

Cáncer de pulmón y consumo de vegetales en Asturias. Un estudio de casos y controles



Martín Caicoya

Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Monte Naranco. Oviedo.

FUNDAMENTO: El cáncer de pulmón en Asturias es 1,4 veces más frecuente que la media española. Mientras que la proporción de fumadores no es ni ha sido diferente, el consumo de vegetales es el más bajo de España. El objetivo de este estudio es examinar la relación entre consumo de vegetales y cáncer de pulmón en Asturias.

PACIENTES Y MÉTODO: Es un estudio de casos y controles de tipo incidente, con base hospitalaria. Los casos fueron pacientes con diagnóstico nuevo de cáncer de pulmón, y los controles procedían de los servicios quirúrgicos. La dieta se obtuvo mediante un cuestionario de frecuencias referido al año anterior. Además se recabó información sobre hábitos tabáquicos, exposiciones ocupacionales y variables demográficas. El análisis se hizo mediante *odds ratio* (OR).

RESULTADOS: Se incluyeron en el análisis 197 casos y 196 controles. El consumo de crucíferas del género *Brassica* (coles, brécol, berza, etc.) estaba asociado en el análisis bruto a un menor riesgo de cáncer de pulmón cuando se excluían los adenocarcinomas (OR = 0,47; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,23-0,95). El ajuste por tabaco y clase social, aunque no modifica sustancialmente la OR, hace que no sea significativa la asociación, posiblemente debido al bajo poder del estudio, pero no se puede descartar que la asociación estuviera confundida por el tabaco. No hay diferencias en el riesgo de cáncer atribuibles a consumo de vegetales, vitamina A o betacarotenos.

CONCLUSIONES: Este estudio apunta hacia un efecto protector de las crucíferas del género *Brassica* en el cáncer de pulmón, excluido el adenocarcinoma. Sin embargo, ni la vitamina A ni los betacarotenos aparecen como protectores. Incluso en el caso de que los vegetales género *Brassica* protegieran contra el cáncer de pulmón, su consumo en Asturias, que para este vegetal en particular es más alto que en el resto de España, no podría explicar el elevado riesgo de este cáncer.

Palabras clave: Cáncer de pulmón. Caso y control. Vegetales. Crucíferas del género *Brassica*. Vitamina A. Betacarotenos.

Lung cancer and vegetable consumption in Asturias, Spain. A case control study

BACKGROUND: Lung cancer in Asturias (Northern Spain) exceeds the Spanish average by 1.4 times. While the proportion of smokers is similar, consumption of vegetables is the lowest of Spain. The objective of the study was to examine the relationship between lung cancer and vegetable consumption in Asturias.

PATIENTS AND METHOD: This was an incident, hospital-based, case-control study. Cases were newly diagnosed lung cancer patients and controls were patients from surgical wards. Diet habits were obtained by means of a food frequency questionnaire with one year recall time. Information was also sought on smoking, occupational exposure and demographic variables.

RESULTS: 197 cases and 196 controls were included in the study. Those at the 80th percentile of cruciferous (e.g. cabbage, broccoli) consumption had half the risk of lung cancer, other than adenocarcinoma, as compared to those at the 20th percentile [OR = 0.47; 95% CI, 0.23-0.95 in the crude analysis]. However, when adjusting for smoking and social class, the association was no longer significant, possibly due to a low power of the study. A high vegetable, vitamin A or betacarotene consumption was not associated with a lower risk of lung cancer.

CONCLUSIONS: This study points towards a protective effect of cruciferous vegetables in lung cancer, other than adenocarcinoma. However, even in the case such a vegetable were protective, it could not explain by itself the existing differences in lung cancer rates between Asturias and the rest of Spain.

Key words: Lung cancer. Case control. Vegetable consumption. Vitamin A. Betacarotene. Cruciferous.

Correspondencia: Dr. M. Caicoya.
Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Monte Naranco.
Avda. Doctores Fernández Vega, 107. 33012 Oviedo.
Correo electrónico: mcaicoya@hmn.es.

Recibido el 18-12-2001; aceptado para su publicación el 7-5-2002.

El cáncer de pulmón es la tercera causa de muerte en Asturias, después de la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular. La incidencia y mortalidad por este cáncer fueron 1,4 veces más altas que la media española en el período 1982-1989¹. El tabaco constituye, sin duda, el factor de riesgo más importante para el cáncer de pulmón; de hecho, entre el 83 y el 94% de los cánceres de pulmón en varones se pueden atribuir a este factor². En Asturias, en 1993 el 31% de la población adulta eran fumadores diarios, y el 10%, ex fumadores³, una distribución de tabaquismo similar a la encontrada en el conjunto de España (tabla 1). Como tampoco existían diferencias en el porcentaje de fumadores en 1987, y la cantidad de cigarrillos fumados en 1976 fue 2.244 en Asturias y 2.429 en España⁷, se puede asumir que la prevalencia de tabaquismo en estas dos poblaciones ha sido secularmente semejante. Por consiguiente, desde el punto de vista ecológico, el tabaquismo no explica las diferencias en el cáncer de pulmón entre Asturias y España. Tampoco las explican la distribución de riesgos ocupacionales de cáncer de pulmón⁸.

La relación entre dieta y cáncer es motivo de controversia^{9,10}. Por otra parte el consumo de vegetales en Asturias es el más bajo de España^{8,9}. Varios estudios, tanto de cohortes¹¹⁻¹⁷ como de casos y controles¹⁸⁻²⁴ realizados en diversas partes del mundo, han demostrado que las dietas ricas en frutas y otros vegetales protegen del cáncer de pulmón. De los vegetales, los de la familia de las crucíferas del género *Brassica* son posiblemente los que tengan más posibilidades de tener efecto protector frente al cáncer de pulmón²⁵⁻³⁷. Sin embargo, no todos los estudios³⁸⁻⁴⁰, y especialmente los de intervención⁴¹⁻⁴³, apoyan el papel protector de los productos vegetales, o los nutrientes que los componen, en el cáncer de pulmón; si bien los estudios de intervención han sido objeto de críticas conceptuales y metodológicas⁴⁴⁻⁴⁶.

El objetivo de este estudio es evaluar la contribución del consumo de vegetales, y en especial de los de género *Brassica*, al riesgo de cáncer de pulmón en Asturias.

Pacientes y método

Se trata de un estudio de casos y controles de tipo incidente y de base hospitalaria. Los casos fueron pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Silicosis (Departamento de Neumología del Hospital Central de Asturias) durante los años 1993 y 1995. En la definición de caso se exigió que los pacientes tuvieran un diagnóstico patológico o citológico de cáncer de pulmón, excluyendo casos prevalentes y aquellos en los que existían dudas diagnósticas acerca del tumor primario. Su identificación se hizo mediante vigilancia activa en el laboratorio de anatomía patológica. Los controles fueron seleccionados entre los pacientes hospitalizados en el Hospital Central de Asturias, apareados con los casos por edad, en tramos de 5 años, y sexo. El Instituto Nacional de Silicosis, por su carácter regional, recibe pacientes de otras áreas sanitarias. Por este motivo, también se ha apareado por área sanitaria para procurar que la misma población que dio origen a los casos pudiera ser la que diera origen a los controles. La selección de diagnósticos en un estudio de casos y controles de base hospitalaria es motivo de controversia. Aunque se recomienda tomar una muestra de controles hospitalarios donde esté representada una amplia variedad de diagnósticos de manera que el azar anule el sesgo de selección, con esta estrategia no se puede descartar un incremento sumatorio del sesgo; lo correcto⁴⁷ es elegir diagnósticos con la misma fracción de hospitalización, que en el cáncer de pulmón se aproxima al 100%, y que no estén relacionados con potenciales factores de riesgo o hipótesis de estudio, en este caso con tabaco y diagnósticos que se asocien a prescripción de dietas especiales o enfermedad pulmonar. Por este motivo se han elegido, como preferencia, fracturas importantes, apendicitis y hernias porque, que se sepa, ninguno de ellos debería estar asociado a tabaquismo o dieta especial, y se supone que su fracción de hospitalización también se aproxima al 100%. Para identificar a los potenciales controles se realizó una vigilancia activa de los diagnósticos de ingreso en las salas de Traumatología y Ortopedia y de Cirugía General. Los diagnósticos incluidos en controles fueron fracturas de huesos (65%), apendicitis y hernias abdominales (15%) y prótesis de cadera (20%).

Todos los casos y controles potenciales fueron invitados a participar, y los que aceptaron fueron entrevistados por médicos entrenados mediante un cuestionario semiestructurado que incluía historia médica y tabáquica, exposiciones, ocupaciones, datos demográficos y de dieta. La clasificación social se hizo de acuerdo con el Índice de Clase Social⁴⁸. Para la exposición laboral se definieron tres grupos de riesgo ocupacional de acuerdo con la evidencia acerca de los riesgos ocupacionales de cáncer de pulmón^{49,50}: a) definitivamente asociado; b) dudosamente asociado, u c) sin sospechas de asociación. Para este estudio se consideró fumador al que había fumado al menos un cigarrillo del día durante un año, independientemente de si en el momento de la entrevista fumaba. La dieta se estudió mediante un cuestionario de frecuencias que contiene 200 alimentos de los cuales 150 son frutas y verduras. El cuestionario empleado tiene la misma estructura que el que se ha utilizado en un estudio de enfermedad cerebrovascular⁵¹. La frecuencia de consumo se midió mediante una escala de 5 puntos similar a la siguiente: a) nunca; b) anualmente; c) mensualmente; d) semanalmente, y e) diariamente. Para cada frecuencia se obtuvo el número de veces que se consumía y la cantidad o tamaño de la ración, esta última también en una escala de tres puntos similar a la siguiente: a) grande, 1,33 veces la media; b) media, y c) pequeña, 0,67 veces la media. Para el consumo de vegetales se evaluó el tipo de consumo, como plato principal o acompañamiento, considerado éste un tercio del principal.

Método de análisis

La dieta se analizó mediante el programa NUT⁵², que permite la conversión de los cuestionarios de frecuencia en consumos absolutos de alimentos o nutrientes, esto último utilizando las tablas españolas de composición de alimentos elaboradas por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas en 1990, y completadas, donde no existía información, por las

TABLA 1

Mortalidad por cáncer de pulmón, prevalencia de cigarrillos fumados y odds ratio (OR) de tabaquismo en diferentes partes de España³⁻⁶

| | Asturias | Málaga | Barcelona | España |
|---|----------|--------|-----------|--------|
| Mortalidad estandarizada de cáncer de pulmón en 1994, varones | 60,11 | 58,7 | 53,13 | 48,85 |
| Mortalidad estandarizada de cáncer de pulmón en 1994, mujeres | 3,65 | 4,47 | 3,65 | 3,84 |
| Prevalencia de fumadores, 1993 | 31,1 | 36,2 | 32,0 | 32,0 |
| Prevalencia de ex fumadores, 1993 | 10,0 | 10,5 | 14,8 | 13,0 |
| OR de 0 cigarrillos/día | 1 | 1 | 1 | |
| OR de 1-10 cigarrillos/día | 3,14 | | 1,57 | |
| OR de 11-20 cigarrillos/día | 7,85 | | 4,94* | |
| OR de 21-40 cigarrillos/día | 9,93 | 1,8 | | |
| OR de > 40 cigarrillos/día | 8,08 | 4,3 | | |

* Incluye a todos los que están sobre esa categoría.

TABLA 2

Características de los casos y controles

| Característica | Casos | Controles | p |
|---------------------------------|---------|-----------|---------|
| Varones (%) | 92,8 | 92,4 | 0,9 |
| Edad, media (años) | 67,6 | 67,8 | 0,9 |
| Fumador actual (%) | 26,3 | 26,0 | 0,9 |
| Fumador y ex fumador (%) | 92,9 | 66,3 | 0,0000 |
| CSE V (%) | 33,5 | 14,0 | 0,00001 |
| Ocupación de posible riesgo (%) | 50,2 | 48,8 | 0,79 |
| Ocupación sin riesgo (%) | 38,7 | 39,3 | 0,9 |
| Vegetales (g/día) | 147 | 147 | 0,9 |
| Fruta (g/día) | 171 | 197 | 0,26 |
| Brassica (g/día) | 14 | 16 | 0,54 |
| Liliáceas (g/día) | 42 | 16 | 0,54 |
| Solanáceas (g/día) | 140 | 151 | 0,36 |
| Fruta y verdura (g/día) | 319 | 345 | 0,35 |
| Calorías (día) | 2.156,3 | 2.174,8 | 0,83 |
| Proteínas (g/día) | 58,1 | 86,7 | 0,72 |
| Grasa (g/día) | 79,8 | 80,2 | 0,90 |
| Hidratos de carbono (g/día) | 241,0 | 239,6 | 0,89 |
| Betacarotenos (Unidades/día) | 1.542,2 | 1.481,6 | 0,72 |
| Retinol (mg/día) | 1.288,6 | 951,4 | 0,15 |

CSEV: clase socioeconómica (trabajadores no cualificados).

empleadas para el estudio EPIC⁵³. A fin de clasificar a los sujetos se emplearon los dos quintiles extremos de exposición. Los vegetales se clasificaron en los siguientes grupos: a) todos los vegetales, incluyendo tubérculos; b) vegetales excluyendo tubérculos; c) crucíferas del género *Brassica*; d) solanáceas; e) liliáceas, y f) otras.

En la decisión sobre el tamaño de la muestra se tuvo en cuenta que el análisis se haría comparando quintiles extremos; por tanto, sólo aproximadamente el 40% de los sujetos seleccionados sería informativo. De ellos se supone que el 50% estaría expuesto, por definición, y que entre los casos la exposición sería un 15% superior. El tamaño de la muestra efectiva serían 80 casos y 80 controles, y el real, 200 casos y 200 controles para una odds ratio (OR) de entre 2 y 2,5, una p de 0,05 dos colas y un poder del 70 al 80%⁵². El análisis se hizo en primer lugar examinando tablas de contingencia, tanto brutas como ajustadas, empleando la OR. Finalmente, los datos fueron analizados utilizando el SPSS (SPSS-X Batch System, SPSS, Inc., Chicago, EE.UU.) mediante regresión logística incondicional. Dado que la técnica de apareamiento fue del tipo frecuencia, es oportuno analizar sin apareamiento y emplear las variables de apareamiento para evaluar confusión e interacción⁵⁴.

Resultados

Se identificó a 233 casos durante el período de vigilancia. No se pudo entrevistar a 36 casos; 7 porque su estado mental y/o físico lo impedía, tres porque murieron antes de que se supiera el diagnóstico patológico, 21 porque habían sido dados de

alta antes de que se conociera el diagnóstico o pudieran ser contactados y 5 porque rechazaron la entrevista. En total se entrevistó a 197 pacientes, todos ellos con diagnóstico patológico (n = 192) o citológico (n = 5) de cáncer basados en muestras de los pulmones, y todos ellos con diagnóstico de cáncer primario pulmonar. La distribución de acuerdo con el tipo histológico fue la siguiente: 114 carcinoma epidermoide (57,9%), 44 adenocarcinoma (22,3%), 22 carcinoma de células pequeñas (11,2%), tres anaplásico (1,5%), 6 anaplásico de células grandes (3,0%), dos epidermoide frente a adenocarcinoma (1,0%), tres adenocarcinoma frente a anaplásico (1,5%), y tres otro (1,5%). Se identificó a 208 controles potenciales, 11 no pudieron ser entrevistados por su condición de salud deteriorada, uno rechazó la invitación y otro fue dado de alta antes de que pudiera ser invitado. En total se incluyó a 196 controles.

En la tabla 2 se recoge la distribución de variables en casos y controles. La proporción de fumadores (que incluye fumadores actuales y ex fumadores) es mayor en los casos, y también los casos están sobrerrepresentados en el grupo socioeconómico V (trabajadores no cualificados).

No se han encontrado diferencias entre casos y controles en cuanto a la edad, el sexo, los riesgos ocupacionales, fumadores actuales, consumo de calorías, proteínas, grasas, hidratos de carbono, betacarotenos o vitamina A. La ingesta media de liliáceas (cebolla y ajo) era menor en los casos que en los controles, y no se encontraron diferencias en el consumo del resto de las familias vegetales. La correlación de las calorías con los betacarotenos fue de 0,008; de 0,014 con los vegetales, y de 0,19 con el retinol. No había diferencia, entre fumadores y no fumadores, en el consumo de verdura ($p = 0,19$) o crucíferas del género *Brassica* ($p = 0,35$). Por tanto, aunque el tabaco sea un factor de riesgo, no es necesariamente un factor de confusión.

El consumo alto de frutas, de vegetales y, específicamente, de crucíferas del género *Brassica* (coles, brécol, berza, etc.) no protegía contra el cáncer de pulmón en el análisis bruto (tabla 3), ni en el análisis estratificado ajustando por tabaco o clase social. Tampoco se han encontrado diferencias en el riesgo de cáncer atribuibles al consumo de vitamina A o betacarotenos (tabla 3).

Las crucíferas del género *Brassica* estaban asociadas a un menor riesgo de cáncer de pulmón en el análisis bruto cuando se excluyeron los adenocarcinomas, de los casos (tabla 4). En este mismo subgrupo de cánceres, los fumadores consumían una media de 12,1 g de *Brassica* al día frente a 18,0 g de los no fumadores ($p = 0,08$), por lo que éste puede ser un factor de confusión. No había diferencias en el consumo de esta verdura en las diferentes clases sociales ($p = 0,21$). En el análisis estratificado, evaluando esta exposición, se observó que la OR de cáncer de pulmón de los que estaban en el quintil alto de consumo de *Brassica* era de 0,72 entre los fumadores y de 1,33 entre los no fumadores, lo que denota una posible interacción entre tabaco y consumo de *Brassica*. No se halló interacción entre la clase social y el consumo de *Brassica*. Por otra parte, estos vegetales no estaban asociados a un cáncer epidermoide ni a un adenocarcinoma (tabla 4).

En el análisis multivariante se ha ajustado por tabaco y clase social, mientras que la edad y el sexo no estaban asociados significativamente ni modificaban la OR. No se ha encontrado que el consumo de vegetales, ni ninguna de sus familias en particular, proteja contra el cáncer de pulmón (tabla 3). El término de interacción tabaco-*Brassica* no era significativo, por lo que se excluyó del análisis. También en el análisis multivariante restringido a todos los tipos histológicos excepto adenocarcinoma, la asociación entre consumo de *Brassica* y cáncer de pulmón deja de ser significativa (tabla 4).

TABLA 3

Consumo de vegetales, betacarotenos y retinol, y riesgo de presentar cáncer de pulmón

| Vegetal | Casos PC 80 | Caso PC 20 | Control PC 80 | Control PC 20 | OR (IC del 95%) | OR ajustada (IC del 95%) |
|-----------------|-------------|------------|---------------|---------------|------------------|--------------------------|
| <i>Brassica</i> | 32 | 44 | 49 | 46 | 0,68 (0,35-1,31) | 0,82 (0,40-1,66) |
| Solanácea | 37 | 42 | 42 | 37 | 1,0 | 0,63 (0,32-1,28) |
| Liliácea | 45 | 44 | 50 | 37 | 0,72 (0,38-1,36) | 0,72 (0,37-1,42) |
| Frutas | 37 | 41 | 44 | 35 | 0,72 (0,36-1,41) | 0,79 (0,40-1,55) |
| Vegetales | 42 | 36 | 37 | 44 | 0,72 (0,37-1,41) | 1,23 (0,62-2,43) |
| Betacarotenos | 42 | 38 | 29 | 39 | 0,67 (0,35-1,29) | 0,70 (0,35-1,80) |
| Retinol | 41 | 39 | 38 | 39 | 0,93 (0,50-1,73) | 0,89 (0,40-1,85) |

Ajustado por tabaco y clase social. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

TABLA 4

Consumo de crucíferas género *Brassica* y riesgo de presentar cáncer de pulmón, según tipo histológico

| Característica | Caso PC 80 | Caso PC 20 | Control PC 80 | Control PC 20 | OR (IC del 95%) | OR ajustada (IC del 95%) |
|-------------------------|------------|------------|---------------|---------------|------------------|--------------------------|
| Todos | 32 | 44 | 49 | 46 | 0,68 (0,35-1,31) | 0,82 (0,40-1,66) |
| Epidermoide | 15 | 24 | 49 | 46 | 0,59 (0,27-1,26) | 0,79 (0,30-2,08) |
| Adenocarcinoma | 15 | 10 | 49 | 46 | 1,41 (0,53-3,79) | 3,24 (0,91-11,14) |
| Excluido adenocarcinoma | 17 | 34 | 49 | 46 | 0,47 (0,23-0,95) | 0,59 (0,25-1,42) |

Ajustado por tabaco y clase social. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Se ha encontrado una relación dosis-respuesta para el consumo de *Brassica*, de manera que a mayor consumo de esta verdura se observaba un menor riesgo de cáncer de pulmón, excluido el adenocarcinoma (prueba de la χ^2 de tendencia = 12,6; $p = 0,003$). No se ha podido encontrar una relación dosis-respuesta para el consumo del resto de los vegetales.

Discusión

En este estudio no se ha podido encontrar un efecto protector frente al cáncer de pulmón, de los vegetales en conjunto ni de las diferentes familias vegetales en particular, incluidas las crucíferas género *Brassica*, y tampoco del consumo de vitamina A o betacarotenos. En el análisis bruto se ha observado un efecto protector de las crucíferas del género *Brassica* en los cánceres de pulmón distintos del adenocarcinoma, y se ha demostrado una χ^2 de tendencia significativa para ese tipo de consumo en estos cánceres. Sin embargo, el efecto protector desaparece al ajustarlo por tabaco y clase social.

De los vegetales las crucíferas del género *Brassica* han sido los más investigados por su posible efecto anticarcinogénico. En estos vegetales abundan los glucosiloinatos, precursores de los indoles e isotiocianatos. Estas sustancias químicas inhiben el crecimiento de líneas celulares tumorales²⁵ y son potentes inhibidores de la carcinogénesis en modelos animales, sobre todo de estómago y pulmón, posiblemente a través de la inhibición del citocromo P450, que participa en la activación de los procarcinógenos a carcinógenos y la inducción de la fase II de la detoxificación de xenobióticos²⁶⁻²⁹. Espe-

cíficamente, los tiol conjugados, productos metabólicos de los isotiocianatos pero menos tóxicos que estos últimos, son potentes inhibidores del citocromo P450³⁰. En experimentos *in vivo* en seres humanos se ha demostrado que las crucíferas del género *Brassica*, específicamente las coles de Bruselas, reducen el daño oxidativo del ADN³¹ e incrementan el glutatión-s-transferasa alfa-pi rectal, pero no el GST total³², y en general los vegetales del género *Brassica* aumentan la actividad del citocromo P450 CYP1A2 como detoxificador de xenobióticos³³.

Tanto los estudios de cohortes como una buena proporción de los estudios de casos y controles demostraron que existía una asociación inversa entre el consumo de crucíferas del género *Brassica* y el riesgo de cáncer de pulmón³⁴⁻³⁷. En el presente estudio también se ha encontrado un efecto protector de estos vegetales, pero sólo en el análisis bruto y cuando se excluyen los adenocarcinomas. La exclusión del tipo histológico adenocarcinoma tiene sentido porque mejora la eficiencia del estudio, ya que en otros trabajos se había visto que, si bien los vegetales protegían contra el cáncer de pulmón, no lo hacían contra el adenocarcinoma^{55,56} y en este estudio las crucíferas, si algo pudieran hacer, parece que incrementan el riesgo de adenocarcinoma de pulmón. En apoyo de un efecto protector de los *Brassica* en este cáncer, excluido el adenocarcinoma, está la relación positiva de dosis-respuesta, demostrada con la prueba de la χ^2 de tendencias.

Se ha encontrado en este estudio que el consumo medio de vegetales del género *Allium* es menor en casos que en controles, pero no se encuentran diferencias en

riesgos entre los más y menos consumidores. Los estudios en animales e *in vitro* ponen de manifiesto que el *Allium* es protector de cáncer, y los estudios epidemiológicos demuestran de manera no insistente un papel protector sobre cánceres gastrointestinales, pero hay escasa evidencia acerca de su papel en el cáncer de pulmón⁵⁷.

Los casos fueron seleccionados mediante vigilancia activa en el servicio de patología. No puede descartarse la posibilidad de un sesgo de selección debido a que sólo algunos pacientes ingresen en este centro. De todas formas, dado que es un centro de referencia regional, es difícil que esto ocurra. Los controles fueron seleccionados utilizando el mismo criterio de vigilancia. La selección de controles es el punto más débil de un estudio de estas características, junto con el posible sesgo de memorización. La exigencia es que tanto los casos como los controles procedan de la misma base poblacional, que se supone que es la que utiliza el hospital en el caso de sufrir un cáncer de pulmón. Mediante una selección de diagnósticos se ha tratado de controlar este posible sesgo de selección. La posibilidad de que exista una mala clasificación del estado de enfermedad no puede descartarse, puesto que no se ha buscado cáncer en los controles de manera sistemática pero, dado que a todos se les realizó una radiografía de tórax, esta posibilidad es baja.

El cuestionario se considera el mejor instrumento para obtener la dieta en estudios epidemiológicos¹⁰. El cuestionario de frecuencias empleado sigue el modelo habitual⁵⁸ y ha sido validado en 104 voluntarios con dos recuerdos de 24 h y tres diarios dietéticos de un día. El consumo de fruta y verdura obtenido por el diario dietético es de 175 g y 575 g en los percentiles 20 y 80, respectivamente; de 25 g y 600 g el del recuerdo de 24 h y de 21 g y 665 g el del cuestionario, como puede verse, valores similares entre los tres métodos en los puntos de corte evaluados. Por otra parte, el consumo estimado de vegetales es similar al encontrado en otro estudio de dieta y cáncer realizado en Asturias, en el que se emplea una encuesta dietética⁵⁹. De cualquier forma, se debe admitir un grado importante de mala clasificación no diferencial de la dieta, ya que las encuestas dietéticas tienen una validez y repetibilidad limitadas⁵⁸. La consecuencia de una mala clasificación no diferencial es un descenso del poder de encontrar diferencias donde existen; por tanto, atenta contra la eficiencia del estudio. La validez de los hallazgos, en este caso la potencial asociación entre consumo de vegetales del tipo crucífera y cáncer de pulmón, excluido el adenocarcinoma, puede estar

amenazada por la mala clasificación diferencial, es decir, que el consumo de estos vegetales en los controles esté sobrerrepresentado y/o que esté infrarrepresentado el consumo en los casos. Se ha procurado entrevistar con el mismo método a casos y controles, y dado que la hipótesis dietética es desconocida para la mayoría de la población, la posibilidad de un sesgo de memorización es difícil.

Un problema importante en este estudio es el tamaño de la muestra que se necesitaría para encontrar un papel protector de los vegetales, específicamente de los del género *Brassica*. La frecuencia de exposición entre los casos, determinada por la proporción que se sitúa en el percentil 80 de consumo de esta verdura, es del 38%, y entre controles de 48% (tabla 3). Para encontrar una OR significativa de 0,7, como la hallada, se precisarían 400 casos y 400 controles. Cuando el análisis se restringe a los tipos histológicos que excluyen el adenocarcinoma, si bien se encuentra asociación en el análisis bruto, el ajuste por potenciales confundidores hace que la OR no sea significativa. El problema puede deberse a que el tamaño de la muestra sea insuficiente para realizar un análisis ajustado. De hecho, hay sólo 6 casos y tres controles en el quintil alto de exposición entre no fumadores.

En general, el consumo de vegetales en Asturias es el menor de España^{8,59}. En la hipótesis, no confirmada en este estudio, de que el consumo de crucíferas del género *Brassica* disminuyera a la mitad el riesgo de cáncer de pulmón distinto del adenocarcinoma, no explicaría la diferencia del 40% de cáncer entre Asturias y España. Efectivamente, este estudio estima un consumo medio (DE) de crucífera de 16,5 (25,4) g/día en controles, prácticamente idéntico al encontrado en un estudio europeo de dieta y cáncer [16,6 (28,1)] y el más alto de las 5 poblaciones examinadas en ese estudio⁵⁹. Por tanto, como se ha dicho, el consumo de crucíferas no podría explicar el mayor riesgo de cáncer de pulmón en Asturias.

El riesgo relativo de tabaco en el cáncer de pulmón no es uniforme entre y dentro de las poblaciones^{2,60}. Entre las posibles explicaciones para esta heterogeneidad se apunta una distribución diferencial de factores de confusión o modificadores de efectos⁶⁰. Es interesante que la OR de cáncer de pulmón atribuido a tabaco en dos estudios españoles^{4,5} es más baja que en los países occidentales⁶¹⁻⁶⁴, y en el mismo orden que en Japón⁶⁵. La OR de cáncer de pulmón en Asturias, ajustada por edad y clase socioeconómica, es en este estudio de 6,93, la más alta de los tres estudios de casos y controles españoles (tabla 1). Posiblemente, además de la influencia que puedan tener las di-

ferencias en los hábitos e historia de tabaquismo⁶⁰, la heterogeneidad en la OR en España esté apuntado a una mayor susceptibilidad genética y/o a una distribución diferente de otros factores de riesgo distintos del tabaco. No se ha podido evaluar la influencia de la susceptibilidad genética en el presente estudio dada la uniformidad en la población examinada cuya consecuencia es que el número de sujetos en algunas celdas es muy pequeño, como muestra la distribución CYP1A1: 13,1%; CYP1A2: 73,8%; CYP2A2: 13,1%. En resumen, este estudio no ha podido demostrar que el consumo de vegetales sea protector del cáncer de pulmón, pero no se puede descartar que las crucíferas del género *Brassica* puedan disminuir el riesgo de cáncer de pulmón, exceptuando el adenocarcinoma. El interés de estos resultados es que abundan en la misma dirección de otros estudios en dos sentidos: a) que existe heterogeneidad en la posible asociación cáncer de pulmón y consumo de vegetales, y las crucíferas son los mejores candidatos para una potencial capacidad quimiopreventiva²⁵⁻³⁸, y b) que no todos los tipos histológicos tiene la misma susceptibilidad a los agentes potencialmente protectores de la dieta^{56,57}. Esta consistencia en los hallazgos, aunque en este caso no tenga poder estadístico, sustenta estas hipótesis y debe ayudar a refinar los estudios. Desde el punto de vista de la salud pública, parece recomendable estimular el consumo de vegetales del género *Brassica*, ya que no existe ninguna contraindicación conocida. Además, estos vegetales, especialmente el brécol, tienen un alto contenido en ácido fólico, que puede ser protector de cáncer de colon¹⁰, y enfermedad cardiovascular⁶⁶ y servir, por su bajo contenido calórico, para el control del peso.

Agradecimiento

A la Asociación Española Contra el Cáncer y la FYCIT por su apoyo financiero.
A Mari Fe Vázquez y Carmen Corrales por su colaboración en las entrevistas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Situación del cáncer en Asturias. Descripción epidemiológica. Oviedo: Servicio de Publicaciones del Principado de Asturias, 1994.
2. Epidemiological studies of cancer in humans. En: Tobacco smoking. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans. Lyon: IARC 1986; vol. 38.
3. Encuesta Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1993.
4. Peláez Mena G, Pinedo Sánchez A, García Rodríguez A, Fernández Crehuet Navajas J. Tabaco y cáncer de pulmón. Un estudio caso-control. Rev Clin Esp 1989;185:298-302.
5. Agudo A, Barnadas A, Pallarés C, Martínez I, Fabregat X, Roselló J, et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: a case-control study in Barcelona (Spain). Int J Cancer 1994;59:165-9.

6. López Abente G. Servicio de Epidemiología del Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología 1999.
7. Hábitos de conducta y consumo: consumo de tabaco. En: Plan de Salud para Asturias. Oviedo: Servicio de Publicaciones del Principado, 1993.
8. Caicoya M, Corrales C. Risk of lung cancer in Spain. An ecological study. *Eur J Can Prev* 1992;4:230S-1S.
9. European Prospective Investigation into Cancer. Grupo Epic en España. Evidencias y contradicciones de la asociación de la dieta y el cáncer *Med Clin (Barc)* 1996;107:224-30. *Neoplasma* 2001; 48:262-6.
10. Willett WC. Diet and cancer: one view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:3-8.
11. Bjelke E. Dietary vitamin A and human lung cancer. *Int J Cancer* 1975;15:561-5.
12. Kvale G, Bjelke E, Gart JJ. Dietary habits and lung cancer risk. *Int Cancer* 1983;31:397-40.
13. Shekelle RB, Lepper S, Liu, Maliza C, Raynor WJ Jr, Rossof AH, et al. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric Study. *Lancet* 1981;2:1185-90.
14. Michaud DS, Feskanih D, Rimm EB, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, et al. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000;72: 990-7.
15. Voorrips LE, Goldbohm RA, Brants HA, Van Poppel GA, Sturmans F, Hermus RJ, et al. A prospective cohort study on antioxidant and folate intake and male lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:357-65.
16. Hirayama T. Does daily intake of green-yellow vegetables reduce the risk of cancer in man? An example of the application of epidemiological methods to the identification of individuals at low risk. *IARC Sci Publ* 1982;39:531-40.
17. Jansen MC, Bueno-de-Mesquita HB, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen AM, Menotti A, et al. Cohort analysis of fruit and vegetable consumption and lung cancer mortality in European men. *Int J Cancer* 2001;92:913-8.
18. Le Marchand L, Yoshizawa GN, Kolonel LN, Hainkii JH, Goodman MT. Vegetable consumption and lung cancer risk: a population case control study in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1154-64.
19. Garcia J, Atalala E, Urteaga C, Fodor M, Chernilo S. Carotenos dietarios y cáncer pulmonar en hombres de Santiago. *Rev Med Chil* 1995;123: 5160.
20. 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;11:49-58.
21. Sankaranarayanan R, Varghese C, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE, Nair MK. A case-control study of diet and lung cancer in Kerala, south India. *Int J Cancer* 1994;58:6449.
22. Mayne ST, Janerich DT, Greenwald P, Chorost S, Tucci C, Zaman MB, et al. Dietary beta carotene and lung cancer risk in U.S. nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:33-8.
23. Albanes D. Beta-carotene and lung cancer: a case study. *Am J Clin Nutr* 1999;6:1345S-50S.
24. Suzuki I, Hamada GS, Zamboni MM, Cordeiro P de B, Watanabe S, Tsugane S. Risk factors for lung cancer in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study. *Lung Cancer* 1994;11:179-90.
25. Nastrozzi C, Cortesi R, Esposito E, Menegatti E, Leoni O, Iori R, et al. *In vitro* antiproliferative activity of isothiocyanates and nitriles generated by myrosinase-mediated hydrolysis of glucosinolates from seeds of cruciferous vegetables. *J Agric Food Chem* 2000;48:3572-5.
26. Verhoeven DT, Verhagen H, Goldbohm RA, Van den Brandt PA, Van Poppel G. A review of mechanisms underlying anticarcinogenicity by brassica vegetables. *Chem Biol Interact* 1997; 103:79-129.
27. Hecht SS. Inhibition of carcinogenesis by isothiocyanates *Drug Metab Rev* 2000;32:395-411.
28. Hecht SS. Chemoprevention of cancer by isothiocyanates, modifiers of carcinogen metabolism. *J Nutr* 1999;129:768S-74S.
29. Fahey JW, Zhang Y, Talalay P. Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:10367-72.
30. Chung FL, Jiao D, Conaway CC, Smith TJ, Yang CS, Yu MC. Chemopreventive potential of thiol conjugates of isothiocyanates for lung cancer and a urinary biomarker of dietary isothiocyanates. *J Cell Biochem Suppl* 1997;27:76-85.
31. Verhagen H, Poulsen HE, Loft S, Van Poppel G, Willems MI, Van Bladeren P. Reduction of oxidative DNA-damage in humans by brussels sprouts. *Carcinogenesis* 1995;16:969-70.
32. Nijhoff WA, Grubben MJ, Nagengast FM, Jansen JB, Verhagen H, Van Poppel G, et al. Effects of consumption of Brussels sprouts on intestinal and lymphocytic glutathione S-transferases in humans. *Carcinogenesis* 1995;16:2125-8.
33. Lampe JW, King IB, Li S, Grate MT, Barale KV, Chen C, et al. Brassica vegetables increase and apiaeous vegetables decrease cytochrome P4501A2 activity in humans: changes in caffeine metabolite ratios in response to controlled vegetable diets. *Carcinogenesis* 2000;21:1157-62.
34. Van Poppel G, Verhoeven DT, Verhagen H, Goldbohm RA. Brassica vegetables and cancer prevention. *Epidemiology and mechanisms. Adv Exp Med Biol* 1999;472:159-68.
35. 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: 733-48.
36. Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT, Van Poppel GA, Sturmans F, Hermus RJ, et al. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control* 2000;11:101-15.
37. Spitz MR, Duphorne CM, Detry MA, Pillow PC, Amos CI, Lei L, et al. Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 10: 1017-20.
38. 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;11:419-31.
39. Feskanih D, Ziegler RG, Michaud DS, Giovannucci EL, Speizer FE, Willett WC, et al. A prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst* 2000 Nov 15;92:1812-23.
40. Mulder I, Jansen MC, Smit HA, Jacobs DR, Menotti A, Nissinen A, et al. Role of smoking and diet in the cross-cultural variation in lung-cancer mortality: the Seven Countries Study. *Seven Countries Study Research Group. Int J Cancer* 2000;88:665-71.
41. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effect of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1996;334:1150-5.
42. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B. Lack of effect of long term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1996;334:1145-9.
43. 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;330:1031-4.
44. Byers T. What can randomized controlled trials tell us about nutrition and cancer prevention? *CA Cancer J Clin* 1999;49:353-61.
45. Pryor WA, Stahl W, Rock CL. Beta carotene: from biochemistry to clinical trials. *Nutr Rev* 2000;58:39-53.
46. Greenberg RE, Sporn MB. Antioxidant vitamins, cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;3334:1189-90.
47. Miettinen OS. Theoretical epidemiology. New York: Wiley, 1985.
48. Álvarez Dardet C, Alonso J, Domingo A, Regidor E. Propuesta de un sistema de indicadores para la medición de la clase social. En: La medición de la clase social en ciencias de la salud. Barcelona: SG editores, 1995.
49. Monson R. Occupation. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editores. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996;p.373-405.
50. Schottenfeld D. Principles and applications of cancer prevention. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996; p. 1391-409.
51. Caicoya M. Fish consumption and stroke: a community case control study. *Neuroepidemiology* 2002;21:107-14.
52. Caicoya M, De la Fuente NUT. Programa de análisis de dieta. Servicio de Epidemiología Clínica y Medicina Preventiva. Oviedo: Hospital Monte Naranjo, 1994.
53. Slimani N, Torrent M, Farrion N, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Food Composition Tables-Spain. Lyon France International Agency for Research on Cancer, 1991.
54. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. Case control studies. En: Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. *Methods in observational epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1986.
55. 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. *Neoplasma* 2001;48:262-6.
56. Takezaki T, Hirose K, Inoue M, Hamajima N, Yatabe Y, Mitsudomi T, et al. Dietary factors and lung cancer risk in Japanese: with special reference to fish consumption and adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2001;84:1199-206.
57. Fleischauer AT, Arab L. Garlic and cancer: a critical review of the epidemiologic literature. *J Nutr* 2001;131:1032S-40S.
58. Willet W. *Nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1990.
59. Agudo A, Amiano P, Barcos A, Barricarte A, Beguiristain JM, Chirlaque MD, et al. Dietary intake of vegetables and fruits among adults in five regions of Spain. EPIC Group of Spain. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:174-80.
60. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91: 876-87.
61. Hammond EC. Landmark article March 15, 1958. Smoking and death rates-report on forty-four months of follow-up of 187,783 men. *CA Cancer J Clin* 1988;38:28-58.
62. Hammond EC. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966;19:127-204.
63. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;25:1525-36.
64. Lund E, Zeiner-Henriksen T. Smoking as a risk factor for different cancer forms among 26,000 Norwegian men and women. A comparison of a material of smokers from the Norwegian Cancer Registry. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1981;101: 1937-40. En: Zaridze D, Peto R, editors. Tobacco. A major international health hazard. IARC Scientific Publication N1 74. Lyon: IARC: 1986; p. 23-32.
65. Hirayama, T. A cohort study on cancer in Japan. En: Zaridze D, Peto R, Tobacco. A major international health hazard. IARC Scientific Publication N1 74. Lyon: IARC: 1986; p. 23-32.
66. Tice JA, Ross E, Coxson PG, Rosenberg I, Weinstein MC, Hunink MGM, et al. Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease: effect of grain fortification and beyond. *JAMA* 2001;286:936-43.