ARTÍCULO DE REVISIÓN

Factores de riesgo ambientales no dietéticos en el cáncer de próstata

J. Ferrís-i-Tortajada^{a,*}, O. Berbel-Tornero^b, J. Garcia-i-Castell^c, J.A. López-Andreu^d, E. Sobrino-Najul^e y J.A. Ortega-García^f

^a Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica, Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario La Fe, Valencia, España

^b Centro de Salud de Chella, Chella, Valencia, España

^c Sección de Anatomía Patológica, Hospital de Sagunt, Valencia, España

^d Sección de Neumología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario La Fe, Valencia, España

^e Mount Sinai International Exchange Program, Department Medicine Preventive, Nueva York, EE. UU

^f Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica, Hospital Materno-Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 21 de diciembre de 2010; aceptado el 21 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Factores de riesgo
ambientales;
Prevención primaria;
Epidemiología;
Tabaquismo;
Pesticidas

Resumen

Introducción: Se pretende actualizar y divulgar los principales factores de riesgo ambientales, excluyendo los dietéticos, implicados en la etiopatogenia del cáncer de próstata.

Material y método: Revisión bibliográfica de los últimos 25 años de los factores de riesgo ambientales no dietéticos asociados a cáncer de próstata entre 1985 y 2010, obtenida del *Med-Line*, *CancerLit*, *Science Citation Index* y *Embase*. Los perfiles de búsqueda han sido *Environmental Risk Factors/Tobacco/Infectious-Inflammation Factors/Pesticides/Vasectomy/Occupational Exposures/Chemoprevention Agents/Radiation* y «Cáncer de Próstata».

Resultados: Mientras que algunos factores de riesgo ambientales no dietéticos incrementan el riesgo de padecer la enfermedad, otros lo disminuyen. Entre los primeros destacan la exposición al humo del tabaco; los procesos prostáticos infecto-inflamatorios crónicos y la exposición profesional al cadmio, herbicidas y pesticidas. Los principales factores que reducen el riesgo es el empleo de fármacos quimiopreventivos (finasterida, dutasterida) y la exposición a la radiación ultravioleta solar. La vasectomía, con los datos actuales, no influye en el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Conclusiones: El lento proceso de carcinogénesis prostática es el resultado final de la interacción de factores de riesgo constitucionales y ambientales. Los factores ambientales no dietéticos desempeñan un papel importante en la etiopatogenia de esta enfermedad. Para valorar apropiadamente los factores de riesgo deben analizarse grandes casuísticas que incluyan todas las variables posibles.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ferris-jos@gva.es (J. Ferrís-i-Tortajada).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Environmental risk
factors;
Primary prevention;
Epidemiology;
Smoking;
Pesticides

Constitutional Risk Factors In Prostate Cancer**Abstract**

Introduction: The aim is to update and disclose the main environmental risk factors, excluding dietary factors, involved in the etiopathology of prostate cancer.

Materials and method: Bibliographic review of the last 25 years of non-dietary environmental risk factors associated with prostate cancer between 1985 and 2010, obtained from *MedLine*, *CancerLit*, *Science Citation Index* and *Embase*. The search profiles were *Environmental Risk Factors/Tobacco/Infectious-Inflammatory Factors/Pesticides/Vasectomy/Occupational Exposures/Chemoprevention Agents/Radiation and Prostate Cancer*.

Results: While some non-dietary environmental risk factors increase the risk of acquiring the disease, others decrease it. Of the former, it is worth mentioning exposure to tobacco smoke, chronic infectious-inflammatory prostatic processes and occupational exposure to cadmium, herbicides and pesticides. The first factors that reduce the risk are the use of chemopreventive drugs (Finasteride, Dutasteride) and exposure to ultraviolet solar radiation. With the current data, a vasectomy does not influence the risk of developing the disease.

Conclusions: The slow process of prostate carcinogenesis is the final result of the interaction of constitutional risk and environmental factors. Non-dietary environmental factors play an important role in the etiopathology of this disease. To appropriately assess the risk factors, extensive case studies that include all the possible variables must be analysed.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los países occidentales el cáncer de próstata constituye un problema sanitario de gran magnitud por su elevada incidencia y notable mortalidad¹. Por estas razones, la prevención primaria no solo reduce la importante carga económica derivada de su diagnóstico y tratamiento, sino que además disminuye el enorme desgaste emocional de los enfermos y de su entorno familiar y social^{1,2}. Para ello, es preciso avanzar en el conocimiento actual de los factores de riesgo implicados en su etiopatogenia¹.

En este trabajo se revisan de forma actual los principales factores de riesgo ambientales no dietéticos asociados a cáncer de próstata, con mayor o menor consistencia científica, según la búsqueda bibliográfica realizada.

Tabaquismo

La exposición activa y pasiva al humo de la combustión del tabaco se considera agente cancerígeno seguro para numerosos cánceres humanos³. A pesar de ello, ha tardado en establecerse su asociación causal con el cáncer de próstata. Respecto a la incidencia, la mayoría de los estudios epidemiológicos^{4,5} no han establecido una relación causal entre el tabaco y la enfermedad. Los estudios caso-control no han encontrado una relación entre las diversas variables del tabaquismo y la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, algunos estudios de cohortes documentaron un riesgo 2-3 veces mayor en fumadores de más de un paquete al día, comparados con los no fumadores. Pero estos estudios no han demostrado una relación dosis-respuesta convincente, ni han valorado la influencia de los posibles factores de riesgo dietéticos que confunden⁴.

Respecto a la mortalidad, la asociación ha sido documentada de forma más consistente⁴⁻⁶. En diversos estudios

de cohortes se ha establecido una relación directa entre tabaquismo y mayor letalidad por cáncer de próstata. Los enfermos fumadores duplican el riesgo de morir por esta enfermedad con respecto a los no fumadores. La mayoría de los autores no encuentran un riesgo gradual en relación con el número de cigarrillos diarios, ni con los años de fumador. No obstante, un trabajo documentó una relación convincente dosis-respuesta entre el número de paquetes por año de fumador en los últimos 10 años previos al diagnóstico⁶. Aunque en diversos trabajos los ex-fumadores no parece que tengan mayor riesgo de morir por cáncer de próstata, en un estudio se documentaron efectos adversos en la mortalidad hasta una década posterior al cese del hábito tabáquico⁶.

Un metaanálisis recientemente publicado aporta datos convincentes y estadísticamente significativos de la asociación causal entre la exposición al humo del tabaco y la mayor incidencia y mortalidad del cáncer prostático⁷. Analizando 24 estudios epidemiológicos de cohortes que englobaban a 21.579 enfermos, se observó que cuando se estratificaban por cantidad de cigarrillos fumados, los fumadores actuales presentaban un riesgo entre el 11 y el 22% mayor con respecto a los nunca fumadores, y de un 9% con los ex-fumadores, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. En la mortalidad los fumadores activos también presentaban diferencias estadísticamente significativas, con un riesgo mayor del 14% con respecto a los nunca fumadores, que se incrementaba al 24 y al 30% para los más adictos. Los autores comentaban que los estudios anteriormente realizados, probablemente por su menor casuística, infravaloraban la verdadera influencia del tabaquismo en la incidencia y la mortalidad del cáncer de próstata. También recomendaban la necesidad de diseñar estudios dirigidos a reseñar variables determinantes de pronóstico (estadio y grado tumoral) e historial clínico de tabaquismo, tanto en fumadores como en ex-fumadores.

La asociación causal con el cáncer de próstata es admisible biológicamente porque las sustancias cancerígenas del humo del tabaco actúan por vía directa produciendo mutaciones en el ADN, y por vía indirecta generando alteraciones en el metabolismo hormonal. Algunos autores han encontrado interacciones entre el tabaquismo y determinados polimorfismos genéticos asociados a mayor riesgo de cáncer de próstata.

Factores infecciosos-inflamatorios prostáticos

Numerosos datos epidemiológicos, genéticos, histológicos y de biología molecular, evidencian la influencia de la infección prostática y de la consiguiente inflamación crónica en la patogenia y progresión del cáncer de próstata^{1,4,8}. Potencialmente, los agentes infecciosos pueden influir en la carcinogénesis a través de los siguientes mecanismos: a) incorporación de oncogenes víricos en el genoma del portador; b) inhibición de los genes supresores tumorales; c) estimulación de señales proliferativas; y d) mediante la supresión del sistema de vigilancia inmunológica. Aunque la prostatitis crónica generada por las enfermedades de transmisión sexual se asocia con mayor riesgo de cáncer de próstata y con peor resultado en el tratamiento, hasta la fecha ningún agente infeccioso específico se ha relacionado convincentemente como agente causal de la enfermedad^{4,8}.

El papilomavirus humano (HPV) ha recibido mayor atención por su relación con los cánceres genitourinarios, pero es controvertida su contribución real al cáncer de próstata. Mientras que algunos autores no han encontrado ninguna asociación, otros han implicado al tipo 16, que corresponde a la variedad más ligada a cánceres anogenitales⁹.

La infección por *Trichomona vaginalis* ocasiona la adhesión del protozoo a las células epiteliales disminuyendo la expresión de genes anti-apoptóticos; también altera la producción de interleuquina 6 y proteínas favorecedoras de la quimiotaxis de monocitos. En un extenso estudio de casos-controles se documentó que los seropositivos tenían un incremento estadísticamente significativo de un 43% de cáncer de próstata (IC 95% 1,00-2,03) y un 76% de incremento del alto grado histológico (IC 95% 2,97-3,18)¹⁰.

En especímenes de prostatectomía radical se ha identificado recientemente un gammaretrovirus denominado XMRV. Su persistencia en las células mesenquimales del estroma adyacente a las glándulas neoplásicas está asociada al polimorfismo genético RNASEL R426Q. La posible acción etiopatogénica se relacionaría con las señales y las vías de transducción celular entre el estroma y el epitelio. Si finalmente se cataloga como virus oncogénico, la obtención de una vacuna específica permitiría prevenir la porción de los cánceres prostáticos asociados al XMRV¹¹.

Cadmio

Durante las décadas de los 70 y 80 del siglo xx, algunos investigadores aportaron evidencia acerca de mayor riesgo de cáncer de próstata entre los hombres profesionalmente expuestos al cadmio (Cd). Posteriormente, una revisión de la *International Agency for Research on Cancer* y un metaanálisis sobre 29 estudios epidemiológicos documentaron un ligero incremento de la incidencia, no estadísticamente

significativo, de cáncer de próstata asociado a la exposición al Cd^{12,13}. Toxicológicamente se ha encontrado mayor concentración tisular de Cd en el cáncer de próstata en comparación con la hipertrofia prostática benigna, con mayores cantidades en los cánceres de mayor grado histológico. El efecto potencialmente cancerígeno del Cd puede ser modificado por el zinc, ya que ambos tienen efectos antagónicos en la próstata. El tejido neoplásico tiene una relación más baja de zinc/Cd que la próstata normal, sugiriendo que: a) un elevado contenido prostático de zinc puede proteger contra la carcinogénesis; b) el Cd puede actuar como débil carcinógeno prostático, que se potencia con la deficiencia de zinc; y c) la incapacidad de la próstata en mantener una homeostasis adecuada del zinc, puede favorecer la carcinogénesis inducida por Cd¹⁴.

Herbicidas

Son compuestos químicos activos empleados contra las plagas de origen vegetal. El «agente naranja» es una mezcla de dos herbicidas que se utilizó como defoliante en la guerra del Vietnam, entre 1962 y 1971. En 1998 la *National Academy of Science* de EE. UU. reconoció una asociación positiva entre la exposición al herbicida y numerosos cánceres humanos, pero su relación con el cáncer prostático fue considerada limitada y no concluyente¹⁵. Estudios más recientes sugieren una asociación más consistente. En una revisión publicada en 2008, comparando 6.214 veteranos de la guerra del Vietnam expuestos al herbicida con respecto a 6.930 veteranos no expuestos, los autores encontraron doble cáncer de próstata entre los expuestos (239 vs. 124), con edades más tempranas del diagnóstico, así como mayor riesgo de presentar score de Gleason entre 8-10 (21,8 vs. 10,5%) y mayor probabilidad de enfermedad metastásica entre los expuestos (13,4 vs. 4%). Además, los autores no encontraron diferencias entre ambos grupos con respecto a la edad, tabaquismo, índice de masa corporal, exposición a finasterida y niveles de PSA. En un modelo de regresión logística multivariable el «agente naranja» fue el factor más predictivo, no solo de desarrollar cáncer de próstata, sino de mayor grado histológico y mayor probabilidad de enfermedad metastásica al diagnóstico¹⁶.

Pesticidas

Constituyen los compuestos químicos dirigidos contra las plagas de origen animal. Las dificultades para interpretar los riesgos asociados al cáncer de próstata radican en la existencia de centenares de principios activos diferentes, así como en sus exposiciones crónicas y múltiples a bajas dosis por vías directas, y sobre todo indirectas, a través de los alimentos, agua, aire y medio ambiente⁴.

Desde finales de los años 60 estudios ecológicos basados en las defunciones mostraban tasas de mortalidad para algunos cánceres, entre ellos el prostático, significativamente más elevadas en zonas rurales norteamericanas, cuando sus tasas globales de mortalidad por cáncer eran más bajas que en las zonas urbanas⁴. En la década de los años 90 tres metaanálisis¹⁷⁻¹⁹ demostraron mayor riesgo, 7, 8 y 12% respectivamente, tanto de incidencia como de mortalidad, de cáncer de próstata en zonas rurales con fuerte actividad agraria en EE. UU., comparados con la población general de

otras zonas. Pero la residencia rural no es sinónimo del uso de pesticidas, ya que potencialmente intervienen numerosos factores de riesgo ligados al estilo de vida, exposiciones a otros químicos y a contaminantes biológicos.

En la última década tres metaanálisis han analizado el uso de pesticidas en el ámbito profesional²⁰⁻²². Uno de ellos se centraba en utilizadores de pesticidas, tanto agrícolas como no agrícolas, exceptuando a los trabajadores en fábricas de producción²⁰. Globalmente, encontraron en los aplicadores de pesticidas un riesgo estadísticamente significativo, 13% mayor de cáncer de próstata (RR=1,13; IC 95% 1,04-1,22). El segundo metaanálisis²¹ se focalizó en los aplicadores de pesticidas, encontrando también un riesgo estadísticamente significativo, 12% mayor de cáncer prostático (RR=1,12; IC 95% 1,03-1,22). El tercer metaanálisis²² se centró en los empleados de fábricas de producción, demostrando un riesgo estadísticamente significativo, 28% mayor de desarrollar la enfermedad (RR=1,28; IC 95% 1,05-1,58). Además, tras agrupar los pesticidas por grupos químicos, encontraron incrementos consistentes en todos los grupos, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

El *Agricultural Health Study*²³, realizado en EE. UU. entre 1993 y 2002, constituye uno de los mayores estudios prospectivos de cohortes (89.658 personas). Encontró un riesgo un 14% mayor de cáncer prostático entre los hombres que utilizaban pesticidas, así como otras tres asociaciones significativas entre el uso de pesticidas y el riesgo de cáncer prostático. Por un lado se detectó una relación entre la aplicación de bromuro de metilo, agente alquilante catalogado como potencial cancerígeno ocupacional por el *National Institute for Occupational Safety and Health* y el riesgo de cáncer de próstata, tanto en tumores bien diferenciados como en pobremente diferenciados. Además se detectó relación directa con el uso de pesticidas organoclorados, incluyendo el DDT y el heptacloro, aunque solo en los mayores de 50 años. También se observó una asociación estadísticamente significativa entre el uso de diversos pesticidas, solo en los varones con antecedentes familiares de cáncer de próstata. Todos estos datos sugieren que la exposición a determinados pesticidas tiene que interaccionar con los factores de riesgo genéticos, y durante varias décadas, para potenciar la carcinogénesis prostática.

Vasectomía

Estudios caso-control y cohortes que han analizado la asociación de la vasectomía y el riesgo de cáncer de próstata han obtenido resultados contradictorios. Algunos autores encuentran riesgos incrementados del 40, 60 y 70% con la vasectomía, pero otros obtienen menores riesgos de desarrollar cáncer de próstata entre hombres con vasectomía^{4,24,25}. En estos últimos sí que existe mayor riesgo entre los que se realizaron la vasectomía antes de los 20 años previos al estudio y los que se la realizaron por debajo de los 35-40 años de edad. Un metaanálisis al respecto documenta una OR=1,1 (IC 95% 0,9-1,4) para el riesgo de cáncer con vasectomía, pero sugiere mayor riesgo entre los que presentan historia familiar positiva y los que se intervinieron en edades más tempranas²⁴. Por otro lado, en un estudio, muy bien diseñado realizado en Nueva Zelanda, país con la

mayor prevalencia mundial de vasectomía, los autores no encontraron ninguna relación con esos subgrupos²⁵.

Factores socioeconómicos

Todos los factores sociales, incluyendo los económicos, estilos de vida y el nivel educativo-académico, *per se*, no parecen influir directamente en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Ahora bien, intervienen indirectamente condicionando la influencia de los factores dietéticos, de las exposiciones laborales y de acceso a los sistemas sanitarios, tanto para la detección precoz como para los tratamientos adecuados, e indudablemente influyen en la incidencia y mortalidad de esta enfermedad⁴.

Actividad sexual y estado marital

La influencia de la actividad sexual y del estado marital en el desarrollo del cáncer de próstata ha sido extensamente estudiada⁴. Probablemente su hipotética relación estaría condicionada a la influencia de los factores hormonales, infecciosos y culturales inherentes.

Diversos estudios han encontrado mayor riesgo de cáncer de próstata en hombres con numerosas parejas sexuales e inicio precoz de la actividad sexual. No obstante, otros autores documentan un riesgo menor con alta actividad sexual e inicio precoz de la misma. El estado matrimonial no está asociado a un incremento de riesgo en la mortalidad de la enfermedad, pero algunos autores encuentran mayor riesgo entre casados jóvenes respecto a los de épocas adultas, así como mayor riesgo entre casados comparativamente con solteros⁴.

Otras exposiciones ocupacionales

Un estudio de cohortes realizado en trabajadores expuestos a policlorobifenilos (PBC), reveló una tendencia positiva entre incidencia y mortalidad del cáncer de próstata, con la dosis y tiempo acumulado de exposición²⁶. En otro estudio que examinó los niveles de PBC en tejido adiposo se encontró una asociación con cáncer de próstata (OR=3,15; IC 95% 1,04-9,54), siendo mayor (OR=30,3; IC 95% 3,24-284) entre los hombres con niveles de PSA > 16,5 ng/ml²⁷.

El *Netherlands Cohort Study*²⁸ objetivó un ligero incremento de la enfermedad en relación con la exposición a vapores de metales (RR=1,11; IC 95% 0,80-1,54), hallazgos similares a los obtenidos en un estudio de caso-control en Australia²⁹. También se ha analizado la asociación entre la exposición a aceites minerales y el riesgo de la enfermedad. Se han descrito mayores riesgos tras exposiciones superiores a 5 años, siendo estadísticamente significativos en los trabajadores expuestos desde la pubertad³⁰. En un estudio de caso-control centrado en la exposición a hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA) no se objetivó ningún incremento significativo del riesgo de cáncer prostático en relación con la exposición acumulada para diferentes exposiciones laborales, aunque el riesgo era elevado en la exposición por inhalación de HPA del petróleo (OR=1,12; IC 95% 0,73-1,73) o del carbón (OR=1,29; IC 95% 0,73-2,30) y en las

exposiciones cutáneas al carbón (OR = 1,48; IC 95% 0,68-3,20)³¹. Sin embargo, en este mismo estudio, se identificó una interacción entre los factores genéticos y ambientales, mostrando que los hombres mayores de 60 años que presentaban el polimorfismo genético GSTP1 Val, y que se expusieron a altos niveles de HPA, tenían un riesgo significativamente mayor (OR = 4,52; IC 95% 1,96-10,41). La evidencia de otros estudios entre la exposición a los HPA y el cáncer de próstata es menos convincente^{28,32}. La evidencia sobre el riesgo asociado a los solventes es limitada. Un estudio caso control encontró tendencia significativa dosis-respuesta de cáncer prostático entre los trabajadores con exposición baja/moderada (OR = 1,3 IC 95% 0,8-2,1) y altos niveles de tricloroetileno (OR = 2,1)³². Otros autores que analizaron ocupaciones y exposiciones laborales diversas, en relación con el riesgo de cáncer de próstata, encontraron elevaciones significativas entre bomberos (OR = 1,22; IC 95% 1,12-1,33), trabajadores del petróleo y trabajadores de instalaciones de semiconductores/laboratorios. Un metaanálisis encontró mayor riesgo entre pilotos civiles. Otros estudios relacionan el riesgo de cáncer de próstata con fabricación de pinturas, barnices, jabones y perfumes, manufacturación de cuero, exposición a campos electromagnéticos, trabajadores en energía eléctrica, profesores, policías y forestales; aunque otros estudios no obtienen los mismos resultados³³. Algunos autores analizaron las vibraciones sufridas por el cuerpo en algunos trabajos y en relación con diferentes transportes, no encontrando asociación convincente³³.

Quimioprevención

La administración de fármacos para reducir el riesgo de cáncer de próstata es un tema muy estudiado y de gran interés. La quimioprevención debe ser segura, mantener la calidad de vida, disminuir la incidencia, impacto y gravedad de la enfermedad y ser económicamente factible. Entre los fármacos que en ensayos clínicos han demostrado mayor evidencia científica destacan los inhibidores de la enzima 5- α reductasa, que convierte la testosterona en dihidrotestosterona y de la que existen dos isoformas, tipo 1 y tipo 2.

En el *Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)*³⁴ se asignaron 18.882 hombres a partir de los 55 años, con tacto rectal normal y PSA igual o menor de 3 ng/ml, a recibir durante 7 años finasterida (5 mg/día), inhibidor de la 5- α reductasa tipo 2, o placebo. El cáncer de próstata se detectó en 803 de 4.308 hombres en el grupo finasterida, frente a 1.147 de 4.692 del grupo del placebo, mostrando por lo tanto una reducción en el riesgo de padecer la enfermedad del 24,8% (IC 95% 18,6 a 30,6, $p < 0,001$). De forma inesperada se observó un aumento en la incidencia de cáncer prostático de alto grado en el grupo del finasterida en comparación con el placebo (37% vs. 23,2; $p < 0,001$), aunque estudios posteriores no evidencian que los cambios hormonales producidos por finasterida favorezcan el desarrollo de enfermedad agresiva³⁵.

En el *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE)*³⁶ se asignaron 6.729 hombres de 50 a 75 años con niveles plasmáticos de PSA de 2,5 a 10 ng/ml, y con biopsia previa negativa, a recibir durante 4 años dutasterida

(0,5 mg/día) o placebo. Los resultados, publicados en 2010, demuestran que dutasterida (0,5 mg/día) reduce, frente a placebo, el riesgo de cáncer de próstata sobre una población de riesgo en un 22,8% (IC 95% 15,2 a 29,8; $p < 0,001$). Dutasterida es un inhibidor poderoso de la 5- α reductasa, siendo 45 veces más potente que finasterida en la inhibición de la isoforma tipo 1 y dos veces más potente sobre la isoforma 2. Sin duda se trata de un fármaco esperanzador en la prevención del cáncer de próstata sobre la población de riesgo.

Basándose en modelos que muestran que los estrógenos presentan sinergismo con los andrógenos para inducir hiperplasia, displasia y cáncer prostáticos, se ha investigado el papel de los moduladores de estos receptores. Toremifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, está siendo evaluado a dosis de 20 mg en un estudio multicéntrico aleatorizado a doble ciego, controlado con placebo en hombres con neoplasia intraepitelial de alto grado, por la reducción de la incidencia de cáncer prostático a los 12 meses del estudio (9,1 vs. 17,4%; $p < 0,05$)³⁵.

Estudios iniciales realizados con estatinas (bloqueadoras de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A) sugirieron una reducción del riesgo de cáncer prostático, pero diferentes metaanálisis posteriores no han demostrado esta disminución³⁵. Se necesitan estudios mejor diseñados para evaluar el verdadero efecto de estos agentes. Así mismo, trabajos realizados con inhibidores de la ciclooxigenasa (COX-2) no han documentado una disminución efectiva del riesgo³⁵. La enzima COX-2 interviene en los procesos inflamatorios, favorece la angiogénesis y modula la apoptosis. Los importantes efectos secundarios de estos fármacos a nivel cardiológico y cerebrovascular hace improbable que se desarrollen nuevos estudios con estos agentes. Otros estudios realizados con suplementos con selenio y vitamina E (estudio SELECT), vitamina C o ácido fólico, en comparación con placebo, no mostraron una reducción significativa en el riesgo de la enfermedad³⁷.

Radiaciones electromagnéticas

La asociación entre la radiación ionizante y el cáncer de próstata, aunque presenta mayores riesgos relativos que los esperados en controles no expuestos, no demuestra incrementos estadísticamente significativos³⁸.

La exposición a la radiación solar/ultravioleta está inversamente asociada, tanto a la incidencia como a la mortalidad del cáncer de próstata. La explicación biológica de este hecho está basada en la síntesis y en las acciones fisiológicas de la vitamina D^{39,40}.

Comentarios finales

El cáncer de próstata representa el prototipo ideal del lento proceso de la carcinogénesis y la necesaria coexistencia de factores de riesgo constitucionales con los ambientales para desarrollar la enfermedad. El hecho de que sean necesarios múltiples factores determina que, cuando analizamos un factor aislado, obtenemos la mayoría de las veces resultados contradictorios o incrementos del riesgo sin significado estadístico. El ejemplo más tangible lo vemos con la exposición

al humo del tabaco, puesto que numerosos estudios publicados con resultados dispares precisarían realizar metaanálisis sobre una extensísima casuística de enfermos para poder determinar convincentemente su protagonismo causal. Lo mismo sucede con la exposición profesional a pesticidas que, para obtener datos estadísticamente significativos, han precisado grandes casuísticas. Aun con todo, únicamente su relación ha podido documentarse en los mayores de 50 años con antecedentes familiares de cáncer prostático. Finalmente, destacamos los esperanzadores resultados que se están obteniendo con la quimioprevención y que presagian su futura administración a subgrupos poblacionales sanos como prevención primaria, y a pacientes con cáncer de próstata para prevención terciaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración y ayuda de la Fundación Científica de la AECC (Proyecto de Investigación Macape); y del *Mount Sinai International Exchange Program for Minority Students* (MD001452, *National Center on Minority Health and Health Disparities, National Institute of Health*).

Bibliografía

- World Cancer Report 2008. World Health Organization. En: Boyle, P., Levin, B., editores. Lyon: WHO-IARC Publ; 2008.
- Fourcade RO, Benedict A, Black LK, Stokes ME, Alcaraz A, Castro R. Treatment costs of prostate cancer in the first year after diagnosis: a short-term cost of illness study for France, Germany, Italy, Spain and UK. *BJU Int*. 2010;105:49–56.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Human. Vol. 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon, Francia: IARC Press; 2004.
- Platz EA, Giovannucci E. Prostate Cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3.^a ed. Oxford: Oxford Univ Press; 2006. p. 1128–50.
- Cerhan JR, Torner JC, Lynch CF, Rubenstein LM, Lemke JH, Cohen MB, et al. 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*. 1997;8:229–38.
- Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Colditz GA, Spiegelman D, Stampfer MJ, et al. Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8:277–82.
- Huncharek M, Haddock KS, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health*. 2010;100:693–701.
- Wagenlehner FM, Elkahwaji JE, Algaba F, Bjerklund-Johansen T, Naber KG, Hartung R, et al. The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU Int*. 2007;100:733–7.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Human. Vol. 90. Human Papillomaviruses. Lyon, Francia: IARC Press; 2007.
- Schlaberg R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:16351–6.
- Sutcliffe S, Giovannucci E, Alderete JF, Chang TH, Gaydos CA, Zenilman JM, et al. Plasma antibodies against *Trichomonas vaginalis* and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:939–45.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Scientific Publication No 118. Cadmium in the human environment: toxicity and carcinogenicity. Lyon: IARC Press; 1992.
- Sahmoun AE, Case LD, Jackson SA, Schwartz GG. Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis. *Cancer Invest*. 2005;23:256–63.
- Chen YC, Pu YS, Wu HC, Tony T, Wu TT, Lai MK, et al. Cadmium burden and the risk and phenotype of prostate cancer. *BMC Cancer*. 2009;9:429.
- Frumkin H. Agent Orange and Cancer: An Overview for Clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2003;53:245–55.
- Shah SR, Terris MK. Editorial Comment on: Agent Orange Exposure, Vietnam War Veterans, and the Risk of Prostate Cancer. *Cancer*. 2008;113:2382–4.
- Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*. 1992;18:209–15.
- Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA. Meta-analyses of prostate cancer and farming. *Am J Ind Med*. 1997;31:580–6.
- Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S, et al. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 1998;8:64–74.
- Van Maele-Fabry G, Willems JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2003;60:634–42.
- Van Maele-Fabry G, Willems JL. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004;77:559–70.
- Van Maele-Fabry G, Libotte V, Willems J, Lison D. Review and metaanalysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control*. 2006;17:353–73.
- Alavanja MC, Sandler DP, Lynch CF, Knott C, Lubin JH, Tarone R, et al. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31(S1):39–45.
- Cox B, Sneyd MJ, Paul C, Delahunt B, Skegg DCG. Vasectomy and risk of prostate cancer. *JAMA*. 2002;287:3110–5.
- Holt SK, Salinas CA, Stanford JL. Vasectomy and the risk of prostate cancer. *J Urol*. 2008;180:2565–7.
- Prince MM, Ruder AM, Hein MJ, Waters MA, Whelan EA, Nilsen N, et al. Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect*. 2006;114:1508–14.
- Hardell L, Andersson SO, Carlberg M, Bohr L, van Bavel B, Lindström G, et al. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med*. 2006;48:700–7.
- Boers D, Zeegers MPA, Swaen GM, Kant I, Van den Brandt PA. The influence of occupational exposure to pesticides, polycyclic aromatic hydrocarbons, diesel exhaust, metal dust, metal fumes, and mineral oil on prostate cancer: a prospective cohort study. *Occup Environ Med*. 2005;62:531–7.
- Fritschi L, Benke G, Hues AM, Krickler A, Vajdic CM, Grulich A, et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma associated with occupational exposure to solvents, metals, organic dusts and PCBs (Australia). *Cancer Causes Control*. 2005;16:599–607.
- Agalliu I, Eisen EA, Kriebel D. A biological approach to characterizing exposure to metal working fluids and risk

- of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 2005;16:323–31.
31. Rybicki BA, Neslund-Dudas C, Nock NL, Schultz LR, Eklund L, Rosbalt J, et al. Prostate cancer risk from occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons interacting with the GSTP1 Ile105Val polymorphism. *Cancer Detect Prev*. 2006;30:412–22.
32. Krishnadasan A, Kennedy N, Zhao Y, Morgenstern H, Ritz B. Nested case-control study of occupational chemical exposures and prostate cancer in aerospace and radiation workers. *Am J Ind Med*. 2007;50:383–90.
33. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sparén P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol*. 2009;48:646–790.
34. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:215–24.
35. Rittmaster RS, Fleshner NE, Thompson IM. Pharmacological approaches to reducing the risk of prostate cancer. *Eur Urol*. 2009;55:1064–73.
36. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1192–202.
37. Stroe SA, Andriole GL. Update on chemoprevention for prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2010;20:194–7.
38. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 75: Ionizing radiation, Part 1, X- and γ -radiation and neutrons. Lyon: IARC Press; 2000.
39. Gilbert R, Metcalfe C, Oliver SE, Whiteman DC, Bain C, Ness A, et al. Life course sun exposure and risk of prostate cancer: Population-based nested case-control study and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;125:1414–23.
40. Gupta D, Lammersfeld CA, Trukova K, Lis CG. Vitamin D and prostate cancer risk: a review of the epidemiological literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12:215–26.