



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata

J. Ferrís-i-Tortajada^{a,*}, J. García-i-Castell^b, O. Berbel-Tornero^c y J.A. Ortega-García^d

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

^b Sección de Anatomía Patológica, Hospital de Sagunto, Valencia, España

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

^d 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
constitucionales;
Carcinogénesis;
Epidemiología

Resumen

Introducción: en esta revisión se pretende actualizar y divulgar los principales factores de riesgo constitucionales implicados en la etiopatogenia del cáncer de próstata.

Material y métodos: revisión bibliográfica de la literatura científica acerca de los factores de riesgo constitucionales asociados a cáncer de próstata entre 1985 y 2010, obtenida de *MedLine*, *CancerLit*, *Science Citation Index* y *Embase*. Los perfiles de búsqueda han sido *Risk Factors*, *Genetic Factors*, *Genetic Polymorphisms*, *Genomics*, *Etiology*, *Epidemiology*, *Hormonal Factors*, *Endocrinology*, *Primary Prevention* y *Prostate Cancer*.

Resultados: los principales factores de riesgo constitucionales son: edad (antes de los 50 años se diagnostican menos del 0,7% de estas neoplasias y en mayores de 65 años, entre el 75-85%), étnico-raciales y geográficos (los afroamericanos presentan las mayores tasas de incidencia y las más bajas en el sudeste asiático), genéticos, familiares y hereditarios (los síndromes familiares engloban el 13-26% de todos los cánceres de próstata, de los cuales el 5% se heredan de forma autosómica dominante), hormonales (es un tumor hormonodependiente), antropométricos (la obesidad incrementa el riesgo), perinatales, hipertensión arterial y diabetes tipo 2.

Conclusiones: los factores de riesgo constitucionales desarrollan un papel muy importante en la etiopatogenia del cáncer prostático, especialmente la edad, los factores étnico-raciales-geográficos y los factores genético-familiares. No podemos saber qué porcentaje de estas neoplasias se atribuye a factores constitucionales, porque el conocimiento de dichos factores es actualmente incompleto.

© 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;
Constitutional Risk
Factors;
Carcinogenesis;
Epidemiology

Constitutional risk factors in prostate cancer**Abstract**

Introduction: The aim of this review is to update and divulge the main constitutional risk factors involved in the etiopathology of prostate cancer.

Materials and methods: Bibliographic review of the scientific literature on the constitutional risk factors associated with prostate cancer between 1985 and 2010, obtained from *MedLine*, *CancerLit*, *Science Citation Index* and *Embase*. The search profiles were *Risk Factors*, *Genetic Factors*, *Genetic Polymorphisms*, *Genomics*, *Etiology*, *Epidemiology*, *Hormonal Factors*, *Endocrinology*, *Primary Prevention* and *Prostate Cancer*.

Results: The principal constitutional risk factors are: age (before the age of 50 years at least 0.7% of these neoplasms are diagnosed and between 75-85% are diagnosed after the age of 65 years), ethnic-racial and geographic (African Americans present the highest incidence rates, and the lowest are found in South East Asia), genetic, family and hereditary (family syndromes cover 13-26% of all prostate cancers, of which 5% are of autosomal dominant inheritance), hormonal (it is a hormone-dependent tumour), anthropometric (obesity increases the risk), perinatal, arterial hypertension and type 2 diabetes.

Conclusions: Constitutional risk factors play a very important role in the etiopathology of prostate cancer, especially age, ethnic-racial-geographic factors and genetic-family factors. We cannot know what percentage of these neoplasms are a result of constitutional factors, because our knowledge of these factors is currently lacking.

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

Introducción

Mundialmente la tercera parte del total de cánceres en hombres corresponde a neoplasias urológicas, siendo el adenocarcinoma de próstata el más común de ellos¹. Además, es el cáncer no cutáneo más frecuente en los varones de la mayoría de países industrializados. Así mismo, y a pesar de los progresos en su diagnóstico precoz, tratamiento e incremento de la supervivencia, constituye la segunda causa de mortalidad por cáncer, después del broncopulmonar en dichos países¹. En Europa, en el año 2008, se diagnosticaron 382.300 nuevos casos y 89.300 pacientes fallecieron². En EE.UU. se diagnosticaron 192.280 nuevos casos en 2009 y fallecieron 27.360³. Por la elevada incidencia e importante mortalidad, su prevención primaria constituye uno de los principales retos sanitarios, para reducir los impactos personales, sociales y económicos que conlleva⁴.

Nuestra intención en este trabajo consiste en revisar y actualizar los principales factores de riesgo constitucionales asociados, con mayor o menor evidencia científica, con el desarrollo de esta enfermedad, basándonos en una búsqueda bibliográfica concisa.

Factores constitucionales**Edad**

Constituye uno de los factores de riesgo más importantes⁵⁻⁷. Existe una relación directamente proporcional entre el incremento de edad y el mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Antes de los 45 años se diagnostican menos del 0,6% de todos los casos, y a partir de los 65 años, entre el 62-85%^{5,6}. En EE.UU. el riesgo de desarrollar cáncer de próstata entre el nacimiento y los 39 años de edad es 0,01 (un caso por cada 10.002 hombres). Entre los 40 y 59 años es

de 2,43 (un caso por cada 41 hombres). Para los hombres de entre 60 y 69 años es de 6,42 (un caso por cada 16 varones). Finalmente, en mayores de 70 años el riesgo es de 12,49 (uncaso de cada 8 varones)³.

En la población blanca de EE.UU., entre los 75-79 años, existe un riesgo 130 veces mayor que en el segmento etario de 45-49 años⁵. Esta gran diferencia, además del factor edad, también refleja el incremento asociado al cribado sistemático del PSA y al examen rectal a partir de los 50 años⁵. La introducción de dicho cribado ha generado una migración etaria, con un aumento del 50% de los casos en los varones entre los 50-59 años. Con la edad aparecen proliferaciones acinares atípicas y neoplasia intraepitelial prostática (PIN). El desarrollo de PIN de bajo grado precisa de un período de latencia mínimo de 20 años. Su transformación a PIN de alto grado necesita más de 10 años adicionales, y para convertirse en un carcinoma clínicamente detectable precisa además de un período evolutivo de entre 3 y 15 años⁵.

Factores étnico-raciales y geográficos

Las tasas de incidencia anual de cáncer de próstata ajustadas a la edad presentan grandes variaciones entre países y grupos étnico-raciales^{1,2,5,8}. En América nos encontramos con las tasas más elevadas a nivel mundial, llegando a superar los 270 nuevos casos por 100.000 hombres/año entre los afroamericanos de EE.UU. e islas caribeñas de Trinidad, Tobago, Martinica y Jamaica. Los motivos para explicar un riesgo un 60% mayor en afroamericanos y un 38% menor en asiaticamericanos, en comparación con blancos caucasicos, todavía son elusivos.

Asia es el continente que presenta las tasas de incidencia más bajas de todo el mundo, pero también existen diferencias entre sus países. Los más occidentalizados, como Japón e Israel, presentan tasas de 20-50 nuevos

Tabla 1 Variabilidad en la incidencia de cáncer de próstata en Europa en 2008

Europa y regiones	Incidencia (*)
Europa..	93,4
Europa occidental.	142,3
Europa norte.	131,3
Europa sur.	78,7
Europa central/oriental.	42,0
<i>Países con mayor incidencia</i>	
Irlanda.	183,1
Francia.	178,7
Noruega.	172,7
Suecia.	168,6
Islandia.	153,3
Bélgica.	152,9
Finlandia.	145,3
Suiza.	137,1
Alemania.	125,6
Austria.	122,6
<i>Países con menor incidencia</i>	
Moldavia.	23,3
Ucrania.	27,7
Albania.	30,7
Grecia.	31,1
Rumanía.	32,0
Montenegro.	31,9
Serbia.	32,9
Macedonia.	33,9
Federación rusa.	34,3
Bulgaria.	35,6

(*): tasa de incidencia por 100.000 varones.
Adaptada de Ferlay J et al².

casos/ 100.000 varones/ año; mientras que las más bajas corresponden a India, Tailandia, Pakistán y China, con tasas que oscilan entre 1,4 y 8,4 nuevos casos por 100.000 hombres/ año.

En Europa, durante el año 2008, se diagnosticaron 382.300 pacientes, que corresponde a una tasa de incidencia estimada de 93,4 nuevos casos/100.000 varones y fallecieron 89.300 enfermos². Comparando los datos obtenidos en 1995, observamos un incremento dramático de la incidencia, llegando casi a duplicar la tasa de 47,4 correspondiente a dicho año⁸. En nuestro continente la incidencia también presenta grandes variaciones entre regiones y países (tabla 1), encontrando que la región de mayor incidencia supera en 3,4 veces a la de menor incidencia y que el país de mayor incidencia supera en 7,8 veces al de menor incidencia. Respecto a los países, destaca la enorme diferencia entre Irlanda con 183,1 y Moldavia con 32,3 nuevos casos por 100.000 varones. España ocupa un lugar intermedio con 88,9, después de Italia con 91,2 y precediendo a Portugal y Malta con 76,6 casos por 100.000 varones.

Factores genéticos, familiares y hereditarios

Como todos los cánceres, el cáncer de próstata es una enfermedad genética ocasionada por acumulaciones de

mutaciones cromosómicas, generadas por la selección clonal de células de comportamiento agresivo. En la gran mayoría de casos, las mutaciones son somáticas y únicamente se encuentran en las células tumorales del epitelio prostático. Cuando algunas mutaciones están presentes en las células germinales se transmiten de generación en generación y están presentes en todas las células del organismo, incluyendo lógicamente las prostáticas. Esta última modalidad da lugar a los síndromes familiares de cáncer prostático, que constituyen entre el 13 y el 26% del total de estos tumores⁹⁻¹³. En la mayoría de estos síndromes las mutaciones son alélicas y de baja penetrancia, pero en el 5% las mutaciones son de alta penetrancia y se transmiten de forma autosómica dominante, siguiendo los patrones clásicos de la herencia mendeliana (tabla 2). Estas mutaciones de alta penetrancia dan lugar a las formas hereditarias en sentido estricto de cáncer prostático.

Clínicamente, los síndromes familiares de cáncer de próstata se presentan en edades más tempranas que los esporádicos, representando el 43% de los menores de 70 años y solo el 9% de los diagnosticados a los 85 años. La variedad familiar hereditaria se diagnostica antes de los 55 años de edad, y aunque algunas subvariedades se asocian a una mayor agresividad biológica, en su conjunto no está suficientemente demostrado que comporten peor pronóstico que las formas esporádicas⁹.

Otra característica clínica de los cánceres de próstata familiares es la coexistencia de dos o más casos en familiares de primer y segundo grado. Numerosos estudios epidemiológicos han documentado que los hermanos e hijos de un paciente con cáncer de próstata tienen un riesgo de 2 a 3 veces mayor de desarrollar la enfermedad que el esperado para su edad, etnia y localización geográfica. El riesgo incrementa según el número de familiares enfermos. Así, para un miembro familiar afectado el riesgo relativo es 2, si existen dos miembros familiares enfermos el riesgo relativo es 5, y en el caso de tres familiares afectados el riesgo relativo es 11. Para sospechar la variedad hereditaria los criterios clínicos son más estrictos y son: a) tres o más familiares de primer grado afectados; b) al menos tres casos en familiares de primer y segundo grado, teniendo en cuenta la transmisión ligada al cromosoma X; y c) dos familiares de primer grado diagnosticados antes de los 55 años de edad. En la forma hereditaria con herencia autosómica dominante existe la modalidad ligada al sexo, en la que las mujeres son portadoras y la transmiten a sus hijos. Esta modalidad probablemente subestima los casos reales existentes, ya que la enfermedad salta una o más generaciones.

Algunas familias con cáncer prostático también presentan mayor riesgo de padecer otras neoplasias (mama, ovario, cerebro, etc.), debido a la coexistencia de mutaciones en las células germinales que dan lugar a diversas neoplasias. La necesaria interacción existente entre factores genéticos y ambientales se demuestra con los estudios de cáncer de próstata en gemelos. En los homocigóticos el hermano sano tiene un riesgo absoluto un 18% mayor del esperado para desarrollar el proceso, mientras que en los dicigóticos es solo del 3%⁹.

Los progresos en biogenética han permitido identificar las numerosas mutaciones alélicas de baja penetrancia denominadas polimorfismos genéticos, que intervienen en el resto de formas familiares de cáncer de próstata y que, al ser

Tabla 2 Principales genes implicados en las formas hereditarias de cáncer de próstata familiar

Localización cromosómica	Gen	Características
1q24-25	HPC1	Herencia autonómica dominante. Asociado con tumores cerebrales
1q42-43	PCaP	Herencia autonómica dominante
Xp11	-	Herencia ligada al sexo
Xp27-28	HPCX	Herencia ligada al sexo
17p11	HPC2	
20q13	HPC20	
5q31-33		Formas clínico-evolutivas muy agresivas
7q32		
19q12-13		
1p36	CAPB	Asociada con tumores cerebrales
10q25	PRCA1	
8p22-23	PG1/MSR1	
17q24	ELAC2	
16q23		
8q24(región 1)		Formas clínico-evolutivas muy agresivas. Asociación a cánceres colorrectales, mama, ovario y vejiga urinaria
8q24(región 2)		
8q24(región 3)		
2p15;3p12;6q25		
7p21;10q11;10q26		
11q13;17q12		
17q21;13q12-13	BRCA1; BRCA2	Cánceres de mama y ovario hereditario

Adaptada de Platz EA et al⁵; Cussenot O et al⁹.

relativamente más frecuentes, se encuentran en muchos más casos que en los cánceres estrictamente familiares. Por todo ello, algunos autores atribuyen hasta el 40% de todos los cánceres de próstata a factores genéticos. El mayor riesgo viene generado por la implicación de las vías metabólicas referidas en la tabla 3, que incrementan la transformación neoplásica de las células epiteliales prostáticas¹⁰⁻¹³.

Factores hormonales

Los andrógenos influyen en el desarrollo, maduración y crecimiento de la próstata y afectan tanto a la proliferación como a la diferenciación de su epitelio^{7,14-18}. La testosterona, principal andrógeno circulante, y la dihidrotestosterona, principal andrógeno tisular, son los dos más

Tabla 3 Principales polimorfismos genéticos de baja penetrancia y cáncer de próstata

Gen (marcador)
Biosíntesis y metabolismo androgénico <i>CYP17</i> (MspA1); <i>CYP19</i> (TTTA repeats, N264C); <i>SRD5A2</i> (V89L, A49T, R227Q, TA repeats); <i>AR</i> (CAG repeats, GGNrepeats, E211 G > A); <i>HSD3B1</i> (N367T, c7062t); <i>HSD3B2</i> (c7159g, c7474t); <i>HSD17B3</i> (G289S); <i>ER-alpha</i> (XbaI, Pvull); <i>ER-beta</i> (RsaI)
Factores de crecimiento y vía hormonal no androgénica <i>VDR</i> (BsmI, TaqI, polyA, Apal, FOPI); <i>INS</i> (+1127PstI); <i>TH</i> (-4217PstI); <i>IRS1</i> (G972R); <i>IRS2</i> (G1079D); <i>IGF-1</i> (CA repeats); <i>IGF-II</i> (MspI); <i>IGFBP-3</i> (-a202c, A32G)
Vía metabolismo de los carcinógenos <i>GSTT1</i> (Deletion); <i>GSTM1</i> (Deletion); <i>GSTM3</i> ; <i>GSTP1</i> (I105V); <i>NAT1</i> ; <i>NAT2</i> ; <i>PON1</i> (I102V, Q192R, L55M); <i>CYP1A1</i> (2455A > G, 3801T > C, 2453C > A); <i>CYP3A4</i> (5' promoter variant *1B); <i>CYP3A5</i> (intron 3 missense variant *1); <i>CYP3A43</i> (exon 10 A > P variant*3); <i>CYP1B1</i> (L432V); <i>CYP2D6</i> (* 4); <i>MnSOD</i> (V → A)
Vía reparación ADN <i>XRCC1</i> (R399Q, R194W, R280H); <i>XRCC3</i> (T241M); <i>XPD</i> (D312N, K751Q); <i>hOGG1</i> (S326C, +11657A/G); <i>MGMT</i> (L84F, I143V); <i>ATM</i> (D1853N, D1853V, ivs38-8t > c, ivs38-15g > c, P1054R)
Inflamación/ angiogénesis/ citoquinas <i>TGF-beta</i> (L10P, c509t); <i>COX-2</i> (-1285A/G, -1265G/A, -899G/C, -297C/G); <i>TNF-alpha</i> (TNF-alpha-308); <i>IL-1-beta</i> (IL-1-beta-511); <i>PPAR-gamma</i> (P12A); <i>VEGF</i> (VEGF-1154, VEGF- 460); <i>IL-8</i> (IL-8-251); <i>IL-10</i> (IL-10-1082)

Adaptada de Gsur A et al¹⁰; Dianat SS et al¹¹; Hsing AW et al¹²; Park JY et al¹³

importantes. El segundo se sintetiza a partir del primero por la 5 α reductasa, isoenzima tipo 1 (piel y pelo) y tipo 2 (próstata, piel y genitales). La acción de los andrógenos en las células de la próstata está mediada por el receptor de andrógenos, que produce la activación de transcripción de genes que intervienen en la síntesis de ADN y proliferación celular.

Numerosos estudios prospectivos han investigado el papel de los andrógenos plasmáticos sobre el cáncer de próstata, pero muy pocos han demostrado que los hombres con niveles séricos elevados de andrógenos tengan mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. En el *Physician's Health Study Cohort*¹⁶ se observó mayor riesgo con niveles elevados de testosterona y bajos de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), aunque un metaanálisis posterior de 8 estudios de cohortes, y otros estudios,^{14,18} han demostrado que no había ninguna relación entre el desarrollo del cáncer de próstata y niveles plasmáticos de testosterona, dihidrotestosterona, androstenodiona o sulfato de dihidroepiandrosterona. Uno de los estudios más importantes sobre la influencia androgénica en el desarrollo del cáncer prostático lo constituye el *Prostate Cancer Preventive Trial*¹⁷, que aleatorizó a 18.000 hombres a recibir placebo o finasterida (inhibidor de la 5 α reductasa isoenzima tipo 2) durante 7 años. Los pacientes fueron seguidos mediante determinaciones séricas del PSA, tacto rectal y biopsia cuando los niveles de PSA superaban 4 ng/ml y al final del estudio. Se demostró una reducción del 25% en el riesgo de desarrollar cáncer con finasterida. Actualmente se está estudiando el efecto del finasterida en los pacientes con polimorfismos SRD5A2, los cuales ayudarán a precisar si la determinación del genotipo puede contribuir a la identificación de los pacientes que obtendrían el mayor beneficio de la administración de finasterida con fines preventivos.

Los estrógenos también han centrado la atención de diversos estudios epidemiológicos para investigar su asociación con el cáncer de próstata^{5,16-18}. Aunque en el *Physician's Health Study Cohort*¹⁶ se observó una asociación inversa entre cáncer de próstata y los niveles de 17- β -estradiol (E_2), otros estudios que incluyen metaanálisis no han encontrado dicha relación. En animales de experimentación se ha objetivado que la exposición prenatal a estrógenos "marca" la próstata para incrementar la proliferación, inflamación y cambios displásicos epiteliales en la vida posterior.

Los estrógenos se metabolizan a catecol-estrógenos por la enzima citocromo P450, codificada por los genes CYP1A1 y CYP1B1. Los catecol-estrogenos generan compuestos reactivos de oxígeno y radicales libres, que dañan el ADN. Los dos tipos principales de receptores estrogénicos, el ER- α y el ER- β , se expresan tanto en la próstata normal como en la tumoral, aunque con localizaciones celulares diferentes. Dado que estos dos receptores son diferentes, es probable que un desequilibrio de su expresión pueda ser crítico para determinar los efectos estrogénicos en las células neoplásicas prostáticas. La activación del ER- β parece limitar la proliferación de células directamente o a través de la inhibición del ER- α y, por ello, la pérdida de ER- β siempre se asocia con la progresión tumoral. Del mismo modo, se plantea la hipótesis de un mecanismo que afecta al ER- α , produciendo una expresión alterada del receptor y disrupción de los genes críticos del desarrollo e interferencia con el crecimiento y

diferenciación de la glándula prostática. En resumen, los datos epidemiológicos disponibles no respaldan la asociación entre los niveles basales plasmáticos de estrógenos y el desarrollo de cáncer de próstata.

Aunque algunos autores han encontrado una relación inversa entre los niveles de la hormona sexual ligada a la globulina y el riesgo de desarrollar la enfermedad, la mayor parte de estudios no encuentra esta asociación^{5,14}. También parece que la insulina actúa como factor hormonal de crecimiento, regulando la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Por ello, la hiperinsulinemia relacionada con la resistencia a la insulina está considerada como factor de riesgo para el desarrollo de diversos tumores malignos (mama, páncreas, hígado, colon, vejiga y cavidad oral) y benignos (hiperplasia benigna de próstata). En relación con el cáncer de próstata los estudios son contradictorios, pero parecen demostrar que el hiperinsulinismo constituye un factor de riesgo para la carcinogénesis prostática^{14,19,20}.

Factores antropométricos

Por la estrecha correlación entre el índice de masa corporal (IMC) y las hormonas sexuales, este parámetro ha sido explorado en numerosos estudios epidemiológicos relativos al cáncer de próstata. Estudios basados en casos-controles no encuentran una relación directa, pero los prospectivos documentan asociaciones positivas entre el IMC y la incidencia y mortalidad de esta enfermedad^{5,6,21-30}. En el caso de que realmente exista una relación directa entre los dos parámetros valorados, no está claro cuál de los dos factores que influyen en el IMC, la masa adiposa o el volumen muscular, tenga más relevancia. El IMC no distingue entre los dos y, a veces, refleja mejor el tejido muscular por tener mayor densidad que el adiposo. Independientemente de la altura, una relativa mayor masa muscular dará lugar a mayor IMC. Un estudio prospectivo en japoneses americanos encontró que el riesgo de cáncer de próstata se asocia a la masa muscular y no al cúmulo de grasa de las extremidades superiores²⁵. El volumen muscular del brazo se correlaciona con los niveles plasmáticos de testosterona/ dihidrotestosterona y numerosos estudios epidemiológicos relacionan dichos niveles con mayor riesgo de la enfermedad, tal y como hemos comentado previamente^{5,26}.

Algunos trabajos han intentado caracterizar la relación entre el IMC, las diversas edades y el posterior desarrollo del cáncer de próstata, pero actualmente desconocemos en qué segmento etario de exposición es más determinante. En dos estudios realizados en EE.UU., uno de casos-controles²⁷ y otro de cohortes²⁸, no se encontró relación entre el IMC a los 25 años de edad y el subsiguiente riesgo. En cambio otro estudio de cohortes realizado en Holanda²⁹ encontró una relación directa significativa entre el IMC a partir de los 20 años y mayor riesgo de cáncer de próstata.

La obesidad (IMC > 30), especialmente la variedad abdominal o central, y la relación entre los diámetros máximos abdominales y pélvicos se asocia con mayor riesgo de cáncer de próstata localizado y metastásico, así como con mayor mortalidad^{5,14}. Esta asociación directa está sustentada en los mecanismos metabólicos y hormonales inherentes a la obesidad, condicionantes de mayor riesgo neoplásico en general y prostático en particular. Un metaanálisis ha

demostrado que por cada incremento de 5 en el IMC de los obesos se aumenta un 5% el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, y un 12% en el subgrupo de enfermedad avanzada³⁰. En la comunidad científica existe unanimidad en aceptar la asociación entre obesidad y peor pronóstico para el cáncer prostático, debido al retraso diagnóstico y a la menor respuesta terapéutica. Por otra parte, la obesidad infantil ha sido inversamente asociada con el riesgo posterior de desarrollar la enfermedad²². La obesidad en los hombres incrementa los niveles plasmáticos de estrógenos y disminuye los de los andrógenos. Este balance hormonal en los niños obesos puede modular y proteger el tejido prostático prepuberal del desarrollo de cáncer en la edad adulta.

Un estudio realizado en la población de EE.UU. entre los años 1980 y 2002 acerca del impacto de la obesidad en la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata demostró que la obesidad incrementa un 15% la incidencia de las lesiones de alto grado, y entre el 7-23% la mortalidad²¹. En un estudio epidemiológico de cohortes²⁸ los autores sugieren que reducciones del peso en la edad adulta pueden ser importantes para la disminución del riesgo del cáncer de próstata. Los trabajos que estudian la relación entre altura y riesgo de CP observan resultados contradictorios^{5,22,24}.

Hipertensión arterial

Ha sido objeto de diversos estudios epidemiológicos, tanto de casos-controles como de cohortes, valorar el impacto de la hipertensión arterial (HTA) en el cáncer de próstata. Aunque la mayoría de autores afirman que incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad, otros no documentan dicha asociación³¹⁻³³. Recientemente, un estudio epidemiológico de cohortes en la población noruega encuentra que la HTA se asociaba a un incremento del riesgo de cáncer prostático, especialmente en aquellos de alto grado histológico³¹. Los autores sugieren que si la asociación fuera causal, la hipertensión podría ser responsable del 3% de todos los cánceres de próstata.

Factores perinatales

El peso al nacimiento resulta de las exposiciones transplacentarias a los nutrientes maternos, especialmente glucosa, factores de crecimiento fetal, hormonas esteroideas, y se ha asociado con mayor riesgo de cáncer de próstata^{5,34-36}. Un estudio prospectivo³⁴ encontró un riesgo 4 veces mayor comparando los percentiles superiores con los inferiores del peso al nacer, aunque posteriormente este hallazgo no ha sido confirmado por otros autores³⁵. También un estudio de casos-cohortes³⁶, encontró que la eclampsia y la prematuridad, factores probablemente relacionados con las hormonas maternas trasplacentarias, y otros factores de crecimiento fetal, se asociaron inversamente con la posterior incidencia y mortalidad del cáncer de próstata, al igual que el grado de paridad materna.

Diabetes tipo 2

Se ha descrito una asociación inversa entre la diabetes tipo 2 y el riesgo de presentar cáncer de próstata^{37,38}. Los resultados de un metaanálisis basado en 12 estudios de cohortes y

en 7 de casos-controles sugieren que los pacientes diabéticos presentan un riesgo 16% menor al esperado de desarrollar la enfermedad³⁷. Es curioso resaltar que uno de los polimorfismos alélicos implicados en la mayor susceptibilidad a cáncer de próstata, el gen TCF 2 (cromosoma 17q12), se asocia a bajo riesgo de diabetes³⁸. Otras hipótesis que pueden sustentar la asociación inversa incluyen los factores hormonales, como los niveles de insulina, y el factor de crecimiento *insulin-like*, así como diferencias en las prácticas de cribado poblacional y un mayor riesgo de mortalidad que reduce las expectativas de vida media en los pacientes diabéticos.

Debemos resaltar, por tanto, que la diabetes mellitus tipo 2 representa el único factor de riesgo constitucional que actúa como preventivo, disminuyendo el riesgo de desarrollar cáncer de próstata.

Comentarios finales

De todos los factores analizados, los tres que poseen mayor peso específico y unanimidad en los resultados publicados son la edad, los étnico-geográficos y los genéticos. El incremento de riesgo asociado con la edad expresa la resistencia innata de las células prostáticas a los factores de riesgo cancerígenos y el lento proceso de la carcinogénesis prostática. Respecto a las grandes diferencias de riesgo asociadas a factores étnico-geográficos se pueden explicar por los siguientes mecanismos subyacentes: a) la presencia o ausencia del cribaje poblacional sistemático con PSA y tacto rectal a partir de los 50 años de edad; b) las diferencias en las expectativas de vida media entre países industrializados y subdesarrollados; c) los polimorfismos genéticos comunes en etnias predominantes en regiones geográficas; y d) la influencia de los factores socioeconómicos y culturales, entre los que destacarían los hábitos nutricionales, por la estrecha correlación entre los factores dietéticos y la carcinogénesis. Respecto a los factores genéticos, vemos que a pesar de incrementar la vulnerabilidad individual de los portadores necesitan de la interacción, durante más de 4 décadas, de factores ambientales para completar la carcinogénesis en la próstata.

La exposición trasplacentaria al dietilestilbestrol, compuesto hormonal catalogado como cancerígeno humano seguro por la *International Agency for Research on Cancer*, está asociado al desarrollo del adenocarcinoma vaginal de células claras tras largos períodos de latencia, que llegan incluso a superar las 4 décadas³⁹. El cáncer de próstata también precisa de largos períodos de latencia para su manifestación clínica, por lo tanto, relacionar su mayor o menor riesgo con determinaciones puntuales hormonales en el momento de su detección o diagnóstico posibilita la obtención de resultados contradictorios entre los diversos grupos de investigadores. Seguramente, para conocer la verdadera interrelación de los factores hormonales con el cáncer prostático deberíamos monitorizar la exposición vital del tejido prostático con los niveles plasmáticos e intracelulares de los andrógenos y estrógenos, desde el momento de la concepción hasta la senectud o en el momento de su diagnóstico. Además, dicha monitorización debería prestar especial relevancia a los períodos críticos de exposición de la glándula prostática, fundamentalmente durante su

formación en el período fetal (embriogénesis e histogénesis) y en la maduración peripuberal.

Bibliografía

- World Cancer Report 2008. World Health Organization. En: Boyle P, Levin B, editors. Lyon: WHO-IARC Publ; 2008.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European J Cancer*. 2010;46:765–81.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009 CA. *Cancer J Clin*. 2009;59:225–49.
- Crawford ED, Black L, Eaddy M, Kruep EJ. A retrospective analysis illustrating the substantial clinical and economic burden of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13:162–7.
- Platz EA, Giovannucci E. Prostate Cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd edition. Oxford: Oxford Univ Press; 2006. p. 1128–50.
- Fournier G, Valei A, Mangin P, Cussenot O. Prostate cancer. Epidemiology. Risk factors. *Pathology Ann Urol (Paris)*. 2004;38:187–206.
- Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2009;6:87–95.
- Karim-Koss HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: A combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer*. 2008;44:1345–89.
- Cussenot O, Cancel-Tassin G. Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *Med Sci (Paris)*. 2004;20:562–8.
- Gsur A, Feik E, Madersbacher S. Genetic polymorphisms and prostate cancer risk. *World J Urol*. 2004;21:414–23.
- Dianat SS, Margreiter M, Eckersberger E, Finkelstein J, Kuehas F, Herwig R, et al. Gene polymorphisms and prostate cancer: the evidence. *BJU Int*. 2009;104:1560–72.
- Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*. 2006;11:1388–413.
- Park JY, Huang Y, Sellers TA. Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and prostate cancer risk. *Methods Mol Biol*. 2009;471:361–85.
- Wigle DT, Turner MC, Gomes J, Parent ME. Role of hormonal and other factors in human prostate cancer. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008;11:242–59.
- Ip C, Hall SJ. Hormonal Implications in the Development and Treatment of Prostate Cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007;36:421–34.
- Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1118–26.
- 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.
- Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: A quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer*. 1999;80:930–4.
- Kojima S, Inahara M, Suzuki H, Ichikawa T, Furuya Y. Implications of insulin-like growth factor-I for prostate cancer therapies. *Int J Urology*. 2009;16:161–7.
- Nandeeshha H. Insulin: a novel agent in the pathogenesis of prostate cancer. *Int Urol Nephrol*. 2009;41:267–72.
- Fesinmeyer MD, Gulati D, Zeliadt S, Weiss N, Kristal AR, Etzioni R. Effect of population trends in body mass index on prostate cancer incidence and mortality in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:808–15.
- Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6:557–63.
- Kaaks R, Stattin P. Obesity, endogenous hormone metabolism, and prostate cancer risk: A conundrum of “highs” and “lows”. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2010;3:259–62.
- Hernández BY, Park SY, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Relationship of body mass, height, and weight gain to prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:2413–21.
- Severson RK, Grove JS, Nomura AM, Stemmermann GN. Body mass and prostatic cancer: a prospective study. *Br Med J*. 1988;297:713–5.
- Henderson BE. Summary report of the sixth symposium on cancer registries and epidemiology in the Pacific Basin. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82:1186–90.
- Hayes RB, Ziegler RG, Gridley G, Swanson C, Greenberg RS, Swanson GM, et al. Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8:25–34.
- 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.
- Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, van den Brandt PA. Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2000;151:541–9.
- MacInnis RJ, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Body size and composition and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:1417–21.
- Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P. Blood pressure and risk of prostate cancer: Cohort Norway (CONOR). *Cancer Causes Control*. 2010;21:463–72.
- Hammarsten J, Högstedt B. Clinical, haemodynamic, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with high-stage and high-grade clinical prostate cancer. *Blood Press*. 2004;13:47–55.
- Friedman GD. Blood pressure and heart rate: no evidence for a positive association with prostate cancer. *Ann Epidemiol*. 1997;7:486–9.
- Tibblin G, Eriksson M, Cnattingius S, Ekblom A. High birth-weight as a predictor of prostate cancer risk. *Epidemiology*. 1995;6:423–4.
- Platz EA, Giovannucci E, Rimm EB, Curhan GC, Spiegelman D, Colditz GA, et al. Retrospective analysis of birth weight and prostate cancer in the Health Professionals Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1998;147:1140–4.
- Ekblom A, Ekblom A, Hsieh CC, Lipworth L, Wolke A, Pontén J, et al. Perinatal characteristics in relation to incidence of and mortality from prostate cancer. *Br Med J*. 1996;313:337–41.
- Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2056–62.
- Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, Bergthorsson JT, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2007;39:977–83.
- Veurink M, Koster M, Berg LT. The history of DES, lessons to be learned. *Pharm World Sci*. 2005;27:139–43.