

**Estudio prospectivo europeo sobre dieta, cáncer y salud (EPIC) y la investigación sobre dieta y cáncer en Europa**

***European Prospective Investigation into Nutrition, Cancer and Health (EPIC) and the investigation on nutrition and cancer in Europe***

C.A. González<sup>1</sup>, A. Agudo<sup>1</sup>, S. Argilaga<sup>1</sup>, P. Amiano<sup>2</sup>, E. Ardanaz<sup>3</sup>, A. Barricarte<sup>3</sup>, N. Larrañaga<sup>2</sup>, M.D. Chilarque<sup>4</sup>, M. Dorronsoro<sup>2</sup>, C. Martínez<sup>5</sup>, C. Navarro<sup>4</sup>, J.R. Quirós<sup>6</sup>, M. Rodríguez<sup>5</sup>, M.J. Tormo<sup>4</sup>

**LA DIETA Y EL CÁNCER**

El cáncer es una enfermedad en gran parte prevenible. Sin tener en cuenta el tabaco, que es la principal causa de cáncer, se considera que entre el 29,3 y el 40,6 % de la incidencia de cáncer podría ser prevenible con medidas relacionadas con la dieta, el control del peso y la actividad física<sup>1</sup>.

Las primeras evidencias sobre la relación entre alimentación y cáncer provienen de estudios experimentales en animales, realizados en la década de 1940<sup>2</sup>. Posteriormente se realizaron numerosos estudios ecológicos<sup>3</sup> y de migraciones humanas<sup>4</sup> que mostraron que la incidencia y la mortalidad de cáncer de mama, colo-

rectal y próstata están correlacionados positivamente con los alimentos más típicamente consumidos en las sociedades occidentales, como la carne, grasas totales y grasas de origen animal, y azúcares refinados, y negativamente correlacionada con el consumo de alimentos vegetales, tales como legumbres, cereales y fibra vegetal.

A finales de los 60 se empezó a disponer de datos de registros de cáncer de base poblacional y de estudios epidemiológicos analíticos que confirmaron que había grandes variaciones en la incidencia de cánceres claramente asociados con carcinógenos ambientales y factores relacionados con hábitos y estilo de vida, como el

*ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (1): 75-81.*

1. Institut Català d'Oncologia. Barcelona.
2. Dirección de Salud de Guipúzcoa. San Sebastián.
3. Instituto de Salud Pública. SNS-O. Pamplona.
4. Consejería de Sanidad y Política Social. Murcia.
5. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.
6. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de Asturias. Oviedo.

El estudio EPIC está coordinado por la Unidad de Nutrición de la International Agency for Research on Cancer (IARC) (Agreement AEP/93/02). En España recibe financiación del programa Europa Contra el Cáncer de la UE (Agreement SOC 99CVF2-034), del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) (Exp. 99-0024) y de las Comunidades Autónomas e Instituciones participantes

Aceptado para su publicación el 12 de febrero de 2000.

**Correspondencia**

Carlos A. González  
Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer  
Institut Català d'Oncologia (ICO)  
Avda. Gran Vía s/n, km 2,7  
08907 L'Hospitalet Barcelona  
E-mail: cagonzalez@cco.scs.es

cáncer de pulmón, hígado y vejiga. La variación en la incidencia de dichos tumores podía ser en gran parte explicada por la variación en la exposición al tabaco, alcohol, agentes biológicos como el virus de la hepatitis B y algunos cancerígenos ocupacionales. En cambio, para otros tumores en cambio que tienen también una gran variación geográfica, como los cánceres de mama, próstata, endometrio, colon, recto y, hasta cierto punto, el cáncer de estómago, a pesar de su asociación recientemente establecida con la infección crónica por el *Helicobacter pylori*<sup>6</sup>, no se ha identificado nunca una clara relación con carcinógenos biológicos, físicos y químicos. Las evidencias científicas indican que estos tumores pueden estar relacionados con la dieta y con otros factores metabólicos, antropométricos y hormonales<sup>6</sup>.

En los últimos años, tres comisiones de cualificados expertos internacionales<sup>7,8</sup> han revisado las evidencias acumuladas sobre la relación de la dieta con el cáncer. En sus respectivos informes, estas comisiones llegaron más o menos a las mismas conclusiones. Respecto a la composición de la dieta, concuerdan en que la asociación más claramente establecida es la existente entre el alto consumo de vegetales y fruta y la reducción del riesgo de varios cánceres, especialmente de los aparatos digestivo y respiratorio (cánceres de boca, faringe, laringe, esófago, estómago y pulmón). Un menor riesgo de cáncer colorrectal también se asocia al elevado consumo de vegetales, aunque no tan claro con el consumo de fruta.

La lista de alimentos que han sido claramente identificados como asociados a un incremento del riesgo de cáncer es mucho más reducida: se limita al alcohol (incrementa el riesgo de cáncer de boca, faringe, laringe, esófago e hígado) y al pescado salado al estilo cantonés (aumenta el riesgo de cáncer de nasofaringe). Además, el consumo frecuente de carne roja, principalmente de vacuno, está asociado con un incremento relativamente pequeño del riesgo de cáncer colorrectal, mientras que una dieta rica en sal, probablemente aumenta el riesgo de cáncer de estómago. Para otros grupos de alimentos, como las grasas de origen animal y vegetal, las calo-

rias, vitaminas y micronutrientes, condimentos y métodos de cocción, no hay aún evidencias suficientes sobre la relación con el cáncer, y sólo se pueden considerar como probables, posibles o insuficientes<sup>1</sup>. Importantes asociaciones como la del consumo de grasas y el cáncer de mama<sup>9</sup> y el cáncer de colon y recto<sup>10</sup> continúan aún sin estar suficientemente esclarecidas, así como la asociación entre el consumo de alcohol con el cáncer de colon y recto<sup>11</sup>, el cáncer gástrico<sup>12</sup> y el cáncer de mama<sup>13</sup>.

En cuanto al efecto protector de frutas y vegetales, y el de otros factores alimentarios, los tres informes coinciden en un punto importante: si bien su asociación con el riesgo de cáncer puede considerarse razonable en base a estudios epidemiológicos, no hay una explicación clara de los mecanismos biológicos implicados<sup>14</sup>. Ello nos conduce a dos conclusiones principales: en primer lugar, en el momento actual no existe suficiente base científica que justifique en general la utilización de suplementos vitamínicos para la prevención del cáncer, aunque dichos suplementos contengan una amplia y variada combinación de vitaminas y minerales abundantes en vegetales y frutas. En segundo lugar, es necesario investigar en profundidad los mecanismos biológicos y la relación entre los vegetales, frutas y otros alimentos y el proceso de cancerogénesis.

Se pueden proponer varias alternativas respecto a las posibles explicaciones sobre la ausencia de una base científica bien establecida y sobre las inconsistencias de los resultados de los múltiples estudios realizados. La primera es que no exista realmente una asociación causal entre diversos alimentos y nutrientes y la mayoría de los tumores malignos. Otra posible explicación es que exista una relación causal y que ésta no pueda ponerse de manifiesto por: (a) falta de poder estadístico; dado que el riesgo relativo de la asociación entre la dieta y el cáncer es habitualmente pequeño (entre 1.5 y 2.0), se requieren estudios con decenas de miles de individuos para alcanzar el poder estadístico necesario; (b) el rango de variabilidad de la ingesta observada es pequeño (no biológicamente relevante)

por efectuarse los estudios en un mismo país o grupos de población con hábitos relativamente homogéneos, lo que no permite poner en evidencia el efecto; y (c) se utilizan métodos de medición de la dieta con un grado importante de error. Los errores no diferenciales atenúan el efecto de la asociación. Éstos afectan también a otras covariables tales como la ingesta calórica, lo cual genera confusión residual al no estar estos factores completamente controlados.

Otra importante limitación es que la investigación sobre dieta y cáncer se desarrolló en los años sesenta con la idea de encontrar alimentos o constituyentes de los alimentos que pudieran tener efectos cancerígenos. Este enfoque se inspiraba en el paradigma clásico de la cancerogénesis química, dominante en la investigación sobre el cáncer durante varias décadas, según la cual se requiere la presencia de al menos un agente iniciador que cause mutación irreversible en el ADN y, posiblemente, un promotor, que proporcione una ventaja selectiva a los clones de células mutadas. Bajo este simple modelo, actualmente superado, los efectos metabólicos de la dieta y de otros factores que simultáneamente podrían tener importancia se consideraron sólo de manera secundaria y marginal.

Actualmente existe un interés creciente por conocer la relación entre el riesgo de cáncer y las características antropométricas, como el índice de masa corporal (IMC) y la actividad física. En varias investigaciones se ha observado que un IMC elevado aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres post-menopáusicas. Se cree que la obesidad puede actuar mediante el mismo mecanismo que lo hace en el cáncer de endometrio, estimulando la producción periférica de estrógenos, en lugar de la producción gonadal y suprarrenal. Se considera que la asociación entre ciertos factores alimentarios, sobrepeso, un estilo de vida sedentario y el riesgo de algunos cánceres, como el de mama, colon y próstata, podría estar mediada, al menos en parte, por un complejo mecanismo que incluye la relación con hormonas esteroideas y factores de crecimiento análogos a la insulina plasmática, así como por factores

de susceptibilidad genética, como los polimorfismos de genes codificadores de las enzimas reguladoras del metabolismo hormonal y los polimorfismos de genes que controlan la activación metabólica o la detoxificación de componentes de la dieta. Los recientes resultados sobre hormonas endógenas, antropometría y factores genéticos indican que la relación entre dieta y cáncer es mucho más compleja de lo que inicialmente se pensaba.

Para profundizar en el conocimiento científico sobre la relación de la dieta y el cáncer se requieren amplios estudios epidemiológicos prospectivos combinados con importantes estudios de laboratorio, incluyendo marcadores bioquímicos y de susceptibilidad genética. Esta fue una elección estratégica de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) cuando decidió hace diez años dar prioridad, en los que se refiere a la investigación sobre cáncer y nutrición, al desarrollo de estudios de cohorte prospectivos con muestras de sangre recogidas en personas sanas.

### **EL ESTUDIO PROSPECTIVO EUROPEO SOBRE DIETA, CÁNCER Y SALUD (EPIC)**

EPIC es un estudio prospectivo multicéntrico, que se inició en 1993 con la recogida de datos y muestras de sangre en 22 centros de 9 países europeos: Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Holanda, España, Suecia y el Reino Unido<sup>15</sup>. En España<sup>16</sup> se realiza con la participación de la Consejería de Sanidad y Servicio Sociales del Principado de Asturias, la Delegación de Salud de Guipúzcoa del Gobierno Vasco, la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia, el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra y la Escuela Andaluza de Salud Pública de Granada. El estudio ha sido promovido, y es parcialmente financiado por el Programa de Europa contra el Cáncer de la Unión Europea.

El estudio EPIC fue diseñado con el doble objetivo de mejorar el conocimiento científico sobre factores nutricionales implicados en el desarrollo del cáncer y, como consecuencia, poder aportar las bases científicas para intervenciones de

salud pública dirigidas a promover una dieta y estilos de vida saludables<sup>15,17</sup>. Una de sus grandes ventajas es el amplio rango de variabilidad de consumo producto de las grandes diferencias todavía observadas entre la dieta mediterránea de Grecia, el sur de Italia y España y los patrones dietéticos del norte de Europa.

La fase piloto del proyecto EPIC se desarrolló entre 1990 y 1993, en la que se realizaron una serie de estudios sobre la validez de los métodos para evaluar la dieta, y sobre la factibilidad del reclutamiento, la recogida de datos del cuestionario y de las muestras de sangre<sup>18</sup>. Dichos estudios aportaron una valiosa información para la elaboración del protocolo final. A partir de ellos se adoptaron tres métodos de medición de la dieta, mejor adaptados a la realidad de cada país:

- Cuestionarios dietéticos autoadministrados, con datos sobre 350 ítems de alimentos por país. Este método fue usado en siete países.
- Cuestionarios dietéticos mediante entrevistas, muy similares en contenidos a las anteriores e introducidos directamente en formato informatizado. Este método se usó en los cinco centros de España, mediante un programa informático especialmente diseñado (NUTRIDIET).
- Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos combinado con un registro del consumo de una semana. Este método se utilizó en los dos centros ingleses.

La fase de reclutamiento se realizó entre 1992 y 1998. Los participantes del estudio son personas sanas, de ambos sexos, provenientes de diversos orígenes sociales según los países: población general, donantes de sangre, afiliados a mutuas, etc. Las personas seleccionadas fueron invitadas por carta a participar en el estudio, firmar un documento manifestando su consentimiento y completar los cuestionarios de dieta y sobre otros factores no alimentarios (hábitos personales, estilo de vida, antecedentes médicos y quirúrgicos). En algunos centros, como en España, esta información se obtuvo mediante entrevista personal. Finalmente, se invita-

ba a los participantes a acudir a un centro EPIC para la extracción de sangre, obtención de las medidas antropométricas (altura, peso, talla sentado, y diámetros de la cintura y cadera) y revisar y completar los cuestionarios si era necesario.

Además de la información sobre dieta de todos los sujetos de estudio se decidió implementar en EPIC una nueva aproximación metodológica destinada a calibrar la dieta de los diferentes países, con el objeto de corregir los errores sistemáticos de sobre o subestimación de la ingesta<sup>19</sup>. Para ello se obtuvo una segunda medición dietética en una muestra aleatoria de aproximadamente el 8-10% de cada cohorte, utilizando el método del recuerdo de la dieta de 24 horas, mediante un programa informático específicamente desarrollado para este propósito (EPIC-SOFT)<sup>20</sup>.

Se siguió un procedimiento uniforme para la extracción y almacenamiento de las muestras de sangre. Las muestras se fraccionaron en partes alícuotas de 28 pajuelas de plástico de 0,5 ml: 12 de plasma, 8 de suero, 4 de eritrocitos y 4 de células blancas para la obtención de ADN. Se dividieron en dos partes iguales de 14 pajuelas cada una: una se almacenó en el centro en que se habían recogido, y la otra se envió a la IARC. En ambos casos las muestras se guardaron en contenedores de nitrógeno líquido a -196°C.

El trabajo de campo para la inclusión de individuos en la cohorte, la obtención de las medidas antropométricas, y la extracción de sangre y almacenamiento de las muestras tuvo lugar entre 1993 y 1998. Finalmente, se han incluido en EPIC 482.948 individuos (Tabla 1), siendo el estudio de este tipo más amplio realizado en el mundo. En 377.348 de ellos se dispone también de muestras de sangre para futuros análisis de laboratorio. La información de la dieta mediante el recuerdo de 24 horas se obtuvo en una submuestra de 35.955 sujetos, que corresponde aproximadamente al 8% de la cohorte.

Los participantes en EPIC han sido además contactados a los 3-4 años después de su inclusión en el estudio con el objeto de recabar información sobre algunos cambios en hábitos y el estilo de vida, de los

**Tabla 1.** Número de participantes incluidos en el estudio EPIC en Europa.

País	Número total de participantes	Participantes con muestra de sangre
Francia	73.004	24.000
Italia	47.749	47.749
España	41.440	40.040
Reino Unido	88.121	40.901
Holanda	40.073	36.924
Grecia	28.572	24.104
Alemania	53.105	53.000
Suecia	53.830	53.830
Dinamarca	57.054	56.800
Total	482.948	377.348

que se sabe que están fuertemente relacionados con el riesgo de cáncer: hábito de fumar, consumo de bebidas alcohólicas, actividad física, peso, historia reproductiva, consumo hormonal, y aparición de nuevas patologías.

El objeto principal del seguimiento es la identificación de nuevos casos de cáncer entre los componentes de la cohorte. En 1996 se creó un grupo de trabajo (*End-point Committee*), que preparó un detallado protocolo para la recolección y estandarización de los datos clínicos y anatomo-patológicos para cada localización tumoral (*Guidelines for collection and end-point data in the EPIC Study, IARC 1998*). La identificación de los nuevos casos de cáncer se basa principalmente en los registros de tumores en seis de los paí-

ses participantes (Dinamarca, Italia, Holanda, España, Suecia y el Reino Unido) donde el estudio se desarrolla en áreas cubiertas por registros de base poblacional. En los otros tres países (Francia, Alemania y Grecia) se basa en una combinación de métodos que incluye la revisión de datos de seguros médicos, registros de anatomía patológica, así como un seguimiento activo de los propios sujetos del estudio o de sus parientes y conocidos. También se recoge la causa de la muerte, bien a partir del registro de tumores o de los registros nacionales de mortalidad. Basándose en los datos de incidencia publicados a partir de los registros<sup>21</sup> se prevé que aparezcan aproximadamente 22.000 casos de cáncer en la cohorte EPIC después de 10 años de seguimiento (Tabla 2). En la actualidad se cumplen los prime-

**Tabla 2.** Casos esperados de las principales localizaciones tumorales en la cohorte del estudio EPIC en Europa, a los 5 y 10 años de seguimiento. Estimaciones a partir de los datos de incidencia de los registros de tumores de base poblacional.

Cáncer	Hombres		Mujeres	
	5 años	10 años	5 años	10 años
Estómago	268	639	195	483
Colorrectal	530	1.241	731	1.748
(Colon)	305	719	466	1.120
(Recto)	225	522	265	628
Páncreas	143	333	132	323
Laringe	133	297	24	52
Pulmón	1.037	2.423	394	86
Vejiga urinaria	289	701	105	256
Riñón	124	280	127	293
Próstata	447	1.156	-	-
Mama	-	-	2.156	4.477
Útero (Cérvix)	-	-	283	582
Útero (Cuerpo)	-	-	472	1.054
Ovario	-	-	389	833
Total	4.069	9.480	6.323	13.979

ros 5 años de seguimiento de la cohorte y se ha comenzado la primera fase de análisis. Se espera presentar los primeros resultados para los tumores más frecuentes entre el año 2001 y el año 2003.

## CONCLUSIONES

Los estudios epidemiológicos sobre cáncer y nutrición han aportado sólidas pruebas de que algunos patrones dietéticos, características antropométricas y actividad física juegan un importante papel en la etiología de alguno de los cánceres más frecuentes. La dieta ha cambiado sustancialmente a través de los siglos y sigue cambiando a causa de factores económicos y culturales. Es previsible por tanto que se produzcan cambios a lo largo del tiempo en uno u otro sentido. Un mejor conocimiento de los alimentos que pueden reducir el riesgo de cáncer podría ayudar a orientar cambios futuros con el propósito de reducir el riesgo de cáncer. Actualmente, las recomendaciones de salud pública promueven el alto consumo de frutas y verduras, y aconsejan moderación en el consumo de alcohol, de carne y de alimentos ricos en sal. Si bien estas recomendaciones son totalmente justificadas en el estado actual de conocimientos, algunos estudios recientes indican que la relación entre nutrición y cáncer puede ser mucho más compleja, e incluye otros factores, más allá de la simple composición de la dieta.

La mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta ahora se han visto limitados por el hecho de que incluían poblaciones muy homogéneas en cuanto a su patrón nutricional, con una variabilidad muy reducida en sus hábitos dietéticos, además de estar basados exclusivamente en la información aportada por cuestionarios alimentarios. El estudio EPIC se diseñó con el objetivo de superar dichas limitaciones. Para ello, en primer lugar, incluye diversas poblaciones con importantes diferencias en sus hábitos dietéticos, como se ha visto confirmado en algunos resultados preliminares comparativos de los patrones de los países mediterráneos y de los del norte de Europa. En segundo lugar, gracias a las muestras de sangre

recogidas y almacenadas, EPIC puede aportar el material para la investigación de factores genéticos y metabólicos relacionados con la nutrición, así como sus posibles interacciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington 1997.
2. TANNEBAUM A. The genesis and growth of tumors: III. Effect of a high-fat diet. *Cancer Res* 1942; 2: 468-474.
3. ARMSTRONG B, DOLL R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15: 617-631.
4. PARKIN DM, COLEMAN MP. Changes in diet and change in cancer risks. Observational studies. En: Hakama M, Beral V, Cullen JW & Parkin DM. eds. Evaluating Effectiveness of Primary Prevention of Cancer. Lyon, IARC 1990; 93-111.
5. TOMATIS L, AITIO A, DAY NE, HESELTINE E, KALDOR J, MILLER AB, PARKIN DM, RIBOLI E eds. Cancer: Causes, Occurrence and Control. IARC Scientific Publications No. 100. Lyon, 1990.
6. TRICHOPOULOS D, WILLETT WC. Nutrition and cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 3-4.
7. COMA Working Group in Diet and Cancer. Nutritional aspects of the development of cancer. UK Department of Health Report on Health and Social Subjects No. 48. Norwich: HMSO, 1998.
8. RIBOLI E, DECLITRE F, COLLET-RIBBING C, eds. Alimentation et cancer: Evaluation des données scientifiques. Paris: Lavoisier, 1996.
9. Grupo EPIC de España. El consumo de grasas y el cáncer de mama: una asociación controvertida. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 68-74.
10. Grupo EPIC de España. Evidencias y controversias de la asociación de la dieta y el cáncer. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 224-230.
11. KUNE G, VITETTA L. Alcohol consumption and the aetiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutr Cancer* 1992; 18: 97-111.
12. GONZÁLEZ CA, AGUDO A. Tobacco Smoking and alcohol consumption. *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 1994; 6: 1083-1088.

13. SCHATZKIN A, LONGNECKER MP. Alcohol and breast cancer. Where are we now and where do we go from here?. *Cancer* 1994; 74: 1101-1110.
14. STEINMETZ KA, POTTER JD. Vegetables, fruit and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 1027-1039.
15. RIBOLI E. Nutrition and cancer: background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Oncol* 1992; 3: 783-791.
16. Grupo EPIC de España. El estudio prospectivo europeo sobre dieta, cáncer y salud (EPIC) en España. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 781-785.
17. BUENO DE MESQUITA HB, GONZÁLEZ CA. Main hypotheses on diet and cancer investigated in the EPIC study. *Eur J Cancer Prevention* 1997; 6: 107-117.
18. EPIC. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Validity studies on dietary assessment methods. *Int J Epidemiol* 1997; 26: Suppl 1.
19. KAAKS R, PLUMMER M, RIBOLI E, ESTEVE J, VAN STAVEREN W. Adjustment for bias due to errors in exposure assessments in multi-centre cohort studies on diet and cancer: a calibration approach. *Am J Clin Nutr* 1994; 59 (1 Suppl): 245S-250S.
20. SLIMANI N, DEHARVENG G, CHARRONDIÈRE R, VAN KAPPEL AL, OCKÉ M, WELCH A et al. Structure of the standardized computerized 24 h. diet recall interview used as reference method in the 22 centers participating in the EPIC project. *Comput Methods Programs Biomed* 1999; 58: 251-266.
21. PARKIN DM, WHELAN SL, FERLAY J, RAYMOND L, YOUNG J, eds. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII. IARC Scientific Publications No. 143. Lyon, 1997.*