

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES SOBRE FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA*Leticia Fernández,¹ Yaima Galán,² Rosa Jiménez,³ Ángela Gutiérrez,⁴ Marta Guerra,⁵ Celia Ma. Pereda,⁶ Celia Alonso,⁷ Antonio Agudo,⁸ Elio Riboli⁹ y Carlos González⁸*

RESUMEN: Para determinar el papel de algunos factores genéticos, hormonales, de estilo de vida y ambientales en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata clínicamente manifiesto en La Habana, se estudiaron los casos (n = 273) diagnosticados durante 1998-2000, con verificación histológica o citológica de cáncer de próstata, residentes en Ciudad de La Habana y menores de 85 años. Los controles (n = 254) fueron seleccionados pareados por edad, del mismo hospital del caso. La información se obtuvo mediante una entrevista. La estimación del riesgo se obtuvo a través de una regresión logística condicional. No se observó asociación estadísticamente significativa entre el color de la piel y el riesgo de cáncer de próstata (OR = 1,30, IC 95 %: 0,92-1,84) ni con el hábito de fumar (OR = 0,82, IC 95 %: 0,58-1,16). Se observó una asociación positiva del riesgo de cáncer de próstata con las enfermedades venéreas (p = 0,01), así como con la edad de aparición de estas enfermedades (p = 0,06). No se encontraron diferencias en cuanto a la edad de inicio de las relaciones sexuales (p = 0,111) ni en el número de compañeras sexuales (p = 0,48). Se observó una asociación significativa entre el riesgo de padecer cáncer de próstata y el haber padecido de alguna enfermedad venérea, el no realizar ejercicio físico entre los 45 y los 50 años y la frecuencia de relaciones sexuales por encima de 10 veces a la semana.

Palabras clave: Cáncer de próstata, factores de riesgo, riesgo relativo, casos y controles, estudio multicéntrico, La Habana.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es actualmente la sexta localización de cáncer más frecuente en el mundo y la tercera en importancia en los hombres. Se estima que la cifra de nuevos casos en el año 2000 fue de 543 000, lo que representa el

10,2 % de todos los nuevos cánceres en este sexo.¹ En Cuba el cáncer de próstata representa el 7,8 % de todos los tumores malignos diagnosticados anualmente y la tercera localización de cáncer más frecuente en el hombre cubano, solo precedida por el de pulmón y el de piel² (Incidencia de Cáncer en Cuba, 1999. Instituto Nacional de Oncología y

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

² Master en Salud Pública. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

³ Doctor en Ciencias Médicas. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

⁴ Especialista en Bioestadística. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

⁵ Licenciada en Matemática. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

⁶ Licenciada en Bioquímica. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

⁷ Licenciada en Bioquímica. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

⁸ Doctor en Ciencias. Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España.

⁹ Doctor en Ciencias. Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer, Lyon, Francia.

Nota: Formaron también parte del grupo coordinador del estudio multicéntrico: Dra. Ivette Portilla, Dra. Julia Cruz, Dr. Santiago Quintero, Dr. Vicente Osorio, Dra. María Victoria López, Dr. Raúl Espinosa, Dra. Rosa Jorge, Dra. Olga Piera, Dr. Wilfredo Domínguez, Dr. Mario Coll Ruiz, Dra. Nora Cañizares, Dr. Sergio Ferrán, Dr. Alexis Janero, Dra. Teresa Martí, Dr. Celestino Vasallo, Dra. Rosaura Rego, Dr. Walfrido Beiries, Dra. Blanca Blanco, Dr. Francisco Alonso y el Dr. Enrique Abraham.

Radiobiología. Registro Nacional de Cáncer, La Habana, 2003). Se diagnostican alrededor de 400 casos nuevos al año, la tasa cruda de incidencia fue de 37,6 por 100 000 hombres en 1999 y la tasa ajustada a la población mundial de 31,5 por 100 000.² Estas cifras sitúan a Cuba en una posición intermedia con respecto a otros países del mundo. Sin embargo, en los últimos 20 años se incrementó la incidencia de 20,7 por 100 000 en 1977 a 28,6 por 100 000 en 1999.

A pesar de constituir un problema importante de salud, los factores etiológicos de esta enfermedad no han sido claramente dilucidados. Tradicionalmente se ha considerado que los factores de riesgo potenciales están relacionados fundamentalmente con el medioambiente y los estilos de vida. Se señalan factores relacionados con la dieta, las enfermedades de transmisión sexual, las infecciones virales y la actividad física.²⁻⁴ Sin embargo, los resultados de los estudios epidemiológicos han mostrado pocas asociaciones de manera consistente; las únicas reconocidas son la de la edad, el grupo racial y la historia familiar de la enfermedad.^{3,5}

Las hipótesis mejor fundamentadas hasta la fecha, involucran factores hormonales y factores genéticos, que podrían interactuar con hábitos dietéticos. Pero las características étnicas de la mayoría de las poblaciones incluidas en los estudios de referencia, difieren sustancialmente de las de la población latinoamericana, la caribeña y en especial la cubana con una población heterogénea desde el punto de vista étnico. Por estas razones, se realizó un estudio de casos y controles en Ciudad de La Habana, con el fin de determinar el papel de algunos factores genéticos, hormonales, de estilo de vida y ambientales en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata clínicamente manifiesto en Cuba. La investigación se desarrolló con la colaboración del Instituto Catalán de Oncología y de la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer de la Organización Mundial de la Salud. Se presentan en este artículo la descripción del estudio y los resultados más relevantes relacionados con los hábitos de vida, excepto los factores alimentarios.

MÉTODOS

El estudio se desarrolló en la Ciudad de La Habana, donde se reportó el 21,5 % de todos los casos de cáncer de próstata de Cuba. Se decidió incluir nueve hospitales, que reportaron al Registro Nacional de Cáncer (RNC) cerca del 90 % de todos los casos de la provincia (Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Hospitales Clínico Quirúrgicos "Hermanos Ameijeiras", "Enrique Cabrera", "Freyre de Andrade", "Salvador Allende", "10 de Octubre" y "Manuel Fajardo" y los Hospitales Generales "Calixto García" y "Joaquín Albarrán"). Se crearon equipos de trabajo en cada hospital formados por especialistas urólogos, oncólogos, patólogos y de laboratorio clínico. Se creó además un equipo para la coordinación y ejecución del trabajo de terreno formado por dos bioquímicos y dos bioestadísticos.

Debido a que en Cuba los pacientes tienen la posibilidad de acudir a cualquier centro asistencial en busca de

atención médica, sin importar el municipio de residencia, la población base estuvo constituida por los residentes de Ciudad de La Habana. Se llevó a cabo un estudio previo que incluyó 21 casos, 20 controles hospitalarios y 28 controles comunitarios. No se encontraron diferencias entre controles hospitalarios y comunitarios en relación con algunas características de interés, como el hábito de fumar, el color de la piel, la actividad sexual y la actividad física, lo que llevó a la decisión de realizar un estudio de base hospitalaria pues resultaba sumamente compleja la selección de controles poblacionales.

Se calculó un tamaño muestral de 250 casos y 250 controles, lo que permitía alcanzar una potencia del 90 % (con un error de 0,05) para detectar un riesgo relativo de al menos 1,5 para una prevalencia del factor estudiado igual a 10 % en el grupo control.

Se incluyeron como casos a todos los sujetos diagnosticados con cáncer de próstata en alguno de los centros que participaron en el estudio, en el período comprendido entre marzo de 1998 y noviembre de 1999, residentes en Ciudad de La Habana, menores de 85 años y con confirmación cito-histológica de cáncer de próstata, según la clasificación citológica de Esposti o histológica de Mostofi.⁶ Se excluyeron aquellos casos, con otro cáncer diagnosticado, excepto el carcinoma epidermoide de piel y aquellos que tuviesen algún impedimento físico o psicológico para contestar la encuesta. Los casos fueron reclutados en las consultas externas de urología de los centros participantes.

Los controles fueron seleccionados del libro de registro de admisiones del mismo hospital del caso, mayormente de entre los ingresados al menos dos días antes de la fecha de diagnóstico del caso, menores de 85 años y pareados por edad (+/- 5 años), que fuesen residentes en Ciudad de La Habana desde un año antes al ingreso actual y hospitalizados por primera vez por la enfermedad que motivó el ingreso. Además, debían ser personas sin diagnóstico anterior de cáncer, exceptuando el carcinoma epidermoide de piel.

Fueron excluidos del estudio aquellos sujetos que tuvieran enfermedades asociadas a los factores en estudio como: enfermedad pulmonar crónica, cirrosis hepática, demencia senil, trastornos psiquiátricos, enfermedad de Parkinson, miastenia gravis, diabetes mellitus descompensada u otra enfermedad metabólica como causa de hospitalización, infarto del miocardio, enfermedades genitourinarias, accidentes vasculares cerebrales, hipogonadismo conocido anteriormente, asma o alguna enfermedad autoinmune. Se excluyeron también las personas hospitalizadas por trauma craneal, las que tuvieran una resección parcial o total de la próstata, las que hubieran sido intervenidas quirúrgicamente en el lapso de los 60 días anteriores al estudio o las que tuvieran algún impedimento físico o psicológico que imposibilitase la realización de la encuesta.

Se entrenaron cuatro personas con formación en dietética y alimentos, para obtener la información de los sujetos, por entrevista directa, durante la hospitalización de los controles y en las consultas externas de urología para los casos. Se diseñó una encuesta que incluyó: datos generales

del paciente y variables sociodemográficas (color de la piel, edad, nivel escolar, estado civil, municipio de residencia) así como la información sobre los factores de riesgo en estudio.

Como posibles factores de riesgo se incluyeron: hábitos de vida (actividad sexual, consumo de tabaco, actividad física, consumo de alimentos); factores ambientales (exposiciones laborales); antecedentes personales (patológicos e infecciones virales) y antecedentes familiares (padre, hermanos, tíos e hijos con cáncer o enfermedad prostática). La información sobre la dieta se obtuvo mediante una encuesta semicuantitativa de frecuencia de consumo de alimentos, estructurada por ocasiones de ingesta. Debido a su extensión y singularidad, los resultados relativos a los factores dietéticos se presentan en otro reporte. Simultáneamente se realizó una extracción de sangre a todos los casos y controles para posteriores estudios de factores hormonales y de susceptibilidad genética.

Para cada hospital se tenían registros de incluidos y no incluidos, para casos y controles, donde se detalló el motivo de la no participación, el tiempo de duración de la entrevista en los incluidos y el código de la entrevistadora. Periódicamente, se realizaron controles de calidad del trabajo de reclutamiento y de la calidad de la entrevista a través del monitoreo de los indicadores de duración de la entrevista, número de casos y controles incluidos por hospital y la concordancia entre variables. Se creó una base de datos centralizada con toda la información recogida en los cuestionarios que fue validada y verificada manualmente en caso de dudas, haciendo uso de los documentos originales.

Se realizó un análisis estadístico univariado, basado en el estadígrafo Ji cuadrado de independencia, para la detección de las variables categóricas cuyas distribuciones mostraban diferencias significativas entre casos y controles. La fuerza de la asociación entre el cáncer de próstata y las variables estudiadas, se midió con el Odds Ratio (OR)

ajustado y los intervalos de confianza al 95 %, obtenidos mediante el modelo de regresión logística condicional. Para esto se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 10.0. Se hicieron ajustes sistemáticos por grupos de edad (< 55, 55-64, 65-74, 75-84), hospital y nivel educacional.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra la distribución de los casos y los controles, incluidos y no incluidos, según hospital de inclusión. De 306 pacientes evaluados con confirmación histológica de cáncer de próstata, fueron excluidos 30 sujetos; 20 por no tener condiciones para ser entrevistados debido a su mal estado de salud, 5 habían sido tratados previamente, 4 no regresaron al hospital después del diagnóstico, 3 pacientes se negaron a participar, y un paciente murió antes de ser entrevistado. Finalmente, 273 casos (89,2 % de participación) fueron incluidos. De los 345 controles evaluados fueron incluidos 254 (73,6 % de participación). Las razones principales para la exclusión fue el mal estado de salud en 51 (14,8 %), negativa para participar en 20 (5,8 %) y otras razones, incluso la muerte, en 20 (5,8 %).

Del total de casos incluidos (n = 273) se obtuvo información de la extensión de la enfermedad en 226, de estos, 168 casos (61,5 %) presentaron enfermedad localizada, 19 (7 %) regional y 39 (14,3 %) diseminada.

Los controles hospitalarios provinieron fundamentalmente del servicio de Medicina Interna (64 %) y los principales motivos de ingreso fueron neumonía (11,8 %), chequeo general (9,8 %) e hipertensión arterial (8,3 %). Al 78 % de los controles se le realizó la exploración digital rectal, al 60,8 % la citología aspirativa por aguja fina y la determinación del antígeno prostático específico al 30 %.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles en cuanto al tiempo de duración de la entrevista ($p = 0,154$), el cual fue aproximadamente de 40 minutos.

TABLA 1. Distribución de los casos y los controles, incluidos y no incluidos, según hospital de inclusión

Hospital	Casos				Controles			
	Incluidos		No incluidos		Incluidos		No incluidos	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
INOR	9	3,3	4	12,1	9	3,5	0	0
HHA	27	9,9	4	12,1	17	6,7	5	5,5
"Enrique Cabrera"	9	3,3	0	0,0	4	1,6	0	0,0
"Calixto García"	26	9,5	6	18,2	26	10,2	13	14,3
"Manuel Fajardo"	19	7,0	1	3,0	18	7,1	6	6,6
"Freyre de Andrade"	72	26,4	3	9,1	72	28,3	8	8,8
"Joaquín Albarrán"	82	30,0	12	36,4	77	30,3	55	60,4
"Salvador Allende"	18	6,6	1	3,0	19	7,5	1	1,1
"10 de Octubre"	11	4,0	2	6,1	12	4,7	3	3,3
Total	273	100,0	33	100	254	100,0	91	100

Leyenda: INOR: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, HHA: Hospital "Hermanos Ameijeiras".

La tabla 2 muestra las características demográficas de los casos y los controles. No existen diferencias para el nivel educacional ($p = 0,27$) y el estado civil ($p = 0,241$). No se observó asociación estadísticamente significativa entre el color de la piel y el riesgo de cáncer de próstata ($p = 0,50$) (OR = 1,3, IC 95 %: 0,9-1,9) aunque la proporción de sujetos con el color de la piel negro fue ligeramente superior para los casos que para los controles. Igualmente, una proporción superior de casos que de controles tenían historia familiar de cáncer de próstata, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,39$). No se observó asociación del riesgo de cáncer de próstata con el hábito de fumar ($p = 0,30$) (OR = 0,8, IC 95 %: 0,6-1,2).

En cuanto a la situación laboral de los sujetos, el 59,7 % de los casos y el 64,2 % de los controles se encontraban jubilados y no realizaban ninguna actividad laboral (tabla 2). Se observó una distribución similar para la última ocupa-

ción (tabla 3), donde el trabajo manual calificado fue el más frecuente en ambos sujetos.

Al indagar por el desempeño alguna vez en la vida, como mínimo durante un año, de 36 ocupaciones que según la literatura revisada estaban asociadas con el riesgo de cáncer de próstata, solamente se observó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,021$) entre casos y controles en cuanto al haberse desempeñado como criador de animales, el 30 % de los casos ($n = 82$) y el 21 % de los controles ($n = 53$).

En cuanto a la actividad física realizada en una semana habitual, durante los cinco años anteriores a la entrevista, se encontraron diferencias significativas entre casos y controles para la cantidad de horas por semana que dedican a caminar y hacer ejercicios físicos (tabla 4). Estas diferencias fueron más marcadas cuando el sujeto tenía entre 45 y 50 años de edad.

TABLA 2. Principales características de los casos y los controles

	Casos (273)		Controles (254)		OR	IC 95 %	
	No.	%	No.	%		Inf	Sup
Grupos de edad							
< 55 años	7	2,6	9	3,5	1		
55-64 años	46	16,8	57	22,4	0,8	0,1	5,9
65-74 años	125	45,8	114	44,9	1,1	0,2	7,9
75-84 años	95	34,8	74	29,1	1,3	0,2	9,3
Nivel educacional							
Ninguno	103	37,7	82	32,3	1		
Primario	106	38,8	91	35,8	0,6	0,4	1,1
Técnico	49	17,9	62	24,4	1,1	0,7	1,6
Universitario	15	5,5	19	7,5	0,7	0,4	1,3
Estado civil							
Casado	180	65,9	162	63,8	1		
Soltero	27	9,9	38	15,0	1,1	0,6	1,9
Divorciado	31	11,4	30	11,8	1,4	0,7	2,9
Viudo	35	12,8	24	9,4	0,7	0,3	1,4
Color de la piel(1)							
Blanco	139	50,9	146	57,5	1		
Negro o mestizo	134	49,1	108	42,5	1,3	0,9	1,9
Situación laboral							
Trabajador	36	13,2	40	25,7	1		
Jubilado y no trabaja	163	59,7	163	64,2	1,1	0,7	1,8
Jubilado y trabaja	73	26,7	50	19,7	1,6	0,9	2,9
Desocupado	1	0,4	1	0,4	1,1	0,1	18,4
Historia familiar de cáncer de próstata							
Ninguno	250	91,6	238	93,7	1		
Padre o hermano	19	7,0	13	5,1	1,4	0,7	2,9
Otro	4	1,5	3	1,2	1,3	0,3	5,7
Hábito de fumar							
Fumador	150	54,9	152	59,8	1		
No fumador	123	45,0	102	40,2	0,8	0,6	1,2

(1) Se excluyen del análisis los sujetos de piel amarilla.

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

TABLA 3. Distribución de los casos y los controles de acuerdo con la última ocupación desempeñada

Ocupación	Casos (n = 273)		Controles (n = 254)	
	No.	%	No.	%
Trabajador manual no calificado	41	15,0	38	15,0
Trabajador manual calificado	86	31,5	84	33,1
Auxiliar administrativo	38	13,9	30	11,8
Trabajador administrativo	44	16,1	41	16,1
Capataz	11	4,0	17	6,7
Maestro	1	0,4	2	0,8
Artesano	6	2,2	2	0,8
Vendedor	18	6,6	17	6,7
Profesional	15	5,5	19	7,5
Trabajador agrícola	13	4,8	4	1,6

En la tabla 5 se presentan las características de los casos y los controles de acuerdo con las variables relacio-

nadas con la actividad sexual. Se observó una asociación positiva del riesgo de cáncer de próstata con el antecedente de enfermedad venérea ($p = 0,01$), así como con la edad de aparición de estas enfermedades ($p = 0,06$). No se encontraron diferencias entre casos y controles en cuanto a la edad de inicio de las relaciones sexuales ($p = 0,11$) ni en el número de compañeras sexuales ($p = 0,48$). Sin embargo, sí se observaron diferencias en cuanto a los porcentajes de sujetos que reportaban haber tenido relaciones con prostitutas ($p = 0,06$) y al número de contactos sexuales a la semana ($p = 0,03$).

El análisis multivariado (tabla 6) muestra una asociación significativa entre el riesgo de padecer de cáncer de próstata y el haber padecido de alguna enfermedad venérea (OR = 1,52, IC 95 % 1,00-2,33), el no realizar ejercicio físico entre los 45 y los 50 años (OR = 1,49 IC 95 % 0,98-2,27) y la frecuencia de relaciones sexuales por encima de 10 veces a la semana (OR = 1,57, IC 95 % 1,09-2,27).

TABLA 4. Promedio y desviación estándar de las horas semanales dedicadas a distintas actividades físicas en casos y controles

Actividad física	Últimos cinco años anteriores a la entrevista					Entre 45 y 50 años de edad				
	Casos		Controles		p	Casos		Controles		p
	Media	DE	Media	DE		Media	DE	Media	DE	
Caminar	8,4	8,2	7,1	8,2	0,06	9,0	8,5	7,5	8,0	0,030
Montar bicicleta	1,8	4,5	1,7	4,4	0,87	1,5	4,4	1,1	2,8	0,220
Ejercicio físico	0,34	1,3	0,6	2,0	0,07	0,62	2,2	1,38	3,5	0,003
Otras actividades	0,14	1,1	2,1	2,0	0,61	0,14	1,0	0,22	1,4	0,460

DE: desviación estándar.

TABLA 5. Distribución de casos y controles de acuerdo con las variables relacionadas con la actividad sexual y OR ajustados

	Casos		Controles		OR	95 % IC	p-trend
	No.	%	No.	%			
Historia de enfermedad venérea							
No	186	68,1	200	78,7	1		
Sí	87	31,9	54	21,3	1,7	1,1-2,6	0,01
si, edad < 30	78	28,6	46	18,1	1,7	1,1-2,6	
si, edad => 30	9	3,3	8	3,1	1,1	0,4-3,1	0,06
Sexo con prostitutas (1)							
No	88	32,5	103	40,7	1		
Sí 183	67,5	150	59,3	1,4	0,9-2,1	0,07	
No. de parejas sexuales							
0 - 5	62	22,7	56	22,0	1		
6 - 10	64	23,4	48	18,9	1,3	0,7-2,2	
11 - 20	49	17,9	60	23,6	0,7	0,4-1,3	
=> 21	98	35,9	90	35,4	0,9	0,6-1,6	0,49
Edad de la primera relación sexual							
<= 16 años	147	53,8	157	61,8	1		
17 - 19 años	96	35,2	66	26,0	1,7	1,1-2,5	
20 - 22 años	16	5,9	20	7,9	0,7	0,3-1,5	
=> 23 años	14	5,1	11	4,3	1,5	0,6-3,5	0,30
Frecuencia de las relaciones sexuales (2)							
0 - 3 / semana	42	15,4	45	17,7	1		
4 - 7 / semana	104	38,2	118	46,5	1,1	0,6-1,8	
> 7 / semana	126	46,3	91	35,8	2,1	1,2-3,7	0,003

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. Estimaciones ajustadas por hospital, edad, nivel educacional, color de la piel e historia familiar de cáncer de próstata. (1) Dos casos y un control sin información; los porcentajes fueron calculados sobre 271 casos y 253 controles. (2) Un caso sin información; porcentaje de casos calculados sobre 272 sujetos. p-trend: significación *test* ji-cuadrado.

TABLA 6. OR ajustados por hospital, y distribución de casos y controles según grupo de edad y nivel educacional

	Casos N = 253		Controles N = 264		OR	IC 95 %		p-trend
	No.	%	No.	%		Inferior	Superior	
Color de la piel								
Blanca	139	50,9	146	57,5	1			
Negra o mestiza	134	49,1	108	42,5	1,35	0,94	1,95	0,11
Ejercicio físico entre 45 y 50 años								
Sí	58	21,2	74	29,1	1			
No	215	78,8	180	70,9	1,49	0,98	2,27	0,06
Frecuencia de las relaciones sexuales								
< 10	147	53,8	165	65,0	1			
10 y más	126	46,2	89	35,0	1,57	1,09	2,27	0,02
Enfermedad venérea								
No	186	68,1	200	78,7	1			
Sí	87	31,9	54	21,4	1,52	1,00	2,33	0,05
Relaciones con prostitutas								
No	88	32,5	103	40,7	1			
Sí	183	67,5	150	59,3	1,19	0,81	1,76	0,37

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. Estimaciones ajustadas por hospital, edad, nivel educacional.

DISCUSIÓN

El estudio de los factores de riesgo de cáncer de próstata continúa teniendo vigencia si tenemos en cuenta que todavía la evidencia sobre muchos de los factores invocados es insuficiente. Nuestro estudio, en un contexto étnico diferente al de la mayoría de los realizados hasta ahora, corrobora las hipótesis sobre algunos factores pero no las de otros.

El diseño de casos y controles tiene, como se conoce, menor validez que el de cohortes para verificar hipótesis causales pero resulta en extremo difícil y costoso si, como en este caso, deben transcurrir más de 10 años para corroborar algunas de las hipótesis en juego. En un estudio de casos y controles la selección del grupo que servirá de control es un punto sensible y se preconizan los llamados controles comunitarios o poblacionales como los más confiables. Como se explicó anteriormente, la decisión de incluir controles hospitalarios y no poblacionales se basó en los resultados de un estudio piloto, unido al hecho de una mayor factibilidad para realizar el reclutamiento de controles de tipo hospitalario.

El porcentaje de participación fue relativamente alto en los dos grupos y el número de sujetos que no aceptaron participar fue menor en los casos que en los controles. Esto podría deberse a que en el momento de la inclusión de los casos estuvo siempre presente el médico de asistencia, que participaba en el estudio, mientras que para los controles era el médico de la sala de hospitalización.

En el control de calidad realizado no se encontraron diferencias importantes del tiempo de duración de la entrevista entre las encuestadoras, lo cual habla a favor del entrenamiento previo realizado y el control semanal de la calidad de la entrevista.

Se reportan importantes diferencias en el riesgo de cáncer de próstata según el color de la piel.^{3,7,8} A nivel mundial las tasas más elevadas corresponden a los sujetos negros de Estados Unidos con un 35 % más elevada que los sujetos blancos.⁹ Las más bajas por el contrario se observan en las poblaciones de Asia. En nuestro estudio no se evidenció una asociación significativa entre el cáncer de próstata y el color de la piel, a pesar de que el límite inferior del intervalo para el OR es muy cercano a uno y sugiere un mayor riesgo en individuos de origen africano. Estos resultados podrían estar asociados al alto mestizaje de la población cubana.¹⁰

A pesar de no encontrarse asociación estadísticamente significativa con la historia familiar, es muy notorio el hecho de que la proporción de familiares con cáncer de próstata sea mayor en los casos que en los controles. Este resultado puede estar influenciado por sesgos de selección ya que los casos pudieran estar más aptos que los controles para reportar un cáncer de próstata en un familiar. Por otro lado, no se verificó la veracidad de esta información que es una de las limitaciones de los cuestionarios individuales. Otra posibilidad es la existencia de sesgo de detección, ya que un diagnóstico de cáncer de próstata en un familiar cercano puede ser motivo para que un hombre asintomático acuda al médico y como consecuencia sea diagnosticada la enfermedad.

Varias investigaciones han encontrado evidencias de un incremento del riesgo en familiares de individuos con cáncer de próstata^{9,11-14} lo cual fundamenta la idea de que los mecanismos genéticos juegan un papel importante en esta. Algunos estudios han estimado un incremento del riesgo de dos a tres veces mayor entre los hombres con padres o hermanos afectados con cáncer de próstata.^{10,11,15,16} Algunos de estos estudios,^{15,16} han encontrado un modesto

incremento del riesgo asociado a familiares de segundo grado de consanguinidad afectados.

No se encontró asociación con el hábito de fumar, lo que coincide con varios autores.¹⁷⁻²⁰ Los estudios prospectivos realizados no brindan resultados consistentes; indistintamente se encuentra que el consumo de cigarrillos disminuye el riesgo,²¹ lo incrementa,²² o no lo modifica.²³ La reciente actualización de la monografía de la International Agency Research Cancer (IARC) (Vol 83, 2002) sobre tabaco y riesgo de cáncer concluye que no hay clara evidencia de riesgo, de acuerdo con los estudios de casos y controles y de casos incidentes en estudios de cohorte.

Se han realizado estudios sobre la asociación de agentes ocupacionales y el cáncer de próstata, sin que se obtengan evidencias de dicha asociación. Esto puede ser el resultado de una pobre medición de la exposición y a la ausencia de control de factores de confusión como por ejemplo, la clase social. Similar a nuestros resultados, muchos estudios reportan una asociación con el trabajo agrícola, con una particular referencia al uso de pesticidas, pero muchos no han medido la exposición a nivel individual. Un meta-análisis de cáncer de próstata y trabajo agrícola, publicado en 1997 por *Keller-Byrne* y otros,²⁴ concluye que hay evidencias de asociación positiva entre el cáncer de próstata y el uso de fertilizantes, pero no de pesticidas o de otros productos químicos. Estos autores han generado la hipótesis de que el exceso de riesgo asociado al trabajo agrícola podría ser atribuido a algún contaminante que se concentra en el tejido graso de los animales, y que los trabajadores agrícolas suelen ser altos consumidores de estos productos. *Band* y otros²⁵ sí encontraron un incremento del riesgo con la aplicación de pesticidas (OR = 1,7, 95 % IC: 1,2-2,6).

Aunque, a juzgar por lo señalado por *Friedenreic* y *Thune*,²⁶ no es posible establecer juicios claros acerca de la relación entre la actividad física y el riesgo de cáncer de próstata; nuestros resultados apuntan hacia un aumento del riesgo de cáncer de próstata en los sujetos que no realizaron ejercicio físico entre los 45 y los 50 años en relación con los que sí los realizaban. En una monografía reciente de la IARC acerca del control del peso y la actividad física (*Weight Control and Physical Activity*)²⁷ se concluye que hay limitada evidencia de un efecto protector de la actividad física para el cáncer de próstata, aunque posiblemente

reduce el riesgo. También uno de los estudios de cohorte reportados mostró aumento del riesgo asociado a bajos niveles de actividad física no relacionada con el trabajo.²⁸ Sin embargo, hay que reconocer que los datos disponibles en la literatura son difíciles de interpretar, debido a la utilización de diferentes métodos para determinar el nivel de actividad física.

Nuestros resultados revelan una asociación entre el riesgo de cáncer de próstata y una historia anterior de enfermedad venérea, que está relacionada positivamente con la aparición a edades tempranas de estas enfermedades y en las relaciones con prostitutas. Se encontró, además, un aumento de riesgo asociado con una actividad sexual intensa, pero no se observó ninguna relación con el número de compañeras sexuales, ni con la edad de inicio de las relaciones sexuales. Algunos autores han señalado una correlación positiva entre el cáncer de próstata y una historia anterior de enfermedad venérea en edades tempranas, así como la frecuencia de relaciones con prostitutas.^{21,22} Algunos estudios evidencian una fuerte asociación de la actividad sexual y el cáncer de próstata explicada principalmente por la alta probabilidad de infección causada por un agente de transmisión sexual que supuestamente tienen estas personas.²⁹⁻³² No obstante, otros no encuentran asociación entre el riesgo del cáncer de próstata y la intensidad de la actividad sexual o la historia de enfermedades de transmisión sexual.^{33,34} La hipótesis de que un agente infeccioso de transmisión sexual pudiera estar interviniendo en la etiología de la enfermedad no ha sido, por tanto, verificada, como tampoco la de que los niveles de actividad sexual incrementada pudieran ser indicio de niveles de andrógenos circulantes más elevados.

Los resultados de este trabajo nos permitieron evaluar por primera vez en Cuba el carácter de riesgo de diferentes factores probablemente asociados con la aparición del cáncer de próstata y contar con una estimación de estos riesgos de enfermar según los diferentes niveles de exposición evaluados para cada factor en estudio. A esto se añade como un aspecto interesante para la comunidad científica en nuestro país las experiencias metodológicas prácticas en el desarrollo de un estudio de casos y controles multicéntrico, que ha resultado poco frecuente hasta el presente en nuestro medio.

SUMMARY: A case-control study on prostate cancer risks. This paper was aimed at determining the role of some genetic, hormonal, lifestyle and environmental factors in the risk of clinically manifest prostate cancer in Havana, Cuba. The cases (n=273) were residents of the City of Havana, aged under 85 years and diagnosed from 1998 to 2000, with histological or cytological checking of prostate cancer. The controls (n=254) were age-paired selected from the same hospital as the case. Interview was the source of information. Risk estimation was made by conditional logistic regression. No statistically significant association was observed between race and prostate cancer risk (OR=1,30, IC 95%; 0,92-1,84); also the association was not significant between smoking and prostate cancer risk (OR=0,82 IC 95% 0,58-1,16). Positive association of prostate cancer risk with both sexually transmitted diseases (p=0,01) and age at occurrence of these diseases (p=0,06) was observed. No differences were found in neither the age at first sexual relation (p=0,111) nor the number of sexual partners (p=0,48). A significant association was also

observed among the risk of suffering prostate cancer and any previous sexually transmitted disease, lack of physical activity from 45 to 50 years of age and the frequency of sexual relations over ten times a week.

Key words: prostate cancer, risk factors, relative risk, case-controls, multicenter study.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001;37:4-66.
2. Lightfoot N, Kreigh N, Sass-Kortsak A, Purdham J, Buchan G. Prostate cancer risk. Medical history, sexual and hormonal factors. *Ann Epidemiol*. 2000;10(7):470.
3. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol* 2002; 4 (Suppl 5):s3-s10.
4. Norman A, Moradi T, Gridley G. Occupational physical activity and risk for prostate cancer in a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2002;86(1):70-5.
5. Giovannucci E. Medical history and etiology of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23(1):159-62.
6. Esposti PL. Cytologic malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy *Scand. J Urol Nephrol*. 1971;(5):199-209.
7. Brawley OW, Barnes S. The epidemiology of prostate cancer in the United States. *Semin Oncol Nurs* 2001;17(2):72-7.
8. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. 8. Lyon: IARC; 2002 (IARC Scientific Publications; No. 155).
9. Hayes RB, Liff JM, Pottern LM. Prostate cancer risk in US blacks and whites with a family history of cancer. *Int J Cancer*. 1995;60:361-364.
10. Cuba. Comité Estatal de Estadísticas, Oficina Nacional del Censo. *Censo de Población y Viviendas de 1981*, T 16. La Habana, 1982.
11. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol*. 1995;14:732-740.
12. Ghadirian P, Cadotte M, Lacroix A. Familial aggregation of cancer in Quebec: The tip of the iceberg. *Prostate* 1991;(19):43-52.
13. Schuurman A, Zeegers M, Goldbohm A, van den Brandt P. A case-cohort study on prostate cancer risk in relation to family history of prostate cancer. *Epidemiology*. 1999;10:192-195.
14. Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB. Family history and the risk of prostate cancer. *Urology* 2000;56(5):803-6.
15. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337-347.
16. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol*. 1991;146:1305-1307.
17. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30(2):209-17.
18. Giles GG, Severi G, McCredie MR, English DR, Johnson W, Hopper JL, et al. Smoking and prostate cancer: findings from an Australian case-control study. *Ann Oncol*. 2001;12(6):761-5.
19. Slatery ML, West DW. Smoking, alcohol, coffee, tea, caffeine and theobromine: risk of prostate cancer in Utah (United States). *Cancer Causes Control*. 1993;4:559-563.
20. Colditz G. Consensus conference: smoking and prostate cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:560-2.
21. Ross RK, Bernstein L, Paganini-Hill. Effects of cigarette smoking on 'hormone-related' disease in a Southern California retirement community. In: Wald N, Baron J, eds. *Smoking and Hormone-Related Disorders*. New York: Oxford University Press; 1990. p. 32-54.
22. Hsing WA, McLaughlin JR, Hrubec Z. Tobacco use and prostate cancer: 26-year follow-up of US veterans. *Am J Epidemiol*. 1991;133:437-441.
23. Hammond EC. Smoking in relation to the death rates in one million men and women. *Natl Cancer Inst Monograph*. 1996;19:127-204.
24. Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA. Meta-Analysis of Prostate Cancer and Farming. *Am J Ind Med*. 1997;31:580-586.
25. Band PR, Le ND, Fang R, Threlfall WJ, Gallagher RP. Identification of occupational cancer risks in British Columbia. Part II: A population-based case-control study of 1 516 prostatic cancer cases. *J Occup Environ Med*. 1999;41(4):233-47.
26. Friedenreich CM, Thune I. A review of physical activity and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2001;12 (5):461-75.
27. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. *Weight Control and Physical Activity* Lyon: IARC; 2002. (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 6).
28. Clarke G, Whittemore AS. Prostate cancer risk in relation to anthropometry and physical activity: the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiological follow-up study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(9):875-81.
29. Lightfoot N, Kreigh N, Sass-Kortsak A, Purdham J, Buchan G. Prostate cancer risk. Medical history, sexual and hormonal factors. *Ann Epidemiol*. 2000;10(7):470.
30. Strickler HD, Goedert JJ. Sexual behavior and evidence for an infectious cause of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23(1):144-51.
31. Andersson SO, Baron J, Bergstrom R, Lindgren C, Wolk A, Adami HO. Lifestyle factors and prostate cancer risk: a case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent*. 1996;5:509-513.
32. Rosenblatt KA, Wicklund KG, Stanford JL. Sexual factors and the risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol*. 2001;153(12):1152-8.
33. Ewings P, Bowie C. A case control study of cancer of the prostate in Somerset and east Devon. *Br J Cancer*. 1996;74:661-666.
34. Hsieh C, Thanos S, Mitropoulos D. Risk factors for prostate cancer: a case control study in Greece. *Int J Cancer*. 1999;80:699-703.

Recibido: 20 de enero de 2005. Aprobado: 15 de febrero de 2005.
Yaima Galán. Máster en Salud Pública. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Vicedirección de Investigaciones. 29 y F, Vedado, CP 10400. Ciudad de La Habana. Cuba. E-mail: yaima@infomed.sld.cu