



Exposición laboral a sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos asociados con el desarrollo de cáncer, revisión sistemática de 2009 a 2019.

Eliana Constanza Paredes Alvarado

Gustavo Andrés Ortiz Revelo

Sandra Paola Romero Angarita

Trabajo presentado como requisito para optar por el Título de Especialista En Salud Ocupacional

Universidad del Rosario

Bogotá 2019

---

Exposición laboral a sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos asociados con el desarrollo de cáncer, revisión sistemática de 2009 a 2019.

Eliana Constanza Paredes Alvarado

Gustavo Andrés Ortiz Revelo

Sandra Paola Romero Angarita

Asesor temático:

David Combariza

Especialización en Salud Ocupacional

Universidad del Rosario

Bogotá 2019

---

# Exposición laboral a sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos asociados con el desarrollo de cáncer, revisión sistemática de 2009 a 2019.

Eliana C. Paredes Alvarado <sup>1</sup>, Gustavo A. Ortiz Revelo <sup>2</sup>, Sandra P. Romero Angarita<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medico General, Estudiante especialización en Salud Ocupacional Universidad del Rosario.

<sup>2</sup>Medico General, Estudiante especialización en Salud Ocupacional Universidad del Rosario.

<sup>3</sup>Medico General, Estudiante especialización en Salud Ocupacional Universidad del Rosario.

## RESUMEN

**Introducción:** Los disruptores endocrinos son sustancias que alteran las funciones del sistema endocrino y pueden causar efectos adversos a la salud; en el ámbito ocupacional existen diversas sustancias que se comportan como disruptores, uno de los posibles desenlaces derivados de su exposición es un incremento en el riesgo de surgimiento de patologías oncológicas del sistema endocrino.

**Objetivo:** Identificar las sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos, presentes en el medio laboral que pueden generar efectos carcinogénicos del sistema endocrino.

**Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura, abarcando publicaciones científicas de los últimos 10 años en las bases de datos Pubmed, Scopus y Cochrane, en idiomas español e inglés, enfocada en la identificación de actividades económicas y sustancias químicas en el medio laboral que presentan asociación entre su exposición y el cáncer, específicamente de mama, tiroides, páncreas, próstata y testículo.

**Resultados:** Varias referencias reportan posibles relaciones entre las patologías mencionadas y diferentes sustancias como los organoclorados con cáncer de mama (OR: 1.99, IC 95% 1.48 a 2.67), alquilfenoles con cáncer de mama (OR: 1.23; IC 95% 1.01–1.48), plaguicidas con cáncer de próstata (HR: 1.10, IC 95% 0.97–1.25), insecticidas con cáncer de próstata (OR: 1.83, IC 95% 1.12–3.00), metales pesados con cáncer de próstata (OR: 42.86, IC 95% 1.092–1.684) y de tiroides (RR: 2.05, IC 95% 1.58–2.66), entre otros. Además, se resaltan las ocupaciones como la industria automotriz asociada con cáncer de mama (OR: 2.68; IC 95%, 1.47–4.88), medios como la agricultura y ganadería asociada a cáncer de próstata (HR: 1.20, IC 95% 1.01–1.42).

**Conclusión:** Algunos estudios no mostraron una asociación significativa dadas las limitaciones como la no especificación de la sustancia involucrada, no determinar la dosis-respuesta, no claridad con las dosis de exposición reales de la población estudiada. Es necesario realizar más estudios que contemplen estas variables para demostrar de manera clara la asociación y poder determinar medidas de vigilancia más precisas.

**Palabras clave:** Endocrine disruptors, endocrine gland neoplasms, occupational exposure, prostatic neoplasms; occupations, breast neoplasms; occupations.

---

**Occupational exposure to chemical substances that act as endocrine disruptors associated with the development of cancer, systematic review from 2009 to 2019.**

**ABSTRACT**

**Introduction:** *Endocrine disruptors are substances that alter the functions of the endocrine system and can cause adverse health effects; In the occupational field there are several substances that behave as disruptors, one of the possible outcomes derived from its exposure is an increase in the risk of oncological pathologies arising from the endocrine system.*

**Objective:** *To identify the chemical substances that act as endocrine disruptors, present in the workplace that can generate carcinogenic effects of the endocrine system.*

**Materials and methods:** *A systematic review of the literature was carried out, covering scientific publications of the last 10 years in the Pubmed, Scopus and Cochrane databases, in Spanish and English languages, focused on the identification of economic activities and chemical substances in the environment occupational conditions that show an association between their exposure and cancer, specifically breast, thyroid, pancreas, prostate and testis.*

**Results:** *Several references report possible relationships between the mentioned pathologies and different substances such as organochlorines with breast cancer (OR: 1.99, 95% CI 1.48 to 2.67), alkylphenols with breast cancer (OR: 1.23; 95% CI 1.01–1.48 ), pesticides with prostate cancer (HR: 1.10, 95% CI 0.97–1.25), insecticides with prostate cancer (OR: 1.83, 95% CI 1.12–3.00), heavy metals with prostate cancer (OR: 42.86, IC 95% 1,092–1,684) and thyroid (RR: 2.05, 95% CI 1.58–2.66), among others. In addition, occupations such as the automotive industry associated with breast cancer (OR: 2.68; 95% CI, 1.47-4.88), media such as agriculture and livestock associated with prostate cancer (HR: 1.20, 95% CI 1.01–) are highlighted. 1.42).*

**Conclusion:** *Some studies did not show a significant association given the limitations such as non-specification of the substance involved, not determining the dose-response, no clarity with the actual exposure doses of the population studied. It is necessary to carry out more studies that contemplate these variables to clearly demonstrate the association and to be able to determine more precise surveillance measures.*

**Keywords:** *Endocrine disruptors, endocrine gland neoplasms, occupational exposure, prostatic neoplasms; occupations, breast neoplasms; occupations.*

---

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una entidad clínica de alta incidencia, prevalencia y morbimortalidad. De acuerdo a información de la agencia internacional de investigación en cáncer (IARC) de la OMS a nivel mundial en el año 2012, se registraron 14.1 millones de casos nuevos de cáncer, y 8,2 millones de muertes por cáncer ocurrieron en todo el mundo; las tasas de mortalidad varían desde 200 muertes por cada 100 mil hombres y más de 100 muertes por cada 100.000 mujeres; dejando claro que es un problema de alto impacto por lo que debe ser un punto de interés en la vigilancia ocupacional. (The global cancer observatory. 2018 [1]).

En Colombia 101.893 nuevos casos de cáncer fueron reportados en el 2018 con alrededor de 46.057 muertes, una prevalencia a 5 años de 230.726. Dentro de los 5 más frecuentes en hombres están: próstata, estómago, colorrectal, pulmón y linfoma no hodgking, y en mujeres: mama, colorrectal, tiroides, cáncer de cérvix y estómago. (The global cancer observatory. 2018 [1]).

El cáncer también es una preocupación en el ámbito laboral, ya que la exposición a sustancias químicas con potencial carcinogénico en diferentes actividades económicas puede incrementar el riesgo de desencadenar lesiones neoplásicas; dentro de estas, las que actúan como disruptores endocrinos se pueden comportar como inductores de cáncer, debido a múltiples mecanismos de acción. La Organización Mundial de la Salud (Å. Bergman, et al. 2012 [2]), define los disruptores como una sustancia exógena que altera las funciones del sistema endocrino y en consecuencia

causa efectos adversos para la salud en un organismo intacto o su progenie.

Dentro de las neoplasias más frecuentemente relacionadas con sustancias presentes en el medio laboral y que actúan como disruptores endocrinos se identificaron las de mama, próstata, testículo y tiroides. (Francisco Arvelo, et al, 2018 [3]).

Teniendo en cuenta el riesgo de exposición laboral a sustancias con desenlaces de tan alto impacto, se pretende identificar los agentes que actúan como disruptores endocrinos que pueden generar efectos carcinogénicos y están presentes en el medio laboral, enfocándose en los desenlaces de mayor frecuencia como cáncer de próstata, tiroides, mama y testículo; además identificar las actividades laborales en las que existe mayor riesgo de exposición y los factores que pueden incidir sobre la relación exposición – efecto.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Scopus y Cochrane teniendo en cuenta los siguientes términos MESH neoplasms; carcinoma; endocrine disruptors; metals heavy; occupational exposure; endocrine gland neoplasms; lead, cadmium; carcinoma; mercury poisoning; occupations; lead; neoplasms; mercury, prostatic neoplasms; occupations neoplasms; breast neoplasms; occupations, pancreatic neoplasms. Con un rango de 10 años (2009 al 2019), se obtuvieron un total de 7094 artículos.

A la búsqueda inicial se le aplicaron varios filtros:

- Idioma (inglés y español)
- Artículos publicados entre el 2009 al 2019.
- Estudios en humanos.
- Texto completo.

- 
- Cáncer.

Posterior a esto se descartaron 5101 artículos (3124 de Pubmed, 1843 de Scopus y 145 de Cochrane) y se obtuvieron 1993 artículos (1824 de Pubmed, 158 de Scopus y 11 de Cochrane), los cuales pasaron por los criterios de inclusión y exclusión.

#### a) Criterios de inclusión de artículos

- Artículos sobre cáncer ocupacional (mama, próstata, pancreas, testicular y tiroides).
- Revisiones sistemáticas, revisiones de literatura, metaanálisis, estudios de casos y controles, estudios de cohorte.

#### b) Criterios de exclusión

- Artículos sin resumen.
- Artículos sobre cáncer no ocupacional.
- Artículos sobre exposición ambiental.
- Opiniones de expertos, casos clínicos, comunicaciones de congresos.

De acuerdo a los criterios mencionados se descartaron 1965 (1797 de Pubmed, 157 de Scopus y 11 de Cochrane) y se seleccionaron 28 artículos (27 de Pubmed, 1 de Scopus y 0 de Cochrane), cabe resaltar que se encontraron 65 artículos repetidos con los diferentes términos de búsqueda (47 de Pubmed, 18 de Scopus y 0 de Cochrane); el esquema de selección de los artículos se resume en el flujograma.

### 3. RESULTADOS

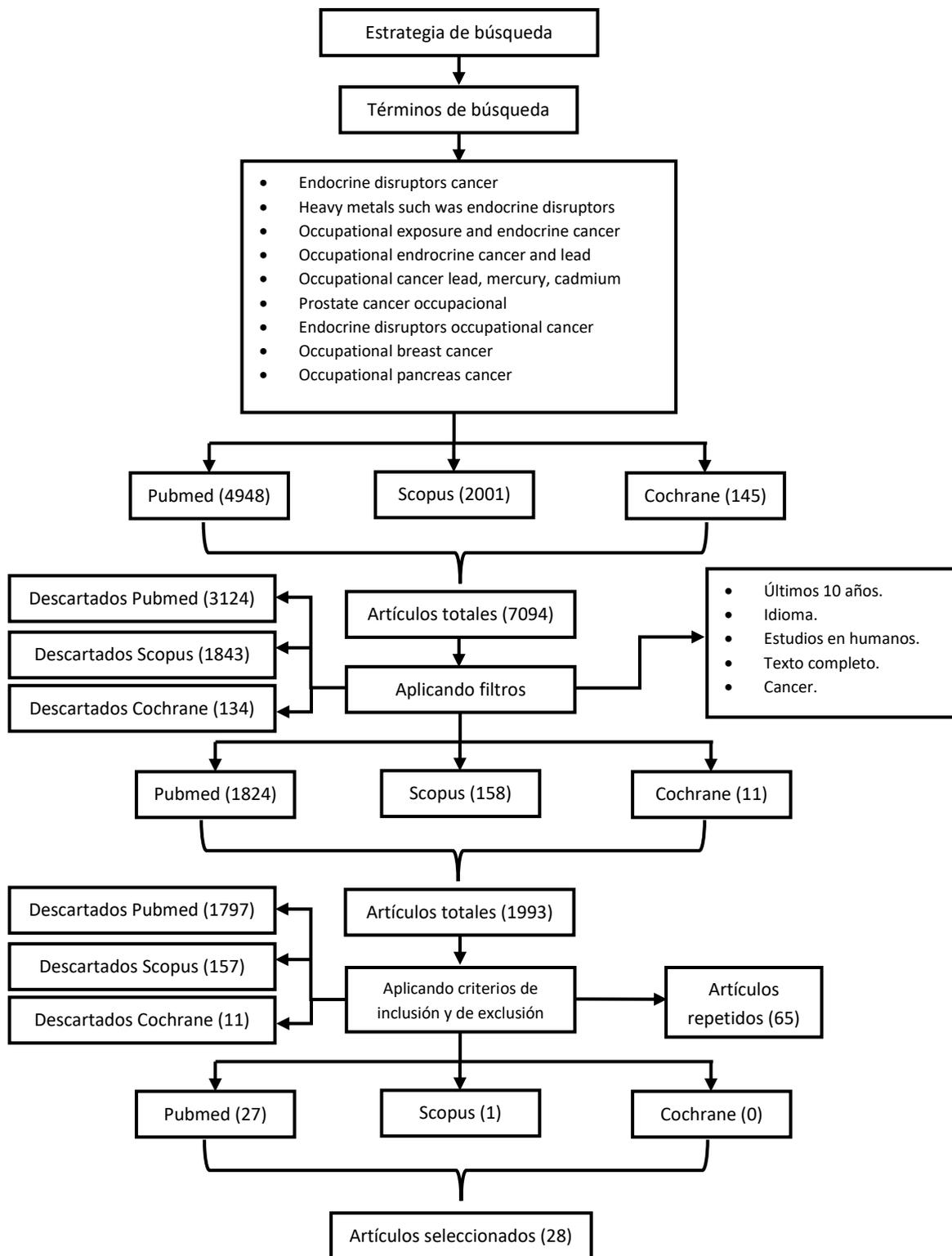
Se seleccionaron 28 artículos, de los cuales 18 mostraron asociación entre sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos y patología oncológica en el ámbito laboral. De estos

3 de cáncer de tiroides, 5 de cáncer de mama, 3 de cáncer de páncreas, y 7 de cáncer de próstata.

Adicionalmente se encontraron 7 artículos en los que no se evidenció asociación así: 3 de cáncer de mama, 2 de cáncer de próstata y 2 de cáncer de testículo. Uno de los factores de no asociación es debido a la imposibilidad de evaluar la dosis respuesta, un factor confusor en la mayoría de los estudios fue la exposición de los trabajadores a mezclas de sustancias químicas (Hie Ling Wong, et al. 2018 [4]), además de no contar con biomarcadores de seguimiento adecuados a la población trabajadora expuesta (Aleksandra Fucic et al, 2018 [5]).

Con respecto a cáncer de mama, se encontró que una de las sustancias involucradas es el hexaclorobenceno, su bioacumulación en etapas de desarrollo como embarazo, infancia y adolescencia puede desencadenar tumores en el seno. (Noelia V. Mireta et al, 2019 [6]).

Otra de las sustancias asociadas con el cáncer de mama es el DDT (dicloro difenil tricloroetano), mostrando que una exposición por primera vez en la infancia duplicó el riesgo de cáncer de mama diagnosticado a las edades de 50–54 años (OR: 1.99, IC 95% 1.48-2.67) y un riesgo tres veces mayor, para cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años (OR: 2.79, IC 95% 1.15-6.72). Esta asociación fue explicada por mujeres expuestas por primera vez al DDT antes de los 14 años de edad (OR: 5.42, IC 95% 1,71-17,19). (Barbara A. Cohn et al, 2019[7]).



Con relación a los compuestos alquilfenólicos, se encontró una asociación con cáncer de seno

masculino (OR: 3.3, IC 95% 1.1–9.9 exposición por encima de la mediana), pero la relación dosis-

---

respuesta no fue estadísticamente significativa (Sara Villeneuve, et al. 2011[8]); con respecto al cáncer de mama femenino, las expuestas a compuestos alquilfenólicos, tenían un riesgo mayor de cáncer de mama (OR: 1.23, IC 95% 1.01–1.48). Las asociaciones fueron significativas en los trabajadores expuestos durante más de 6 años (OR: 1.25, IC 95% 1.01–1.55). (Paula Peremiquel-Trillas, et al. 2018[9]).

En contraste a estos resultados, la asociación del cáncer de mama y la exposición a diclorodifenildicloroetileno (DDE) no mostró ser significativa (OR: 0,93, IC 95% 0,73-1,18). (Delphine Bachelet, et al. 2019 [10]). Tampoco se vio alguna asociación entre la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos, metales pesados y plaguicidas (HR: 0.74, IC 95% 48–1.14, HR: 1.05, IC 95% 0.78–1.40 y HR: 0.95, IC 95% 0.66–1.36) y cáncer de seno, respectivamente. (Teofilia Acheampong, et al. 2018 [11]).

En cuanto a labores asociadas con el desarrollo de cáncer de seno masculino, se identificó que los trabajadores de preparación de madera y fabricantes de papel (OR: 2.4, IC 95% 0.9–6.5), mecánicos de vehículos de motor (OR: 2.1, IC 95% 1.0–4.4) y pintores (OR: 2.3, IC 95% 1.0– 5.2), presentan una mayor probabilidad de desarrollar cáncer en esta localización. El odds ratio aumentó notablemente para los trabajadores empleados durante 10 años o más como mecánicos de vehículos de motor (OR: 5.9, IC 95% 2.4–14.6). (Sara Villeneuve, et al. 2011[8]).

La industria automotriz, también mostró una asociación de cáncer de seno femenino para la fabricación de plásticos automotrices (OR: 2.68, IC 95%, 1.47-4.88, p: 0.0013). (James T Brophy, et al. 2012[12]).

Dentro de las industrias en las que no se encontró asociación entre sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos y el cáncer de mama, se encontró la manufactura de cuero (HR: 0.94, IC 95% 0.82-1.07), algodón (HR: 1.51, IC 95 % 0.83-2.75), manufactura de partes eléctricas (HR: 1.00, IC 95% 0.61-1.64), producción de metal (HR: 0.82, IC 95% 0.37-1.85). (Teofilia Acheampong, et al. 2018 [11]).

Con relación a cáncer de próstata, se encontró una asociación con uso de plaguicidas (HR: 1.10, IC 95% 0.97–1.25), especialmente para los trabajadores que no usaron guantes de protección (HR: 1.14, IC 95% 0.99–1.32), los participantes que usan el plaguicida por  $\geq 40$  años presentaron un riesgo doble (HR: 2.01, IC del 95% 0,83 a 4,83). (Clémentine Lemarchand, et al, 2016 [13]). En cuanto a metales pesados, el mercurio juega un papel en el desarrollo de cáncer de próstata, el OR para cáncer de próstata fue significativo debido al alto nivel de mercurio medido en suero de los trabajadores expuestos ( $> 1 \mu\text{g} / \text{L}$ ; OR: 42.86, IC 95% 1.092–1684). (Wei-Hsiung Chang, et al, 2018[14]).

Además, el mono-isononil ftalato (MiNP) fue significativamente mayor en pacientes con cáncer de próstata que en controles (ambos  $p < 0.05$ ), el riesgo de cáncer de próstata fue significativo cuando el mono-isononil ftalato fue  $> 1 \mu\text{g} / \text{L}$  medido en suero de los trabajadores expuestos (OR: 88, IC 95% 4.0–1939). (Wei-Hsiung Chang, et al, 2018[14]).

También se reportó que las personas expuestas al insecticida organofosforado fonofos (OR: 1.83, IC 95% 1.12–3.00) y cumafos (OR: 1.65, IC 95% 1.13–2.38) y al herbicida butilato (OR: 2.09, IC 95% 1.27–3.44) tenían mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata. (João F.S. Silva et al, 2016 [15]).

---

En los trabajadores con exposición al benceno, el tolueno, el xileno (BTX) se documentó un mayor riesgo de cáncer de próstata (OR: 1,27, IC 95% 1,05-1,53) con un aumento de éste al tener una exposición mayor a 25 años (OR: 2.25 IC 95% 1.20-4.21). Para el estireno solo se vio una asociación cuando la exposición fue mayor a 25 años (OR: 2.44, IC 95% 1.16 a 5.13). (Blanc-Lapierre, Audrey, et al. 2018 [16]).

Entre las ocupaciones relacionadas con el cáncer de próstata vemos que el uso de insecticidas en el ganado (HR: 1.20, IC 95% 1.01–1.42) y desinfección de establos de ganado (HR: 1.21, IC 95% 1.02–1.44) se asociaron significativamente con un mayor riesgo de cáncer de próstata. Se observó un riesgo > 1 para las tres tareas relacionadas con la cría de cerdos (cuidado de animales HR: 1.10, IC 95% 0.96–1.25, uso de insecticida HR: 1.06, 95% IC 0,85–1,33, y desinfección de graneros HR: 1,09, IC 95% 0,92-1,29). (Clémentine Lemarchand, et al, 2016 [13]).

Las ocupaciones donde se encontró un riesgo elevado de cáncer próstata de alto grado incluyeron asistentes de gasolineras (OR: 4.3, IC 95% 1.8–10.4) y ocupaciones de procesamiento textil (OR: 1.8, IC 95% 1.1–3.2); relacionadas con el uso de arsénico, cadmio y compuestos inorgánicos no especificados. (Jean-François Sauvé, et al , 2016[17]).

Los resultados para cáncer de tiroides mostraron que otra de las sustancias encontradas son los biocidas, donde se encontró asociación de la exposición laboral con un mayor riesgo de cáncer de tiroides (OR: 1,65, IC 95%: 1,16-2,35). El mayor riesgo se observó entre las personas que tenían una alta probabilidad acumulativa de exposición (OR: 2,18, IC del 95%: 1,28-3,73) y una intensidad acumulativa media de exposición (OR: 1,99, IC 95%: 1,14 a 2,47). (Zeng, Fanhua, et al.[18]). Otras

sustancias encontradas fueron metabolitos de ftalatos como el MMP (Monometilftalato), MEP (monoetilftalato), MEHHP (mono-2-etil-5-hidroxihexil ftalato), y MEHP (mono-2-etilhexil ftalato) con los que se encontró asociación positiva con cáncer de tiroides con un OR MMP (Monometilftalato): 2.49, IC 95% 1.36-4.56; p: 0.001, OR MEP (monoetilftalato): 1.78, IC 95% 0.93-3.41; p: 0.07), OR MEHHP (mono-2-etil-5-hidroxihexil ftalato): 2.18, IC 95% 1.18-4.02; p: 0.008) y OR MEHP (mono-2-etilhexil ftalato): 1.74, IC 95% 0.97-3.14; p: 0.04). (Chong Liu et al, 2019 [19]).

En pacientes con cáncer de tiroides, se ha encontrado niveles de cadmio significativamente mayores que en pacientes sanos (58 frente a 33 ng/g, p: 0,001), lo cual se puede asociar con el desarrollo de esta patología. (Aleksandar Stojavljevića/2019 [20]).

En trabajadores expuestos a plomo se duplicó el riesgo de muerte por cáncer de páncreas (Standardised mortality ratios (SMR): 2,32, IC 95% 1,46-3,68). (Svetlana A Ilychova, et al. 2011 [21]). Otra sustancia involucrada fue el cadmio donde se encontró una asociación significativa (RR: 2.05, IC 95% 1.58–2.66). (Cheng Chen et al. 2015 [22]).

Los hidrocarburos clorados juegan un papel en el desarrollo de adenocarcinoma ductal de páncreas (OR: 4.11, IC 95% 1.11–15.23, p: 0.04). (Miguel Santibañez et al. 2010 [23]).

Otros estudios no evidenciaron asociación para el riesgo de cáncer de páncreas y exposición ocupacional a N- nitrosaminas (OR: 0,85 IC 95% 0,51-1,42), ni tampoco asociación a plaguicidas (OR: 0,90, IC 95% 0,61-1,33). (Fritschi L1, Benke G/2016. [24]).

---

Para cáncer de testículo solamente se encontraron dos artículos, sin embargo, no se reportó asociación. Refieren un aumento no significativo para el riesgo de cáncer testicular y exposición a ftalato de los participantes (OR: 1.34, IC 95% 0.42–4.22) y sus padres (OR: 1.50 IC 95% 0.52–4.30), también se evidenció un riesgo, aunque no fue estadísticamente significativo asociado con la exposición de madres a plaguicidas (OR: 2.08; IC 95% 0.39–10.95). (D. Paoli, et al. 2015. [25]).

Un estudio enfocado a la identificación de cáncer testicular germinal en la progenie de los trabajadores expuestos, mostró que no se encontraron asociaciones para la exposición ocupacional materna o paterna a plaguicida y el riesgo de tumor de células germinales testiculares en sus hijos, con OR: 0,83, (IC del 95%: 0,56-1,23) y 1,03, IC 95% 0,92-1,14), respectivamente. (Le Cornet, Charlotte, et al. 2015 [26]).

A continuación, se muestran los resultados de los estudios más relevantes en la tabla 1.

Autores/año	País	Tipo de estudio	Tamaño muestra	Objetivo	Características Población - Región	Resultados teniendo en cuenta las diferentes variables de la revisión
1 Chong Liu et al., 2019	China	Casos y controles	425	Explorar la asociación entre la exposición a fitatos y los riesgos de cáncer de tiroides y nódulo benigno	Se reclutaron 425 participantes del departamento de cirugía de tiroides y cáncer de seno, en el hospital de Wuhan de marzo a diciembre de 2016	Los metabolitos de fitatos como el MNP (Monometilfitato), MEP (monometilfitato), MEHP (mono-2-etilhexil fitato) se asociaron con incremento de riesgo de cáncer de tiroides con un OR estimado de 2.49 (95% CI: 1.36, 4.56; P para tendencia <0.001), 1.78 (95% CI: 0.93, 3.41; P para tendencia=0.07), 2.18 (95% CI: 1.18, 4.02; P para tendencia =0.008) y 1.74 (95% CI: 0.97, 3.14; P para tendencia =0.04), respectivamente.
2 Clémentine Lemarchand, et al., 2016	Francia	Cohorte	181.842	Identificar los factores de riesgo ocupacionales para cáncer de próstata en un estudio de cohortes prospectivo llamado AGRICAN	Hombres y mujeres mayores de 18 años activos o retirados, que se habían afiliado al Plan de seguro de salud agrícola francés por más de 3 años durante su vida y estar viviendo en una de las 11 áreas geográficas cubiertas por un registro poblacional de cáncer, registrado en el tiempo de noviembre de 2005 al 31 de diciembre de 2007.	Para cáncer de próstata hubo un ligero aumento no significativo asociado con la participación en la agricultura (HR: 1.05, 95% CI: 0.89-1.24) en comparación con las personas que nunca trabajaron en una granja. Entre los cultivos, solo los pastizales fueron significativamente asociados con mayor riesgo de cáncer de próstata (HR: 1.16, IC 95% 1.01-1.33). Entre las exposiciones agrícolas, el uso de pesticidas en los cultivos fue asociado con un mayor riesgo de cáncer de próstata (HR: 1.10, IC 95% 0.97-1.25) especialmente entre los hombres que trabajaron sin guantes de protección (HR: 1.14, IC 95% 0.99-1.32). El uso de insecticidas en el ganado (HR: 1.20, IC 95% 1.01-1.42) y desinfección de establos de ganado (HR: 1.21, IC 95% 1.02-1.44) se asociaron significativamente con un mayor riesgo de cáncer de próstata. El ordeño > 150 bovinos también se asociaron con un mayor riesgo (HR: 1.97, IC 95% 1.01-3.86) pero sin una relación dosis-respuesta (P para tendencia = 0.20). Hacer heno en pastizales se asoció con un aumento significativo para el desarrollo en cáncer de próstata (HR: 1.18 (IC 95% 1.02-1.33), especialmente para áreas más grandes (más de 60 hectáreas: HR: 1.52 (IC 95% 1.10-2.09 para una tendencia de 0.06)). Las tareas relacionadas con el cultivo de trigo / cebada se asociaron con un riesgo elevado de cáncer de próstata de 1.12 (IC 95% 0.99-1.27). Sujetos con exposición a pesticidas en girasoles, tenían un mayor riesgo de cáncer de próstata (HR: 1.19, IC 95% 0.96-1.48) los participantes que usan el pesticida por >40 años mostró un riesgo doble (HR: 2.01, IC del 95% 0.94 a 4.17; P para tendencia = 0.04). La aplicación de pesticidas (HR: 2.28, IC del 95% 1.08 a 4.80) o cosecha (HR: 1.97, IC del 95% 0.94-4.16) >25 hectáreas de árboles frutales aumentaron el riesgo (respectivamente P para tendencia = 0.02 y 0.05). Siembra de papa (HR: 1.25, IC del 95% 1.08-1.45) y cosecha (HR: 1.23, IC del 95% 1.06-1.42) se asociaron significativamente con un mayor riesgo. También se vieron mayores riesgos para otras dos áreas de cultivo de papa (tratamiento de semillas HR: 1.18, IC 95% 0.80-1.56, uso de pesticidas HR: 1.19, IC 95% 1.00-1.41). Se encontraron mayores riesgos en hombres que nunca usaron guantes protectores así: desde 1.12 (IC 95% 0.96-1.54) para papas a 1.44 (IC 95% 1.10-1.88) para frutales, excepto para girasoles.
3 Barbara A. Cohn et al., 2019	Estados Unidos	Casos y controles	585	Determinar si la edad al momento del diagnóstico de ca de mama, modifica la interacción del DDT con la edad de exposición.	153 casos incidentes de cáncer de mama diagnosticados a las edades de 50-54 años y 437 controles coincidentes con casos en el año de nacimiento	Para mujeres de todas las edades en la primera exposición al DDT, una duplicación de suero p, p'-DDT se asoció con una duplicación del riesgo de cáncer de mama diagnosticado a las edades de 50-54 años (OR = 1.99, IC 95% 1.48 a 2.67). Hay evidencia de dosis respuesta entre las mujeres expuestas por primera vez después de la infancia con el tercil superior p,p'-DDT asociado con una duplicación del riesgo (OR = 2.17, IC 95% = 1.13 a 4.19). Para el cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años, tercil 3 de p, p' el DDT se asoció con un aumento de casi el triple en el riesgo de cáncer de mama en comparación con el tercil 1 para mujeres de todas las edades en primera exposición (OR = 2.79, IC 95% 1.15 a 6.72). Esta asociación fue explicada por mujeres expuestas por primera vez al DDT antes de los 14 años de edad (OR = 5.42, 95% CI = 1.71 a 17.19). Las tres formas de interacción de p, p'-DDT por edad en la primera exposición y la edad al diagnóstico fueron estadísticamente significativas para mujeres menores de 3 años en la primera exposición (ORDDT <50 para la primera exposición durante la infancia 3.70, IC 95% 1.22 to 11.26, P=0.3) y para mujeres que estuvieron en edades de 3-13 años en la primera exposición (p=0.49).
4 Wei-Hsiung Chang, et al., 2018	China	Casos y controles	60	Evaluaron la exposición a metales y el daño oxidativo en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) y cáncer de próstata (PCa), y examinaron la asociación entre los niveles de metales en sangre, los niveles de metabolitos de fitato en la orina y daño oxidativo en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) y cáncer de próstata (PCa), y en controles sanos.	Seleccionados de un hospital de Taiwán (Hospital General de Kuang-Tien) se obtuvieron: n= 20 paciente con cáncer de próstata (PCa), n= 17 paciente con hiperplasia prostática benigna (BPH) y n= 23 controles sanos emparejados por edad y sexo.	El OR para PCa (cáncer de próstata) fue significativo debido al alto nivel de Hg (> 1 µg / l; OR = 42.86, IC 95% = 1.02-1684). El OR para BPH (hiperplasia prostática benigna) fue significativo debido al alto nivel de Ni (> 1 µg / l; OR = 10.43, IC 95% = 1.010-1078). El nivel de metabolito de fitato urinario mono-isobutyl fitato (MIDP) fue significativamente mayor en pacientes con BPH que en controles, y mono-isobutyl fitato (MIMP) fue significativamente mayor en pacientes con PCa que en controles (ambos p < 0.05). El riesgo de PCa fue significativo cuando MIMP fue > 1 µg / l (OR = 88, IC 95% = 4.0-1939). El riesgo de BPH fue significativo cuando MIDP fue > 1 µg / l (OR = 427.3, IC 95% = 2.08 a 10,000), pero solo fue marginal cuando MIMP fue < 1 µg / l (OR = 48.38, IC 95% = 0.703-483). El OR de PCa fue marginalmente significativamente mayor que 1 cuando el nivel de Hg fue > 1 µg / l (OR = 101.7, IC 95% = 1.2-8638) y cuando el nivel de malondialdehído (MDA) fue > 1 µM (OR = 23.07, IC 95% = 0.59-910). El OR de BPH fue significativamente mayor que 1 cuando el nivel de Hg fue > 1 µg / l (OR = 17.75, IC 95% = 1.05-301) y menor que 1 cuando el nivel de Zn fue > 1 µg / l (OR = 0.978, IC 95% = 0.957-0.997).

Autores/año	País	Tipo de estudio	Tamaño muestra	Objetivo	Características Población- Región	Resultados teniendo en cuenta las diferentes variables de la revisión
5 Sara Villeneuve, et al. 2011	Europa	Casos y controles	2005	Examinar el riesgo de cáncer de seno masculino por ocupación para dar pistas sobre posibles carcinógenos ocupacionales. Probar la hipótesis de que la exposición a los estrógenos ambientales presentes en entornos ocupacionales aumentó el riesgo de cáncer de mama masculino. Más específicamente, investigamos las exposiciones laborales a compuestos alquilfenólicos, ftalatos, PCB y dioxinas, y pesticidas.	Se reclutaron casos y controles en áreas seleccionadas de 8 países europeos. El reclutamiento se basó en la población de Dinamarca, Francia, Alemania, Italia y Suecia, y en hospitales de Letonia, Portugal y España. Los casos (n= 104) eran hombres que viven en las áreas de estudio participantes que fueron diagnosticados con cáncer de mama entre enero 1. st. 1995 y junio 30 de ju. 1997. Sólo hombres de entre 35-70 años al momento del diagnóstico fueron elegibles para el estudio. Los controles (n=1901) se seleccionaron de registros de población en Dinamarca, Italia y Suecia, de registros electorales en Francia y de registros municipales en Alemania.	Las probabilidades de cáncer de mama masculino aumentaron en los trabajadores de preparación de madera y fabricantes de papel (OR = 2.4, CI 0.9-6.5), mecánicos de vehículos de motor (OR = 2.1, CI 1.0-4.4) y pintores (OR = 2.3, CI 1.0- 5.2). El odds ratio aumentó notablemente para los trabajadores empleados durante 10 años o más como mecánicos de motor (OR = 5.9, CI 2.4-14.6). En industrias específicas se observaron mayores odds ratios en silvicultura y tala (OR = 2.4, CI 1.0-5.6), salud y trabajo social (OR = 2.3, CI 1.1-5.1), venta y reparación de vehículos motorizados (OR = 1.8, CI 1.0- 3.2). El odds ratio ajustado por factores de riesgo no ocupacionales fue elevado para los compuestos alquilfenólicos por encima de la mediana (OR = 3.8, CI 1.5-9.5), y una tendencia dosis-respuesta fue aparente (p < 0.01). El odds ratio para PCB y dioxina por encima de la mediana también aumentó (OR <sub>h</sub> = 2.1, CI 1.0-4.5). Al ajustar aún más las exposiciones a otros disruptores endocrinos, es decir, incluir todas las variables de exposición ocupacional en un solo modelo, la incidencia de cáncer de mama masculino se mantuvo asociada con compuestos alquilfenólicos (OR = 3.3, CI 1.1-9.9 exposición por encima de la mediana), pero la tendencia dosis-respuesta no fue estadísticamente significativa.
6 James T Brophy, et al. 2012	Canadá	Casos y controles	2151	El propósito de este estudio fue caracterizar aún más los posibles vínculos entre el riesgo y la ocupación del cáncer de seno, particularmente en la agricultura y la manufactura, así como examinar los impactos de las exposiciones agrícolas tempranas y los efectos de exposición que son específicos del estado de los receptores endocrinos de los tumores.	1005 casos de cáncer de mama remitidos por un centro regional de cáncer y 1146 controles comunitarios seleccionados al azar proporcionaron datos detallados, incluyendo historias ocupacionales y reproductivas. Los casos fueron reclutados durante un período de seis años desde mediados de 2002 hasta mediados de 2008. Se reclutaron controles comunitarios de la misma área geográfica de estudio desde 2003 hasta 2007.	Los sectores de empleo menores que mostraron mayores probabilidades de cáncer de seno fueron la fabricación de alimentos (OR = 2.25; CI del 95% 0.97-5.26) y la fabricación de plásticos automotrices (OR = 3.12; CI del 95% 1.29-155). Tanto el trabajo de lavado de ropa / tintorería como el juego de llamas se asociaron con mayores probabilidades de cáncer de seno (OR = 2.72, CI 95% 0.56-13.2 y OR = 1.79, CI 95% 0.73-4.41, respectivamente) que no fueron estadísticamente significativas debido a los pequeños números. La asociación más fuerte fue con la fabricación de plásticos automotrices (OR = 2.68; CI 95% 1.47-4.88; p = 0.0013). Restringir el análisis a las mujeres premenopáusicas dio lugar a muchos menos casos (373 de 1006) y estimaciones considerablemente más altas de riesgo relativo como en trabajos altamente expuestos en plásticos automotrices (OR = 5.10, CI 95% = 1.68-15.5) o enlatado (OR = 5.20, CI 95% = 0.95-28.4).
7 Paula Peremiquel-Trillas, et al. 2018	España	Casos y controles	5663	Explorar si la exposición ocupacional a compuestos alquilfenólicos influye en el riesgo de cáncer de mama y próstata.	Un total de 1513 casos incidentes de cáncer de mama, 1095 casos incidentes de cáncer de próstata y 3055 controles (1575 mujeres y 1480 hombres) se incluyeron en estos análisis. Los casos fueron reclutados dentro del estudio MCC-España, un estudio español de múltiples casos y controles basado en la población en el que se inscribieron controles de la población, así como cinco tipos de cánceres comunes (leucemia linfocítica crónica, de mama, de próstata, colorrectal, estomacal). El reclutamiento comenzó en 2008 y terminó en 2013. En este análisis, incluyeron pacientes diagnosticados de cáncer de mama o de próstata ingresados en 21 hospitales en 11 regiones españolas: (Asturias, Barcelona, Cantabria, Gipuzkoa, Girona, Granada, Huelva, León, Madrid, Navarra y Valencia). Los controles se ajustaron con frecuencia a los casos por sexo, edad y región de reclutamiento y se seleccionaron al azar de las listas de médicos generales en los centros de salud primarios que participaron en el estudio, que cubren parte de la población que vive en el área correspondiente, y proporciona un marco de muestreo representativo dada la cobertura pública casi universal del sistema nacional de salud en España.	Los sujetos expuestos ocupacionalmente a compuestos alquilfenólicos tenían un riesgo moderadamente mayor de cáncer de mama (OR = 1.23; CI 95% = 1.01-1.48), en comparación con los no expuestos. Las asociaciones fueron significativas entre quienes trabajaron con frecuencia expuestos y con alta intensidad de exposición (OR = 1.25; CI 95% = 1.01-1.55). Una corta duración (<6 años) se asoció positivamente con el cáncer de mama (OR terciil 1 versus nunca = 1.34; CI 95% = 1.01-1.77), aunque no se observó una tendencia lineal con la duración de la exposición (tendencia p = 0.30). Los que comenzaron la exposición a una edad mayor (≥29) y los que comenzaron <30 años desde la entrevista mostraron asociaciones positivas con el cáncer de mama (OR terciil 3 versus nunca = 1.35; CI del 95% = 1.04-1.84 y OR terciil 3 vs. nunca = 1.50; CI 95% = 1.14-1.98, respectivamente). Las estimaciones fueron más altas entre aquellos cuya última exposición ocurrió más tarde en el calendario (OR 1994-2000 vs. nunca = 1.32; CI 95% = 0.99-1.76; OR ≥2001 = 1.30; CI 95% = 0.98-1.72, p-tendencia = 0.035). Entre los expuestos hace menos de 30 años por primera vez, se observaron asociaciones independientemente de la duración de la exposición (OR duración <6 = 1.53, CI 95% = 1.04-2.27, y OR duración ≥ 6 = 1.43, CI 95% = 1.04-2.27). Del mismo modo, las asociaciones fueron más fuertes entre los que estuvieron expuestos por primera vez durante los últimos 30 años y su último uso fue en 2001 o en adelante (OR = 1.56, CI 95% = 1.12-2.17, en comparación con nunca expuesto). Un tiempo más corto desde la última exposición ocupacional (<13 años) a compuestos alquilfenólicos se asoció con cáncer de próstata (OR terciil 1 versus nunca = 1.36; CI del 95% = 1.02-1.81), pero no se observó una tendencia lineal (tendencia p = 0.709). De manera similar, las asociaciones fueron significativas para aquellos cuya última exposición ocurrió en 1997 o en adelante (OR ≥1997 vs. nunca = 1.33; CI 95% = 1.01-1.77; tendencia p = 0.396). Las mujeres expuestas a etoxilato de nonilfenol (NPF), el compuesto más utilizado, tenían un 21% más de probabilidad de cáncer que las no expuestas (OR = 1.21; CI 95% = 1.00-1.47).

	Autores/año	País	Tipo de estudio	Tamaño muestra	Objetivo	Características Población - Región	Resultados teniendo en cuenta las diferentes variables de la revisión
8	Zeng, Fanihua, et al.	Estados Unidos	Casos y controles	960	Evaluar las asociaciones entre exposición ocupacional a biocidas y pesticidas y riesgo del cáncer de tiroides	Los pacientes elegibles tenían más de 20 años de edad en el momento del diagnóstico; no tenían diagnóstico previo de cáncer, con la excepción del cáncer de piel no melanoma, y estaban vivos al momento de la entrevista. Los casos (n= 462) fueron pacientes confirmados histológicamente con cáncer de tiroides incidente de Connecticut, diagnosticados en 2010 y 2011. Los controles (n= 498) basados en la población con direcciones de Connecticut fueron reclutados utilizando un método de marcación aleatoria de dígitos.	Estar expuesto profesionalmente a biocidas se asoció significativamente con un mayor riesgo de cáncer de tiroides (OR = 1,65; IC del 95%: 1,16 a 2,35). El mayor riesgo se observó entre las personas que tenían una alta probabilidad acumulativa de exposición (OR = 2,18, IC del 95%: 1,28 a 3,73) y una intensidad acumulativa media de exposición (OR = 1,99, IC del 95%: 1,14 a 2,47). No se observó asociación significativa alguna vez por estar expuesto ocupacionalmente a pesticidas y riesgo de cáncer de tiroides (OR = 0,95; IC del 95%: 0,33 a 2,72).
9	Blanc-Lapierre, Audrey, et al. 2018	Inglaterra	Casos y controles	3918	Examinar la exposición laboral al benceno, el tolueno, el xileno (BTX) y el estireno y el riesgo de cáncer de próstata en un estudio de casos y controles basado en la población en Montreal, Canadá.	Los casos eran hombres, de <76 años de edad en el momento del diagnóstico o selección, que residían en el área de Montreal y estaban inscritos en la lista electoral permanente de Quebec. Todos los casos fueron pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata primario confirmada histológicamente en hospitales de Montreal en 2005-2009. Los controles se seleccionaron aleatoriamente de la lista electoral de hombres de habla francesa y se combinaron con la frecuencia de los casos ( $\pm 5$ años). Los participantes del estudio fueron 1929 casos y controles de 1988.	En los análisis que incluyeron a todos los sujetos, observamos un mayor riesgo de P.ca (cáncer de próstata) con la exposición a BTX (OR 1,27; IC del 95%: 1,05 a 1,53). Se observaron tendencias para mayores riesgos con el aumento de la duración de la exposición, en cualquier nivel sustancial, para cualquier BTX, de manera sugestiva, para el benceno. Entre los hombres con cáncer de próstata de bajo grado, la exposición alguna vez se asoció con OR de 1,33 (IC del 95%: 1,08 a 1,64) para BTX y 1,41 (IC del 95%: 0,85 a 2,31) para el estireno. Una tendencia de duración-respuesta fue evidente para la exposición al benceno en el nivel sustancial; para los hombres expuestos a $\geq 25$ años, el OR fue de 2,25 (IC del 95%: 1,20 a 4,21), mientras que la cifra correspondiente para el estireno fue de 2,44 (IC del 95%: 1,16 a 5,13).
10	Le Comet, Charlotte, et al. 2015	Inglaterra	Casos y controles	41597	Investigar la asociación entre la exposición ocupacional de los padres a los pesticidas y el riesgo de tumor de células germinales testiculares (TGCT) en sus hijos.	El estudio NORD-TEST es un estudio anidado de casos y controles basado en el registro realizado en Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia. Para tener información sobre las ocupaciones de los padres antes del nacimiento y dado que los censos comienzan un año antes de 1960, todos los hombres diagnosticados con tumor de células germinales testiculares (TGCT) a partir de 1978 se consideraron elegibles. Los casos y controles nacidos fuera de los países incluidos o con antecedentes de cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma) antes de la fecha índice del diagnóstico de TGCT no eran elegibles. Se seleccionaron al azar cuatro controles por caso de los registros nacionales de población de cada país que concilian con el caso en el año de nacimiento. Los hombres de edades comprendidas entre 14 y 49 años en el momento del diagnóstico fueron retenidos. Solo se mantuvieron los casos con subtipos de TGCT confirmados (seminoma y no seminoma). La muestra final incluyó 9569 casos y 37.028 controles. La exposición a pesticidas fue la suma de las	No se encontraron asociaciones para la exposición ocupacional materna o paterna a pesticidas y el riesgo de TGCT en sus hijos, con OR = 0,83 (IC del 95%: 0,56 a 1,23) y 1,03 (IC del 95%: 0,92 a 1,14), respectivamente. El ajuste por criptomujidra, hipospadias y antecedentes familiares de cáncer testicular no cambió materialmente las estimaciones del efecto: OR ajustado = 0,81 (IC del 95%: 0,55 a 1,21) para la madre y 1,03 (IC del 95%: 0,91 a 1,16) para la exposición ocupacional paterna. Los fungicidas representaron la exposición a pesticidas más prevalente entre padres y madres (5,0% y 0,4%, respectivamente), pero los fungicidas, insecticidas y herbicidas evaluados individualmente, no mostraron asociación con TGCT en hijos. El análisis de sensibilidad utilizando solo las exposiciones de pesticidas ocupacionales de los padres registradas dentro de los 2 años anteriores al nacimiento del niño, basado en 20 madres expuestas y 252 padres expuestos, no mostró asociación entre la exposición a pesticidas y el riesgo de TGCT, con un OR = 0,97 (0,58 a 1,61) para exposición materna y 1,06 (0,91 a 1,23) para exposición paterna.
11	Miguel Sanjaume et al. 2010	España	Casos y controles	616	Fue analizar la relación entre la ocupación y las exposiciones ocupacionales específicas y el riesgo de cáncer de páncreas exocrino (EPC)	Se incluyeron 161 casos incidentes de EPC (59,6% hombres, y 94 con confirmación histológica, de los cuales 80% tenían adenocarcinoma ductal). Los casos fueron emparejados con frecuencia con 455 controles por sexo, edad y provincia de residencia.	Se observó una asociación positiva para la alta exposición a solventes de hidrocarburos clorados; la razón de posibilidades para el nivel más alto de exposición (ORh) fue 1,99 (IC 95%: 0,62-6,43); se volvió estadísticamente significativo cuando el análisis se restringió a adenocarcinomas ductales (ORh = 4,11; IC 95%: 1,11-15,23, tendencia p = 0,04).

---

#### 4. DISCUSIÓN

Las sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos, a las que están expuestos los trabajadores, muestran un aumento en el riesgo de desarrollo de patología oncológica. Dentro de las neoplasias con más estudios en esta revisión, y en las que se encontró mayor asociación está el cáncer de próstata (7 artículos con asociación y 0 artículos no asociación) y el cáncer de mama (5 artículos con asociación y 3 artículos de no asociación), dentro de las sustancias que mostraron un incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer de próstata se reportó los plaguicidas, metales pesados como el mercurio, los ftalatos, organofosforados fonofos y cumafos; y con respecto al cáncer de mama se documentó un aumento en el riesgo de los organoclorados como el hexaclorobenceno, el DDT y los alquilfenoles, resaltando el papel de estos en el cáncer de mama masculino. Las ocupaciones que evidenciaron una asociación para cáncer de próstata y mama fueron la industria de la ganadería y la automotriz respectivamente.

Cabe resaltar que existen varias limitaciones en los estudios por las que no se logró encontrar mayores asociaciones, como lo son el uso de varias sustancias que actúan como disruptores endocrinos en mezclas complejas sin lograr determinar cuál de estas sustancias es la responsable del efecto, tampoco se ha logrado determinar una relación dosis – respuesta ya que muchos de los efectos se pueden encontrar con exposiciones a bajas dosis y con un tiempo de exposición indeterminado.

Hay vacíos en el conocimiento debido a la dificultad para la realización de estudios en población trabajadora, y la mayor parte de la

evidencia encontrada se enfoca en la exposición ambiental, resaltando la que se da en etapas tempranas del desarrollo que pueden condicionar a desenlaces oncológicos creando limitaciones para establecer una relación con la parte ocupacional.

Otra gran limitación se encontró en los métodos de obtención de información con respecto a la exposición de los trabajadores dado que esta se realizaba por entrevistas a los trabajadores, bases de datos y registros nacionales, sin especificar en estos los niveles de exposición, las sustancias específicas o el tiempo de exposición.

Como limitación de esta revisión fue la poca información sobre algunas de las neoplasias, sin lograr identificar las sustancias y ocupaciones con mayor asociación.

Es claro que se necesitan más estudios que permitan identificar asociaciones directas, resaltando la relación dosis respuesta y documentando de mejor manera la exposición y los factores ayudan a desarrollar el desenlace oncológico.

Con la información recolectada se puede identificar algunas sustancias y su relación con el cáncer ocupacional, además, determinar en qué industrias hay un mayor riesgo, de esta manera se pueden proponer estrategias para reducir la exposición y mejorar las medidas de control en las industrias y sustancias con mayor riesgo de desarrollo de patología oncológica.

#### 5. CONCLUSION

La asociación entre las sustancias que actúan como disruptores endocrinos y el cáncer ocupacional son contradictorias en la literatura, hacen falta estudios que muestren esta asociación de manera más clara y específica. Además, hay que resaltar la

importancia de realizar estos estudios ya que al ser desenlaces que se muestran al pasar mucho tiempo son omitidos en los sistemas de vigilancia y por ello se ve un pobre reporte en el tiempo, no se especifican las dosis de exposición y las sustancias involucradas.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] The global cancer observatory, "All cancers," 2018. [Online]. Available: <http://gco.iarc.fr/today>. [Accessed: 18-Oct-2019].
- [2] Å. Bergman, J. Heindel, S. Jobling, K. Kidd, and R. T. Zoeller, *State-of-the-science of endocrine disrupting chemicals, 2012*, vol. 211. 2012.
- [3] F. Arvelo, F. Sojo, and C. Cotte, "Contaminación, disruptores endocrinos y cáncer," *Investig. Clin.*, vol. 57, no. 1, pp. 77–92, 2016.
- [4] H. L. Wong, D. G. Garthwaite, C. T. Ramwell, and C. D. Brown, "Assessment of occupational exposure to pesticide mixtures with endocrine-disrupting activity," *Environ. Sci. Pollut. Res.*, vol. 26, no. 2, pp. 1642–1653, 2019.
- [5] A. Fucic *et al.*, "Potential health risk of endocrine disruptors in construction sector and plastics industry: A new paradigm in occupational health," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 15, no. 6, 2018.
- [6] N. V. Miret, C. A. Pontillo, L. V. Zárate, D. Kleiman de Pisarev, C. Cocca, and A. S. Randi, "Impact of endocrine disruptor hexachlorobenzene on the mammary gland and breast cancer: The story thus far," *Environ. Res.*, vol. 173, no. February, pp. 330–341, 2019.
- [7] B. A. Cohn, P. M. Cirillo, and M. B. Terry, "DDT and Breast Cancer: Prospective Study of Induction Time and Susceptibility Windows," *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 111, no. 8, pp. 803–810, 2019.
- [8] S. Villeneuve *et al.*, "Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: A case-control study in Europe," *Occup. Environ. Med.*, vol. 67, no. 12, pp. 837–844, 2010.
- [9] P. Peremiquel-Trillas *et al.*, "Alkylphenolic compounds and risk of breast and prostate cancer in the MCC-Spain study," *Environ. Int.*, vol. 122, no. November 2018, pp. 389–399, 2019.
- [10] D. Bachelet *et al.*, "Breast cancer and exposure to organochlorines in the cecile study: Associations with plasma levels measured at the time of diagnosis and estimated during adolescence," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 16, no. 2, 2019.
- [11] T. Acheampong, J. M. Yuan, W. P. Koh, A. Jin, and A. Odegaard, "Occupational exposure to endocrine disrupting substances and the risk of breast Cancer: The Singapore Chinese health study," *BMC Public Health*, vol. 18, no. 1, pp. 1–7, 2018.
- [12] J. T. Brophy *et al.*, "Breast cancer risk in relation to occupations with exposure to carcinogens and endocrine disruptors: A Canadian case-control study," *Environ. Heal. A Glob. Access Sci. Source*, vol. 11, no. 1, p. 1, 2012.
- [13] C. Lemarchand *et al.*, "Prostate cancer risk among french farmers in the AGRICAN cohort," *Scand. J. Work. Environ. Heal.*, vol. 42, no. 2, pp. 144–152, 2016.
- [14] W. H. Chang, C. C. Lee, Y. H. Yen, and H. L. Chen, "Oxidative damage in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer co-exposed to phthalates and to trace elements," *Environ. Int.*, vol. 121, no. October, pp. 1179–1184, 2018.
- [15] J. F. S. Silva, I. E. Mattos, L. L. Luz, C. N. Carmo, and R. D. Aydos, "Exposure to pesticides and prostate cancer: Systematic review of the literature," *Rev. Environ. Health*, vol. 31, no. 3, pp. 311–327, 2016.
- [16] A. Blanc-Lapierre, J. F. Sauvé, and M. E. Parent, "Occupational exposure to benzene, toluene, xylene and styrene and risk of prostate cancer in a population-based study," *Occup. Environ. Med.*, vol. 75, no. 8, pp. 562–572, 2018.
- [17] J. F. Sauvé, J. Lavoué, and M. É. Parent, "Occupation, industry, and the risk of prostate cancer: A case-control study in Montréal, Canada," *Environ. Heal. A Glob. Access Sci. Source*, vol. 15, no. 1, 2016.
- [18] F. Zeng *et al.*, "Occupational exposure to pesticides and other biocides and risk of thyroid cancer," *Occup. Environ. Med.*, vol. 74, no. 7, pp. 502–510, 2017.
- [19] C. Liu *et al.*, "Urinary biomarkers of phthalates exposure and risks of thyroid cancer and benign

- 
- nodule," *J. Hazard. Mater.*, vol. 383, no. September 2019, p. 121189, 2020.
- [20] A. Stojisavljević *et al.*, "Cadmium as main endocrine disruptor in papillary thyroid carcinoma and the significance of Cd/Se ratio for thyroid tissue pathophysiology," *J. Trace Elem. Med. Biol.*, vol. 55, no. June, pp. 190–195, 2019.
- [21] S. A. Ilychova and D. G. Zaridze, "Cancer mortality among female and male workers occupationally exposed to inorganic lead in the printing industry," *Occup. Environ. Med.*, vol. 69, no. 2, pp. 87–92, 2012.
- [22] C. Chen, "Among Individuals Without Occupational Exposure History," vol. 22, no. 22, pp. 17465–17474, 2016.
- [23] M. Santibañez *et al.*, "Occupational exposures and risk of pancreatic cancer," *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 25, no. 10, pp. 721–730, 2010.
- [24] L. Fritschi *et al.*, "Occupational exposure to N-nitrosamines and pesticides and risk of pancreatic cancer," *Occup. Environ. Med.*, vol. 72, no. 9, pp. 678–683, 2015.
- [25] D. Paoli *et al.*, "Exposure to polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene, semen quality and testicular cancer risk," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 38, no. 7, pp. 745–752, 2015.
- [26] C. Le Cornet *et al.*, "Testicular germ cell tumours and parental occupational exposure to pesticides: A register-based case-control study in the nordic countries (NORD-TEST study)," *Occup. Environ. Med.*, vol. 72, no. 11, pp. 805–811, 2015.

