

Epidemiología del cáncer de próstata

Laura Súchil Bernal

Subdirección de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología. Tlalpan. México.

El cáncer de próstata ocupa el cuarto lugar de incidencia en los varones y se estimó que en 1990 aparecieron más de 396.000 casos en el mundo. Su incidencia se incrementa después de los 50 años de edad y muestra grandes diferencias en la distribución de acuerdo con la raza y la región geográfica. Las tasas más elevadas se observan en los afroamericanos y las más bajas en los habitantes de China y Japón. El 90% de las muertes ocurren después de los 65 años y la supervivencia ha mejorado en la última década. En México el cáncer de próstata fue la segunda causa de mortalidad por tumores malignos en 1998. La etiología es desconocida y los factores de riesgo más estudiados incluyen a los hormonales, sexuales y reproductivos, así como estilo de vida, ocupación, historia familiar y hábitos dietéticos. El incremento en las tasas de incidencia se ha interpretado como resultado de mayor vigilancia de la población en riesgo con diagnósticos más agresivos y tamizaje. La complejidad de la enfermedad y la falta de certeza de las pruebas que se utilizan para la detección temprana obliga a que la población cuente con toda la información necesaria sobre esta neoplasia.

Palabras clave: cáncer de próstata, epidemiología.

Rev Oncología 2001; 3: 11-21.

El cáncer de próstata es una neoplasia maligna que se presenta en los hombres de edad avanzada; su ocurrencia se incrementa rápidamente después de los 50 años y la mediana de edad al momento del diagnóstico es de 72 años. Esta enfermedad muestra grandes diferencias en su distribución de acuerdo con la raza y la región geográfica. Se ha observado que es particularmente común en los negros americanos y que Suiza tiene la tasa de incidencia más elevada del mundo en población blanca¹. En términos globales estos tumores ocupan el cuarto lugar de in-

Correspondencia: Dra. L. Suchil Bernal.
Subdirección de Investigación Clínica.
Instituto Nacional de Cancerología.
Avda. San Fernando, 22, Tlalpan.
México D.F. (14000).
Correo electrónico: suchill@ragnatela.net.mx

Recibido el 5-11-2000.
Aceptado para su publicación el 20-11-2000.

Epidemiology of prostate cancer

Prostate cancer is the fourth most frequent cancer of men overall. In 1990 the estimated number of cases was 396,000 plus. Incidence of prostate cancer increases with age, almost all cases are diagnosed in men over age 50. Variation in incidence rates by race and country are observed. African-americans have the highest prostate cancer incidence rates in the world; the disease is rare in China and Japan. More than 90% of deaths occurred in men after age 65, but survival has improved in last decade. In Mexico prostate cancer was the second cause of mortality by cancer in men. Although the etiology is unknown, risk factors proposed involve hormonal, sexual and reproductive patterns, lifestyle, occupation, family history and dietary practices. Prostate incidence rates increased probably due to earlier diagnosis and screening.

Key words: Prostate cancer, epidemiology.

cidencia en los varones y se estimó que durante 1990 ocurrieron 396.100 casos nuevos². Dado que el 90% de las muertes por cáncer de próstata ocurren después de los 65 años de edad, el mayor impacto se encuentra en un subgrupo de la población con una expectativa de vida relativamente limitada³.

Los datos sobre supervivencia después del diagnóstico están disponibles en pocos países. En Estados Unidos la supervivencia relativa en los blancos aumentó del 63% en el período 1970-1973 al 88% en 1986-1991⁴. Mejoría en la supervivencia también se ha reportado en los países nórdicos, aunque en menor proporción: 50% al 60% en el mismo período.

Es bien sabido que la incidencia y la mortalidad por cáncer de próstata se ha incrementado en todo el mundo en las últimas décadas. El aumento más importante se presentó en los países con las tasas de mortalidad basales más bajas como Japón, donde en 3 décadas las tasas de mortalidad se elevaron casi

8 veces en comparación con Estados Unidos, donde solamente se observó un incremento global del 6% durante un período comparable⁵. Cuando se analiza la mortalidad ajustada por edad es evidente que en todo el mundo el aumento más grande ha ocurrido en los grupos de edad mayores a los 65 años, a diferencia de los más jóvenes⁶. Durante el período 1973-1990 en los varones menores de 65 años la mortalidad se elevó un 13% en la población blanca de Estados Unidos y el 6% en la afroamericana, mientras que en los ≥ 65 años la mortalidad se incrementó en un 19% en los blancos y un 39% en los negros. En México⁷ en 1998 el cáncer de próstata fue la segunda causa de muerte con 3.542 defunciones y una tasa de $11,4 \times 10^5$ hombres de 15 y más años de edad. Las muertes se presentaron desde el grupo de 45 a 64 años, donde se registró una tasa de $7,2 \times 10^5$, que se elevó hasta alcanzar 165×10^5 en los mayores de 64 años. Del total de las defunciones, el 87,7% correspondieron a este grupo, mientras que en el de 45 a 64 años se registró el 11,4%. Las entidades con la mortalidad más alta fueron Durango con $17,7 \times 10^5$ habitantes, el Distrito Federal con 16,4, Michoacán con 16,3, Jalisco con 15,5 y Zacatecas con 15,3.

La etiología del cáncer de próstata es desconocida y las hipótesis más estudiadas incluyen factores hormonales, sexuales y reproductivos, estilo de vida, historia familiar y hábitos dietéticos.

PATRONES DEMOGRÁFICOS

El cáncer de próstata es la quinta neoplasia maligna más frecuente en el mundo⁸. En las últimas décadas su incidencia se ha incrementado de manera dramática y sin precedente en Estados Unidos y Canadá, llegando a ocupar el primer sitio en incidencia de cáncer en los hombres americanos, en quienes representa el 27,5% de todos los tumores que los afectan⁹. Este aumento se ha observado en varios grupos de edad, incluyendo a los más jóvenes entre los 50 y 59 años; sin embargo, no se refleja en la mortalidad que sólo se elevó en forma moderada, principalmente en los sujetos de edad más avanzada. La mortalidad ajustada por edad en Estados Unidos es de 25×10^5 ; los tumores malignos de próstata ocupan el segundo lugar como causa de muerte en los varones y representan el 13% de todas las muertes por cáncer¹⁰.

El incremento en las tasas de incidencia se ha interpretado como resultado de mayor preocupación por el cáncer de próstata y por tanto mayor vigilancia de la población en riesgo, lo que incluye diagnóstico más agresivo y tamizaje^{11,12}. El aumento en el número de biopsias y resecciones transuretrales para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, así como el ultrasonido transrectal y la determinación del antígeno prostático específico sérico, adoptado ampliamente después de 1989, han descubierto mayor número de carcinomas latentes^{1,15}.

En otros países la información sobre el cáncer de próstata es escasa y dependiendo de las distintas regiones geográficas se dan diferencias en la intensidad diagnóstica. Aun con estas limitaciones, en los sitios en los que existen estadísticas en cáncer se han observado las mismas tendencias que en los países de Norteamérica. Entre 1957 y 1991 Noruega mostró un aumento en la incidencia ajustada por edad de $26,3$ a $46,6 \times 10^5$ y una tendencia similar en la mortalidad. En Holanda ha habido un incremento estable, particularmente en los sujetos de edad más avanzada. En los países nórdicos la mortalidad entre 1983 y 1987 fue de aproximadamente 30×10^5 . La incidencia varió de $82,6$ a $48,9 \times 10^5$ en Dinamarca. En Inglaterra y País de Gales la incidencia aumentó moderadamente entre 1971 y 1986 y la mortalidad entre 1970 y 1990. En Australia la incidencia de cáncer de próstata se mantuvo más o menos estable en las décadas de los setenta y ochenta, pero se incrementó por encima de un tercio a principios de los noventa; en el mismo período sólo hubo un incremento moderado en la mortalidad. China y Japón tienen las tasas de incidencia más bajas en cáncer de próstata¹⁴.

Existe menor variabilidad internacional en la mortalidad que en la incidencia por cáncer de próstata. En Estados Unidos las tasas de mortalidad ajustadas por edad variaron de $43,9 \times 10^5$ en los afroamericanos a $7,4 \times 10^5$ en los chinos¹⁵. En Suecia las cifras son comparables a las de los blancos americanos ($21,1 \times 10^5$) y en Suiza son ligeramente menores. La mortalidad más elevada se ha reportado en los países del Caribe y la más baja en América Central y en el Sureste de Asia, aunque en ninguno de estos países se cuenta con datos de base poblacional que permitan comparaciones. Las tasas de mortalidad son dos tercios o más de las tasas de incidencia en Japón, Inglaterra y Europa del Este comparadas con un tercio o menos de las tasas de incidencia en la mayoría de las poblaciones de Estados Unidos⁶.

Existen diferencias bien documentadas en la incidencia de esta neoplasia de acuerdo con la raza. Las tasas más elevadas se observan en los afroamericanos y las más bajas en los habitantes de China y Japón¹⁴. La incidencia ajustada por edad en los negros americanos fue de $163,6 \times 10^5$ en 1990, el 27% por encima de las descritas para los blancos en ese año ($128,5 \times 10^5$). Los asiáticoamericanos tienen tasas de incidencia que van de un tercio a la mitad de las que presentan los blancos, pero es de 3 a 5 veces mayor que en los japoneses y chinos nativos. Los blancos no hispánicos tienen tasas más elevadas que los hispánicos¹⁶. Las tasas de incidencia en Israel se encuentran entre las menores observadas, con excepción de las de Oriente. Aunque las diferencias en la incidencia entre las diversas razas según su localización geográfica pueden ser explicadas a través de distintas estrategias de detección, los estudios epidemiológicos que evalúan el

cáncer de próstata en los inmigrantes muestran que existe un verdadero incremento en los sujetos que se trasladan a vivir a otros países, sobre todo a Estados Unidos, lo que aporta evidencia de que las variaciones internacionales y raciales no están determinadas enteramente por predisposición genética.

FACTORES DEMOGRÁFICOS

Se han analizado otros factores demográficos como el lugar de residencia, el nivel socioeconómico, el estado marital y la religión; sin embargo, los resultados no han demostrado diferencias importantes.

La mayoría de los estudios que investigan el lugar de residencia solamente han encontrado leve exceso en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en los sujetos que habitan áreas urbanas; en Estados Unidos estas diferencias son de aproximadamente el 15%, pero los resultados de los distintos trabajos no son concluyentes¹⁷.

Para evaluar el nivel socioeconómico como riesgo para desarrollar cáncer de próstata se han utilizado variables como la ocupación, el ingreso familiar promedio y la escolaridad; sin embargo, no han demostrado variaciones entre los sujetos pertenecientes a niveles elevados comparados con los de niveles bajos, independientemente de la forma en que se hubiera definido el nivel¹⁸⁻²⁵.

Los datos de incidencia y mortalidad han evidenciado un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en los sujetos casados^{17,24-26}, aunque estos datos sólo parecen ser ciertos para los blancos, ya que en los no blancos los hallazgos no son consistentes^{17,24}. En la población de raza blanca además se ha visto, aunque no en todos los estudios, mayor riesgo en los divorciados y los viudos que en los casados¹⁷.

En los judíos de Estados Unidos se ha encontrado un riesgo bajo de desarrollar cáncer de próstata, lo que es consistente con la incidencia de esta neoplasia en Israel²⁷. En contraste, los mormones tuvieron aproximadamente de un 10% a un 15% de mayor incidencia y mortalidad por este tumor que el resto de los varones en la Unión Americana²⁸. Los adventistas del Séptimo Día que al igual que los mormones no tienen costumbre de ingerir alcohol, tabaco, bebidas con caféina y siguen una dieta ovovegetariana, mostraron menor incidencia y mortalidad por cáncer de próstata cuando se compararon con los datos nacionales^{29,30}.

FACTORES AMBIENTALES

Hormonas

Desde hace mucho tiempo ha habido gran interés en el posible papel de las hormonas esteroideas en la etiología del cáncer de próstata. Desde la década de los cuarenta se sabe que la castración produce un

efecto paliativo en el cáncer de próstata avanzado y que esta neoplasia es prácticamente inexistente en los sujetos castrados⁵¹.

La testosterona es la responsable del crecimiento normal y la función del tejido prostático a través de su conversión a dihidrotestosterona (DHT) por la acción de la enzima 5-alfa-reductasa⁵²⁻⁵⁴. Más del 95% de la producción de testosterona ocurre en las células de Leydig de los testículos; cerca del 60% se une en la circulación a la globulina de unión de hormonas sexuales y el 40% restante a la albúmina; una pequeña fracción de alrededor del 2% no se une a las proteínas plasmáticas. Casi el 90% de la testosterona que se difunde a la próstata es convertida en DHT⁵². La ablación o los antagonistas de la producción de testosterona, ya sea a través de la administración de estrógenos, orquiectomía o tratamiento con agonistas de hormonas liberadoras de hormonas luteinizantes o antiandrógenos, es utilizada en el control del cáncer avanzado^{55,56}. Cierta número de estudios ha demostrado que los pacientes con cáncer de próstata tienen niveles más elevados de testosterona sérica que los controles sanos⁵⁷⁻⁵⁹; sin embargo, en otros trabajos no se ha encontrado evidencia o ésta ha sido poco consistente⁴⁰⁻⁴⁶ (tabla 1). La dificultad en la interpretación de los resultados de los estudios que evalúan el papel de la testosterona en el desarrollo de cáncer de próstata podría estar dada por la selección de los controles y por aquellos factores que influyen sobre los niveles de esta hormona, como son la edad, el peso, el empleo de alcohol o tabaco, la medicación concomitante y las enfermedades crónicas coexistentes⁴⁷⁻⁴⁹.

El exceso en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata que se observa en los sujetos de raza negra de Estados Unidos podría explicarse a través de los niveles elevados de testosterona. Varios autores observaron que los varones afroamericanos tenían cifras de testosterona mayores hasta en un 15% que los blancos⁴⁹⁻⁵². Por otro lado, se demostró que durante el embarazo las mujeres de raza negra presentaban niveles séricos más elevados de testosterona (40%) y de estradiol (50%) que las mujeres blancas, lo que podría determinar la pro-

TABLA 1. Niveles de testosterona en cáncer de próstata. Estudios de casos y controles

Autor	Casos		Controles		p
	N	pg/ml	N	pg/mg	
Harper et al (1976) ⁴²	33	5.450	35*	6.400	NS
Bartsch et al (1977) ⁴³	34	4.730	29	5.210	NS
Ghanadian et al (1979) ³⁷	33	6.030	42	4.820	< 0,01
Drafta et al (1982) ³⁹	23	6.344	63	4.011	< 0,001
Zumoff et al (1982) ⁴¹	7	2.820	36*	4.340	< 0,001
Wright et al (1985) ⁴⁰	26	4.440	23*	4.380	NS

ducción subsecuente de andrógenos o la sensibilidad del tejido blanco en los productos expuestos^{53,54}.

Dentro de la investigación realizada también se ha evaluado la posible alteración en los estrógenos plasmáticos. Considerando que los estrógenos circulantes pueden competir con los andrógenos por las globulinas de unión de hormonas sexuales, se podría pensar que debiera de existir una relación inversa entre los niveles circulantes de estrógenos y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Los resultados de los diferentes trabajos, sin embargo, no son consistentes al tratar de encontrar una alteración, disminución o incremento en los niveles circulantes de estrógenos en los pacientes con cáncer de próstata^{58,59,42,43,55,56} o bien en demostrar que no existe diferencia entre los casos y los controles^{42,45,56}.

Se ha observado que existen receptores a prolactina en la próstata humana⁵⁷ y que esta sustancia es capaz de estimular la actividad de la testosterona en tejido prostático de animales⁵⁸. No obstante, se cuenta con pocos datos acerca del papel de esta hormona en el desarrollo de cáncer de próstata y la información disponible no sugiere una relación importante^{58,45}.

La 5-alfa-reductasa también tiene un papel importante en la carcinogénesis prostática^{59,60}. Al mismo tiempo ha sido identificada como posible agente quimiopreventivo; los inhibidores de esta enzima representan una nueva clase de compuestos que selectivamente bloquean la actividad enzimática, sin afectar los otros procesos dependientes de la testosterona⁶¹.

Nutrición

Son varios los estudios que se han realizado tratando de evaluar la relación que existe entre la dieta y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Dentro de los factores más analizados están la vitamina A y el consumo de grasas, así como el posible papel que tiene la vitamina D en la modificación del crecimiento y la diferenciación celular.

Vitamina A

Entre los compuestos de la vitamina A, que son conocidos agentes quimiopreventivos⁶², se están investigando los retinoides con el objeto de conocer su asociación con el desarrollo de tumores epiteliales. Se ha visto que son importantes en el proceso de la diferenciación normal de las células y en la permeabilidad de la membrana⁶³. Los compuestos de provitamina A como los betacarotenos son capaces de desactivar los radicales libres, potencialmente genotóxicos⁶⁴. Algunos análogos de la vitamina A inhiben la proliferación de las células de la próstata en bajas concentraciones, pero promueven la proliferación a dosis más elevadas⁶⁵. Los primeros estudios sobre dieta y cáncer de próstata encontraron que en los sujetos que consumían ve-

getales verdes y amarillos había una disminución del 60% en el riesgo de morir por esta neoplasia al compararlos con aquellos que nunca ingerían estos alimentos. La reducción del riesgo estuvo relacionada con la dosis; no obstante, el efecto no se observó en los grupos de edad más avanzada⁶⁶.

A partir de entonces múltiples estudios, principalmente de casos y controles, han evaluado la asociación de los compuestos de vitamina A y el riesgo de desarrollar cáncer de la próstata (tabla 2). Los resultados, sin embargo, son confusos en cuanto al efecto preciso de estas sustancias. Algunos estudios no han encontrado modificación en el riesgo asociado con la ingestión de betacarotenos, vitamina A de la dieta o vitamina A total^{67,68}, mientras que otros han demostrado un efecto protector contra este tumor⁶⁹. Por otro lado, el riesgo de desarrollar esta neoplasia se incrementó con el consumo elevado de vitamina A, aunque no de betacarotenos^{70,71}. En sujetos que consumieron más de 150.500 UI mensuales de vitamina A se encontró un riesgo relativo (RR) de 1,8 en comparación con los que ingirieron menor cantidad⁷².

La ingestión elevada de betacarotenos procedentes de vegetales verdes y amarillos se ha asociado a una disminución en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (RR = 0,7 para los cuartiles de ingestión más altos comparados con los más bajos)⁷³.

Los estudios que evaluaron la relación entre los niveles de retinol y el desarrollo de tumores malignos de

TABLA 2. Compuestos de vitamina A y cáncer de próstata. Estudio de casos y controles

Autor	Número casos/controles	Vitamina A	RR
Graham et al (1983) ⁷²	260/294	< 50.000 UI/mes	1,0
		-100.500	1,4
		-150.500	2,4
		> 150.500	1,8
Mishina et al (1985) ⁸⁹	100/100	Nunca/ocasional	1,0
		A menudo	0,5
Kolonel et al (1987) ⁷⁰	452/899	1 baja	1,0
		2	1,4
		3	1,3
		4 alta	2,0
Mettlin et al (1988) ⁷³	371/370	1 baja	1,0
		2	0,9
		3	0,7
		4	0,9
Finchman (1990) ⁹⁸	382/625	5 alta	0,6
		1 baja	1,0
		2	0,9
		3	0,7
West et al (1991) ⁸⁵	358/678	4 alta	0,8
		1 baja	1,0
		2	2,1
		3	1,6
		4 alta	1,6

RR: riesgo relativo.

próstata demostraron que las cifras elevadas de esta sustancia en sangre están asociadas con bajo riesgo de desarrollar cáncer⁷⁴⁻⁷⁸. Estos hallazgos no son consistentes con los resultados de estudios de casos y controles y cohorte en los que se ha analizado la dieta.

Grasa

Se sabe que la grasa de la dieta puede alterar el ambiente hormonal favoreciendo el desarrollo de cáncer de próstata⁷⁹. Los sujetos con dietas vegetarianas tienen niveles de testosterona menores hasta en un 30%, en comparación con aquellos que ingieren alimentos con alto contenido de grasa (40% de calorías provenientes de lípidos)⁸⁰. Los datos epidemiológicos apoyan una asociación positiva entre la ingestión de grasa y el riesgo de desarrollar una neoplasia maligna de esta glándula⁸¹ (tabla 3). Se ha observado una importante correlación entre el consumo *per capita* de grasa y las tasas de mortalidad estandarizadas por edad^{82,85}. Estudios de casos y controles realizados en Estados Unidos en diferentes grupos étnicos como afroamericanos^{71,84}, blancos americanos^{71,72,84,85}, negros africanos⁸⁶ y asiáticoamericanos⁸⁷ han demostrado que los pacientes con cáncer de próstata tienden a consumir más grasa que los controles. La población de Hawaii compuesta por japoneses, chinos, filipinos y hawaianos tiene baja incidencia de tumores malignos de la próstata comparada con la caucásica; esta diferencia podría estar dada por la cantidad de grasa total que ingieren ambos grupos⁸⁸. Los estudios que evaluaron la ingestión de alimentos con alto contenido de grasa, como carne de res o de

puerco, huevos, leche, mantequilla y queso, demostraron en general mayor riesgo asociado con la frecuencia de consumo^{75, 89-92}. El riesgo ajustado por edad, grupo étnico e ingreso económico se incrementó con la ingestión elevada de carne de res (RR = 1,6) y de leche (RR = 1,4); la asociación fue más fuerte en los sujetos menores de 75 años diagnosticados con esta neoplasia⁹⁵.

Existe una asociación significativa entre los niveles séricos de ácido alfa-linoléico y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (RR = 3), aun cuando se ajustó por frecuencia de ejercicio, índice de Quetelet, ácido linoleico plasmático e ingestión de carne⁹⁴. El consumo de carne roja, una de las principales fuentes de ácido alfa-linoleico, más de cinco veces a la semana demostró riesgo elevado de desarrollar cáncer de próstata (RR = 2,5) al compararlo con menos de una vez.

Vitamina D

Se piensa que la deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de desarrollar cáncer invasivo de próstata⁹⁵. Los niveles bajos en suero de 1,2, dihidroxivitamina D, un metabolito activo de la vitamina, están asociados significativamente con un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata clínicamente detectable⁹⁶. También se ha visto que el antígeno prostático específico (APE), una proteína producida por las células epiteliales prostáticas, es estimulado por la 1,2, dihidroxivitamina D₃, sugiriendo que la vitamina D está asociada con la función y diferenciación de las células prostáticas⁹⁷.

Otros factores dietéticos

Algunos estudios han demostrado que el sobrepeso por encima del 30% incrementó el riesgo de desarrollar cáncer de próstata clínicamente fatal (RR = 2,5) comparado con el peso cerca de lo ideal^{92,98}. Los sujetos con índices de masa corporal en los cuartiles más altos mostraron 4,4 veces más riesgo que los que se encontraban en los cuartiles inferiores⁹¹. En la cohorte de la Asociación Americana de Cáncer los varones con sobrepeso tuvieron una tasa de mortalidad un 30% mayor⁹⁹. Otros estudios de casos y controles no han identificado ninguna asociación entre esta neoplasia y el peso o índices de obesidad^{72,84}. El ejercicio también se ha estudiado en relación con el desarrollo del cáncer de próstata. La disminución de la actividad física está asociada con balance de energía positivo, aumento de testosterona endógena circulante e incremento en la distribución de grasa y en el índice de masa corporal¹⁰⁰. Por otro lado, estudios de casos y controles no han encontrado resultados consistentes en cuanto a si la actividad física, recreativa u ocupacional, son factores de riesgo independientes en el desarrollo de este tumor maligno¹⁰¹⁻¹⁰⁵.

TABLA 3. Estudio de casos y controles que describen asociación entre ingestión de grasa y cáncer de próstata

Autor	Número casos/ controles	Grasa	RR
Graham et al (1988) ⁷²	260/294	< 1.200 g/mes	1,0
		1.201-1.800 g/mes	1,0
		> 1.800 g/mes	1,7
Kolonel et al (1988) ⁸⁷	452/899	1 baja	1,0
		2	1,0
		3	1,1
		4 alta	1,5
Ross et al (1987) ⁸⁴	142/142	1 baja	1,0
		2	1,4
		3 alta	1,9
Finchman et al (1990) ⁹⁸	382/625	1 baja	1,0
		2	1,0
		3	0,9
		4 alta	0,8
West et al (1991) ⁸⁵	358/679	1 baja	1,0
		2	1,6
		3	2,0
		4 alta	1,7

RR: riesgo relativo.

FACTORES SEXUALES Y REPRODUCTIVOS

Existe evidencia epidemiológica de que los factores relacionados con el incremento en la actividad sexual están asociados con mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Los primeros estudios mostraron que los sujetos con este tumor tenían mayor número de parejas y mayor frecuencia de encuentros sexuales que los controles^{106,107}; otros trabajos sólo confirmaron estos datos en sujetos de raza negra, pero no en los blancos^{84,108}. La asociación entre los altos niveles de actividad sexual y el cáncer de próstata podría estar indicando solamente un elevado nivel de andrógenos circulantes¹⁰⁹.

Se ha reportado que los casos de cáncer de próstata han tenido mayor número de experiencias sexuales con prostitutas que los controles, aunque también se observó menor frecuencia de relaciones entre los casos¹⁰⁹. Varios estudios encontraron mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata asociado con el inicio temprano de vida sexual^{89,109}, pero tampoco ha sido un hallazgo consistente⁸⁴. Por otro lado se observó que el matrimonio a edad temprana, no el inicio de relaciones sexuales, estaba asociado con un incremento en el riesgo^{109,110}.

El antecedente de enfermedades venéreas ha sido evaluado por diferentes investigadores en las últimas décadas^{84,89,106,107,109-112}. Los riesgos estimados son de aproximadamente 2 a 3, aunque algunos autores han encontrado hasta casi 6 veces más riesgo de desarrollar tumores malignos de próstata en los sujetos con antecedentes de varias enfermedades de transmisión sexual en comparación con los que no tenían historia de estos padecimientos¹⁰⁷. Se ha propuesto que el cáncer de próstata podría ser causado por un agente infeccioso, posiblemente adquirido a través de contacto sexual¹¹³. Evidencia en contra de esta hipótesis sería el hallazgo de que los ministros católicos tienen una prevalencia de cáncer similar a la del resto de la población¹¹⁴. Los estudios que han evaluado anticuerpos a virus como herpes, citomegalovirus y Epstein-Barr encontraron títulos bajos en los sujetos con neoplasias de esta glándula^{112,115}. Considerando los antecedentes de actividad sexual como factor de riesgo y la alta tasa de cáncer de cérvix en las mujeres afroamericanas se ha sugerido un agente etiológico común entre el cáncer de próstata y el de cérvix; sin embargo, las tasas de incidencia internacional de estas enfermedades no correlacionan¹⁴.

Vasectomía

Considerando que se han realizado aproximadamente 50 millones de vasectomías en el mundo y que en Estados Unidos cerca del 15% de los varones mayores de 40 años han sido sometidos a este procedimiento, existe mucho interés en estudiar su relación con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. La observa-

ción de que las ratas con vasectomía tuvieron una disminución de la función y el tamaño de la próstata^{116,117} y de que existe un incremento de anticuerpos aglutinadores de espermatozoides y disminución de la actividad secretora de la próstata¹¹⁸ hizo pensar inicialmente que la vasectomía podría disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Por otro lado hay estudios que demuestran que existe un incremento en los niveles circulantes de testosterona, lo que podría incrementar el riesgo de desarrollar este tumor¹¹⁹⁻¹²¹.

Varios estudios han reportado relación entre vasectomía y esta neoplasia¹²²⁻¹²⁷; además se demostró que el riesgo era mayor conforme se incrementaba el tiempo transcurrido tras la realización del procedimiento (RR = 4,4 para 30 o más años). En un metaanálisis de 5 estudios de casos y controles y 1 de cohorte el riesgo para desarrollar cáncer de próstata fue de 1,5 y fue más acentuado en los varones que se habían realizado la vasectomía más de 20 años atrás¹²⁵.

En vista de estos hallazgos la Asociación Americana de Urología ha recomendado que los hombres que se hubieran hecho una vasectomía hace más de 20 años o que tuvieran más de 40 años cuando se les realizó el procedimiento tendrían que ser sometidos a un examen rectal digital (ERD) y a determinación de APE anualmente¹²⁸.

Circuncisión

El hallazgo de que los judíos tienen bajo riesgo de desarrollar cáncer de próstata ha llevado a postular que la circuncisión reduce la exposición al esmegma y/o a los agentes infecciosos colectados por el prepucio^{17,27}. También se encontró una reducción significativa tanto en sujetos de raza negra (RR = 0,6) como blanca (RR = 0,5) de Estados Unidos⁸⁴. Otros investigadores no han encontrado más que una reducción pequeña en el riesgo⁹⁰ o hasta falta de asociación^{108,129}.

OTROS FACTORES

Historia familiar

Se ha observado tendencia familiar en la aparición del cáncer de próstata^{107-109,130-134}. Los varones con un familiar de primer grado con este tumor tuvieron 2 veces más riesgo; la historia de 2 familiares de primer grado incrementó el riesgo en 5 veces, y cuando existieron más de 2 se elevó hasta en 11 veces^{135,136}. La historia familiar también se ha asociado con el inicio de la enfermedad a edad más temprana en parientes de primer grado.

Enfermedad prostática benigna

Se ha descrito que la enfermedad prostática previa está asociada con mayor riesgo de desarrollar cáncer de

próstata. Se han observado riesgos elevados en diferentes entidades como prostatitis (RR = 2,2), aumento de tamaño de la próstata (RR = 3,6) y cirugía prostática (RR = 2,0)⁸⁷. En otros estudios la hiperplasia benigna (HPB) no incrementó el riesgo de desarrollar cáncer.^{137,138} La HPB no parece ser una condición precancerosa importante, ya que tiende a presentarse con mayor frecuencia en las zonas periuretral y de transición y no en la periférica, donde ocurren la mayoría de los tumores malignos¹³⁹. La HPB podría representar una entidad en un continuo neoplásico o en un proceso en múltiples etapas de un subgrupo de tumores malignos que se originan en la zona de transición¹⁴⁰ o puede ocurrir en asociación con cáncer en el mismo individuo debido a la etiología hormonal común.

Consumo de alcohol

El consumo de bebidas alcohólicas se ha considerado como posible factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata, principalmente por la acción depresora aguda que ejerce sobre los niveles de testosterona circulante, por el posible efecto a largo plazo en la reducción de los niveles de globulina unidora de esteroides sexuales y el relativo hiperestrogenismo asociado con enfermedad hepática inducida por alcohol^{141,142}. Estudios prospectivos de sujetos tratados por alcoholismo no encontraron exceso o déficit significativos en la mortalidad por cáncer de próstata comparados con las tasas en la población^{143,144}. Tampoco se ha demostrado un efecto en el riesgo asociado al consumo de alcohol en general o por cantidad ingerida^{69,84,129,145,146}. Por otro lado se identificó una asociación significativa con el uso de bebidas alcohólicas en todas las edades y no explicada por tabaquismo⁸⁴. Se demostró un incremento en el riesgo, no confundido por el empleo del tabaco, en hombres blancos y negros de Estados Unidos que ingerían más de 22 vasos por semana¹⁴⁷.

Tabaco

Se han identificado niveles más elevados de testosterona en los sujetos fumadores que en los no fumadores^{49,148}; sin embargo, estas diferencias no fueron importantes y aparentemente no estaban relacionadas con la dosis¹⁴⁹. En la cohorte de médicos ingleses se encontró en los fumadores reducción no estadísticamente significativa del 25% en el riesgo¹⁵⁰, mientras que en la cohorte de la Asociación Americana de Cáncer no se encontró modificación en el riesgo entre los fumadores¹⁵¹. En el estudio de los veteranos de Estados Unidos los fumadores tuvieron un 31% y los ex fumadores un 18% de incremento en el riesgo de morir por cáncer de próstata comparados con los no fumadores¹⁵². La mayoría de los estudios que analizan la asociación entre tabaco y esta neoplasia son difíciles

de interpretar, de aquí que los resultados no sean consistentes. Se ha postulado que las características sociales y culturales que determinan el hábito de fumar podrían estar relacionadas con la edad y que esto podría explicar tanto una asociación entre el tabaco y el cáncer de próstata limitado a los grupos más jóvenes como una asociación no causal entre los niveles de testosterona y el consumo de tabaco¹⁰⁹.

Ocupación

Se han estudiado diferentes factores ocupacionales relacionados con el cáncer de próstata, a pesar de que sólo una pequeña proporción de casos podría atribuirse a la exposición a químicos industriales. El elemento más analizado ha sido el cadmio, ya que algunos investigadores encontraron un leve incremento en el riesgo en sujetos expuestos a este agente (RR = 1,6)¹⁵³. La acumulación de cadmio en la próstata puede interferir con el metabolismo y crecimientos celulares normales¹⁵⁵. Otros estudios no han podido confirmar esta asociación¹⁵⁴.

En los empleados de las compañías hulleras se ha reportado aumento en el riesgo de desarrollar esta neoplasia, aunque no ha sido posible identificar el factor etiológico¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. También se ha sugerido mayor riesgo en los trabajadores de la industria textil¹⁵⁸, pero este hallazgo no ha podido comprobarse en otras investigaciones¹⁵⁹.

Las altas tasas de mortalidad por cáncer de próstata descritas en los estados del sureste de Estados Unidos fueron atribuidas a la ocupación relacionada con las granjas. No existe una explicación para este aumento, pero algunos autores han observado que los granjeros tienen mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia^{156,160-163}, aunque otros estudios no han confirmado esta asociación¹⁶⁴.

DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La incidencia de cáncer de próstata se ha incrementado dramáticamente entre 1988 y 1992. En 1997 se diagnosticaron 209.900 casos en Estados Unidos, de los cuales 41.800 morirán por esta enfermedad¹⁶⁵. A pesar de que se ha aumentado de forma importante el tamizaje de la población con APE, no hay evidencia directa de que esta prueba haya disminuido la mortalidad por esta neoplasia, aunque indirectamente se sugiere que ha resultado en diagnósticos en etapas más tempranas y en un número mayor de hombres jóvenes, lo que seguramente influirá en la mortalidad.

La Asociación Americana de Cáncer, después de la última reunión en marzo 1997, recomendó que tanto la determinación de APE como el ERD deben realizarse anualmente a partir de los 50 años a los varones que tengan una expectativa de vida mayor de

10 años y a los que tienen predisposición familiar (2 o más familiares en primer grado afectados); los afroamericanos pueden iniciar el tamizaje a partir de los 45 años. Definió el valor anormal de APE en 4,0 ng/ml y recomendó que el ERD sea realizado por personal altamente entrenado en reconocer anomalías muy sutiles en la próstata, incluyendo las de simetría y consistencia, así como los hallazgos clásicos de induración y nodulaciones¹⁶⁵.

Debido a la complejidad y variabilidad de la enfermedad, la naturaleza del crecimiento lento de muchas de las lesiones y la falta de certeza de las pruebas que se utilizan para su detección temprana es necesario que la población cuente con toda la información pertinente acerca de este tumor, los riesgos potenciales y los beneficios de una intervención adecuada a tiempo.

Bibliografía

- Levi F, La Vecchia C, Randimbison L, Erler G, Te VC, Franceschi S. Incidence, mortality and survival from prostate cancer in Vaud and Neuchatel, Switzerland, 1974-1994. *Ann Oncol* 1998; 9: 51-55.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80: 827-841.
- Whitmore WF. Localized prostatic cancer: management and detection issues. *Lancet* 1994; 343: 1.263-1.267.
- Merril R, Brawley OW. Prostate cancer incidence and mortality rates among white and black men. *Epidemiology* 1997; 8: 126-131.
- Silverberg BS, Lubera JA. Cancer statistics, 1989. *Cancer* 1989; 59: 5-20.
- Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984; 33: 223-230.
- Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Morbilidad y Mortalidad 1998. DGE, SSA. 2000.
- Parkin DM, Stjernsward J, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. *Bull World Health Organ* 1984; 62: 163-182.
- Von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins M. American Cancer Society Guidelines for the early detection of prostate cancer. *Cancer* 1997; 80: 1.805-1.807.
- Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review: 1973-1990. NIH Pub N.º 93-2789. Bethesda, National Cancer Institute, 1993.
- Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. New York: Oxford University Press, 1981.
- Potosky AL, Miller B, Albertsen P, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273: 548-552.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff T, et al. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1995; 270: 948-954.
- Muir C, Waterhouse J, Mack T, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol V, International Agency for Research on Cancer, 1987.
- Reynolds T. Stat bite: prostate cancer mortality by race/ethnic group, 1977-1983. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 997.
- Bernstein L, Ross R. Cancer in Los Angeles County. A portrait of incidence and mortality 1972-1987. Los Angeles: University of Southern California Press, 1995.
- Lilienfield AM, Levin ML, Kessler II. Cancer in the United States. APHA Monograph. Cambridge: Harvard University Press, 1972.
- Seidman H. Cancer death rates by site and sex for religious and socioeconomic groups in New York City. *Environ Res* 1970; 3: 235-250.
- Ernster VL, Winkelstein W, Selvin S, et al. Race, socioeconomic status and prostatic cancer. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 187-191.
- Hoover R, Mason TJ, McKay FW, et al. Geographic patterns of cancer mortality in the United States. En: Fraumeni JF, ed. Persons at high risk of cancer. New York: Academic Press, 1988; 343-360.
- Richardson INM. Prostatic cancer and social class. *Br J Prev Med* 1965; 19: 140-142.
- Baquet CR, Horm JW, Gibbs T, et al. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 551-557.
- Hakki Si, Chisholm GD, Skeet RG. Social class and carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1979; 51: 393-396.
- Newell GR, Pollack ES, Spitz MR, et al. Incidence of prostate cancer and marital status. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 259-262.
- Clemmensen J. Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms APMS 1969; 209 (Supl): 1-171.
- Ernster VL, Sacks ST, Selvin S, et al. Cancer incidence by marital status: US Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 567-585.
- Waterhouse JAH, Muir CS, Shanmugaratnam K, Powell J, eds. Cancer incidence in five continents. Vol IV, IARC Sci Pub 42. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1982.
- Lyon JL, Klauber MR, Gardner JE, et al. Cancer incidence in mormons and non-mormons in Utah, 1996-1970. *N Engl J Med* 1976; 294: 129-135.
- Phillips RL. Role of life-style and dietary habits in risk of cancer among Seventh-Day Adventists. *Cancer Res* 1975; 35: 5.513-5.522.
- Phillips RL, Snowdon DA. Association of meat and coffee use with cancer of the large bowel, breast, and prostate among Seventh-Day Adventists: preliminary results. *Cancer Res* 1983; 43: 2.403s-2.408s.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: effect of castration, of oestrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-297.
- Henderson BE, Ross RK, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 3.232-3.239.
- Coffey DS. Physiological control of prostatic growth. An overview. En: Prostate cancer. UICC Technical report series, Vol 48. Geneva: International Union Against Cancer, 1979.
- Griffiths R, Davies P, Harper ME, et al. The etiology and endocrinology of prostatic cancer. En: Rose DP, ed. Endocrinology in cancer. Boca Raton, FL: CRC Press Inc, 1979.
- Murphy GP, Natarajan N, Pontes JE, et al. The national survey of prostate cancer in the United States by the American College of Surgeons. *J Urol* 1982; 127: 928-934.
- Catalona WJ. Management of cancer of the prostate. *N Engl J Med* 1994; 331: 996-1.004.
- Ghanadian R, Puah CM, O'Donoghue EPN. Serum testosterone and dihydrotestosterone in carcinoma of the prostate. *Br J Cancer* 1979; 39: 696-699.
- Ahluwalia B, Jackson MA, Jones GW, et al. Blood hormone profiles in prostate cancer patients in high risk and low risk populations. *Cancer* 1981; 48: 2.267-2.275.

39. Drafta D, Proca E, Zamfir V, et al. Plasma steroids in benign prostatic hypertrophy and carcinoma of the prostate. *J Steroid Biochem* 1982; 17: 689-695.
40. Wright F, Poizat R, Bongini M, et al. Decreased urinary (5 alpha-androstane-3 alpha, 17-diol) glucuronide excretion in patients with benign prostatic hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 294-298.
41. Zumoff B, Levin J, Stain GW, et al. Abnormal levels of plasma hormones in men with prostate cancer: evidence towards a «two-disease» theory. *Prostate* 1982; 3: 579-588.
42. Harper ME, Peeling WB, Cowley T, et al. Plasma steroid and protein hormone concentrations in patients with prostatic carcinoma, before and during estrogen therapy. *Acta Endocrinol* 1976; 81: 409-426.
43. Bartsch W, Horst HJ, Becker H, et al. Sex hormone binding globulin-binding capacity, testosterone, 5-alpha dihydrotestosterone, oestradiol and prolactin in plasma of patients with prostatic carcinoma under various types of hormonal treatment. *Acta Endocrinol* 1997; 85: 650-654.
44. Hulka BS, Hammond JE, DiFerdinandi G, et al. Serum hormone levels among patients with prostatic carcinoma of benign prostatic hyperplasia and clinic controls. *Prostate* 1987; 11: 171-182.
45. Hammond GL, Kontturi M, Vihko R. Serum steroids in normal males and patients with prostatic diseases. *Clin Endocrinol* 1978; 9: 115-121.
46. Meikle AW, Stanish WM. Familial prostatic cancer risk and low testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1.104-1.108.
47. Rose DP. The biochemical epidemiology of prostatic carcinoma. En: Ip C, Birt DF, Rogers AE, Mettlin C, eds. *Dietary fat and cancer*. New York: Alan R Liss, 1986, 43-68.
48. Dai Ws, Kuller LH, LaPorte RE, et al. The epidemiology of plasma testosterone levels in middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 804-816.
49. Delsypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, lifestyle, residence, diet and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 955-962.
50. Ross RK, Bernstein L, Judd H, et al. Serum testosterone levels in young black and white men. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 45-48.
51. Ellis L, Nyborg H. Racial/ethnic variations in male testosterone levels: a probable contributor to group differences in health. *Steroids* 1992; 57: 72-75.
52. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, et al. Hormonal risk factors «breast tissue age» and the age-incidence of breast cancer. *Nature* 1983; 3030: 767-770.
53. Henderson BE, Bernstein L, Ross RK, et al. The early in utero oestrogen and testosterone environment of blacks and whites: Potential effects on male offspring. *Br J Cancer* 1988; 57: 216-218.
54. Ross RK, Henderson BE. Do dietary and androgens alter prostate cancer risk via a common etiologic pathway? *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 252-254.
55. Ranniko KS, Aldercreutz H, Haapiainen R. Urinary oestrogen excretion in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Br J Urol* 1989; 64: 172-175.
56. Nomura A, Heilbrun LJ, Stemmerman GN, et al. Pre-diagnostic serum hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 3.515-3.517.
57. Keenan EJ, Kemp DE, Ramsey EE, et al. Specific binding of prolactin by the prostate gland of the rat and man. *J Urol* 1979; 122: 43-46.
58. Grayhack JT. Pituitary factors influencing growth of the prostate. *Natl Cancer Monogr* 1963; 12: 189-199.
59. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al. 5-alpha reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992; 339: 887-890.
60. Lookingbill DP, Demers LM, Wang C, et al. Clinical and biological parameters of androgen action in normal healthy caucasian versus chinese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1.242-1.248.
61. Brawley OW, Ford LG, Thompson I, et al. 5-alpha reductase inhibition and prostate cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 1994; 3: 177-182.
62. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene material reduce human cancer rates? *Nature* 1981; 290: 201-208.
63. Bates CJ. Vitamin A. *Lancet* 1995; 345: 31-35.
64. Peto R. The marked differences between carotenoids and retinoids: methodological implications for biochemical epidemiology. *Cancer Surv* 1983; 2: 327-340.
65. Chaproniere DM, Weber MM. Dexamethasone and retinol acetate similar inhibit and stimulate EGF or insulin-induced proliferation of prostatic epithelium. *J Cell Physiol* 1985; 122: 249-253.
66. Hirayama T. Epidemiology of prostate cancer with special reference to the role of diet. *Natl Cancer Inst Monogr* 1979; 53: 149-152.
67. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, et al. Vitamin A, B-carotene and the risk of cancer. A prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 443-448.
68. Hsing WA, McLaughlin JK, Schuman LM, et al. Diet, tobacco use and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood cohort study. *Cancer Res* 1990; 50: 6.836-6.840.
69. Mills PK, Beeson L, Phillips RL, et al. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in adventist men. *Cancer* 1989; 64: 598-604.
70. Kolonel LN, Hankin JH, Yoshizawa CN. Vitamin A and prostate cancer in elderly men: enhancement of risk. *Cancer Res* 1987; 47: 2.982-2.985.
71. Heshmat NY, Kaul L, Kovi J, et al. Nutrition and prostate cancer. A case-control study. *Prostate* 1985; 6: 7-17.
72. Graham S, Haughey B, Marshall J, et al. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst* 1985; 70: 687-692.
73. Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, et al. Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cancer* 1989; 64: 605-612.
74. Kark JD, Smith AH, Switzer BR, et al. Serum vitamin A (retinol) and cancer incidence in Evans County, Georgia. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 7-16.
75. Willet WC, Polk BF, Underwood BA, et al. Relation of serum vitamins A and E, and carotenoids to the risk of cancer. *N Engl J Med* 1984; 310: 430-434.
76. Hsing WA, Comstock GW, Abbey H, et al. Serologic precursors of cancer, retinol, carotenoids and tocopherol and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 941-946.
77. Reichman ME, Hayes RB, Ziegler RG, et al. Serum vitamin A and subsequent development of prostate cancer in the First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer Res* 1990; 50: 2.311-2.315.
78. Hayes RB, Bogdanovic FAT, Schroeder FH, et al. Serum retinol and prostate cancer. *Cancer* 1988; 62: 2.021-2.026.
79. Berg JW. Can nutrition explain the pattern of international epidemiology of hormone-dependent cancers? *Cancer Res* 1975; 35: 3.345-3.350.
80. Hill PB, Wynder EL. Effect of vegetarian diet and dexamethasone on plasma prolactin, testosterone and dehydroepiandrosterone in men and women. *Cancer Lett* 1979; 7: 273-282.

81. Franceschi S. Fat and prostate cancer. *Epidemiology* 1994; 5: 271-275.
82. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15: 617-631.
83. Carroll KK, Khor HT. Dietary fat in relation to tumorigenesis. *Prog Biochem Pharmacol* 1975; 10: 308-353.
84. Ross RK, Shimizu H, Paganini-Hill, et al. Case-control studies of prostate cancer in blacks and whites in Southern California. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 869-874.
85. West DW, Slaterry ML, Robinson LM, et al. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 85-94.
86. Walker ARP, Walker BF, Tsotetsi NG, et al. Case-control study of prostate cancer in black patients in Soweto, South Africa. *Br J Cancer* 1992; 65: 438-441.
87. Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH. Diet and prostate cancer: a case-control study in Hawaii. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 999-1012.
88. Kolonel LN. Cancer patterns of four ethnic groups in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 1.127-1.139.
89. Mishina T, Watanabe T, Araki H, et al. Epidemiological study of prostatic cancer matched pair analysis. *Prostate* 1985; 6: 425-436.
90. Rotkin ID. Studies in the epidemiology of prostate cancer: expanded sampling. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 173-180.
91. Talamini R, LaVecchia C, Decarli A, et al. Nutrition, social factors and prostatic cancer in the Northern Italian population. *Br J Cancer* 1986; 55: 817-821.
92. Snowdon DA, Phillips RL, Choi W. Diet, obesity, and risk of fatal prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 244-250.
93. LeMarchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, et al. Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. *Epidemiology* 1994; 5: 276-282.
94. Gann PH, Hennekes CH, Sacks FM, et al. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 281-286.
95. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (hypothesis). *Anticancer Res* 1990; 10: 1.307-1.312.
96. Corder EH, Guess HA, Hulka BS, et al. Vitamin D and prostate cancer: a pre-diagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 467-472.
97. Miller GJ, Stapleton GE, Ferrara JA, et al. The human prostatic carcinoma cell line LNCaP expresses biologically active, specific receptors for 1^α 25-dihydroxyvitamin D₃. *Cancer Res* 1992; 52: 515-520.
98. Finchman SM, Hill GB, Hanson J, et al. Epidemiology of prostate cancer: a case-control study. *Prostate* 1990; 17: 189-206.
99. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chron Dis* 1979; 32: 563-576.
100. Thune I, Lund E. Physical activity and the risk of prostate and testicular cancer: a cohort study of 53,000 Norwegian men. *Cancer Causes and Control* 1994; 5: 549-556.
101. Albanes D, Blair A, Taylor PR. Physical activity risk of cancer in the NHANES I population. *Am J Public Health* 1989; 79: 744-750.
102. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL. Physical activity and incidence of cancer in diverse populations: a preliminary report. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 12-17.
103. Severson RK, Nomura AMY, Grove JS, et al. A prospective analysis of physical activity and cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 522-529.
104. LeMarchand LL, Kolonel LN, Yoshizawa CN. Lifetime occupational physical activity and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 1991; 135: 105-111.
105. Hsing AW, McLaughlin JK, Zheng W, et al. Occupation, physical activity and risk of prostate cancer in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 136-140.
106. Steele R, Lees REM, Kraus AS, et al. Sexual factors in the epidemiology of cancer of the prostate. *J Chron Dis* 1971; 24: 29-37.
107. Krain LS. Epidemiologic variables in prostatic cancer. *Geriatrics* 1973; 28: 93-98.
108. Jackson MA, Kovi J, Heshmat MY, et al. Characterization of prostatic carcinoma among blacks: a comparison between a low incidence area, Ibadan, Nigeria and a high incidence area, Washington, USA. *Prostate* 1980; 1: 185-205.
109. Honda GD, Bernstein L, Ross RK, et al. Vasectomy, cigarette smoking and age of first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-age men. *Br J Cancer* 1988; 57: 326-331.
110. Heshmat MY, Kovi J, Herson J, et al. Epidemiologic association between gonorrhoea and prostatic carcinoma. *Urology* 1975; 6: 457-460.
111. Less REM, Steele R, Erdle D. Arsenic, syphilis, and cancer of prostate. *J Epidemiol Commun Med* 1985; 39: 227-230.
112. Mandel JS, Schuman LN. Sexual factors and prostatic cancer. Results from a case-control study. *J Gerontol* 1987; 42: 259-264.
113. Ross RK, Paganini-Hill A, Henderson BE. The etiology of prostate cancer: what does the epidemiology suggest? *Prostate* 1983; 4: 333-344.
114. Ross RK, Deapen DM, Casagrande JY, et al. A cohort study of mortality from cancer of the prostate in catholic priests. *Br J Cancer* 1981; 43: 233-235.
115. Sanford EJ, Geder L, Laychock A, Rohner TJ, Rapp F. Evidence for the association of cytomegalovirus with carcinoma of the prostate. *J Urol* 1977; 118: 789-792.
116. Kinson GA, Layberry RA. Long-term endocrine responses to vasectomy in the adult rat. *Contraception* 1975; 11: 143-149.
117. Pierrepont CG, Davies P. The effect of vasectomy on the activity of prostatic RNA polymerase in rats. *J Reprod Fertil* 1973; 35: 149-152.
118. Naik VK, Joshi UM, Sheith AR. Long term effects of vasectomy on prostatic function in men. *J Reprod Fertil* 1980; 58: 289-293.
119. Johnsonbaugh RE, O'Connell K, Engel SB, et al. Plasma testosterone, luteinizing hormone, and follicle stimulating hormone after vasectomy. *Fertil Steril* 1975; 26: 329-330.
120. Purvis K, Saksena SK, Cekan Z, et al. Endocrine effects of vasectomy. *Clin Endocrinol* 1976; 5: 263-272.
121. Smith KD, Tcholakian RK, Chowdhury M, et al. Endocrine studies in vasectomized men. En: Lepow IH, Crozier R, eds. *Vasectomy: immunologic and pathophysiological effects in animals and man*. New York: Academic Press, 1979: 183-197.
122. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, et al. Vasectomy and risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 1.051-1.055.
123. Mettlin C, Natarajan N, Ruberm R. Vasectomy and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 1.056-1.061.
124. Hayes RB, Pottern LM, Greenberg R, et al. Vasectomy and prostate cancer in US blacks and whites. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 263-269.
125. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm E, et al. A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993; 269: 873-877.

126. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm E, et al. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993; 269: 878-882.
127. Sidney S. Vasectomy and the risk of prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1987; 138: 795-797.
128. American Urological Association. Position Statement. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 295.
129. Wynder EL, Mabuchi K, Whitmore WF. Epidemiology of cancer of the prostate. *Cancer* 1971; 28: 344-360.
130. Woolf CM. An investigation on the familial aspects of cancer of the prostate. *Cancer* 1960; 13: 739-743.
131. Ghadirian P, Cadotte M, Lacroix A, et al. Familial aggregation of cancer of the prostate in Quebec: the top of the iceberg. *Prostate* 1991; 19: 45-52.
132. Spitz MR, Curriet RD, Fueger JJ, et al. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol* 1991; 146: 1.304-1.307.
133. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150: 797-802.
134. Grönberg H, Damber L, Damber JE, Iselius L. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 552-557.
135. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337-347.
136. Rodríguez C, Calle E, Miracle-MCMahill HL, et al. Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology* 1997; 8: 653-657.
137. Greenwald P, Damon A, Kirmss V, et al. Physical and demographic features of men before developing cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53: 341-346.
138. Hammarsten J, Anderson S, Holmen A, et al. Does transurethral resection of a clinically benign prostate gland increase the risk of developing clinical prostate cancer? *Cancer* 1994; 74: 2.347-2.351.
139. McNeal JE. Prostatic microcarcinomas in relation to origin and the evolution to clinical cancer. *Cancer* 1993; 71: 984-991.
140. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, et al. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of prostate. *Cancer* 1992; 70: 291-301.
141. Aldercreutz N. Hepatic metabolism of estrogen in health and disease. *N Engl J Med* 1974; 290: 1.081-1.083.
142. Siiteri PR, MacDonald P. Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. En: Greep RD, ed. *Handbook of physiology*. Sect 7, Vol 12, Part 1. Washington DC: American Physiological Society, 1973: 615-629.
143. Pell S, D'Alonzo CA. A five year mortality study of alcoholics. *J Occup Med* 1973; 15: 120-125.
144. Monson RJ, Lyon JL. Proportional mortality among alcoholics. *Cancer* 1975; 36: 1.077-1.079.
145. Yu H, Harris RE, Wynder EL. Case-control study of prostate cancer and socioeconomic factors. *Prostate* 1988; 13: 317-325.
146. Tavani A, Negri E, Franceschi S, et al. Alcohol consumption and risk of prostate cancer. *Nutr Cancer* 1994; 21: 25-31.
147. Hayes RB, Brown LM, Schoenberg JB, et al. Alcohol use and prostate cancer risk in US blacks and whites. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 692-697.
148. Dai WS, Kuller LH, LaPorte RE, et al. The epidemiology of plasma testosterone levels in middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 804-816.
149. Barret-Conner E, Khaw KT. Smoking and endogenous sex hormones in men and women. En: Wald N, Baron J, eds. *Smoking and hormone-related disorders*. New York: Oxford University Press, 1990: 183-196.
150. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years observations on male British doctors. *BMJ* 1976; 2: 1.525-1.536.
151. Hammond EC. Smoking in relation to the death rates in one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966; 19: 127-204.
152. Rogot EM, Murray JL. Smoking and causes of death among US veterans: 16 years of observation. *Public Health Rep* 1980; 95: 213-222.
153. Kolonel L, Winkelstein W. Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet* 1977; ii: 566-567.
154. Armstrong BG, Kazantzis G. Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium workers: a case-control study. *Br J Ind Med* 1985; 42: 540-545.
155. Monson RJ, Nakano KK. Mortality among rubber workers. I. White male union employees in Akron, Ohio. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 288-296.
156. Monson RJ, Nakano KK. Mortality among rubber workers. II. Other employees. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 297-305.
157. Andjelkovic D, Taulbee J, Symons M. Mortality experience of a cohort of rubber workers, 1964-75. *J Occup Med* 1976; 18: 387-394.
158. Blair A, Fraumeni JF. Geographic patterns of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 1.379-1.384.
159. Hoar SK, Blair A. Death certificate case-control study of cancers of the prostate and colon and employment in the textile industry. *Arch Environ Health* 1984; 59: 280-283.
160. Dosemeci M, Hoover RN, Blair A, et al. Farming and prostate cancer among African-Americans in the southeastern United States. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1.718-1.719.
161. Ernster VL, Selvin S, Brown SM, et al. Occupation and prostatic cancer: a review and retrospective analysis based on death certificates in two California counties. *J Occup Med* 1979; 21: 175-183.
162. Checkoway H, DiFerdinando G, Hulka BS, et al. Medical, lifestyle, and occupational risk factors for prostate cancer. *Prostate* 1987; 10: 79-88.
163. Blair A, Walker H, Canton KP, et al. Cancer among farmers: a review. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11: 397-407.
164. Pearce EN, Sheppard RA, Fraser J. Case-control study of occupation and cancer of the prostate in New Zealand. *J Epidemiol Commun Health* 1987; 41: 130-132.
165. Von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins N. American Society Guidelines for the early detection of prostate cancer. Update, June 10, 1997. *Cancer* 1997; 80: 1.805-1.807.