

Los riesgos



Carme Valls Llobet.
Médica endocrinóloga.
Presidenta de CAPS

Factores de riesgo para el cáncer de mama

Hace tiempo que me veo obligada, por los avatares de mi práctica clínica, a estudiar y dar una importancia creciente a la influencia en la salud de algunas sustancias químicas que contaminan el medio ambiente y tienen en el organismo un efecto disruptor endocrino, es decir, que imitan la acción de las hormonas.

Conocemos que hay más de 15.000 productos que, al introducirse en los seres humanos, imitan en ellos el efecto de los estrógenos, y que todos los que contienen moléculas con cloro persisten en el cuerpo humano más de treinta años tras la exposición. Estas sustancias son la primera causa de esterilidad masculina y femenina. Pero hace tiempo que me pregunto, a la vista del aumento espectacular, en los últimos veinte años, del cáncer de mama en nuestro entorno, qué grado de participación han tenido en él estos xenoestrógenos (estrógenos exógenos). Aprovechando este dossier, he realizado una revisión bibliográfica de factores de riesgo para comprobar qué grado de evidencia avala mis sospechas respecto a diversas sustancias xenoestrogénicas como organoclorados, organofosforados, ftalatos, parabenos, o hidrocarburos producto de la combustión de gasolinas, y del efecto de otros potenciales agresores sobre la inmunidad y el equilibrio endocrinológico, como las radiaciones electromagnéticas, y os expongo aquí los resultados.

¿Dónde estamos?: Las cifras

El CÁNCER de MAMA es un problema de salud pública importante. Boyle (2005) estima que en el año 2002 se han diagnosticado 1.151.298 nuevos casos de cáncer de mama en todo el mundo, que representan el 10% del número total de casos de cáncer. Estas cifras han doblado los 550.000 casos diagnosticados en 1975. En Europa, en el año 2004, se ha estimado que la incidencia de cáncer de mama ha sido de 360.746 casos, lo que representa un 13,1% de todos los cánceres, y la mortalidad ha sido de 129.010. La incidencia más elevada en todo el mundo

se encuentra entre poblaciones de Uruguay y en diversas poblaciones de Estados Unidos, con una incidencia anual de 100 a 120 mujeres cada 100.000. Estas cifras contrastan con los 10 a 15 casos de cada 100.000 mujeres en los países en vías de desarrollo como Gambia, China, Tailandia y Corea.

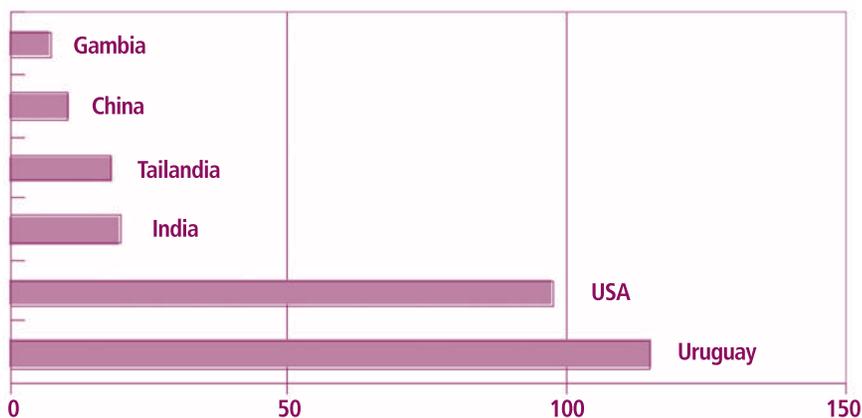
La probabilidad de que una mujer española desarrolle un cáncer de mama antes de cumplir 75 años se aproxima a un 5%, lo que significa que una de cada 20 mujeres lo desarrollará antes de esa edad. En Estados Unidos y en los países nórdicos, una de cada once.

Tenemos, pues, un primer factor de riesgo, que es vivir en un país desarrollado.

Incidencia del cáncer de mama invasivo e in situ en Escocia 1975-2000



Incidencia del cáncer de mama en mujeres de todas las edades (P. Boyle 2005)



Por otra parte, en Estados Unidos, aunque la incidencia ha aumentado desde 1945, la mortalidad se ha mantenido estable, con 32 casos por cada 100.000 personas-año. En el Reino Unido y Escocia, incluso, la mortalidad ha disminuído de forma notable desde el año 1990, mientras ha aumentado de 10 a 24 casos por cada 100.000 habitantes en Hungría, Rusia, Polonia, Hong Kong, y Japón. Aunque la mortalidad ha disminuído en algunos países, la incidencia ha aumentado continuamente desde 1975, y, siempre según Boyle, este incremento no se debe a un sobrediagnóstico de lesiones in situ detectadas en los programas de cribado, sino a un claro incremento de la incidencia del cáncer de mama invasivo.

La prevención primaria

A pesar de que existen gran número de investigaciones, se han hecho pocos progresos en la identificación de riesgos determinantes para el cáncer de mama que pudieran ser modificados y, de alguna forma, pudieran reducir el riesgo de incidencia.

Sabemos, sin embargo, que el cáncer de mama es dependiente de los estrógenos, tanto endógenos como exógenos (o de sustancias químicas que imitan las propiedades de los estrógenos, xenoestrógenos), y que todo lo que incremente su efecto sobre las células mamarias puede contribuir a aumentar su incidencia. Podemos afirmar que cuanto más prolongada sea la exposición a estrógenos durante la vida, más elevado es el riesgo de cáncer. Obviamente, uno de los retos más grandes

de la oncología hoy es identificar estrategias e intervenciones eficaces de prevención pero, hasta que no existan métodos de detección para los primeros cambios malignos de las células mamarias, la estrategia sólo puede ser identificar los factores de riesgo e intentar evitarlos, individual o socialmente.

FACTORES DE RIESGO VIEJOS Y NUEVOS

Existen unos factores de riesgo ya clásicos: edad mayor de 60 años, naturales del Norte de Europa y América, clase socioeconómica alta, solteras, vivienda en zona urbana, raza blanca, primeros embarazos después de los 30 años, obesa, menarquia precoz, menopausia tardía, historia familiar de cáncer de mama, historia de mama fibroquística y radiación de las mamas. Pero se están identificando nuevos factores de riesgo y de prevención cuya investigación ha arrojado hasta el momento distintos grados de evidencia pero que me parece interesante enunciar:

FACTORES DE RIESGO EMERGENTES:

HORMONAS EXÓGENAS

La influencia de los anticonceptivos hormonales como factor de riesgo para el cáncer de mama permanece en controversia porque no se ha encontrado un incremento significativo del riesgo pese a las alarmantes noticias iniciales, aunque sí que se ha podido establecer correlación entre anticonceptivos hormonales e incremento de riesgo de

cáncer de mama entre mujeres con historia familiar. Al parecer, la probabilidad de provocar mutaciones en el factor genético BRCA es tres veces más elevada entre las mujeres que utilizaron anticonceptivos orales antes de los 20 años, comparados con las que los usaron después o nunca lo hicieron. Por otra parte, la Terapia Hormonal Sustitutiva o THS (basada fundamentalmente, como los anticonceptivos hormonales, en la administración de estrógenos), sí se ha mostrado como un factor de riesgo de cáncer de mama, como ya preveían desde hace tiempo diversos estudios; se ha visto que aumenta el riesgo en las mujeres que la usan, y que éste se incrementa con la duración del tratamiento. El Million Women's Study ha demostrado que diez años de uso de THS producen 5 cánceres más al año por cada 1000 usuarias que entre la población no usuaria. En estudios realizados en Canadá se demuestra, además, que el riesgo de cáncer es mayor entre las mujeres que utilizan estrógenos + progestágenos que entre las que usan sólo estrógenos; aunque entre éstas es mayor el riesgo de cáncer de endometrio. Por otra parte, una excelente revisión de Campagnoli de 2005 demuestra que la progesterona natural no tiene ningún efecto negativo sobre la malignización de las células mamarias. Son los progestágenos sintéticos (como el acetato de medroxiprogesterona y los derivados de la 19 – nortestosterona) los que tienen efectos metabólicos y hepatocelulares y pueden acabar transformándose en estrógenos y potenciando el efecto sobre la célula mamaria. En el Reino Unido se estima que en los últimos diez años la THS ha producido unos 20.000 cánceres de mama extras en la población. La buena noticia es que el efecto cancerígeno de la THS se reduce después del cese del tratamiento, y casi desaparece después de cinco años.

FACTORES GENÉTICOS:

Las mutaciones genéticas explican menos del 5% de todos los casos del cáncer de mama, aunque hasta un 15% se pueden explicar por susceptibilidad genética. Aunque las mujeres que tienen parientes de primer grado con cáncer de mama, corren más riesgo, un análisis más completo ha demostrado que la mayoría no desarrollará

nunca un cáncer y que, las que lo hagan, será por encima de los 50 años. Ocho de cada nueve mujeres que desarrollan cáncer de mama no tienen una madre, hermana o hija afectada. El incremento de incidencia es de un 5,5% para mujeres con una pariente de primer grado afectada y de 13,3% para las que tiene dos.

Por otra parte, se está estudiando el papel de factores de crecimiento como el IGF-1 que es un potente mitógeno y regula la proliferación celular, y por ahora no se ha encontrado que aumente según estilos de vida diferentes, aunque sí empieza a haber evidencias de relación con el consumo de leche.

FACTORES ANTROPOMÉTRICOS, PESO Y TALLA

La talla alta durante la infancia se ha asociado al incremento de cáncer de mama debido a la mayor existencia de factores de crecimiento.

La obesidad en la vida adulta ya ha sido considerada un factor de riesgo clásico para el cáncer de mama, pero estudios recientes demuestran que ganar de 15 a 20 Kgs durante la vida adulta predispone al cáncer de mama después de la menopausia. En el estudio EPIC que analiza riesgos relativos de nueve países europeos, las mujeres que no tomaban Terapia Hormonal Sustitutiva (THS), tenían un mayor riesgo de cáncer de mama, según incremento de peso y de tamaño de la cintura. Un Índice de Masa Corporal >30 incrementaba el riesgo en un 31%. En cambio entre las mujeres que tomaban THS el riesgo era mayor entre las delgadas. Por otra parte, las mujeres afro-americanas, con una tendencia a engordar mayor que las blancas, tienen un riesgo más elevado de cáncer de mama que las mujeres blancas y presentan un nivel más alto de estradiol (18 %) y de otros componentes (estradiol libre, IGF-I), que hacen más susceptibles el crecimiento tumoral de las mamas.

La obesidad abdominal y la pérdida de cintura incrementan el riesgo por aumento también de la metabolización de los estrógenos y de la transformación de cualquier otro derivado androgénico en estrógenos. Esta es la causa de que

la Terapia Hormonal con progestágenos (medroxiprogesterona o tibolona) incrementa el riesgo de cáncer de mama, como ha demostrado el estudio WHI y otros, y no aumente con progesterona natural micronizada aunque se administre junto con estrógenos.

DENSIDAD MAMARIA

Parece que la enfermedad benigna de mama, en especial, la enfermedad fibroquística, la hiperplasia epitelial y la presencia de atipias, aumentan el riesgo de cáncer de dos a cuatro veces. El riesgo es más alto si las mamas presentan quistes palpables durante la juventud, y disminuye con la edad.

El índice de masa corporal a los 18 años de edad es inversamente proporcional a la incidencia de enfermedad fibroquística de la mama e incremento de densidad mamaria. Las mujeres que tuvieron más peso cuando eran jóvenes tienen una menor incidencia de enfermedad benigna de la mama.

La densidad mamográfica de las mamas es muy hereditaria, y se dice que un 63% de los casos se explican por herencia.

ALTERACIONES DE LA FUNCION TIROIDEA

Desde hace años se conoce que tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo alteran la fracción de la hormona tiroidea, lo que hace más intenso el efecto de los estrógenos circulantes sobre las células mamarias. Un estudio realizado en Holanda, en Eindhoven, ha seguido mujeres desde 1994 a 2003 y ha concluido que existe un riesgo aumentado de tener cáncer de mama entre las mujeres que tienen hipotiroidismo, o entre las que aún siendo tratadas con hormona tiroidea, mantiene niveles bajos de tiroxina (o sea, que no están totalmente compensadas).

ALCOHOL

El alcohol interfiere con los mecanismos bioquímicos de formación de estrógenos en múltiples vías, influyendo en los niveles hormonales y en el estado de los receptores. Estudios en ratas han

demostrado que aumenta la génesis de tumores en mamas.

En un análisis colaborativo de 53 estudios epidemiológicos, el riesgo relativo de cáncer de mama fue de 1,32 para mujeres con una ingesta de 35 a 44 grs de alcohol diario (el equivalente a una copa de güisqui). Los gramos de alcohol se calculan ($\text{Grau alcoholic} \times \text{ml} \times 0,79 / 100$). El riesgo aumenta en un 9% por cada bebida alcohólica adicional que contenga de 10 a 12 grs de alcohol (un vino o una cerveza) y un 45% cuando se toman cinco copas al día. De un 4% a un 10% de los cánceres de mama de los países desarrollados se pueden atribuir al alcohol.

TABACO

Hasta el pasado año la relación entre el tabaquismo y el cáncer de mama tenía resultados poco consistentes. Pero en el año 2005 se ha publicado un estudio prospectivo, el Iowa Women's Health Study, en que se ha observado que la exposición al tabaco antes del primer embarazo incrementa el riesgo de cáncer de mama. El riesgo aumenta cuanto más jóvenes hayan empezado a fumar las mujeres. Fumar más de 11 paquetes al año, empezar a fumar antes de los 20 años y fumar cinco o más antes del primer embarazo produce un incremento del riesgo de 13 a 29 % mayor que entre las que nunca han fumado. En un estudio realizado entre mujeres de 65 a 79 años en el estado de Washington, las mujeres que fumaban todavía, o lo habían hecho con más de 11 paquetes al año, tenían un riesgo del 30 a 40% más elevado que las que no.

TRABAJO NOCTURNO

El trabajo nocturno o los turnos de noche rompen el ritmo de secreción de la melatonina. Una revisión sistemática de la literatura de enero de 1960 a enero de 2005, ha constatado que las mujeres que forman parte de la tripulación de líneas aéreas y las trabajadoras con turnos de noche, en general, presentan mayor riesgo de cáncer de mama. Además, en estos resultados se ha encontrado un incremento del riesgo del 48%, entre las trabajadoras expuestas a luz artificial durante las horas nocturnas.

FACTORES DE LA DIETA

A pesar de las insistentes recomendaciones que se están haciendo desde hace años, no se ha encontrado relación entre la ingesta de grasas y el riesgo de cáncer de mama. Tampoco se ha encontrado relación entre la ingesta de fibra y de frutas y verduras y la disminución o aumento de riesgo de cáncer de mama.

OCUPACIONES CON ALTO RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA

Los cánceres de mama relacionados con la ocupación sólo han podido ser estudiados en los países nórdicos, que tienen registros de morbilidad y mortalidad y de ocupación presente y pasada. La excelente tesis doctoral de la Doctora Pollán, y su libro editado por el Instituto Carlos III, nos abre un abanico de profesiones que tienen una incidencia aumentada de Cáncer de mama entre mujeres y hombres. Entre las profesiones con más riesgo están las de profesionales que trabajan con ondas electromagnéticas, que describimos a continuación, y un serie de profesiones como las profesionales de sanidad, farmacéuticas, peluqueras, artistas, y trabajadoras sociales, que unen entre sus condiciones de trabajo el estrés físico y mental y la exposición a sustancias químicas y/o radiaciones. El estrés físico y mental sabemos que es un factor de riesgo para el déficit de fase luteínica (que es una de las etapas del ciclo menstrual), situación que produce un exceso de estrógenos que, como hemos visto, son un factor de riesgo en sí mismos. Se acompañará de menstruaciones con cantidad abundante y ciclos menstruales cortos. Pero hasta ahora no hemos encontrado estudios que relacionen

estos tres parámetros: patrón hormonal, tipo de trabajo y cáncer de mama. La información del cáncer relacionado con la profesión debería hacernos explorar nuevas vías de investigación y prevención.

FACTORES DE RIESGOS AMBIENTALES

ORGANOCLORADOS

Los organoclorados son sustancias utilizadas en la elaboración, principalmente, de insecticidas, que tienen una larga vida media en el cuerpo humano que puede llegar a los 40 años, especialmente en el tejido adiposo, suero y leche (el DDT, el más común de los insecticidas organoclorados, y su metabolito el DDE, tienden a persistir aún más largo tiempo en el cuerpo). Estos insecticidas presentan propiedades estrogénicas, es decir, simulan el funcionamiento de los estrógenos en el cuerpo humano y actúan, además, como disruptores endocrinos. Aunque el DDT fue prohibido en 1972, y en España en 1977, su uso real no acabó hasta años más tarde y aún se está utilizando en países africanos como Marruecos. Dada su persistencia, puede volver a entrar en la cadena alimentaria humana a través de comida de origen animal, del agua o del polvo del suelo.

Leon Bradlow publicó en 1995 que muchos productos organoclorados como el DDT, atrazina, hexacloruro de benceno, PCBs, y Endosulfan I y II, estimulaban la producción de un metabolito de los estrógenos, la 16 alfa hidroxiestrona, que es un potente agente que produce tumores y altera genes. Estudios del grupo de Nicolas Olea en Granada han señalado la relación entre organoclorados y cáncer de mama. En otro

estudio, el análisis de los niveles de DDT y sus metabolitos en la población de las Islas Canarias, se encontraron niveles más altos que en la población española peninsular, y las mujeres presentaron niveles más altos de insecticidas organoclorados que los hombres. Las islas Canarias son uno de los lugares de España en que hay mayor incidencia y mortalidad por cáncer de mama. Tanto los pesticidas, como los PCBs y otros subproductos derivados de los plásticos, como los subproductos de la combustión de gasolina, y algunos fármacos, actúan como xenoestrógenos y son potenciales estimulantes de cambios tumorales en las mamas.

ONDAS ELECTROMAGNÉTICAS

Existen evidencias de incremento de riesgo de cáncer de mama y exposición laboral a radiaciones electromagnéticas. No en relación con los campos magnéticos en las casas sino en los lugares de trabajo.

RADIACIONES IONIZANTES

Está ya claramente aceptado el incremento de riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que han estado expuestas a radiaciones ionizantes en particular alrededor del momento de la pubertad, incluso cuando la exposición ha sido a baja dosis.

FTALATOS (DEHP), DBP, BBP, Y DINP)

Son una familia de productos químicos de los que se producen millones de toneladas en todo el mundo y constituyen el principal componente de muchos productos ampliamente usados en el trabajo, en la vida doméstica y en los hospitales. Se usan para flexibilizar el PVC, (Cloruro de Polivinilo), en cosméticos, cepillos de dientes, materiales de construcción, lubricantes, adhesivos, y muchos otros productos, por lo que están ampliamente dispersos en toda la naturaleza. Son disruptores endocrinos y su principal efecto es la interferencia en el desarrollo de los genitales de fetos masculinos durante el embarazo. Se han descrito también efectos sobre el hígado, riñón, pulmones e incremento de trombosis sanguínea en adultos. Los estudios sobre el cáncer de mama no son concluyentes, aunque se sabe que en el organismo actúan como xenoestrógenos y, en animales, se ha demostrado el efecto sobre carcinoma de endometrio.

LAS OCUPACIONES MÁS CONSISTENTEMENTE ASOCIADAS CON UN AUMENTO DE INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA FEMENINO, DE ACUERDO CON LOS ANÁLISIS: (1971-1989). Marina Pollán

Ocupaciones con probable exceso de riesgo:

- > Médicas y cirujanas
- > Farmacéuticas
- > Profesoras de nivel medio
- > Maestras
- > Analistas de sistemas
- > Operadoras de teléfono y telégrafo
- > Galvanizadoras, recubridoras de metal
- > Peluqueras y esteticistas

Ocupaciones con posible exceso de riesgo

- > Trabajadoras religiosas
- > Trabajadoras sociales
- > Cajeras de banco
- > Telefonistas de oficina
- > Dentistas
- > Altos cargos gobierno y administración
- > Agentes de compras

PARABENES

Los parabenes son derivados del 4-hidroxibenzoato y son ampliamente usados como preservantes en comidas, productos cosméticos y preparaciones farmacéuticas. Los metil-, etil-, propil-, y butil-paraben resultaron ser todos estrogénicos en ensayos in Vitro realizados por Rotledge en 1998. Cuando se administraron por vía oral a ratas no provocaron efectos estrogénicos biológicos, pero cuando se les administraron a través de la piel, les provocaron hipertrofia uterina (aumento del útero). Los parabenes estimulan la proliferación de células mamarias con cáncer (MCF-7) estimulando específicamente el ER-alfa (receptor estrogénico). Un grupo de investigadores del Reino Unido ha demostrado en el año 2004 que los parabenes se acumulan intactos en el cuerpo a largo plazo aunque la dosis usada haya sido baja, y se han encontrado en muestras de 20 tumores de mama. Los autores proponen que, dada la evidencia actual, y la controversia sobre la recomendación de la continuación de su uso, ya que está extendido en la mayoría de cosméticos, se impulse una investigación decidida desde Salud Pública.

FACTORES QUE DISMINUYEN EL RIESGO

EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio físico moderado y constante a lo largo del año disminuye el riesgo de cáncer de mama. En un estudio realizado entre 4538 mujeres con cáncer de mama (blancas y afroamericanas) y 4649 controles (Bernstein 2005), se ha observado que el riesgo de cáncer invasivo de mama fue aproximadamente un 20% menor entre las mujeres que realizaban más de una hora y media de ejercicio físico por semana (andar, aeróbico, bicicleta o nadar), comparado con las que hacían vida sedentaria. Este riesgo disminuyó por igual en mujeres blancas o negras, y entre personas con historia familiar.

SUEÑO PROLONGADO

Existen evidencias en los laboratorios del sueño de que la duración del sueño se asocia con diferencias en la secreción hormonal, sobre todo de la melatonina. La melatonina es sintetizada en la glándula pineal y liberada durante el sueño si hay oscuridad total. Su producción es controlada

por un ritmo circadiano interno y suprimida por la luz. Además, esta hormona tiene propiedades anticarcinogénicas. En un estudio que está siguiendo a mujeres de Finlandia desde 1958, se evaluó mediante un cuestionario la duración del sueño y su calidad. Los resultados apoyan la hipótesis de que las personas que duermen más de ocho horas diarias presentan un riesgo disminuido de cáncer de mama.

FACTORES RELACIONADOS CON LOS EMBARAZOS

Está bien comprobado que cuando el primer embarazo se da en mujeres jóvenes, disminuye el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida. Una mujer que no ha tenido hijos tiene el mismo riesgo que una mujer con el primer embarazo alrededor de los 30 años. También se ha establecido una asociación entre lactancia de larga duración y disminución de riesgo de cáncer de mama. Un análisis comparativo de estudios epidemiológicos de 30 países, que incluye 50.302 mujeres con cáncer de mama, estimó que el riesgo de cáncer de mama disminuía 4,3% por cada doce meses de lactancia y un 7% por cada embarazo.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- Boyle, Peter. Breast cancer control: Signs of progress, but more work required. *The Breast* 2005; 14: 429-438.
- Pollán, Marina. Ocupación, exposición laboral a radiaciones electro magnéticas y cáncer de mama. Instituto de Salud Carlos III. Madrid 2001.
- Million Women's Study. www.millionwomenstudy.org (ver Publications)
- Womens Health Initiative. www.whi.org

