.

- <sup>197</sup> Salgo MG, Cueto R, Winston GW, Prior WA. Beta carotene and its oxidation products have different effects on microsome mediated binding of benzo(a)pyren to DNA. *Free Radic Biol Med.* 1999; 26(1-2): 162-73.
- <sup>198</sup> Paolini M, Cantelli-Forte G, Perocco P, Pedulli GF, Abdel-Rahman SZ, Legator MS. Cocarcinogenic effect of beta-carotene. *Nature.* 1999; 398: 760-761.
- <sup>199</sup> Watkins ML, Erickson JD, Thun MJ, Mulinare J, Heath CWJr. Multivitamin use and mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol.* 2000; 152: 149-62.
- <sup>200</sup> Zondervan KT, Ocké MG, Smit HA, Seidell JC. Do dietary and supplementary intakes of antioxidants differ with smoking status? *Int J Epidemiol.* 1996; 25: 70-79.
- <sup>201</sup> Brenner H, Blettner M. Controlling for continuous confounders in epidemiologic research. *Epidemiology.* 1997; 8: 429-434.
- <sup>202</sup> Hebert JR, Miller DR. Methodologic considerations for investigating the diet-cancer link. *Am J Clin Nutr.* 1988; 47: 1068-1077.
- <sup>203</sup> Hallqvist J, Moller J, Ahlbm A, Diderichsen F, Reuterwall C, et al. Does heavy physical exertion trigger myocardial infarction? A case-crossover analysis nested in a population-based case-referent study. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 459-467.
- <sup>204</sup> Eastwood MA. Interaction of dietary antioxidants in vivo: how fruit and vegetables prevent disease?. *Q J Med.* 1999; 92: 527-530.
- <sup>205</sup> Lehninger AL. *Principios de Bioquímica.* Ediciones Omega. 1988.
- <sup>206</sup> Hecht SS, Chung FL, Richie JP Jr, Akerkar SA, Borukhova A, Skowronski L, Carmella SG. Effects of Watercress Consumption on Metabolism of a Tobacco-specific Lung Carcinogen in Smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995; 4(8): 877-84.
- <sup>207</sup> Link LB, Potter JD. Raw versus cooked vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(9): 1422-35.
- <sup>208</sup> Swanson CA, Mao BL, Li JY, Lubin JH, Yao SX, Wang JZ, et al. Dietary determinants of lung cancer risk: results from a case-control study in Yunnan province, China. *Int J Cancer.* 1992; 50(6): 876-880.
- <sup>209</sup> Sankaranarayanan R, Varghese C, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE. A case-control study of diet and lung cancer in Kerala, South India. *Int J Cancer.* 1994; 58: 644-649.
- <sup>210</sup> Swanson CA, Brown CC, Sinha R, Kulldorff M, Brownson RC, Alavanja MC. Dietary fats and lung cancer risk among women: the Missouri Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* 1997; 8(6): 883-93.

- 
- <sup>211</sup> Breslow RA, Graubard BI, Sinha R, Subar AF. Diet and lung cancer mortality: a 1987 National Health Interview Survey cohort study. *Cancer Causes Control*. 2000; 11(5): 419-31
- <sup>212</sup> De Stefani E, Fontham ET, Chen V, Correa P, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Mendilaharsu M. Fatty foods and the risk of lung cancer: a case-control study from Uruguay. *Int J Cancer*. 1997; 71(5):760-766.
- <sup>213</sup> Vieneis P. Biomarkers, low-dose carcinogenesis and dietary exposures. *Europ J Cancer Prev*. 1997; 6: 147-151.
- <sup>214</sup> Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Type of wine and risk of lung cancer. A case control study in Spain. *Thorax*. 2004; 59: 981-5.
- <sup>215</sup> Kubik A, Zatloukal P, Tomasek L, Pauk N, Petruzelka L, Plesko I. Lung cancer risk among non-smoking women in relation to diet and physical activity. *Neoplasma*. 2004; 51: 136-43.
- <sup>216</sup> De Stefani E, Correa P, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Piñeiro Gutierrez L, Ronco A, Brennan P, Mendilaharsu M. Alcohol intake and risk of adenocarcinoma of the lung. A case-control study in Uruguay. *Lung Cancer*. 2002; 38: 9-14.
- <sup>217</sup> De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio H, Ronco A, Mendilaharsu M. Dietary nitrosodimethylamine and the risk of lung cancer: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5: 679-82.
- <sup>218</sup> Rachtan J, Sokolowski A. Risk factors for lung cancer among women in Poland. *Lung Cancer*. 1997; 18: 137-45.