

## **DIETA Y CÁNCER DE VEJIGA.**

José María García Mediero, Ignacio Romero Cajigal, Javier Angulo Cuesta, Antonio Ferruelo Alonso y Antonio Berenguer Sánchez.

Servicio de Urología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid. España.

---

**Resumen.-** OBJETIVO: Realizar una revisión actual de la bibliografía de la influencia ejercida por factores dietéticos sobre el cáncer vesical.

MÉTODOS: Búsqueda de la bibliografía existente en diferentes bases de datos (Pubmed, Ovid) sobre cada uno de los agentes dietéticos que pueden influir la incidencia de los tumores vesicales.

RESULTADOS/CONCLUSIONES: Cada vez existen más evidencias que un gran número de sustancias presentes en nuestra dieta habitual ejercen una influencia en el cáncer de vejiga.

---

**Palabras clave:** Dieta. Cáncer de vejiga. Epidemiología.

---

**Summary.-** OBJECTIVES: To perform an update on the bibliography about the influence of dietetic factors on bladder cancer.

METHODS: Bibliography search in various databases (PubMed, Ovid) on each one of the dietetic agents that can influence on the incidence of bladder tumors.

RESULTS/CONCLUSIONS: There is a growing number of evidences that a great number of substances present in our usual diet have an influence on bladder cancer.

---

**Keywords:** Diet. Bladder cancer. Epidemiology.

---

## **INTRODUCCIÓN**

Las distintas tasas de incidencia del Cáncer de Vejiga (CAV) en diferentes países del mundo se creen que son debidas a la combinación de diferentes agentes tanto ambientales (dieta, factores ocupacionales, etc.) como genéticos.

Las tasas de incidencia en general son mayores en los países occidentales, con mayores tasas en los Estados Unidos y Gran Bretaña que en Japón. (1) Waterhouse y colaboradores en 1984 estudiaron estas diferencias en Hawaii y observaron que la incidencia en la población blanca era el doble que los de la población con ascendencia japonesa, aunque al cabo de un tiempo disminuía la incidencia de la población blanca acercándose a la de los japoneses.

Correspondencia

José Marís García Mediero  
Rafaela Aparicio, 10 C, 1<sup>ª</sup>  
28050 Madrid. (España)  
garciamediero@hotmail.com

Trabajo recibido: 1 de septiembre 2005

Este hecho pone de manifiesto la importancia de los factores ambientales en la genética (2).

Las importantes diferencias en la incidencia de ciertos tipos de cáncer en diferentes países o regiones del mundo sugieren que algunos factores dietéticos pueden influir en el desarrollo del cáncer, bien jugando un papel activador o bien como inhibidor de la carcinogénesis (3).

## OBJETIVOS

El concepto de que pueden existir sustancias protectoras frente al Cáncer de Vejiga ha sido objeto de numerosas publicaciones en los últimos años. Nuestro objetivo es hacer un resumen actualizado de los trabajos más relevantes

## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una búsqueda exhaustiva en las principales bases de datos de habla inglesa con las palabras clave previamente mencionadas y analizamos y resumimos los principales trabajos que estudian la relación de los principales agentes dietéticos con el CAV.

## DISCUSIÓN

Diferentes aspectos de la dieta han sido implicados como agentes tanto estimuladores como protectores contra el CAV y existen numerosos trabajos sobre algunos componentes de la dieta y su efecto sobre el CAV que detallamos a continuación.

### 1.-Grasa

Numerosos estudios han establecido una relación entre la ingesta de grasas y un aumento del riesgo de padecer CAV. Para establecer una asociación de este tipo es necesario un sólido estudio epidemiológico que reúna una serie de requisitos como por ejemplo controlar la gran cantidad de factores de confusión presentes. Adicionalmente, hay que tener en cuenta que en la mayoría de estos estudios, la exposición se evalúa de forma retrospectiva y la elevación del riesgo atribuido es generalmente baja (4).

En un estudio de casos y controles realizado en una región de Japón, Wakai y cols. apreciaron que la ingesta de ácidos grasos saturados se asociaba a un descenso del riesgo de presentar CAV (OR = 0,5), sin embargo encontraron una asociación inversamente proporcional entre la ingesta de ácidos

grasos mono-insaturados y el riesgo de padecer CAV en varones (5).

En un meta-análisis realizado por Steinmaus en 2000 se identificó un riesgo relativo de padecer CAV en sujetos con dietas ricas en grasas de 1,37 comparados con la población general. En este meta-análisis, sin embargo, no se encontró un aumento del riesgo en sujetos con gran ingesta de carne en su dieta (6). Tampoco se encontró un aumento del riesgo con dietas ricas en carne en un estudio de cohortes realizado en los supervivientes de la bomba atómica en Japón evaluando 22 agentes nutricionales en la dieta y el riesgo de padecer CAV (7).

10 estudios de casos y controles y 3 de cohortes relacionados con la dieta y el CAV publicados en inglés entre 1979 y 1994 fueron revisados por La Vecchia y cols. Estos autores encontraron un aumento del riesgo relativo de entre 1,4 y 1,7 en relación con la cantidad total de grasa ingerida y el riesgo de CAV en tres estudios de casos y controles. Sin embargo, no evidenciaron este aumento del riesgo en un estudio de cohortes realizado entre Americanos y Japoneses de Hawai (8). También se ha relacionado un aumento del riesgo de CAV (OR de 1,0 a 2,24) con la ingesta total de alimentos fritos (9).

Por último, en un análisis de regresión multivariante realizado por Hebert y Miller apreciaron que la cantidad de grasa total explicaba gran parte de la variabilidad de la ecuación sugiriendo un papel de las grasas en el CAV (10).

### 2.-Carotenoides

Los vegetales verde-amarillos (zanahorias, espinacas, lechuga verde y espárragos verdes) contienen más de 600 µg de caroteno/100 g.

En una revisión realizada por Moyad sobre hábitos dietéticos y CAV se observó que la dieta baja en calorías (sobre todo en baja en determinadas grasas) y alta en frutas, y especialmente en verduras protegía del CAV (11). En un estudio de cohortes encaminado a establecer la relación entre el contenido de frutas, verduras, carotenoides y vitaminas de la dieta y el CAV en fumadores no se evidenció ninguna relación entre estas y el cáncer de vejiga (12). Aunque estos últimos resultados no pueden ser generalizado a la población general ya que la cohorte exclusivamente estaba formada por fumadores.

Tampoco se demostró una asociación significativa entre la ingesta de carotenoides de la dieta y el CAV en una cohorte de 120.000 sujetos estudiada en Holanda (13).

Sin embargo, en un estudio de casos y controles japonés el consumo de vegetales verde-amarillos se asoció a una disminución del riesgo de presentar un CAV (OR de 0,76 a 0,52) (5). También se objetivó este efecto protector de las verduras frente al CAV en los supervivientes de la bomba atómica (RR de 0,62 a 0,54 dependiendo si consumían verduras todos los días o 1 vez a la semana respectivamente) (7).

En un meta-análisis estudiando la relación entre el retinol, beta-caroteno, frutas, verduras, carne y grasas y el cáncer de vejiga solo se apreció una ligera asociación entre el CAV y el bajo consumo de verduras (Riesgo Relativo de 1,40) (6).

La luteína, que es un carotenoide que se encuentra en grandes cantidades en las verduras crucíferas y en las hojas verdes podría estar relacionada con diferentes tumores urológicos, como el de próstata. La ingestión de 2000 µg o más de luteína asociada a zeaxantina comparada con una ingesta inferior a 800 µg tiene un efecto protector contra el cáncer de próstata, con una odds-ratio de 0,68 (14). Sin embargo, ninguno de estos dos carotenoides se ha demostrado como protector para el CAV (12).

La mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha (6,12,13,15-17) no han conseguido demostrar un efecto protector de la vitamina A en el cáncer de vejiga aunque Kamat y Lamm recomendaran una dosis diaria de 32000 UI/día como quimiopprofilaxis del CAV. Estos autores, también advierten que grandes cantidades de esta vitamina de forma crónica pueden aumentar el riesgo de padecer otro tipo de tumores, como el de próstata y pulmón (18).

En definitiva, según concluye Zeegers y cols. si existe una relación entre la ingesta de verduras y el CAV, esta debe ser muy débil (15).

### 3.-Vitamina E

La vitamina agrupa a una serie de compuestos llamados tocoferoles y tocotrienoles. Habitualmente los suplementos de vitamina E se administran en forma de alfa-tocoferol (15).

La vitamina E tiene una potente actividad antioxidante, y también protege contra el cáncer estimulando funciones inmunitarias, disminuyendo la actividad de la proteína C kinasa (involucrada en la regulación de la proliferación celular) e induciendo apoptosis. También inhibe el crecimiento de varias líneas celulares de diferentes tumores urológicos, como el de próstata (20). Varios estudios han demostrado en papel protector de la vitamina E en el cáncer de vejiga (16,15) siendo la intensidad de este carácter protector

catalogada por Zeegers como moderada (15). Y este papel protector se ha demostrado tanto con vitamina E de la dieta normal de un sujeto como con la administración de suplementos de esta vitamina (11).

Sin embargo, este papel protector del CAV pierde su efectividad en sujetos fumadores, según se desprende del estudio ATBC ("Estudio de Prevención del Cáncer por alfa-tocoferol y beta-caroteno)

En un gran estudio doble ciego comunicado por Kamat y Lamm, en donde administraban una combinación de vitaminas A, B6, C y E a pacientes con CAV observaron una disminución significativa de las recurrencias a 5 años de hasta el 50% aunque por separado estas vitaminas no ejercieran un resultado tan espectacular. (18).

Por otra parte, también se han comunicado resultados en los que no han conseguido establecer una relación significativa entre cáncer de vejiga y la ingesta de vitamina E, como es el caso del estudio holandés sobre una cohorte de pacientes (13).

### 4.-Vitamina D

El papel fundamental de la vitamina D es actuar sobre el metabolismo óseo y mineral. Sin embargo, también se ha visto que metabolitos de la vitamina D inducen diferenciación y/o inhiben proliferación celular (21).

Aunque existen estudios que indican que la forma activa de la vitamina D, la 1,25 dihidroxico-lecalciferol o calcitrol, a dosis bajas estimula el crecimiento de algunas células tumorales, como las del cáncer de próstata (LNCaP), mientras que a dosis más altas ( $>10^{-9}$  mol / L) las inhibe (22), prácticamente no hay trabajos relacionando esta vitamina y el CAV. Wakai y cols si relacionó la ingesta diaria de leche con una disminución en el CAV (OR de 1,02 a 0,52) (5).

### 5.-Selenio

El selenio es un oligoelemento que se encuentra en cereales, carne y pescados. Existe gran variabilidad en cuanto al consumo de selenio en la dieta porque su disponibilidad depende, en gran medida, de su concentración en el suelo. El selenio a diferentes dosis, tiene diferentes actividades anticarcinogénicas incluyendo protección antioxidante, freno del metabolismo carcinogénico, estimulación inmunitaria y apoptosis (22).

Zeegers y cols. atribuyen a este oligoelemento una asociación de carácter moderado e in-

versamente proporcional entre su toma y el riesgo de presentar un CAV. [15]. Al contrario de lo observado con la Vitamina E, Moyad observó un papel protector del Selenio de la dieta pero no así con los suplementos que contienen este oligoelemento (11).

## 6. Fitoestrógenos

Existe una importante diferencia en el consumo de fitoestrógenos (estrógenos de las plantas) entre la sociedad americana y la japonesa. Los principales grupos de estos compuestos son los lignanos, flavonoides e isoflavonoides (23).

Muchos alimentos de origen vegetal, contienen importantes cantidades de estos elementos, y muchas plantas manifiestan cierto grado de actividad estrogénica. Los flavonoides se encuentran en importantes cantidades en muchas frutas, vegetales, cereales y vino (24). Los fitoestrógenos tienen funciones muy diversas que podrían influir en su capacidad antitumoral (23):

### • Actividad estrogénica:

Los lignanos de los mamíferos (enterolactona y enterodiol), los isoflavonoides (daizeína, genisteína, coumestrol y eculol) y los flavonoides (apigerina, kaempferol y naringenina) poseen, todos ellos, una actividad estrogénica débil (27).

### • Inhibición de las proteinkinasa tiroxina-específicas:

Las tiroxina-kinasas son necesarias para el funcionamiento de numerosos receptores de factores de crecimiento. La fosforilización de la tiroxina desempeña un importante papel en la proliferación celular.

La genisteína ha demostrado ser un inhibidor específico de la actividad de la tiroxina-kinasa y, por tanto, bloquea receptores de factores de crecimiento.

### • Inhibición de las topoisomerasas del ADN:

Las topoisomerasas son enzimas que alteran la conformación del ADN, y son cruciales para la división celular (26).

La inhibición de las topoisomerasa es hoy en día un objetivo para el diseño de nuevas drogas anticancerígenas.

La genisteína es un potente inhibidor de estas enzimas. La quercetina, fisetina y morina también inhiben las ADN topoisomerasas I y II, mientras que el kaempferol sólo inhibe la ADN topoisomerasa II (27).

En definitiva, se puede resumir que los fitoestrógenos, sobre todo flavonas / isoflavonas, ejercerían su acción preventiva tumoral por medio de su

actividad estrogénica / antiestrogénica, antiproliferativa, inducción de la apoptosis, prevención del estrés oxidativo, inducción de enzimas de detoxificación, regulación del sistema inmune e interacción con las señales intracelulares (23).

### 6.1 Soja

Los flavonoides e isoflavonoides se encuentran en la subfamilia de plantas llamada *Papilionaceae* de la familia de las *Leguminosae*, entre las que se encuentra la mayor fuente de isoflavonas, la soja (28).

Sun y cols. en un estudio de cohortes en Singapur realizado sobre 329.848 personas-año observaron que los sujetos que ingerían altas dosis de soja presentaban un aumento del riesgo, de hasta 2,3 veces mayor de presentar CAV. Estas observaciones fueron realizadas tras ajustar los datos por hábito de fumar y niveles socioeconómicos. Este riesgo no difería entre varones y mujeres, no se explicaba por otros factores de la dieta, era igual para proteínas e isoflavonas de la soja y era más patente en los sujetos con mayor (3 años o más) seguimiento en la cohorte. Este estudio es el primero que relaciona la alta ingesta de soja y el aumento del riesgo en el CAV (29).

García y cols., sin embargo realizaron un año antes un estudio multicéntrico de casos y controles para valorar el efecto de diferentes carotenoides y flavonoides (quercetina, miricetina, campferol y luteolina) sobre el CAV y no encontraron relación significativa entre estos compuestos y el riesgo de presentar CAV (17).

Tanto estudios epidemiológicos como estudios sobre emigrantes, han demostrado correlación entre un incremento de los niveles de isoflavonas (en especial genisteína) en el suero y orina de los varones asiáticos y disminución de la incidencia de algunos tumores urológicos, como el adenocarcinoma de próstata (30). Las mismas diferencias se aprecian en el CAV, por lo que algunos autores avalan la hipótesis que esas diferencias pueden ser debidas a la alta ingesta de isoflavonas (entre otras genisteína) a través de la soja en la dieta asiática.

La genisteína es un potente inhibidor de la proteína tiroxina-kinasa, de la topoisomerasa II, enzimas cruciales para la proliferación celular y de la angiogénesis. Theodorescu y cols. describieron que la genisteína se comportaba como un potente inhibidor de la motilidad en las células tumorales vesicales así como de su proliferación. Esta inhibición era más intensa si las células sobreexpresaban factor de crecimiento epidermoide (EGFR). Si las células presentaban una mutación en el oncogén *p21 ras* pero

no sobreexpresaban EGFR no eran inhibidas por la genistéina, sugiriendo que el efecto es ejercido en las vías de transducción intracelular cercanos al gen *p21ras* (31).

## 6.2 Té verde

El té es la bebida más consumida en el mundo si no contamos con el agua. El té verde contiene polifenoles, siendo los flavonoles los más importantes. Dentro de estos se encuentran la epicatequina, epicatequina 3-galato, epigallocatequina y epigallocatequina 3-galato (32).

Zeegers y cols. revisando los factores dietéticos que afectan al CAV concluyó que tanto el café como el té "probablemente" no están asociados con el CAV a tenor de los estudios publicados hasta la fecha (13). A la misma conclusión llegaron Nagano y cols. en la cohorte poblacional de los supervivientes a la bomba atómica. Estudiaron específicamente la relación entre el té verde y el riesgo asociado de padecer CAV, no pudiendo establecer ninguna relación significativa entre ambos (7). Bruemmer y cols. estudiando el efecto de la ingesta total de líquidos sobre el CAV en un estudio de casos y controles en Washington (EEUU) tampoco demostraron una asociación entre el consumo de té y el CAV (9).

## 7. Frutas y CAV

Existen numerosos estudios que demuestran un efecto protector de la fruta fresca y los vegetales crudos frente a numerosos cánceres, incluyendo el de vejiga (5-9, 11, 13, 24, 33).

Varios trabajos han demostrado que los sujetos que incorporan a su dieta habitual frutas presentan un menor riesgo de sufrir CAV (5-9, 11, 13, 33). Este papel protector parece que pierde su eficacia en los sujetos fumadores, ya que en una cohorte de 27.111 varones fumadores seguidos durante una media de 11 años no se evidenció ninguna asociación entre el consumo de frutas, entre otros factores dietéticos, y el CAV. (12).

## 8. Ingesta de líquidos y CAV

En cuanto a la ingesta total de líquidos y su asociación con el CAV no hay estudios rotundos que permitan llegar a una conclusión sobre su efecto protector. Así, para Zeegers, no hay una "posible" evidencia de esta relación (13), para Moyad se necesitan más datos clínicos (11), y según Bruemmer no existe asociación entre el consumo total de líquidos y el CAV (9). Este último autor, en su estudio poblacional de casos y controles apreció un tendencia

positiva entre la ingesta total de líquidos y CAV en mujeres. (9).

Aunque para Kamat y Lamm el aumento de la ingesta de líquidos, especialmente agua, puede tener un profundo impacto sobre la incidencia del CAV [18].

## 9. Consumo de alcohol y CAV

Hay evidencias convincentes de una relación entre el consumo de alcohol y el CAV aunque según algunos autores este riesgo sería de pequeña cuantía y no clínicamente significativo (15). A la misma conclusión se llega según se desprende de los datos del Estudio de Cohortes Holandés (The Netherlands Cohort Study) (34). En este estudio se aprecia una asociación entre el consumo de cerveza, vino y licor y el CAV aunque el aumento del riesgo fue moderado y en ocasiones no estadísticamente significativo.

Sin embargo polifenoles presentes en el vino tinto han conseguido inhibir la proliferación in vitro de células tumorales tanto prostáticas (35) como vesicales (36).

## 10. Juzentaihoto, una hierba medicinal japonesa

Watanabe ha observado en esta hierba de la medicina tradicional japonesa efectos antitumorales en células de cáncer vesical murino MBT-2. En cultivos celulares esta planta inhibía el crecimiento tumoral así como su proliferación. También disminuyó los cambios tumorales inducidos en estas células con nitrosaminas, sugiriendo que previene los cambios neoplásicos precoces en esta línea celular (37). Estos datos abren nuevas líneas de investigación en buscar posibles agentes preventivos presentes en esta raíz.

## 11. *Aristolochia fangchi* y cáncer vesical

La *Aristolochia fangchi* es una hierba medicinal china que fue importada en Europa con fines adelgazantes pero se observó que causaba en las personas que lo ingerían, principalmente mujeres, una nefropatía y un aumento de sufrir carcinoma urotelial tanto del tracto urinario superior (principalmente) como de vejiga (38).

## 12. *Lactobacillus casei* y cáncer vesical

El *Lactobacillus casei* es un agente prebiótico que puede presentar un efecto en las recurrencias del cáncer de vejiga (39). Se están llevando a cabo varios ensayos preliminares para valorar la eficacia

de varios suplementos vitamínicos y de agentes prebióticos como el *Lactobacillus casei* sobre las recurrencias en el CAV (40).

### 13. ALLUM SATIVUM (AJO) y cáncer vesical

Los usos terapéuticos del ajo ya eran conocidos por los egipcios en el año 1550 a.c. pero no es hasta en 1950 cuando se demostró que los extractos tiosulfatados del ajo inhibían la proliferación de células sarcomatoides (41).

Hasta la fecha, el ajo se ha asociado a una reducción del riesgo de presentar cáncer de estómago (42) y en modelos animales se ha objetivado su acción antitumoral en el sarcoma, el carcinoma de mama, el hepatoma, cáncer de colon, epidermoide de piel y esófago (41). En estudios in vitro se ha observado una disminución de la proliferación de células tumorales de sarcoma, cáncer de estómago, colon, vejiga y próstata (41, 44).

Lau y colaboradores compararon el efecto de extracto de ajo intratumoral con otros tratamientos establecidos para el CAV, como el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). El efecto del ajo fue superior a este último cuando se administraba de forma intratumoral (43).

Riggs y cols. observaron una toxicidad dosis dependiente de extractos de ajos secos sobre las células tumorales vesicales. Pero como esta acción solo se producía a dosis de 15mg/ml y esta concentración es inalcanzable mediante la administración sistémica postularon que debía haber otros mecanismos de acción que la toxicidad directa. También apreciaron que los efectos del ajo en roedores con CAV fueron comparables con los de la BCG (45).

Los mecanismos más probables por los que el ajo ejercen su acción anti-tumoral serían su potenciación del sistema inmune y la detoxificación de sustancias carcinógenas, gracias a su estimulación del citocromo P450 (46). También parece estimular la proliferación de los macrófagos y linfocitos, aumenta la producción de IL-2, factor de necrosis tumoral (FNT) e interferón gamma y protege contra la depresión inmunitaria producida por la quimioterapia. (44).

A pesar de todos estos datos prometedores se necesitan más estudios clínicos controlados en humanos para establecer su verdadera eficacia en el CAV (39).

### 14.- Dieta Mediterránea y CAV

La dieta mediterránea tradicional debe tener unos componentes característicos:

- 1) Cociente alto entre grasa monosaturada y saturada.
- 2) Moderado consumo de alcohol, principalmente vino.
- 3) Alto consumo de legumbres, cereales (especialmente pan), frutas y vegetales.
- 4) Bajo consumo de carne y productos cárnicos y
- 5) Consumo moderado de leche y productos lácteos.

La dieta mediterránea es considerada hoy en día protectora contra cánceres endocrinos, así como, frente a enfermedades cardiovasculares (47). Como a la mayoría de estos agentes habituales en nuestra dieta se les ha atribuido un papel protector en mayor o menor medida, parece razonable recomendar esta dieta como potencialmente beneficiosa para prevenir el cáncer vesical.

## CONCLUSIONES

Una dieta que presente un alto contenido de frutas y vegetales, y un consumo no excesivo de grasa, parece la dieta mas recomendable para intentar prevenir la aparición de un tumor vesical.

## BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (\*lectura de interés y \*\*lectura fundamental)

1. MORRISON, A.S.: "Advances in the etiology of urothelial cancer". Urol. Clin. North Am., 11: 557, 1984.
2. WATERHOUSE, J.; MUIR, C.; SHANMUGARTANAM, K. y cols.: "Cancer Incidence in Five Continents". vol. 4. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1982.
3. DENIS, L.; MORTON, M.S.; GRIFFITHS, K.: "Diet and its preventive role in prostatic disease". Eur. Urol., 35: 377, 1999.
4. GOEBELL, P.J.; VILLANUEVA, C.M.; RETTENMEIER, A.W. y cols.: "Environmental exposure, chlorinated drinking water, and bladder cancer". World Journal of Urology, 21: 424, 2004.
5. WAKAI, K.; TAKASHI, M.; OKAMURA, K. y cols.: "Foods and nutrients in relation to bladder cancer risk: a case-control study in Aichi Prefecture, Central Japan". Nutrition & Cancer, 38: 13, 2000.

6. STEINMAUS, C.M.; NUÑEZ, S. SMITH A.H.: "Diet and bladder cancer: a meta-análisis of six dietary variables". *Am. J. Epid.*, 151: 693, 2000.
7. NAGANO, J.; KONO, S.; PRESTON, D.L. y cols.: "Bladder cancer incidence in relation to vegetables and fruit consumption : a prospective study of atomic-bomb survivors". *Int. J. Cancer*, 86: 132, 2000.
8. VECCHIA, C.; NEGRI, E.: "Nutrition and bladder cancer". *Cancer Causes & Control*, 7: 95, 1996.
9. BRUEMMER, B.; WHITE, E.; VAUGHAN, T.L. y cols.: "Nutrient intake in relation to bladder cancer among middle-aged men and women". *Am. J. Epidem.*, 144: 485, 1996.
10. HEBERT, J.; MILLER, D.R.: "A cross-national investigation and bladder cancer". *Eur. J. Cancer*, 30: 778, 1994.
- \*\*11. MOYAD, M.A.: "Bladder cancer prevention. Part I: What do I tell my patients about lifestyle changes and dietary supplements?". *Curr. Op. Urol.*, 13: 363, 2003.
12. MICHAUD, D.S.; PIETINEN, P.; TAYLOR, P.R. y cols.: "Intakes of fruits and vegetables and vitamins A,E,C in relation to the risk of bladder cancer in the ATBC cohort study". *Br. J. Cancer*, 87: 960, 2002.
13. ZEEGERS, M.P.; GOLDBOHN, R.A.; VAN DER BRANDT, P.A.: "Are retinol, vitamin C, vitamin E, folato and carotenoids intake associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study". *Br. J. Cancer*, 85: 977, 2001.
14. HEINONEN, O.P.; ALBANES, D.; VIRTAMO, J. y cols.: "Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: Incidence and mortality in a controlled trial". *J. Natl. Cancer Inst.*, 90: 440, 1998.
15. ZEEGERS, M.P.A.; KELLEN, E.; BUNTINX, F. y cols.: "The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literatura review". *Word Journal of Urology*, 21: 392, 2004.
16. MICHAUD, D.S.; SPIEGELMAN, D.; CLINTON, S.K. y cols.: "Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men". *American Journal of Epidemiology*, 152: 1145, 2000.
17. GARCÍA, R.; GONZALEZ, C.A.; AGUDO, A. y cols.: "High intake of specific carotenoids and flavonoids does not reduce the risk of bladder cancer". *Nutrition & Cancer*, 35: 212, 1999.
18. KAMAT, A.M.; LAMM, D.L.: "Chemoprevention of bladder cancer". *Urologic Clinics of North America*, 29: 157, 2002.
19. KUMAR, N.B.; BESTERMAN, K.B.: "Nutrients in the Chemoprevention of Prostate Cancer: Current and future Prospects. *Cancer Control*". *JMCC*, 6: 580, 1999.
20. KONETY, B.R.; JOHNSON, C.S.; TRUMP, D.L. y cols.: "Vitamin D in the prevention and treatment of prostate cancer". *Sem. Urol. Oncol.*, 17: 77, 1999.
21. COMBS, G.F.; GRAY, W.P.: "Chemopreventive agents: selenium". *Pharmacol. Ther.*, 79: 179, 1998.
22. CLARK, L.C.; COMBS, G.F. JR.; TURNBULL, B.W. y cols.: "Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomised controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group". *JAMA*, 276: 1957, 1996.
23. BIRT, D.; HENDRICH, S.; WANG, W.: "Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and iso-flavonoids". *Pharmacology & Therapeutics*, 90: 157, 2001.
24. BLOCK, G.; PATTERSON, B.; SUBAR, A.: "Fruit, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence". *Nutr. Cancer*, 18: 1, 1992.
25. ADLERCREUTZ, H.; BANNWART, C.; WAHALA, K. y cols.: "Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens". *J. Steroid Biochem Molec. Biol.*, 44: 147, 1993.
26. CUMMINGS, J.; SMITH, J.F.: "DNA topoisomerase I and II as targets for rational design of new anticancer drugs". *Ann. Oncol.*, 4: 533, 1993.
27. CONSTANTINOU, A.; MEHTA, R.; RUNYANN, C. y cols.: "Flavonoids as DNA topoisomerase antagonists and poisons: structure-activity relationships". *J. Nat. Prod.*, 58: 217, 1995.
28. HARBONE, J.B.: "General procedures and mesurement of total phenolics". P.M. Dey & J.B. Harborne Eds, *Methods in plant Biochemistry*, Vol 1 pp1-28, London. Academic Press.
29. SUN, C.L.; YUAN, J.M.; ARAKAWA, K. y cols.: "Dietary soy and increased risk of bladder cancer: The Singapore Chinese Health Study". *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 11: 1674, 2002.
30. ROSE, D.P.; BOYAR, A.P.; WYNDER, E.L. y cols.: "International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon and per capita food consumption". *Cancer* 58: 2363, 1986.
31. THEODORESCU, D.; LADEROUTE, K.R.; CALAOAGAN, J.M. y cols.: "Inhibition of human bladder cancer cell motility by genistein is dependent on epidermal growth factor receptor but not p21 ras gene expression". *Int. J. Cancer*, 78: 775, 1998.
32. AHMAD, N.; FEYES, D.; NIEMINEN, A. y cols.: "Green tea constituent Epigallocatechin-3-Gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells". *J. Natl. Cancer*

- Inst., 89: 1881, 1997.
33. YU, Y.; HU, J.; WANG, PP. y cols.: "Risk factors for bladder cancer: a case-control study in northeast China". *Eur. J. of Cancer Prevention*, 6: 363, 1997.
  34. ZEEGERS, M.P.; VOLOVICS, A.; DORANT, E. y cols.: "Alcohol consumption and bladder cancer risk: results from The Netherlands Cohort Study". *Am. J. Epid.*, 153: 38, 2001.
  - \*\*35. ROMERO, I.; PAEZ, A.; FERRUERO, A. y cols.: "Polyphenols in red wine inhibit the proliferation and induce apoptosis of LNCaP cells". *BJU International*, 89: 950, 2002.
  - \*36. GARCÍA MEDIERO, J.M.; FERRUERO ALONSO, A.; PÁEZ BORDA, A. y cols.: "Efecto de polifenoles de la dieta Mediterránea sobre la proliferación y mediadores de la invasividad "in vitro" de la línea de cáncer vesical murino mb-49". *Act. Urol. Esp.*, En prensa Sept 2005.
  37. WATANABE, T.: "A basic study of antitumor effects on the experimental bladder cancer, using a Japanese herbal drug, Juzentaihoto". *Journal of the Wakayama Medical Society*, 45: 511, 1994.
  38. NORTIER, J.L.; MARTINEZ, M.Z.M.; SCHMEISER, H.H. y cols.: "Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*)". *N. Engl. J. Med.*, 342: 1686, 2000.
  - \*39. MOYAD, M.A.: "Bladder cancer recurrence: Part II. What do I tell my patients about lifestyle changes and dietary supplements?". *Current Opinion in Urology*, 13: 379, 2003.
  40. MOYAD, M.A.: "Potencial lifestyle and dietary supplement options for the prevention and postdiagnosis of bladder cancer". *Urologic Clinics of North América*, 29: 31, 2002.
  41. WEISBERGER, A.S.; PENSKY, J.: "Tumor inhibition by a sulf-hydryl-blocking agent related to an active principle of garlic (*allium sativum*)". *Cancer Res.*, 18: 1301, 1958.
  42. YOU, W.C.; BLOT, W.J.; CHANG, Y.S. y cols.: "Allium vegetables and reduced risk of stomach cancer". *J. Natl Cancer Inst.*, 81: 162, 1989.
  43. LAU, B.H.S.; TADI, P.P.; TOSK, J.M. y cols.: "Allium sativum (garlic) and cancer prevention". *Nutr. Res.*, 10: 937, 1990.
  44. LAMM, D.L.; RIGGS, D.R.: "Posible aplicación de *allium sativum* (ajo) en el tratamiento del cancer de vejiga". *Clínicas Urológicas de Norteamérica*, 1: 161, 2000.
  45. RIGGS, D.R.; DE HAVEN, J.I.; LAMM, D.L. y cols.: "Allium sativum (garlic) treatment for murine transitional cell carcinoma". *Cancer*, 79: 1987, 1997.
  46. LAMM, D.L.; RIGGS, D.R.: "Enhanced immunocompetence by garlic: role in bladder cancer and other malignancies". *Journal of Nutrition*, 131: 1067, 2001.
  47. BLADE, C.; ARDEVOL, A.; AROLA, L. y cols.: "Efectos del consumo moderado de vino en la salud". *Nutrición y obesidad*, 2: 167, 1999.