

## Estilo de vida y agresividad del cáncer de próstata

Pablo A. Rojas<sup>1</sup>, Claudia Hurtado<sup>2</sup>, Viviana P. Montecinos<sup>3</sup>, Alejandro S. Godoy<sup>4,5</sup>, Ignacio F. San Francisco<sup>1</sup>

### Resumen

**Introducción:** el objetivo de este estudio fue establecer una asociación entre diversas variables demográficas y epidemiológicas con la agresividad del cáncer de próstata (CaP). **Métodos:** pacientes diagnosticados con CaP respondieron una encuesta que incluye el nivel de educación, los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), los antecedentes familiares (HF) de CaP, consumo de alcohol, tabaquismo y otros. Se utilizó análisis univariado y multivariado (AMV) para establecer si los factores mencionados anteriormente afectan las variables asociadas con la agresividad del CaP, como la edad al momento del diagnóstico, el índice de Gleason, los márgenes positivos (MP) y las metástasis óseas (MO), entre otras. **Resultados:** se incluyeron ciento setenta y dos hombres en el análisis. Los pacientes con HF fueron diagnosticados a edades más tempranas que los pacientes sin HF (55,73 vs 66,45 años,  $p = 0,0001$ ). Los pacientes que beben tienen un mayor número de MP que los pacientes que no (15 vs 4 pacientes,  $p = 0,04$ ). El AMV mostró que los pacientes que consumen alcohol y los que fuman (activos o suspendidos) tuvieron un mayor riesgo de MP (OR = 4,45 y 4,1, IC 95% 1,16-17,07 y 1,14-14,72, respectivamente, ambos  $p < 0,05$ ). Los pacientes con mayor nivel de educación presentaron un mayor riesgo de CaP confinado (OR = 3,42, IC 95% 1,392-8,434,  $p = 0,007$ ). **Conclusiones:** los pacientes que consumen alcohol, fuman y tienen un menor nivel de educación presentaron un mayor riesgo de desarrollar CaP agresivo.

**Palabras clave:** cáncer de próstata; tabaco; alcohol; encuesta.

### Abstract

**Introduction:** The aim of this study was to establish an association between various demographic and epidemiological variables with aggressiveness of prostate cancer (PCa). **Methods:** Patients diagnosed with PCa, answered a survey that include level of education, cardiovascular risk factors (CVRF), family history (FH) of PCa, alcohol intake, smoke and others. Univariate and multivariate analysis (MVA) were used to establish whether the factors mentioned above affect variables associated with aggressiveness of PCa such as: age at diagnosis, Gleason score, positive margins (PM), and bone metastasis (BM). **Results:** One hundred and seventy two men were included in the analysis. Patients with FH had cancer diagnosed at younger ages (55.73 years to FH vs 66.45 years to no FH,  $p = 0.0001$ ). Patients who drink had higher number of PM than patients who did not (15 vs 4 patients,  $p = 0.04$ ). MVA showed that patients who consumed alcohol and patients who smoked (active or suspended) had an increased risk of PM (OR= 4.45 and 4.1, 95% CI 1.16-17.07 and 1.14-14.72, respectively, both  $p < 0.05$ ). Patients with higher level of education presented an increased risk of confined PCa (OR= 3.42, 95% CI 1.392-8.434,  $p = 0.007$ ). **Conclusions:** Patients who consume alcohol, smoke and have lower level of education presented a higher risk of developing aggressive PCa.

**Keywords:** prostate cancer; tobacco; alcohol; survey.

Fecha de envío: 1 de marzo de 2018- Fecha de aceptación: 1 de agosto de 2018

### Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es uno de los cánceres más comunes en los hombres. En EE. UU., se diagnosticaron 137,9 hombres con CaP por 100000 habitantes por año entre 2008 y 2012, y se estima

que a 1 de cada 7 hombres se le diagnosticará CaP durante su vida (Siegel *et al.*, 2014). En Chile, el CaP es el cáncer más común, con una tasa de incidencia ajustada de 50,6 por 100000 habitantes y una tasa de mortalidad bruta de 22,7 por 100000 hombres en 2010 (Ministerio de Salud, 2012).

(1) Departamento de Urología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Laboratorio de Oncología y Genética Molecular, Clínica Las Condes.

(3) Departamento de Hemato-Oncología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(4) Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(5) Department of Urology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo NY, 14263.

\*Autor de correspondencia: [isanfrancisco@med.puc.cl](mailto:isanfrancisco@med.puc.cl).



Variables genéticas y ambientales se han asociado con la patogénesis del CaP. Está demostrado que los antecedentes familiares, la edad y la raza son factores de riesgo para CaP (Steinberg *et al.*, 1990). Recientemente, hemos demostrado una asociación entre varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y la presencia / agresividad del CaP en la población hispana (Rojas *et al.*, 2014; San Francisco *et al.*, 2014). Además, se ha observado que los hombres afroamericanos tienen un mayor riesgo de CaP agresivo, mientras que los pacientes asiáticos tienen una menor mortalidad por cáncer (Bunker *et al.*, 2002).

Se ha descrito que muchos factores ambientales, que incluyen dieta rica en grasas (Zhou *et al.*, 1997), ingesta de calcio y productos lácteos (Gao *et al.*, 2005), la obesidad (Giovannucci *et al.*, 2003) y exposición al cadmio (encontrado en baterías y cigarrillos) y la dioxina (un herbicida) (Fingerhut *et al.*, 1991) están involucradas en el desarrollo de CaP. Sin embargo, la mayoría de estas asociaciones se han descrito en la población caucásica. Hasta donde sabemos, no hay estudios centrados en describir una asociación entre los factores ambientales y el desarrollo y la agresividad del CaP en la población hispana.

Fumar es un factor de riesgo ambiental en múltiples cánceres; sin embargo, su papel en el CaP es controvertido. Existen varios estudios que relacionan fumar con mayor progresión y mortalidad en CaP (Cerhan *et al.*, 1997; Giovannucci *et al.*, 1999; Platz *et al.*, 2006; Ferris-Tortajada *et al.*, 2011; Kenfield *et al.*, 2011). En estos estudios, se ha indicado que los fumadores duplicarían el riesgo de morir por CaP en comparación con los no fumadores (Ferris-Tortajada *et al.*, 2011). Además, se ha descrito que los pacientes que fuman un mayor número de cigarrillos (más de 20 cigarrillos por día) tienen un mayor riesgo de muerte por CaP, que alcanza el 30% en comparación con los no fumadores (Huncharek *et al.*, 2010). El objetivo de nuestro estudio fue establecer una asociación entre diversas variables demográficas y epidemiológicas, como el estado civil, el nivel de educación, los factores de riesgo cardiovascular, el ejercicio, la ingesta de alcohol y el tabaquismo, con características de agresividad del CaP, como extensión extraprostática (EEP), márgenes positivos (MP) e invasión de vesículas seminales (IVS), entre otros factores que se relacionan con recidiva bioquímica (Kasibhatla *et al.*, 2005, Stephenson *et al.*, 2014), e incluso, en el caso de los MP, hasta un 50% de los pacientes puede presentar recidiva bioquímica (Sooriakumaran *et al.*, 2016).

## Materiales y métodos

### Pacientes

En este estudio, incluimos pacientes que fueron diagnosticados con CaP, utilizando biopsia transrectal de próstata, entre los años 2011

y 2013 en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica y en el Hospital Sótero del Río en Santiago de Chile. El estudio fue aprobado por el comité de ética de ambas instituciones. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar del estudio y responder la encuesta.

### Encuesta

Se diseñó una encuesta de variables demográficas para el estudio genético de casos y controles realizado en nuestro centro (Rojas *et al.*, 2014; San Francisco *et al.*, 2014). La encuesta tiene varios ítems en los que solicitamos la información del paciente con respecto a: estado civil (soltero, viudo, casado, divorciado), nivel de educación (grado de escuela secundaria o menos y estudios universitarios, técnicos o estudios de posgrado), enfermedades pasadas (viral, transmisión sexual, cardiovascular), antecedentes familiares (HF) de CaP (familiares de primer grado con CaP), origen de los antepasados, actividad física (aeróbica, 3 veces por semana en los últimos 5 años), consumo de alcohol (frecuencia), tabaquismo (suspendido/activo, paquetes / año), actividad sexual (frecuencia), exposición a radiación y productos químicos.

### Análisis estadístico

Se realizó una comparación entre pacientes, con y sin el posible factor de riesgo, mediante la prueba t de Student (variables continuas) o x<sup>2</sup> (variables categóricas) para establecer si el factor de riesgo afecta las siguientes variables clínico-patológicas de agresividad: edad al diagnóstico, antígeno prostático específico (APE) en el momento del diagnóstico, extensión del tumor según TNM descrito por American Joint Committee on Cancer (AJCC) (órgano confinado: T ≤ T2c, y no-órgano confinado: EEP ≥ T3), índice de Gleason, volumen tumoral, MP, IVS y metástasis ósea (MO). Se realizó análisis multivariado (AMV) para establecer predictores de progresión / agresividad mediante regresión logística binaria. Las comparaciones se consideraron significativas cuando los valores de p fueron <0,05.

### Resultados

Durante el período de estudio (2011-2013), se reclutaron 244 pacientes diagnosticados con CaP. Las encuestas de variables demográficas estuvieron disponibles para 172 pacientes, siendo este grupo de pacientes el grupo de estudio. De los pacientes incluidos, un 59% (102/172) fueron reclutados del Hospital UC, el restante 41% (70/172) del Hospital Sótero del Río. La edad media fue 65 años (DE 8,67), mientras que la mediana del nivel de APE en el momento del diagnóstico fue 10 ng/mL. Además, según la clasificación de riesgo de D'Amico (1998), 27 pacientes (16%) tenían bajo riesgo en el momento del diagnóstico, 58 pacientes (34%) tenían riesgo intermedio, 60 pacientes (35%) tenían CaP de alto riesgo y 27 pacientes (15%) no fueron clasificados. Setenta pacientes (40%)

tenían CaP órgano confinado, mientras el 60% restante (102/172) presentaron tumor localmente avanzado (EEP  $\geq$  T3); sólo 8 pacientes (4%) tenían MO. En cuanto al tipo de tratamiento primario, 49 pacientes (28%) fueron tratados con prostatectomía radical, 46 pacientes (27%) requirieron terapia de privación de andrógenos, y 28 (20%) pacientes fueron tratados con radioterapia. Entre los pacientes que se sometieron a cirugía, 18 pacientes (37%) tenían MP, solo 2 pacientes (4%) tenían IVS, y la media del volumen del tumor fue de 4,4 cc (DE 3,9).

El ochenta y cuatro por ciento (144 pacientes) de los pacientes estaban casados, mientras que el 16% de los pacientes eran solteros, viudos o divorciado. Al comparar el estado civil de los pacientes, no se observaron diferencias en edad, nivel de APE, puntuación de Gleason, MP, IVS, CaP órgano-confinado o MO, sin embargo, los pacientes casados tenían menos volumen tumoral en comparación con los pacientes solteros, viudos o separados 4,2 cc vs 8,3 cc,  $p = 0,07$  (Tabla 1), aunque no alcanza la significancia estadística.

Con respecto al nivel de educación, 57 pacientes (33%) cursaron estudios universitarios, técnicos o estudios de postgrado. Los pacientes restantes no tienen estudios o tenían estudios básicos/media. La Tabla 1 muestra que los pacientes con estudios universitarios, estudios técnicos o de posgrado fueron diagnosticados a edades más tempranas que los pacientes con estudios medio-básicos, aunque no alcanza la significancia estadística (63,52 vs 66,23 años,  $p = 0,06$ ). Curiosamente, los pacientes con mayor número de años de estudio tienen menos EEP y menos MO que los pacientes con menos educación (12/44 vs 40/75 pacientes para EEP,  $p = 0,007$  y 1/38 vs 7/35 pacientes para MO,  $p = 0,02$ , respectivamente).

Solo 15 pacientes (9%) tenían antecedentes familiares de CaP. Observamos que estos pacientes tenían cáncer diagnosticado a edades más jóvenes que los pacientes sin antecedentes familiares (55,73 vs 66,45 años,  $p = 0,0001$ ). Los antecedentes familiares no mostraron ninguna asociación con otras características del CaP (Tabla 1).

**Tabla 1:** Comparación entre los grupos de riesgo de acuerdo a estado civil, nivel educacional, consumo de alcohol, historia familiar de CaP, FRCV y ejercicio, para establecer su asociación con variables de agresividad como edad al diagnóstico, APE al diagnóstico entre otros (columnas).

	Edad * (años)	APE * (ng/mL)	Volumen Tumoral * (cc)	Gleason $\leq 6$ (n°)	MP (n°)	IVS (n°)	MO (n°)	Órgano- confinado (n°)
Casado	64,87	132,13	4,2	26	16	1	8	59
Soltero/ viudo/ divorciado	67,81	150,56	8,32	6	3	0	0	9
Valor P	0,14	0,92	0,07	0,77	0,32	1,00	0,58	0,79
Educación media completa o menos	66,23	185,56	5,52	18	9	1	7	35
Educación universitaria/ técnica/ postgrado	63,52	52,99	3,67	12	10	1	1	32
Valor P	0,06	0,33	0,12	0,82	0,38	1,00	0,02	0,05
Con HF	55,73	62,55	4,38	29	3	1	1	8
Sin HF	66,45	140,48	4,51	3	16	1	7	62
Valor P	0,0001	0,71	0,93	1,00	1,00	0,26	1,00	1,00
Con FRCV	69,51	287,81	2,45	12	6	1	6	18
Sin FRCV	62,55	50,16	5,06	47	13	1	2	38
Valor P	0,0001	0,12	0,27	0,0009	1,00	0,53	0,06	0,09
Ejercicio	65,58	151,63	4,56	17	15	1	6	40
Sin ejercicio	64,88	107,2	4,28	14	4	1	2	28
Valor P	0,62	0,74	0,84	0,4	0,14	1,00	0,7	0,7
Consumo de alcohol	66,14	212,45	4,6	16	15	1	4	38
Sin consumo de alcohol	64,84	44,01	5,04	13	4	1	4	18
Valor P	0,4	0,28	0,75	0,37	0,04	1,00	0,45	0,41

Abreviaciones: APE: antígeno prostático específico, MO: metástasis óseas, IVS: invasión vesículas seminales, MP: márgenes positivos, HF: historia familiar, FRCV: factores de riesgo cardiovascular  
\*valores corresponden a medias

Sesenta y siete pacientes (39%) tenían factores de riesgo cardiovascular (FRCV), principalmente hipertensión arterial y diabetes. Observamos que los pacientes sin FRCV fueron diagnosticados a una edad más temprana que los pacientes con FRCV (62,55 vs 69,51 años,  $p = 0,0001$ ). Además, los pacientes sin FRCV tenían una tasa más alta de índice de Gleason  $\leq 6$ , más CaP órgano-confinado y menos MO que los pacientes con FRCV, aunque no alcanza la significancia estadística (47/94 vs 12/55 pacientes,  $p = 0,0009$ ; 38/60 vs 18/40 pacientes,  $p = 0,09$ ; y 2/43 vs 6/31 pacientes,  $p = 0,06$ , respectivamente).

Al analizar el nivel de la variable de intensidad del ejercicio, el 59% (102 pacientes) informaron actividad física al menos 3 veces a la semana, siendo la caminata el ejercicio más común. De acuerdo con nuestros resultados, el ejercicio no mostró ninguna asociación con las características del CaP (Tabla 1).

Noventa y seis pacientes (56%) informaron consumir alcohol al menos una vez a la semana. Observamos que aquellos pacientes que beben tenían un mayor número de MP (15/34 vs 4/23 pacientes,  $p = 0,04$ ). Las otras variables no se vieron afectadas por el consumo de alcohol (Tabla 1).

Con respecto al tabaquismo, solo quince pacientes (9%) informaron fumar activamente en el momento de la encuesta y 74 pacientes (43%) dejaron de fumar. Entre los dos grupos, 43 pacientes (25%) eran fumadores pesados (más de 20 paquetes / año). En la Tabla 2, al comparar fumadores (activos o suspendidos) con pacientes que nunca fumaron, observamos que los pacientes que nunca fumaron tenían menos MP (14/31 vs 5/26 pacientes,  $p = 0,05$ ), aunque no alcanza la significancia estadística. No se observaron diferencias entre fumadores activos, fumadores suspendidos o fumadores pesados (Tabla 2).

**Tabla 2:** Comparación de grupos de riesgo de acuerdo a tabaquismo y número de paquetes/año para establecer su asociación con variables de agresividad como edad al diagnóstico, APE al diagnóstico entre otros (columnas).

	Edad* (años)	APE* (ng/mL)	Volumen tumoral* (cc)	Gleason $\leq 6$ (n°)	MP (n°)	IVS (n°)	MO (n°)	Órgano- confinado (n°)
Tabaquismo activo	64,27	167,82	5,15	2	1	0	1	7
Tabaquismo suspendido	66,09	52,83	508	12	13	2	3	24
Valor P	0,13	0,43	0,97	0,66	1,00	1,00	0,35	0,5
Tabaquismo activo/ suspendido	65,76	70,99	5,1	14	14	2	4	31
Nunca tabaquismo	64,88	205,78	4,0	17	5	0	4	37
Valor P	0,53	0,3	0,36	0,4	0,05	0,49	1,00	0,14
<20 paquetes/año	64,71	69,81	4,39	7	6	1	4	18
$\geq 20$ paquetes/año	66,55	74,19	5,9	7	8	1	0	13
Valor P	0,29	0,93	0,4	1,00	0,28	1,00	0,27	0,79

Abreviaciones: PSA: antígeno prostático específico, BM: metástasis óseas, SVI: invasión vesículas seminales, PM: márgenes positivos, FH: historia familiar, FRCV: factores de riesgo cardiovascular

\*valores corresponden a medias

Las variables enfermedades pasadas, la actividad sexual, la exposición a radiación y productos químicos y el origen de los antepasados, fueron similares entre los hombres con diferentes características del CaP y, por lo tanto, no se incorporaron en el análisis posterior.

Realizamos un AMV para establecer la utilidad de los factores de riesgo para predecir la progresión/agresividad del CaP (Tabla 3). En el AMV para predecir MP incluimos las siguientes variables: consumo de alcohol y tabaquismo. En el AMV para predecir MO, incluimos las

variables: nivel de educación y FRCV. Finalmente, en el AMV para predecir CaP órgano-confinado, incluimos las variables: nivel de estudio y FRCV. Todas las variables se seleccionaron de acuerdo con los resultados previos del análisis univariado.

Es importante resaltar que en el AMV los pacientes que consumieron alcohol y los pacientes que fumaron (activos o suspendidos) tenían un mayor riesgo de MP (OR = 4,45 y 4,1, IC 95%

1,16-17,07 y 1,14-14,72, respectivamente, ambos  $p < 0,05$ ). Del mismo modo, los pacientes con estudios universitarios, estudios técnicos o estudios de postgrado tenían un mayor riesgo de cáncer confinado a la próstata (OR = 3,42, IC 95% 1,392-8,434,  $p = 0,007$ ). Finalmente, los pacientes con estudios básico y medio, mostraron un mayor riesgo de MO, sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo (OR = 6,98, IC 95% = 0,78-62,57,  $p = 0,08$ ).

**Tabla 3:** Análisis multivariado para márgenes positivos, metástasis óseas y CaP órgano-confinado utilizando las variables asociados en análisis univariado para cada resultado (filas).

	OR	95% CI	Valor P
<b>Márgenes positivos</b>			
Consumo de alcohol	4,45	1,16-17,07	0,03
Tabaquismo suspendido/activo	4,10	1,14-14,72	0,03
<b>Metástasis óseas</b>			
Educación media completa o menos	6,98	0,78-62,57	0,08
Con FRCV	0,31	0,55-1,77	0,19
<b>CaP órgano-confinado</b>			
Estudios universitarios/ técnicos/ postgrado	3,42	1,39-8,43	0,007
Sin FRCV	0,62	0,26-1,48	0,28

## Discusión

Creemos que este trabajo es un paso inicial en el estudio de la patogénesis del CaP en las poblaciones hispanas. Existe abundante literatura sobre factores ambientales y su influencia en el desarrollo del CaP, sin embargo, la mayoría de estos estudios se han desarrollado en población caucásica y asiática (Cerhan *et al.*, 1997; Giovannucci *et al.*, 1999; Huncharek *et al.*, 2010; Kenfield *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2011). Además, una de las fortalezas del estudio, es el reclutamiento de pacientes tanto de un centro de salud privado, como de un hospital público, lo que aumenta la heterogeneidad de la muestra y permite establecer la asociación con diferentes resultados.

La encuesta utilizada en este estudio se diseñó en el contexto de un estudio genético realizado en nuestra Institución, que se centró en la asociación entre diferentes SNP y la incidencia y agresividad del CaP (Rojas *et al.*, 2014; San Francisco *et al.*, 2014). La información proporcionada por los pacientes en la encuesta no fue necesariamente requerida en la consulta con el urólogo, y por lo tanto, no influyó en el pronóstico del CaP. Entonces, parece razonable hacer esfuerzos para validar y mejorar ésta, u otras encuestas, para predecir las características del CaP y definir la influencia del ambiente en el desarrollo de esta enfermedad. Sin embargo, según nuestro conocimiento, actualmente no hay encuestas diseñadas para este propósito en la literatura.

Uno de los primeros hallazgos que se destacan, que es consistente con la literatura, es la relación entre la historia familiar y el diagnóstico temprano de CaP: el CaP hereditario se caracteriza por su presentación a una edad más temprana y por ser potencialmente más agresivo (Carter *et al.*, 1993; Lynch *et al.*, 2016; Steinberg *et al.*, 1990). Mientras tanto, la relación entre el nivel de educación y el diagnóstico de CaP a una edad más temprana parece razonable, principalmente porque los hombres más informados (probablemente con mayores niveles de ingresos y mejor acceso al sistema de salud o acceso a programas de *screening* privados) comienzan a controlarse a edades más tempranas que los hombres con niveles de educación más bajos. Del mismo modo, el nivel de educación se asoció con etapas menos agresivas (cáncer órgano-confinado) del CaP. Aparentemente, la educación y el nivel socioeconómico no influyen en el diagnóstico de CaP, sin embargo, estas variables se relacionaron con la detección temprana (Ferrís-Tortajada *et al.*, 2011). De manera similar, los pacientes con niveles más altos de educación tenían EEP y MO más bajas, lo que se relacionó con un diagnóstico más temprano, lo que suponemos previno la progresión del CaP a etapas más avanzadas. Además, el mayor nivel de educación se relacionó con una mayor tasa de enfermedad órgano-confinada (Tabla 3). Un breve estudio realizado en nuestro país mostró que el 76,4% de los pacientes con estudios universitarios o de posgrado se sometieron al chequeo de próstata, en comparación con solo el 52,2% de los pacientes con estudios básicos y medios ( $p < 0,05$ ) (Novoa-Brunet *et al.*, 2013).



Con respecto a los FRCV, nuestros resultados mostraron que los pacientes con FRCV tuvieron un diagnóstico a edades más tardías de CaP ( $p = 0,0001$ ) y el cáncer a menudo era de grado más alto (índice de Gleason) ( $p = 0,0009$ ). Por otra parte, los hombres con FRCV tenían una tendencia a presentar una tasa menor de CaP órgano-confinado, es decir, mayor EEP ( $p = 0,09$ ) y un mayor número de MO ( $p = 0,06$ ). Aunque no encontramos publicaciones que relacionen directamente con FRCV y CaP, se conoce que la obesidad está relacionada con enfermedades cardiovasculares y recientemente, se han publicado varios estudios que relacionan la obesidad con la presencia, agresividad e incluso mortalidad del CaP (Haque *et al.*, 2014; Park *et al.*, 2014; Moller *et al.*, 2015). Desafortunadamente, no tenemos el IMC de los pacientes incluidos para corroborar esta hipótesis; sin embargo, nuestros resultados parecen apuntar en esa dirección.

Con respecto al ejercicio, nuestros resultados no mostraron diferencias entre los pacientes que realizan ejercicio aeróbico al menos 3 veces por semana en comparación con los hombres que no lo hacen. Destaca que más del 50% de los pacientes incluidos refiere realizar actividad física 3 veces por semana, sin embargo, en esta muestra lo más frecuente es la caminata, que podría ser considerada de baja intensidad y no vigorosa, que es el tipo de ejercicio que se ha relacionado con CaP (Kenfield *et al.*, 2011). Burton *et al.*, (2012) observó que los pacientes que hacían ejercicio tenían menos niveles de APE a los 50 años y menores aumentos en el APE después del diagnóstico de CaP. Además, se ha descrito que los hombres que realizan actividad física vigorosa más de 3 horas a la semana tienen un riesgo 61% menor de morir por CaP en comparación con los hombres que ejercitan menos de 1 hora por semana (HR 0,39; IC 95%: 0,18 a 0,84,  $p = 0,03$ ) (Kenfield *et al.*, 2011). El ejercicio aumenta la sensibilidad a la insulina y tiene un efecto antiinflamatorio general (Burton *et al.*, 2012). El ejercicio también influye en los niveles de testosterona, lo que evitaría la progresión del CaP (Giovannucci *et al.*, 2005). Teniendo esto en cuenta, es sorprendente que nuestros resultados no muestren ningún efecto protector del ejercicio sobre la agresividad del CaP. Probablemente un mayor número de pacientes y considerar distintos niveles de actividad física (vigorosa o no) podrían demostrar algún efecto protector del ejercicio sobre la progresión y la agresividad del CaP.

Con respecto al consumo de alcohol, nuestros resultados mostraron que los pacientes que consumieron al menos una bebida de alcohol a la semana tienen un número mucho mayor de MP ( $p = 0,04$ ). Además, según el AMV, el consumo de alcohol, de al menos una bebida por semana, aumentó el riesgo de MP (OR = 4,45, IC 95%: 1,16-17,07,  $p = 0,03$ ). Estos hallazgos fueron concordantes con datos previos de McGregor *et al.*, (2013), quienes postularon que la ingesta de alcohol, especialmente la cerveza, aumenta el

riesgo de CaP agresivo (índice de Gleason  $\geq 8$ , OR 2,00, IC 95%: 1,19-3,36). Del mismo modo, Sawada *et al.* (2014) observaron que un mayor nivel de ingesta de alcohol se asocia con PCa avanzado, por ejemplo, entre 0 y 150 gr de alcohol por semana presentaron un HR de 1,23 (IC 95%: 0,83-1,82), mientras que el consumo de más de 300 gramos mostró un HR de 1,41 (IC 95%: 0,97- 2,05).

Hay varias teorías que explican la influencia del tabaquismo en la agresividad del CaP, ya que el tabaquismo puede causar: 1) cambios genéticos en K-RAS y p53, lo que favorecería la progresión del CaP (Kudahetti *et al.*, 2009), 2) supresión de la función inmune y reducción de la activación de las células natural killer, que puede aumentar el crecimiento tumoral (Mehta *et al.*, 2008; Hickey *et al.*, 2011), mejorar la angiogénesis (Davis *et al.*, 2009) y promover metástasis, 3) un efecto antiestrógeno que puede aumentar el crecimiento del CaP, y 4) acumulación de cadmio y nitrosaminas (Waalkes *et al.*, 1994) que promueve la transformación maligna de las células epiteliales prostáticas. Observamos que los pacientes que fumaban en cualquier momento (activo o suspendido) tenían más MP que los pacientes que nunca fumaron. El tabaco fue un predictor de MP, de acuerdo con el AMV (OR = 4,1, IC 95%: 1,14-14,72,  $p = 0,03$ ). Moreira *et al.*, (2010) demostraron una asociación entre tabaquismo y presencia de CaP más avanzado en hombres sometidos a prostatectomía radical, observándose más EEP (22% de fumadores frente a 17% de no fumadores,  $p = 0,028$ ) y más IVS (46% de fumadores frente a 41 % de no fumadores,  $p = 0,012$ ), pero no MP (10% de fumadores frente a 6% de no fumadores,  $p = 0,064$ ). Además, varios estudios relacionaron el tabaquismo con una mayor recidiva bioquímica (Joshua *et al.*, 2011), menos tiempo para que el CaP se volviera resistente a la castración (Oefelein *et al.*, 2004) y un mayor riesgo de metástasis y mortalidad general en pacientes sometidos a prostatectomía radical (Moreira *et al.*, 2014).

En conclusión, de acuerdo con nuestros resultados, los pacientes que consumen alcohol, fuman y tienen un menor nivel de educación presentaron un mayor riesgo de desarrollar CaP agresivo. Desarrollar y validar nuevas encuestas, como la que aplicamos en este estudio, puede ayudarnos a comprender la patogénesis de la enfermedad y probablemente a prevenir la agresividad del CaP.

### Contribuciones y reconocimientos

Agradecimientos: Los autores agradecen a los pacientes que participaron desinteresadamente en el estudio y a la VRI UC. Financiamiento: este estudio fue financiado por Fondecyt de Inicio 11110334.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Contribuciones: P Rojas participó del diseño del estudio, recolección de datos, análisis estadístico y confección

del manuscrito. C Hurtado participó de la recolección y análisis de datos. V Montecinos participó del diseño del estudio y recolección de datos. A Godoy participó de la confección y corrección del manuscrito. I San Francisco participó del diseño del estudio, análisis de datos y supervisión del manuscrito.

## Referencias

- Bunker CH., Becich MJ, Brufsky AM, Dhir R, Konety BR, Kuller LH, Patrick AL, Trump DL & Vivas CA. (2002). High prevalence of screening-detected prostate cancer among Afro-Caribbeans: the Tobago Prostate Cancer Survey. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* **11**, 726-729.
- Burton AJ, Martin RM, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Hamdy FC, Neal DE & Tilling K. (2012). Associations of lifestyle factors and anthropometric measures with repeat PSA levels during active surveillance/monitoring. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* **21**, 1877-1885.
- Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB & Walsh PC. (1993). Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of urology* **150**, 797-802.
- Cerhan JR, Torner JC, Lynch CF, Rubenstein LM, Lemke JH, Cohen MB, Lubaroff DM & Wallace RB. (1997). Association of smoking, body mass, and physical activity with risk of prostate cancer in the Iowa 65+ Rural Health Study (United States). *Cancer Causes & Control* **8**, 229-238.
- D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ & Wein A. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* **280**, 969-974.
- Davis R, Rizwani W, Banerjee S, Kovacs M, Haura E, Coppola D & Chellappan S. (2009). Nicotine promotes tumor growth and metastasis in mouse models of lung cancer. *PLoS one* **4**, e7524.
- Ferris-I-Tortajada J, Berbel-Tornero O, Garcia-i-Castell J, López-Andreu JA, Sobrino-Najul, E & Ortega-García JA. (2011). Non-dietary environmental risk factors in prostate cancer. *Actas Urológicas Españolas* **35**, 289-295.
- Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, Piacitelli LA, Honchar PA, Sweeney MH, Greife AL, Dill PA, Steenland K & Suruda AJ. (1991). Cancer mortality in workers exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *New England journal of medicine* **324**, 212-218.
- Gao X, LaValley MP & Tucker KL. (2005). Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* **97**, 1768-1777.
- Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Colditz GA, Spiegelman D, Stampfer MJ & Willett WC. (1999). Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* **8**, 277-282.
- Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Leitzmann M, Wu K, Stampfer MJ, & Willett WC. (2003). Body mass index and risk of prostate cancer in US health professionals. *Journal of the National Cancer Institute* **95**, 1240-1244.
- Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, Stampfer MJ, & Willett WC. (2005). A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Archives of internal medicine* **165**, 1005-1010.
- Haque R, Van Den Eeden SK, Wallner LP, Richert-Boe K, Kallakury B, Wang R & Weinmann S. (2014). Association of body mass index and prostate cancer mortality. *Obesity research & clinical practice* **8**, e374-e381.
- Hickey K, Do KA & Green A. (2001). Smoking and prostate cancer. *Epidemiologic reviews* **23**, 115-125.
- Huncharek M, Haddock KS, Reid R & Kupelnick B. (2010). Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *American journal of public health* **100**, 693-701.
- Joshu CE, Mondul AM, Meinhold CL, Humphreys EB, Han M, Walsh PC & Platz EA. (2011). Cigarette smoking and prostate cancer recurrence after prostatectomy. *Journal of the National Cancer Institute* **103**, 835-838.
- Kasibhatla M, Peterson B & Anscher MS. (2005). What is the best postoperative treatment for patients with pT3bN0M0 adenocarcinoma of the prostate? *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* **8**, 167-173.
- Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, & Giovannucci E. (2011). Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *Jama* **305**, 2548-2555.
- Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, & Chan JM. (2011). Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *Journal of Clinical Oncology* **29**, 726.
- Kudahetti S, Fisher G, Ambroisine L, Foster C, Reuter V, Eastham J, Møller H, Kattan MW, Cooper CS, Scardino P, Cuzick J & Cuzick J. (2009). p53 immunohistochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer. *BJU international* **104**, 20-24.

- Li Y, Yang H, & Cao J. (2011). Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population—a systematic review and meta-analysis. *PLoS one* **6**, e18776.
- Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, D'Amico AV, Buxbaum S, Isaacs WB, Loeb S, Moul JW & Powell I. (2016). Screening for familial and hereditary prostate cancer. *International Journal of Cancer* **138**, 2579-2591.
- McGregor SE, Courneya KS, Kopciuk, KA, Tosevski C, & Friedenreich CM. (2013). Case-control study of lifetime alcohol intake and prostate cancer risk. *Cancer Causes & Control*, **24**, 451-461.
- Mehta H, Nazzari K & Sadikot RT. (2008). Cigarette smoking and innate immunity. *Inflammation Research* **57**, 497-503.
- Ministerio de Salud de Chile. (2012). Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. Ministerio de salud. Gobierno de Chile, pp. 8-12. Accedido en [https://www.paho.org/chi/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=174-informe-rpc-chile-2003-2007&category\\_slug=cancer&Itemid=1145](https://www.paho.org/chi/index.php?option=com_docman&view=download&alias=174-informe-rpc-chile-2003-2007&category_slug=cancer&Itemid=1145) el 15 de septiembre de 2017.
- Møller H, Roswall N, Van Hemelrijck M, Larsen SB, Cuzick J, Holmberg L, Overvad K & Tjønneland A. (2015). Prostate cancer incidence, clinical stage and survival in relation to obesity: a prospective cohort study in Denmark. *International journal of cancer* **136**, 1940-1947.
- Moreira DM, Antonelli JA, Presti JC, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL & Freedland SJ. (2010). Association of cigarette smoking with interval to biochemical recurrence after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Urology* **76**, 1218-1223.
- Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Boffetta P & Freedland SJ. (2014). Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy. *Cancer*, **120**, 197-204.
- Novoa-Brunet C, Aliaga-de la Fuente A, Badilla-Ortega S, Reyes-Osorio D, Leyton-Naranjo R & Acuña-Madrid JI. (2013). Nivel educacional como determinante del inicio de controles prostáticos. En XXXV Congreso Chileno de Urología. La Serena. Chile.
- Oefelein MG, & Resnick MI. (2004). Association of tobacco use with hormone refractory disease and survival of patients with prostate cancer. *The Journal of urology* **171**, 2281-2284.
- Park J, Cho SY, Lee SB, Son H. & Jeong H. (2014). Obesity is associated with higher risk of prostate cancer detection in a biopsy population in Korea. *BJU international* **114**, 891-895.
- Platz EA. & Giovannucci E. (2006) Prostate Cancer. In *Cancer Epidemiology and Prevention*, pp 1128-503.a ed. Oxford.
- Rojas PA, Torres-Estay V, Cerda-Infante J, Montecinos VP, Domínguez J, Arenas J, Godoy AS, & San Francisco IF. (2014). Association of a single-nucleotide polymorphism from chromosome 17q12 with the aggressiveness of prostate cancer in a Hispanic population. *Journal of cancer research and clinical oncology* **140**, 783-788.
- San Francisco IF, Rojas PA, Torres-Estay V, Smalley S, Cerda-Infante J, Montecinos VP, Hurtado C & Godoy AS. (2014). Association of RNASEL and 8q24 variants with the presence and aggressiveness of hereditary and sporadic prostate cancer in a Hispanic population. *Journal of cellular and molecular medicine* **18**, 125-133.
- Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, & Tsugane S. (2014). Alcohol and smoking and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: The Japan Public Health Center-based prospective study. *International journal of cancer* **134**, 971-978.
- Siegel R, Ma J, Zou Z. & Jemal A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians* **64**, 9-29.
- Sooriakumaran P, Dev HS, Skarecky D, & Ahlering T. (2016). The importance of surgical margins in prostate cancer. *Journal of Surgical Oncology* **113**, 310-315.
- Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B & Walsh PC. (1990). Family history and the risk of prostate cancer. *The prostate* **17**, 337-347.
- Stephenson AJ, Eggener S, Hernandez AV, Klein EA, Kattan, MW, Wood DP, Rabah D M, Eastham JA. & Scardino PT. (2014). Do Margins Matter? The Influence of Positive Surgical Margins on Prostate Cancer-Specific Mortality. *European Urology* **65**, 675-680.
- Waalkes MP & Rehm S. (1994). Cadmium and prostate cancer. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues* **43**, 251-269.