



**Sociedad Española
de Senología y Patología Mamaria**

Estilo de vida y cáncer de mama

Actuaciones antes, durante y después del tratamiento



Edita: Fundación Española de Senología

Diseño y maquetación: Estudio MAT1A5

Depósito Legal: V-2890-2022

ISBN: 978-84-09-44212-6

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra mediante cualquier recurso o procedimiento, comprendidos la impresión, la reprografía, el microfilm, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, sin permiso escrito del editor.

Estilo de vida y cáncer de mama

Actuaciones antes, durante y
después del tratamiento

Presentación:

Dr. Antonio Piñero Madrona

Introducción:

Dr. Carlos Vázquez Albaladejo

*A todos aquellos que nos ayudan a mantener
encendida la llama de la Senología:*

Pacientes

Maestros

Compañeros

Miembros de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria

Presentación.

El cáncer de mama ha llegado a ser el tumor maligno más frecuente, superando en los últimos estudios epidemiológicos al cáncer de pulmón, que ostentaba este dudoso privilegio, y precisamente como una consecuencia de ello, se asiste en los últimos años a una mayor concienciación e interés social por la importancia de esta patología. Afortunadamente, este aumento de la incidencia y prevalencia no se acompaña en la actualidad de un aumento en la mortalidad, fundamentalmente por los avances en el diagnóstico precoz y el tratamiento que, en las últimas décadas, han permitido un cambio hacia formas cada vez más conservadoras en todas sus modalidades.

Este aumento de la prevalencia ha llevado a un primer plano el interés por todos aquellos factores que pueden relacionar los diferentes aspectos de la vida cotidiana con la eventual aparición del cáncer de mama, en un intento de establecer medidas de prevención, ya sea primaria o secundaria, a la hora de detectarlo.

Además, la mayor supervivencia que se ha logrado también supone un acicate a la hora de establecer relaciones entre el estilo de vida y una mejor calidad de vida en las pacientes que ya han padecido la enfermedad. Esta calidad de vida, tanto de las pacientes como de sus familias, se ve alterada por una serie de repercusiones que ocasiona el padecimiento de un cáncer de mama, con sus implicaciones sociales, psicológicas, sexuales, y laborales, lo que ha incrementado, si cabe, dicho interés.

En los últimos años, la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) ha elaborado y difundido diferentes monográficos que complementan el contenido del Manual de Práctica Clínica sobre Patología Mamaria que se viene publicando periódicamente, y que se ha constituido como una herramienta de gran utilidad y aceptación por los profesionales que desarrollan su actividad en el ámbito de esta patología. Y así, desde la SESPM, como entidad científica que trata de una manera integral las enfermedades y la salud de la mama, pensamos que quedaría sobradamente justificada la publicación de un monográfico, diseñado, coordinado y elaborado desde el Comité de Publicaciones de la Sociedad. De esta forma surge la elaboración y difusión del monográfico sobre “Estilo de vida y cáncer de mama. Actuaciones antes, durante y después del tratamiento”.

En éste pueden diferenciarse de manera teórica, aunque no se especifique formalmente, dos partes: en una primera, que englobaría los primeros nueve capítulos, se describen diversos factores epidemiológicos (unos considerados de riesgo tradicionalmente y otros más controvertidos), muchos relacionados directamente con la vida reproductiva de la mujer, que permiten actualizar y desarrollar el conocimiento actual sobre esta relación entre aspectos propios del día a día y el cáncer de mama; una segunda parte se enfoca más a la forma en que estos factores pronósticos interactúan (incluyendo escenarios como las poblaciones de riesgo, la influencia en la diseminación tumoral, la exposición a radiaciones, las alteraciones medioambientales, entre otras) a la hora de condicionar la aparición y la evolución del cáncer o su interferencia con la calidad de vida de la paciente tras haberlo padecido.

Todos los temas han sido elaborados por un equipo de autores especialistas en los diferentes temas y coordinados por el Comité de Publicaciones de la SESPM, constituido por los Dres. Alfons Modolell, Maria Dolors Sabadell, Màxim Izquierdo y Miquel Prats (Jr), y con la inestimable e imprescindible asistencia de D^a Marta Machengs. Mi agradecimiento personal e institucional a todos ellos por su labor y mi enhorabuena por el resultado obtenido. Estoy seguro de que este monográfico cumplirá con las expectativas de todos aquellos profesionales que lo consulten, dada su calidad, su exhaustividad y la no menos importante claridad de exposición con la que se ha elaborado.

Con esto, desde la SESPM, nos enorgullece poder continuar con nuestra labor de formación y divulgación que, en definitiva y como último objetivo, pueda repercutir en una mejor asistencia a las pacientes con cáncer de mama.

Prof. Antonio Piñero Madrona, MD PhD CEBS.

Presidente de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria

Comité Editorial

- Alfonso Modolell Roig
- M^a Dolors Sabadell Mercadal
- Màxim Izquierdo Sanz
- Miguel Prats de Puig

Autores

- **Adrover Cebrián, Encarna**
Complejo Hospital Universitario de Albacete. Albacete
- **Alfaro Galán, Lina**
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- **Algara López, Manel**
Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona
- **Alonso Osorio, María José**
Universitat de Barcelona. Barcelona
- **Álvarez Vinuesa, María**
Corporació Sanitària del Maresme i la Selva. Calella
- **Barreiro Mont, Sara**
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- **Baulies Caballero, Sonia**
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- **Beltrán Montalbán, Estanislao**
Universidad de Granada. Granada
- **Benítez Ortiz, Javier**
Fundación Quaes. Valencia
- **Cabrera-Rivera, Laura T.**
University of Puerto Rico-Medical Sciences Campus. San Juan (Puerto Rico)
Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Nueva York (Estados Unidos)
- **Ceba Peris, Andrea**
Sistemas Genómicos. Paterna
- **Checa Ruiz, Teresa**
Institut d'Oncologia Clínica, IDOC Centre Mèdic. Barcelona
- **Córdoba i Cardona, Octavi**
Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca
- **Coroleu Lletget, Buenaventura**
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- **Cuadra Catalá, Neus**
Complejo Hospital Universitario de Albacete. Albacete
- **De Lara Gonzalez, Ana**
Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina. Madrid
- **De León Carrillo, José Manuel**
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- **Escrich Escriche, Eduard**
Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Cáncer de Mama. Facultad de Medicina (UAB). Barcelona

Secretaria de Redacción

- Marta Machengs Esteve

- **Ferrandis Salvador, Gemma**
Institut d'Oncologia Clínica, IDOC Centre Mèdic. Barcelona
- **Flaquer García, Amanda**
Hospital Txagorritxu. Vitoria
- **Fuster Diana, Carlos**
Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia
- **Gascón Vilaplana, Pere**
Universitat de Barcelona. Barcelona
- **Giménez Climent, M^a Julia**
Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia
- **Hinojal Toscano, Isabel**
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- **Isern Verdum, Josep**
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- **Izquierdo Sanz, Màxim**
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- **Lacruz Bassols, Martí**
Universitat Pompeu Fabra. Barcelona. Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona
- **Lorenzo García, Juan Carlos**
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- **Lucena Campos, Manuela**
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- **Maisto, Vincenzo**
Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia
- **Mallent Añón, Jose**
Hospital de la Ribera. Alcira
- **Martínez de Dueñas, Eduardo**
Hospital Provincial de Castellón. Castellón
- **Mestres i Fossas, Laura**
Universitat de Barcelona. Barcelona
- **Molero Rodríguez, Francisca**
Instituto Iberoamericano de Sexología (IIS) de Barcelona. Barcelona
- **Montero Luis, Angel**
Hospital Sanchinarro HM. Madrid
- **Montes Albuxech, Àngela**
Hospital Provincial de Castellón. Castellón
- **Nogués Solán, Xavier**
Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona

Coordinador de la Edición

- Màxim Izquierdo Sanz

- **Ortega-García, Juan Antonio**
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia
Alianza Global para Renaturalizar la Salud de la Infancia. Universidad de Murcia. Murcia
- **Ovejero Crespo, Diana**
Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona
- **Piñero Madrona, Antonio**
Presidente de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Valencia
- **Quesada Gómez, Manuel**
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
- **Sabater Sales, Ana**
Eugenomic. Barcelona
- **Sabater Tobella, Juan**
Eugenomic. Barcelona
- **Servitja Tormo, Sonia**
Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona
- **Sousa Vaquero, José María**
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- **Tejerina Bernal, Antonio**
Centro de Patología de la Mama - Fundación Tejerina. Madrid
- **Triviño Pardo, Juan Carlos**
Sistemas Genómicos. Paterna
- **Valls-Llobet, Carme**
Centre d'Anàlisi i Programes Sanitaris (CAPS). Barcelona
- **Vázquez Albaladejo, Carlos**
Presidente de la Fundación Española de Senología. Valencia
- **Vento Maggio, Giovanni**
Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia
- **Ventura Sauci, Laura**
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
- **Vidal Seguí, M. Mar**
Hospital Universitario Dexeus. Barcelona
- **Vidal-Vanaclocha, Fernando**
The George Washington University (Estados Unidos).

Prólogo.

El Comité de Publicaciones de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) está desarrollando el encargo efectuado por la Junta Directiva de la Sociedad, de elaborar unas guías clínicas y monografías, actualizadas y prácticas, sobre el cáncer de mama.

La primera edición de Manual de Práctica Clínica en Senología se presentó simultáneamente en castellano e inglés el año 2010 en Valencia. Dada la buena aceptación del Manual se han efectuado tres nuevas ediciones, totalmente revisadas y actualizadas, los años 2012, 2015 y 2019.

Se han editado las monografías “Actitud ante signos, síntomas y diagnósticos en patología mamaria” en 2011, “Lesiones premalignas y preinvasoras en patología mamaria. Una visión actualizada y práctica” en 2013, “Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética” en 2017 y “Signos y síntomas en patología mamaria. Actitudes prácticas” en 2018.

Al mismo tiempo la SESPM ha editado las monografías “Vía clínica de cáncer de mama” en 2020 y “Senología y patología mamaria en personas trans” en 2020.

Presentamos la monografía “Estilo de vida y cáncer de mama. Actuaciones antes, durante y después del tratamiento”. Las razones por la que se ha elegido este tema quedan muy bien expuestas en la Presentación del Dr. Antonio Piñero Madrona, Presidente de la SESPM, y en la Introducción del Dr. Carlos Vázquez Albaladejo, Presidente de la Fundación de la SESPM, a los cuales agradecemos vivamente su amistad y soporte.

Todos los colaboradores de esta obra han sido conscientes que han prestado un servicio altruista a la SESPM, y esta ha sido su principal motivación. Muchos otros miembros de la Sociedad podrían haber participado, pero es imposible que todos estuviéramos representados. Tratándose de una sociedad con tantos y tan buenos expertos en patología mamaria, pedimos, una vez más, vuestra indulgencia y críticas constructivas.

Esta publicación no habría sido posible sin el estímulo de la Sra. Ana Turanzo Giménez, Gerente de la SESPM, y de la Sra. Marta Machengs Esteve, Secretaria de Redacción, cuyo soporte logístico, entusiasmo y dedicación nos han acompañado en todo momento, así como el apoyo editorial del Estudio Matías.

Comité de Publicaciones:

Dr. Màxim Izquierdo Sanz

Dra. Maria Dolors Sabadell Mercadal

Dr. Miguel Prats de Puig

Dr. Alfonso Modolell Roig

Secretaria de Redacción:

Sra. Marta Machengs Esteve

Índice

Capítulo 1	12	Capítulo 7	49
Prevención primaria, secundaria y terciaria.		Factores hormonales que influyen en el cáncer de mama: Hormonas exógenas.	
1. Prevención primaria.	12	1. Anticonceptivos hormonales orales.	49
2. Prevención secundaria.	13	2. DIU de levonorgestrel.	50
3. Prevención terciaria.	14	3. Terapia hormonal en la menopausia.	50
		4. Terapias de reproducción asistida.	51
Capítulo 2	17	Capítulo 8	53
Alcohol, tabaco y cáncer de mama.		Factores hormonales que influyen en el cáncer de mama: Tratamientos de la fertilidad.	
1. Tabaco y cáncer de mama.	17	1. Introducción y epidemiología.	53
2. Alcohol y cáncer de mama.	20	2. Tratamientos de fertilidad y riesgo de cáncer de mama.	54
		3. Preservación de la fertilidad en cáncer de mama.	55
Capítulo 3	23	Capítulo 9	58
Ejercicio físico y cáncer de mama.		Embarazo, lactancia y cáncer de mama.	
1. Introducción.	23	1. El embarazo y la lactancia como factores moduladores del riesgo a padecer cáncer de mama.	58
2. Papel del ejercicio en la prevención primaria del cáncer de mama.	23	2. El embarazo y la lactancia después del cáncer de mama.	59
3. Papel del ejercicio después del diagnóstico de cáncer de mama.	25		
4. Recomendaciones de ejercicio físico después de un cáncer de mama.	27	Capítulo 10	63
Capítulo 4	30	Selección de la población con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama en base a factores genotípicos y fenotípicos.	
Vitaminas y cáncer de mama: ¿Es útil la Vitamina D?		1. Factores genéticos de predisposición.	64
1. Introducción.	30	2. Factores fenotípicos.	64
2. Metabolismo de la Vit D.	30	3. Desarrollo test BrecanRisk®.	64
3. Niveles óptimos de Vit D.	31	4. El peso de la genética (PRS).	65
4. Efectos óseos de la Vit D.	31	5. El peso de los factores fenotípicos.	66
5. Efectos extra-esqueléticos de la Vit D.	32	6. Coste beneficio de la prueba.	68
6. Vit D y cáncer.	33	Capítulo 11	71
7. Vit D, cáncer de mama y terapia con inhibidores de aromatasa.	34	Cómo influye el estilo de vida en la sobreexpresión de los genes prometastásicos: Fisiopatología molecular de la enfermedad metastásica del cáncer de mama.	
Capítulo 5	36	1. Buscando una relación entre la forma de vivir y de desarrollar metástasis.	71
Disruptores endocrinos y cáncer de mama.		2. Qué son las metástasis y cómo se regulan.	72
1. ¿Qué son los disruptores endocrinos?	36	3. ¿Qué es la enfermedad metastásica del cáncer de mama y cuándo y cómo comienza?	73
2. ¿Cómo actúan los disruptores endocrinos?	36	4. Los genes prometastásicos del cáncer de mama y su regulación en origen y destino.	74
3. Riesgo para cáncer de mama y exposición hormonal.	37	5. Factores psicosociales, inflamación y regulación de la enfermedad metastásica de cáncer de mama.	75
4. Riesgos ambientales para el cáncer de mama.	37		
5. Organoclorados y cáncer de mama.	38		
6. Bifenilos policlorados (BPC) y dioxinas.	38		
7. Ftalatos.	39		
8. Bisfenol A.	40		
9. Parabenos.	41		
10. Conclusión.	41		
Capítulo 6	44		
Factores hormonales intrínsecos que influyen en el cáncer de mama.			
1. Introducción.	44		
2. Obesidad y cáncer de mama.	44		
3. Menarquia.	45		
4. Menopausia.	45		
5. Nuliparidad e Infertilidad.	46		

Capítulo 12	78
-------------	----

Farmacogenética: Prescripción personalizada en el cáncer de mama.

1. Introducción.	78
2. Farmacogenética.	78
3. Recordando conceptos básicos.	78
4. Algunos ejemplos prácticos.	80
5. Conclusión.	82

Capítulo 13	83
-------------	----

Radiaciones y cáncer de mama.

1. Introducción.	83
2. Cáncer radioinducido.	83
3. Radiaciones en el diagnóstico del cáncer de mama.	84
4. Radiaciones como tratamiento del cáncer de mama.	85

Capítulo 14	88
-------------	----

Evaluación crítica de los tratamientos naturales y no farmacológicos.

1. Tratamientos naturales: ¿complementarios, alternativos o integrativos?	88
2. Náuseas, vómitos y caquexia.	89
3. Terapia antiestrogénica. Tratamientos paliativos/preventivos de los efectos secundarios.	91
4. Tratamientos de apoyo: Hongos y combinación de hexafosfato de inositol e inositol.	95
5. Precauciones de uso con los antioxidantes.	97
6. Tratamiento fitoterápico de la mastodinia en SPM.	97

Capítulo 15	101
-------------	-----

Disfunción sexual secundaria a tratamientos oncológicos.

1. Disfunciones sexuales femeninas.	101
2. Tipos de factores que influyen en la sexualidad.	102
3. Influencia del tratamiento del cáncer de mama sobre la sexualidad.	102
4. Cirugía.	103
5. Quimioterapia.	103
6. Terapia endocrina.	104
7. Actuaciones desde la unidad de patología mamaria.	104
8. Asesoramiento (counseling).	105
9. Tratamiento sintomático.	105

Capítulo 16	107
-------------	-----

Pautas poco saludables después de un cáncer de mama.

1. Introducción.	107
2. Peso corporal y riesgo de recurrencia.	107
3. Actividad física y dieta.	108
4. Edad reproductiva.	108

Capítulo 17	110
-------------	-----

Salud Medioambiental y cáncer de mama.

1. Introducción.	110
2. Naturaleza del problema. El cáncer de mama como una enfermedad crónica.	110

3. Metainflamación y disrupción endocrina: bases científicas.	113
4. Salud Medioambiental y supervivientes de cáncer de mama.	115
5. Prevención del cáncer de mama desde la infancia.	116
6. Integrando la salud medioambiental en el seguimiento a largo plazo de las supervivientes de cáncer de mama.	117
7. Historia clínica medioambiental de la superviviente de cáncer de mama.	118
8. Estándares para implantar una unidad de medicina medioambiental centrada en los programas de supervivientes.	120
9. Desafío general para un programa ENSUBRECA.	121
10. La neutralidad de la huella de carbono en las prácticas sanitarias.	121
11. Enraizar la SMA en los servicios de salud para las supervivientes.	121

Capítulo 18	123
-------------	-----

Cosmética, estética y cáncer de mama.

1. Cuidado de la piel, mucosas y uñas.	123
2. Prevención de la caída del cabello.	125
3. Micropigmentación y tatuaje.	126

ANEXO I	128
---------	-----

Nutrición y cáncer de mama.

1. Evidencias en el cáncer de mama humano.	129
1.1. Posibles causas de las inconsistencias, las controversias y las escasas evidencias en los resultados de los estudios en humanos.	131
1.2. Utilidad de los factores ambientales en el tratamiento, recurrencia y supervivencia de las pacientes de cáncer de mama.	132
2. Fundamentos científicos y mecanismos moleculares en el cáncer de mama experimental.	133
2.1. Mecanismos moleculares de las acciones de los lípidos de la dieta sobre el cáncer de mama.	134
2.2. Conclusiones.	139

ANEXO II	144
----------	-----

The St. Gallen International Consensus Guidelines for The Primary Therapy of Early Breast Cancer 2021.

1. Introducción.	144
2. Aspectos relevantes.	144
3. Pruebas genéticas y tratamiento de cánceres y síndromes de cáncer de mama hereditarios.	145
4. Patología y subtipos moleculares.	145
5. Tratamiento loco-regional: Cirugía.	145
6. Tratamiento loco-regional: Radioterapia.	146
7. Tratamiento sistémico: Tratamiento neoadyuvante.	146
8. Manejo axilar después de la TNA.	146
9. Tratamiento sistémico: Tratamiento adyuvante.	148

Introducción.

En el desarrollo de un tumor maligno desde sus orígenes, el condicionante genético es muy importante. En este sentido es preciso el conocimiento de todos los factores de carácter epigenético que pueden intervenir en la carcinogénesis, con el fin de intentar neutralizarlos.

En esta monografía se evalúan los del máximo interés, especialmente aquellos en los que determinadas actitudes conductuales del paciente pueden ser facilitadoras de la degeneración tumoral.

Aunque resulta complicado realizar una agrupación temática de forma sectorial del estilo de vida, en relación a las actuaciones antes, durante y después del tratamiento tal y como figura en el título de la monografía, es conveniente hacerlo con el fin de mostrar cuál ha sido la intencionalidad didáctica de los autores.

Está demostrado que el diagnóstico temprano del cáncer de mama es una herramienta de primer nivel para disminuir la mortalidad. Las cifras de supervivencia y prevalencia se han modificado de manera muy favorable desde que en 1990 comenzaron en nuestro país las campañas de diagnóstico precoz, mediante cribado poblacional.

La importancia de lo relativo a tóxicos exógenos adictivos de primer orden como el tabaco e incorporando, y aunque con un nivel menor de evidencia los disruptores endocrinos especialmente los que tienen acciones xenoestrógenicas, son en el mundo actual de gran interés, porque muchos de ellos están en el medio ambiente en el que vivimos. En sentido opuesto, está el hecho de practicar una vida sana en sentido amplio y la utilidad de las vitaminas.

El riesgo de tener un cáncer mama está siendo medido de manera cada vez más acertada mediante plataformas que aportan una gradación que ayuda en el ámbito de la prevención, a la toma de medidas especialmente diagnósticas. Estas determinaciones ya están siendo de gran utilidad para la valoración del riesgo hereditario.

Esta enfermedad con una fuerte vinculación hormonal, básicamente femenina, se analiza desde la perspectiva endógena y exógena y sobre todo valorando lo que pueden suponer los tratamientos de fertilidad y lo que rodea el momento de la maternidad. Son situaciones motivo de consulta médica frecuente y sobre los que su desconocimiento puede originar la toma de decisiones equivocadas, por parte incluso de los médicos, que pueden llevar a situaciones catastróficas.

La morbilidad de los tratamientos del cáncer de mama en sentido amplio es abordada desde varios planos especialmente en lo que supone la pérdida de la feminidad ya sea de manera temporal o definitiva. Aquí mismo hay que incluir los mal llamados tratamientos “naturales no medicamentosos”, considerados por la AEMPS como pseudociencias, absolutamente ineficaces en el orden oncológico y frecuentemente en manos fraudulentas. La difusión de noticias falsas con intereses espurios o por falta de cultura poblacional, como son los efectos negativos de las radiaciones ionizantes, también supone otro bien resuelto en esta obra.

Con todo lo analizado de forma breve es concluyente el que en definitiva, creo que una vez más el Comité de Publicaciones de la SESPM ha realizado un magnífico trabajo, tal y como nos tiene acostumbrados desde hace años. Por ello reiteramos como ya ha hecho el Presidente de SESPM, nuestra más sincera felicitación.

Dr. Carlos Vázquez Albaladejo.

Presidente de la Fundación Española de Senología

► Capítulo 1

Prevención primaria, secundaria y terciaria.

Neus Cuadra Catalá, Encarna Adrover Cebrián.

Cuando hablamos de prevención, nos referimos a las medidas que se adoptan de forma anticipada con el fin de evitar que suceda un evento, por lo general considerado negativo. Dentro del ámbito de la salud, diferenciamos tres tipos según sea el momento de la historia natural de la enfermedad en el que se realicen las actividades preventivas, a saber: primaria, secundaria y terciaria. En el caso del cáncer de mama, el impacto de estas medidas no es desdeñable pues son más de un millón de casos los que se diagnostican anualmente a nivel mundial.

1. PREVENCIÓN PRIMARIA.

La prevención primaria busca reducir la aparición de una enfermedad eliminando sus posibles causas (factores de riesgo), actuando sobre individuos sanos. Según la OMS, un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de una persona que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad, en este caso un cáncer. Los factores de riesgo pueden clasificarse en modificables y no modificables, si bien la separación entre ambos no es absoluta, pues muchas veces los factores de riesgo modificables tienen en su origen un componente genético. Este es uno de los apartados más importantes dentro de la patología oncológica en general, sobre todo para aquellos cánceres en los que están identificados los agentes etiológicos (ejemplo típico tabaco y cáncer del pulmón), ya que actuando sobre ellos, reduciríamos considerablemente su incidencia. En lo que se refiere al cáncer de mama, no hay un factor de riesgo causal tan potente; es más bien el resultado de la combinación de diferentes factores que predisponen en mayor o menor medida a sufrir cáncer de mama y explicarían menos de la mitad de los casos¹, por lo que evitar completamente la aparición del cáncer de mama, por el momento, es una opción poco real.

1.1. ESTIMACIÓN DEL RIESGO.

Los esfuerzos hoy en día se centran en individualizar las estrategias de prevención en función del riesgo personal ya que contamos con modelos validados para estimar el riesgo individual de padecer cáncer de mama. Estos modelos varían dependiendo de los factores que analizan (edad, densidad mamaria, exposición hormonal, historia familiar y personal...). Algunos, como el modelo IBIS², incluyen factores de riesgo politécnico en el análisis (polimorfismos de un único nucleótido) y se continúa trabajando para mejorar su capacidad de precisión y poder llevar a cabo una estandarización del proceso.

Además, contamos con las Unidades de Consejo Genético en caso de sospecha de síndrome hereditario de cáncer de mama, donde se facilita orientación específica para portadores sanos de mutaciones patogénicas conocidas.

Estrategias de prevención primaria disponibles:

1 Modificación del estilo de vida:

Este aspecto es clave para la prevención primaria de cánceres de mama de fenotipo luminal (el más prevalente) y podríamos disminuirlo hasta en un 60 %. El consumo de alcohol y el sobrepeso – sobre todo en la menopausia – aumentan el riesgo de cáncer de mama. Por el contrario, una dieta hipocalórica y algunos alimentos como las frutas, verduras, o el aceite de oliva, lo disminuyen.

2 Promoción de la actividad física:

Que reduce el riesgo actuando sobre la obesidad y por su efecto antiinflamatorio a nivel sistémico.

3 Tratamiento anticonceptivo hormonal:

Bien planificado, el riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer de mama desaparece una vez se abandona el tratamiento.

4 Terapia hormonal sustitutiva:

Ha sido usada de manera indiscriminada y durante varios años para aliviar los síntomas de la menopausia. En dos estudios (Women's Health Initiative. WHI y The Million Women Study), se puso de manifiesto el aumento del riesgo de desarrollar un cáncer de mama, al usar la combinación de estrógenos y progesterona tras la menopausia. Si este tratamiento sustitutivo debe prescribirse, deben considerarse los beneficios y riesgos y estar limitado en su duración.

5 Cirugía profiláctica (mastectomía bilateral):

La medida más efectiva para reducir el riesgo en los casos seleccionados por su riesgo genético. Estudios prospectivos muestran que en pacientes BRCA+ se reduce en más del 90% el riesgo de cáncer de mama, aunque sin aumentar la supervivencia global. La mastectomía es una medida que se ofrece tanto a mujeres sanas portadoras de mutaciones patogénicas, como a aquellas con historia previa de cáncer de mama. Las mastectomías conservadoras del complejo areola-pezones consiguen mejores resultados cosméticos y ofrecen una reducción del riesgo.

En pacientes con mutaciones patogénicas en otros genes (ATM, TP53, PTEN, CHEK) no se recomienda cirugía profiláctica de la mama sana por su menor riesgo de bilateralidad. Como alternativa a la cirugía profiláctica, se recomienda un seguimiento estrecho semestral por el riesgo de cánceres de intervalo.

Merecen una consideración especial las pacientes con exposición a tratamiento radiante sobre tórax/áreas mamarias durante la adolescencia/juventud, ya que tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama y se aconseja adelantar la edad del cribado y aplicar un seguimiento intensivo anual.

6 Quimiopreención con tamoxifeno:

Puede considerarse en mujeres con lesiones de riesgo tipo Hiperplasia con Atipias (HDA), carcinoma lobulillar in situ (CLIS) o mamas extremadamente densas. En este último caso, se ha objetivado una reducción de más del 10% de la densidad mamaria con la toma de 20 mg/día de tamoxifeno, asociando una disminución del riesgo de padecer cáncer de mama del 63%³. Las guías internacionales recomiendan el tratamiento en aquellas mujeres mayores de 35 años con un riesgo de desarrollar cáncer de mama >1.7% (test de Gail) o historia de CLIS. La duración aconsejada es de 5 años, aunque hay estudios recientes con dosis más bajas (10 mg/día) y menor duración con similares resultados y menores efectos secundarios⁴. Cabe mencionar que aunque su impacto en la reducción del riesgo es claro (y ninguno en supervivencia), su uso no está generalizado tanto por limitaciones de la paciente como de los propios profesionales sanitarios. En cuanto a esto último, habría que determinar qué facultativo es el más apropiado para iniciar un tema tan delicado como es la reducción del riesgo de padecer cáncer, y todas las dudas en la paciente y su entorno que ello puede conllevar.

En cuanto a las limitaciones que involucran a las pacientes, encontramos en primer lugar el temor a los efectos secundarios, más generados por el hecho de estar tomando medicación que por el fármaco en sí (la adherencia en los estudios era la misma en los grupos placebo y control^{5,6}). También hay que mencionar que la toma diaria de medicación supone un recuerdo continuo del riesgo aumentado que padecen, y sería recomendable abandonar el término quimiopreención, puesto que algunas usuarias pueden confundir este hecho con estar tomando quimioterapia.

Pese a que disponemos de medidas de disminución de riesgo, en la mayoría de las ocasiones no es posible esta prevención primaria. Por ello los esfuerzos se orientan especialmente en mejorar el pronóstico (y por consiguiente disminuir la mortalidad) con un diagnóstico precoz, como veremos en el apartado siguiente.

2. PREVENCIÓN SECUNDARIA.

La prevención secundaria busca el diagnóstico de la enfermedad en fases asintomáticas con el objetivo de enlentecer o retrasar el progreso de una patología ya existente. Se trata de un proceso que engloba tanto el cribado como el tratamiento en fases precoces.

2.1. CRIBADO Y/O SEGUIMIENTO POST-DIAGNÓSTICO.

El cribado consiste en la identificación de una enfermedad no conocida en fase preclínica o factor de riesgo relacionado a través de la historia clínica, exploración física, análisis clínicos y otros procedimientos diagnósticos aplicables de una forma relativamente fácil y eficiente a población asintomática. Los programas de detección precoz tienen como objetivo la detección de la enfermedad en una etapa inicial, donde la aplicación de un tratamiento efectivo impide la progresión de la misma. Los programas de cribado deben detectar a las personas con alta probabilidad de padecer la enfermedad, para que estas sean sometidas a ulteriores exploraciones que permitan obtener el diagnóstico definitivo. Para que un programa de cribado sea adecuado ha de contar con alta sensibilidad (reducir al mínimo los falsos negativos) y alto valor predictivo positivo (para evitar exploraciones complementarias adicionales a personas sin enfermedad). Hemos de tener en cuenta que el valor predictivo positivo aumenta a medida que lo hace la prevalencia de la enfermedad, por ello es necesario delimitar la población diana del cribado (en los casos de cáncer, normalmente por género y edad). Es conveniente no caer en el error de asociar de forma generalizada que un tratamiento precoz es sinónimo de menor mortalidad. Hay enfermedades (y tumores) donde un tratamiento precoz no cambia el curso natural de la enfermedad, por lo que un diagnóstico temprano sólo comporta una mayor duración de la misma, sin impacto en la supervivencia (sesgo de adelanto diagnóstico). Esto no es lo que sucede en cáncer de mama, donde la aplicación de un tratamiento (cirugía) en fase pre-clínica ofrece mayores posibilidades de curación, motivo por el cual sí están reconocidos y generalizados los programas de cribado. El cáncer de mama por lo general es un tumor lento en sus inicios, ofreciendo un periodo de latencia amplio para la detección precoz, factor clave en la supervivencia⁷⁻⁹. La mejora de las técnicas diagnósticas y la implantación de los programas de cribado han conseguido una mejor calidad de vida para las pacientes puesto que los tratamientos, tanto sistémicos como locales, son menos agresivos en estadios tempranos. En cuanto a la autoexploración mamaria, no se recomienda como método de cribado¹⁰, si bien es cierto que hay datos de que su empleo conjunto con la mamografía puede aumentar la sensibilidad del proceso, pero sin repercusión en la mortalidad por cáncer.

Respecto a los métodos radiológicos, para la prevención secundaria las Sociedades Radiológicas recomiendan:

► **Mamografía/tomosíntesis:**

Es el método de elección. El único que ha conseguido disminuir la mortalidad. Su sensibilidad es mayor en >35 años (porque tienen menor componente fibro-glandular) y cuanto más grasa es la mama. Los hallazgos radiológicos sugestivos de malignidad pueden ser primarios (imagen espiculada con márgenes mal definidos) o secundarios (microcalcificaciones o asimetrías).

► **Ecografía Mamaria:**

Indicada junto a la mamografía en mamas densas y para diferenciar tumoraciones sólidas de líquidas.

► **Resonancia Magnética:**

Con la mayor sensibilidad, ayuda a identificar mejor la tumoración y es un apoyo en la evaluación de resultados anormales en mamografías no concluyentes, pero en ningún caso sustituye a esta.

Mención especial merece la densidad mamaria, biomarcador emergente para la prevención primaria. Este factor está ligado a determinantes genéticos¹¹. Las mujeres con mamas muy densas son consideradas pacientes de riesgo. En USA, los programas de cribado de cáncer de mama tienen la obligación de informar a las mujeres con densidad mamográfica elevada de su mayor riesgo de cáncer de mama para favorecer la adherencia de la mujer y evitar diagnósticos tardíos.

Estas mujeres podrían beneficiarse de tratamientos quimiopreventivos con moduladores de los receptores de estrógenos. Hay múltiples formas de medir la densidad mamaria: el sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) es el más ampliamente extendido y empleado.

En nuestro país contamos con tres programas de cribado poblacional de cáncer (mama, cérvix y colon) siendo el de cáncer de mama el primero que se instauró (1990) y el más extendido y estandarizado, aplicándose a mujeres entre 45-69 años mediante mamografías bienales. Se precisan más estudios antes de confirmar la ampliación del programa a mujeres de menor edad.

La prevención secundaria con mamografías también se aplica en las pacientes con cáncer de mama, con el objetivo de detectar precozmente segundos tumores o recidivas localregionales en la mama conservada ya que constituyen el grupo poblacional con mayor riesgo de nuevos tumores. Se recomienda realizar mamografías anuales (y en ocasiones acompañadas de ecografías y RM mamarias) mínimo hasta 10 años después del diagnóstico del cáncer de mama o hasta los 75 años.

No hemos de olvidar que las metodologías empleadas en el cribado están sujetas a una continua evolución y deben acompañarse siempre de evaluaciones del proceso.

Analizar la calidad, aplicabilidad y relación coste-eficacia de los métodos empleados, mediante el uso de indicadores del proceso, es importante para poder seguir mejorando estas actividades de cribado. Nuevas estrategias de cribado acorde al riesgo individualizado ya están en marcha: un ejemplo de ello es BRECANRISK, que estratifica a las mujeres en grupos de riesgo (alto, medio, bajo) para cáncer de mama analizando características genéticas, densidad mamográfica y antecedentes personales y familiares¹². Según el riesgo calculado, se diseña el seguimiento de la mujer. Esperamos que los estudios en marcha confirmen su validez y que en un futuro no muy lejano, esto sea una realidad para toda la población.

Las mamografías siguen siendo un elemento no sólo diagnóstico, sino preventivo también, y su lectura e interpretación debería ser competencia de los profesionales desde los primeros niveles de atención sanitaria, para poder guiar a las mujeres que lo requieran desde el primer momento, en íntima colaboración con los radiólogos especializados en patología mamaria.

3. PREVENCIÓN TERCIARIA.

Engloba todos aquellos aspectos encargados de prevenir, reducir o posponer las complicaciones o secuelas de la enfermedad. En otros términos, actividades relacionadas con mejorar la calidad de vida de las pacientes y lograr que se puedan reincorporar a los distintos ámbitos de su vida social, familiar y laboral de la forma más completa posible.

► **Linfedema:**

Se presenta en el 10-30% de las pacientes sometidas a un vaciamiento ganglionar axilar y en el 3-10% de las pacientes tratadas mediante biopsia selectiva del ganglio centinela. El riesgo de aparición es más alto tras vaciamiento ganglionar por afectación axilar seguido de radioterapia complementaria. Es importante remitir a la paciente tras el tratamiento quirúrgico a un Servicio de Rehabilitación que disponga de una Unidad de Fisioterapia especializada para efectuar drenaje linfático manual y presoterapia. En casos seleccionados, la cirugía de re-anastomosis de los vasos linfáticos puede paliar la sintomatología del linfedema. Como medidas generales, se recomienda evitar cargar peso, cuidar las heridas e hidratar la piel, evitar el sobrepeso-obesidad, protección solar, evitar la toma de la tensión arterial y las venopunciones en el brazo afectado así como efectuar tablas de ejercicio activo específico de la extremidad afectada.

► **Cirugía reconstructiva:**

A pesar de todas las mejoras en los procedimientos oncológicos aplicados en el tratamiento del cáncer de mama, la mastectomía sigue siendo la única opción para algunas pacientes.

En la mayoría de Unidades de Mama se realizan reconstrucciones inmediatas cuando no hay contraindicaciones para ello; en otros casos, se realizan de forma diferida. Debería proporcionarse una cita en las consultas de cirugía plástica a toda paciente candidata a una mastectomía: nadie duda del impacto negativo -físico y psicológico- de la mastectomía y el refuerzo psicológico positivo de saberse en el camino hacia la reconstrucción mamaria.

► **Osteoporosis y riesgo de fracturas:**

La privación estrogénica y algunos tratamientos oncológicos, como los inhibidores de la aromataasa, conllevan un mayor riesgo de desmineralización ósea y una mayor frecuencia de osteoporosis, por lo que se aconseja la realización de densitometrías periódicas así como determinaciones analíticas (calcio, fósforo, magnesio, proteínas, fosfatasa alcalina y vitamina D) y suplementación dietética con calcio diario y vitamina D, además de ejercicio aeróbico y abandono del hábito tabáquico. Las pacientes con osteoporosis deberán ser valoradas en unidades especializadas para la prescripción del tratamiento adecuado.

► **Fallo ovárico:**

En los últimos años se ha incrementado el número de pacientes que no tienen cumplido su deseo genésico en el momento del diagnóstico del cáncer de mama. Esto es importante si tenemos en cuenta los cambios epidemiológicos y sobre la natalidad que ha experimentado la población en los últimos 20-30 años. Debería remitirse a la paciente a una Unidad de Reproducción antes de iniciar un tratamiento sistémico y tenerse muy en cuenta su edad antes de recomendar una estrategia de preservación de la fertilidad. Por otro lado, entre el 20% y el 80% de las mujeres pueden presentar una amenorrea secundaria a la quimioterapia y que ésta sea permanente. El riesgo depende del esquema administrado y de la edad de la paciente.

► **Síntomas relacionados con la menopausia:**

Sofocos, sequedad vaginal, dispareunia, disminución de la libido... son causa de disfunción de la actividad sexual y precisan de un manejo multidisciplinar y buen apoyo psicológico. Cardiotoxicidad: La menopausia precoz se asocia con un mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares precoces, por lo que es importante evitar hipertensión, obesidad, dislipemia, diabetes, alcohol y tabaquismo. A esto hay que añadir el riesgo producido por antraciclinas y trastuzumab, entre otros tratamientos oncológicos, y los eventos tromboembólicos por los tratamientos hormonales (mayor con tamoxifeno).

► **Otros:**

A los cambios corporales secundarios a tratamientos locales (mastectomía, linfedema, cicatrices de las cirugías reconstructivas), y sistémicos (alopecia residual, alteraciones en las uñas...) se añaden problemas de movilidad y dolor articular, menor tolerancia al ejercicio, dificultad para mantener un peso estable, que en ocasiones condicionan la pérdida o incapacidad para continuar con el trabajo o labores habituales y todo lo que ello comporta para la paciente y su familia. Este aspecto, a veces relegado a un segundo término, debería conocerse desde el primer momento del diagnóstico por las unidades de Incapacidad Laboral y Servicios Sociales. Las secuelas psicológicas también son frecuentes a lo largo de todo el proceso, por lo que es importante abordar estos temas para detectar a tiempo problemas derivados como la ansiedad o la depresión.

✦ Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ Diferenciamos tres tipos de prevención según sea el momento de la historia natural de la enfermedad en el que se realicen las actividades preventivas, a saber: primaria, secundaria y terciaria.
- ✓ La prevención primaria busca reducir la aparición de una enfermedad eliminando sus posibles causas (factores de riesgo), actuando sobre individuos sanos.
- ✓ La prevención secundaria busca el diagnóstico de la enfermedad en fases asintomáticas con el objetivo de entretener o retrasar el progreso de una patología ya existente. Se trata de un proceso que engloba tanto el cribado como el tratamiento en fases precoces.
- ✓ La prevención terciaria engloba todos aquellos aspectos encargados de prevenir, reducir o posponer las complicaciones o secuelas de la enfermedad. En otros términos, actividades relacionadas con mejorar la calidad de vida de las pacientes y lograr que se puedan reincorporar a los distintos ámbitos de su vida social, familiar y laboral de la forma más completa posible.

📖 Bibliografía:

- [1] Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, et al. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *JNCI* 1995;87(22):1681-5.
- [2] Louro J, Posso M, Hilton Boon M. et al. A systematic review and quality assessment of individualised breast cancer risk prediction models. *Br J Cancer* 2019;121(1):76-85.
- [3] Cuzick J, Warwick J, Pinney E et al. Tamoxifen-induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):744-52.
- [4] DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized Placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol.* 2019;37(19):1629-37.
- [5] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1371-88.
- [6] Donnelly LS, Evans DG, Wiseman J et al. Uptake of tamoxifen in consecutive premenopausal women under surveillance in a high-risk breast cancer clinic. *Br J Cancer* 2014;110(7):1681-7.
- [7] IARC. International agency for research on cancer. Breast cancer screening. IARC Handbooks of cancer prevention 2002. Vol 7. ISBN:978-92-832-3007-6.
- [8] AETS. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias. Ministerio de sanidad y consumo. Instituto de salud Carlos III. Cribado poblacional de cáncer de mama mediante mamografía. 1995.
- [9] Jöns K. Report on breast cancer in the European Union. European parliament. Sesión document A5-0159/2003.
- [10] Baxter N, Canadian task force on preventive health care. Preventive health care, 2001 update: Should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ* 2001;164(13):1837-46.
- [11] Huo CW, Chew G, Hill P et al. High mammographic density is associated with an increase in stromal collagen and immune cells within the mammary epithelium. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):79.
- [12] Breacanrisk (AECC). Test no invasivo de susceptibilidad al desarrollo de cáncer de mama. Disponible en: <https://www.breacanrisk.com>

► Capítulo 2

Alcohol, tabaco y cáncer de mama.

M^a Julia Giménez Climent, Giovanni Vento Maggio,
Carlos Fuster Diana, Vincenzo Maisto.

El cáncer de mama (CM) constituye la neoplasia maligna con mayor incidencia en el mundo, con más de 2.260.000 nuevos casos diagnosticados por año. El número de mujeres fallecidas cada año en todo el mundo a causa del CM se sitúa por encima de los 684.000 casos¹. En España, en el momento actual, según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el número de pacientes diagnosticadas por año está por encima de 34.750 casos, siendo la mortalidad anual superior a los 6.600 casos. Por tanto, es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres en nuestro país y la primera causa de muerte por cáncer en el sexo femenino².

Aunque la etiología del CM es en la mayor parte de los casos desconocida, existen una serie de factores de riesgo (FR) bien establecidos que aumentan la probabilidad de desarrollarlo. Se calcula que aproximadamente el 50% de los nuevos diagnósticos de CM se pueden atribuir a estos. Existen FR modificables, sobre los que es posible actuar en términos de prevención primaria: hormonas sexuales exógenas, sobrepeso, alcohol, tabaco, factores reproductivos, actividad física y estilo de vida. Pero también hay otros factores que no son modificables y no es posible ninguna actuación: edad, sexo, raza, hormonas sexuales endógenas, talla, densidad del tejido mamario, edad de menarquia y menopausia, fertilidad, genética y antecedentes personales y familiares de patología mamaria.

En algunos casos deben tenerse en cuenta los diferentes subtipos intrínsecos de CM a la hora de establecer las actividades de prevención. Esto se debe al hecho de que los FR actúan de forma diferente en función del subtipo de CM, siendo distintos por ejemplo para tumores que expresan receptores hormonales, que para aquellos tumores sin expresión de los mismos.

El objetivo de este capítulo es analizar la importancia del consumo de tabaco y alcohol antes, durante y después del diagnóstico de CM.

1. TABACO Y CÁNCER DE MAMA.

Aproximadamente el 30% de todas las muertes por cáncer, en los países desarrollados, son causadas por el tabaquismo.

Hasta finales del siglo pasado prácticamente fumar activa o pasivamente no se incluía dentro de los factores de riesgo modificables para el CM. La causalidad era referida solo hacia las vías respiratorias.

Los estudios en humanos demuestran que los componentes del tabaco pueden llegar al tejido mamario. La captación y la activación metabólica de carcinógenos mamarios como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y el 4-aminobifenilo son frecuentemente mayores en las personas fumadoras que en las no fumadoras.

Cada cigarrillo contiene más de 4.000 compuestos, muchos de los cuales son carcinógenos. La mayoría de los carcinógenos presentes en el humo del cigarrillo requieren activación metabólica, lo que conduce a la formación de aductos de ADN (segmento de ADN unido a una sustancia química que causa cáncer). Estas formas de ADN resultan de una exposición a carcinógenos (en el caso de los fumadores, estos serían los carcinógenos presentes en el humo de tabaco). Un aducto de ADN una vez formado puede repararse, esto significa una vuelta a la estructura original de ADN. Si los aductos evaden los sistemas de reparación celular y persisten, el resultado puede ser una codificación incorrecta, es decir, una mutación. Si se produce una codificación errónea en regiones críticas de los genes de control del crecimiento, los controles celulares normales pueden alterarse, produciéndose modificaciones en uno o en todos los procesos de regulación. Por lo tanto, es completamente plausible que una suma constante de daño al ADN causado por la exposición crónica a carcinógenos del humo del cigarrillo, activados metabólicamente, conduzca al cáncer³.

1.1. TABAQUISMO ACTIVO.

Hay más de 60 carcinógenos en el humo del cigarrillo para los cuales hay suficiente evidencia de su etiopatogenia en el cáncer, en animales de laboratorio o en humanos, según evaluaciones de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Estos incluyen hidrocarburos aromáticos policíclicos (HPA), aza-arenos y heterociclos, N-nitrosaminas, aminas aromáticas, aminas aromáticas heterocíclicas, aldehídos, compuestos orgánicos diversos y compuestos inorgánicos. Su presencia en el humo del cigarrillo se ha documentado repetidamente. Los estudios en ratas tratadas con estos agentes administrados por vía oral confirman su carcinogenicidad mamaria³.

Estos datos demuestran que existen cantidades variables de carcinógenos mamarios en el humo del cigarrillo. ¿Pueden estos carcinógenos llegar a la glándula mamaria de un fumador?. Los estudios publicados muestran la presencia de nicotina y su metabolito cotinina en la leche materna.

También hay evidencia de aductos relacionados con el tabaquismo, presentes en el ADN del tejido mamario de los fumadores. Por lo tanto, se puede afirmar que los componentes del humo del tabaco pueden llegar a la glándula mamaria³.

Existe evidencia convincente de que los carcinógenos mamaros son absorbidos y metabolizados por los fumadores, aunque la dosis de estos materiales en el tejido mamario se desconoce en los seres humanos y es probable que sea bastante baja. Por lo tanto, aunque es completamente plausible que fumar pueda causar CM en humanos, la relación ha sido difícil de establecer, probablemente debido a la baja dosis de carcinógeno. En las personas en las que se favorece el metabolismo de los componentes del humo del tabaco a carcinógenos finales, el tabaquismo como causa de CM se vuelve más probable³.

Hasta principio de los años 2000 los estudios publicados no evidenciaban un riesgo relativo (RR) mayor de CM entre las mujeres fumadoras. En el mayor meta-análisis realizado en 2002 donde incluyeron 52 estudios epidemiológicos, con 22.255 casos y 40.832 controles informaron que el riesgo de CM en las fumadoras no difirió significativamente de la de las que nunca habían fumado (riesgo relativo RR para fumadoras contra no fumadoras de 1,03)⁴.

Tuvieron que pasar casi 10 años, hasta 2009, con 30 nuevos estudios, cuando un panel de expertos canadienses examinara exhaustivamente el peso de la evidencia de los estudios epidemiológicos, toxicológicos y la comprensión de los mecanismos biológicos con respecto a la relación entre el humo del tabaco y el CM. En ese estudio demostraron la presencia de 20 carcinógenos mamaros en el humo del tabaco y los mecanismos biológicos reconocidos que explican cómo la exposición a estos carcinógenos podría conducir al CM. Los resultados mostraron que la edad temprana de inicio del hábito de fumar, el mayor consumo de paquetes por año, y la mayor duración del tabaquismo aumentaban el riesgo de CM del 15% al 40%. También informaron de un aumento en el RR en pre-menopáusicas entre las fumadoras pasivas⁵.

En un metaanálisis francés de 2015, sobre fumadoras activas y pasivas y riesgo de cáncer de mama, concluyeron que el RR entre CM y tabaquismo activo, se situó en 1,10. Los resultados fueron estables en los diferentes análisis de subgrupos, en particular antes y después de la menopausia y ajustados por consumo de alcohol⁶.

Esta tendencia en probar la causalidad del tabaquismo activo en el CM se ha definitivamente consolidado en la última década. La mayoría de los estudios demuestran un aumento del RR en las fumadoras activas, sobre todo en las mujeres jóvenes; en un estudio danés del 2019, donde evaluaron la relación de cáncer y tabaco en un cohorte de 16.106 enfermeras, encontraron que las fumadoras activas tenían riesgo relativo incrementado de cáncer en general y de cáncer de mama de 1,83⁷.

1.2. TABAQUISMO PASIVO.

Desde los años 80, se ha demostrado que el tabaquismo pasivo (TP) aumenta el riesgo de cáncer de pulmón, y los estudios han investigado la relación entre el TP y el cáncer de pulmón durante las últimas tres décadas. A pesar de la conocida naturaleza cancerígena del tabaquismo, los estudios sobre el daño indirecto de la exposición al TP o, para ser más exactos, al humo de la corriente lateral (que proviene directamente de la punta de un cigarrillo), son relativamente escasos. Existe una buena evidencia biológica que respalda el TP como FR de cáncer en los que nunca han fumado. La investigación en animales ha demostrado que el TP causa cáncer de pulmón y vías respiratorias. Los hallazgos de estos estudios provocaron investigaciones epidemiológicas con sujetos humanos. Los resultados de estudios previos mostraron la estrecha relevancia del humo de “segunda mano” para el cáncer. Estos incluyen las diversas definiciones de no fumadores aplicadas en cada estudio, y la dificultad para clasificar con precisión los lugares donde los no fumadores están expuestos al humo de segunda mano (espacios públicos, lugares de trabajo o residencias), así como el grado de exposición al humo de segunda mano. Definitivamente se puede concluir que el TP aumenta el riesgo general de cáncer para las personas que nunca han fumado, particularmente el cáncer de pulmón y en las mujeres el cáncer de mama⁸.

China tiene una de las tasas más altas de consumo de tabaco, casi el 50 % de los hombres fuma, es uno de los países más gravemente afectados por el TP. Si bien las mujeres asiáticas tienen una menor incidencia de CM en comparación con sus contrapartes en los países occidentales, la incidencia de CM ha aumentado constantemente a un ritmo alarmante en las últimas dos décadas, lo que hace que sea cada vez mayor. Se ha encontrado una asociación significativa entre el tabaquismo pasivo y este riesgo de CM (RR: 1,62). Estos resultados implican que el TP se asocia con un mayor riesgo de CM y el riesgo parece aumentar a medida que aumenta el nivel de exposición pasiva al humo entre las mujeres chinas. Las mujeres con exposición pasiva al humo en el lugar de trabajo tienen un mayor riesgo de CM que las expuestas al tabaquismo de su pareja⁹.

En un metaanálisis de 2015, sobre fumadores activos y pasivos concluyeron que el RR entre CM y tabaquismo pasivo fue de 1,07. La evidencia de un aumento moderado del riesgo con el tabaquismo pasivo es más sustancial que hace algunos años⁶.

En un estudio noruego de 2021, que analizó 2.185 mujeres no fumadoras con historia personal de CM, con un seguimiento de 19,8 años, concluyeron que la exposición pasiva al tabaco durante la infancia aumenta del 11% el riesgo de desarrollar un CM comparado con las no expuestas¹⁰.

Del mismo modo se ha tratado de relacionar el CM con el humo de tabaco ambiental, esta asociación es más difícil de probar. Hasta ahora los análisis no demuestran claramente que la exposición al humo ambiental del tabaco aumente el riesgo de CM en las no fumadoras. En un estudio publicado en 2021, se midieron los niveles de nicotina y cotinina del cabello en no fumadores y se evaluaron los riesgos de la situación real del tabaquismo pasivo en diferentes entornos de estilo de vida. La nicotina y la cotinina se detectaron en los sujetos que informaron ser sensibles a la exposición al humo del tabaco. Estos niveles también se vieron afectados por el tipo de ingesta de alimentos y el método de cocción. La nicotina y la cotinina en el cabello son biomarcadores útiles para evaluar los efectos del tabaquismo pasivo en la exposición a largo plazo al humo de tabaco ambiental, y los métodos analíticos actuales pueden medir estos niveles de exposición en personas que desconocen el tabaquismo pasivo. Los resultados de este estudio sugieren que el medio ambiente y los lugares de exposición al humo del tabaco y los comportamientos de estilo de vida son importantes para los efectos en la salud de los no fumadores¹¹.

✦ Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ Sobre la base de los estudios disponibles, la evidencia sugiere que un historial de tabaquismo se asocia con un aumento en el RR para el CM en un promedio del 10%. La larga duración del tabaquismo (20 o más años), el mayor número de cigarrillos fumados por día (20 o más) y más paquetes-años fumados aumentan significativamente el riesgo de CM en un 13-16%.
- ✓ Hay evidencia emergente que sugiere que el riesgo de CM por fumar puede ser mayor en las mujeres pre-menopáusicas que en las postmenopáusicas, 17% versus 7%, con una diferencia relativa del 9%.
- ✓ No hay pruebas suficientes para concluir que el riesgo de CM por fumar difiere entre las mujeres diagnosticadas con tumores ER+ y las diagnosticadas con tumores ER-.
- ✓ La evidencia sugiere que la exposición al tabaquismo pasivo, aumenta el RR para el CM en un promedio de 11-15%.
- ✓ Hay evidencia emergente que sugiere que el riesgo de CM por la exposición pasiva al humo puede ser mayor en las mujeres premenopáusicas que en las postmenopáusicas; 21% versus 4% para la medida más completa, o una diferencia relativa del 16%.
- ✓ No hay pruebas suficientes para concluir que el riesgo de CM por la exposición al tabaquismo pasivo se modifica según el momento, la fuente, la ubicación de la exposición, el estado del receptor de estrógeno o la susceptibilidad genética¹².
- ✓ Las mujeres jóvenes, en particular, deben comprender que la evidencia disponible sugiere que la relación entre el CM y el tabaquismo activo y pasivo son consistentes con una relación causa-efecto para CM.
- ✓ Un llamamiento a una mayor educación, comunicación y aumento de la conciencia pública sobre los peligros del tabaco son características clave del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco. Las estrategias integrales de comunicación en materia de salud bien diseñadas podrían ser eficaces para comunicar el riesgo de CM derivado de la exposición en mujeres al humo del tabaco, a través del tabaquismo activo o pasivo, en particular las adolescentes y las mujeres jóvenes.

2. ALCOHOL Y CÁNCER DE MAMA.

Aproximadamente el 4% de los cánceres en todo el mundo son causados por el consumo de alcohol, lo que equivale a más de 740.000 casos de cáncer en todo el mundo en 2.020. El consumo de alcohol, incluso a niveles más bajos de ingesta (el equivalente a alrededor de una o dos bebidas alcohólicas por día), puede aumentar el riesgo de cáncer y se estima que más de 100.000 casos de cáncer en 2.020 fueron causados por el consumo ligero y moderado¹³.

Los mecanismos de inducción del cáncer por consumo de bebidas alcohólicas no están del todo claros y son complejos.

El consumo de alcohol puede influir en la inducción de los tumores por incremento del estrés oxidativo, produciendo un daño directo en el ADN o bien en los mecanismos de reparación del mismo.

La capacidad promotora de tumores del alcohol es bien conocida por distintos mecanismos, el más interesante para el CM es el efecto sobre las hormonas sexuales. El alcohol estimula la producción de estrógenos y andrógenos que activan la proliferación celular.

El consumo de bebidas alcohólicas aumenta la inmunodeficiencia y la inmunosupresión, condiciones que pueden facilitar la carcinogénesis al silenciar las defensas inmunológicas. De este modo puede contribuir también a la progresión del tumor¹⁴.

2.1. ASOCIACIÓN CONSUMO DE ALCOHOL Y TABACO.

La asociación entre el consumo de alcohol y tabaco es bastante frecuente y los resultados publicados pueden plantear confusión. Uno de los metaanálisis que incluye un mayor número de pacientes publicado en 2.002 analiza los efectos del alcohol y el tabaco. En sus conclusiones afirman que el riesgo relativo de CM aumenta en 7,1 % (95 % IC 5,5 – 8,7 %) por cada 10 gr. adicionales de ingesta diaria de alcohol, es decir, por cada unidad extra/bebida de alcohol consumida diariamente, pero la posibilidad de una dosis umbral de alcohol no se pudo evaluar de forma fiable a partir de los datos del metaanálisis.

En los datos comparativos entre los 22.255 casos y 40.832 controles que no bebieron alcohol, el riesgo de CM en las que habían fumado alguna vez no difirió significativamente de las no fumadoras (riesgo relativo para fumadoras vs no fumadoras es de 1,03)⁴.

2.2. TIPO DE BEBIDA ALCOHÓLICA, DOSIS Y CONSUMO A LO LARGO DE LA VIDA.

En 2006 se publica un nuevo metaanálisis¹⁵ más grande que incluye 98 estudios y unos 20.000 casos más que el de Oxford⁴. En comparación con el metaanálisis de Oxford, evalúa la relación dosis-respuesta entre bebedoras (es decir, excluyendo a los no bebedoras) y explora el riesgo por tipo de bebida alcohólica. En los EE. UU. una bebida “promedio” contiene 12 gr. de etanol, una mujer que bebe un promedio de dos bebidas por día en comparación con una mujer que bebe en promedio una por día tiene un riesgo estimado en un 12 % (IC del 95 %: 7 – 19 %) más alto.

Analizando los datos por separado para las bebedoras vs no bebedoras de cerveza (30 estudios), vino (32 estudios) y licores (31 estudios) se estimó que los odds ratios combinados menos ajustados eran 1,16 (IC del 95 %: 1,04; 1,29) para cerveza, 1,14 (IC 95% 1,05, 1,24) para vino y 1,14 (IC 95% 1,06, 1,23) para licores. Los resultados finales de este metaanálisis son comparables al metaanálisis de Oxford⁴, aunque el riesgo por cada 10 gr. de etanol adicional por día es algo mayor en este último (10%) basado en estudios considerados de alta calidad con un control adecuado de los factores de confusión.

Un dato importante a analizar es si la cantidad de alcohol que se consume a lo largo de la vida y en los distintos periodos de la misma aumenta el riesgo de CM. Un estudio español¹⁶ de casos y controles ha explorado este escenario con pacientes diagnosticadas de CM del estudio EPI-GEICAM. Las participantes fueron clasificadas en 4 trayectorias de dosis y consumo de alcohol:



El 1º compuesto por mujeres (45%) con bajo consumo de alcohol (<5 gr./día) a lo largo de su vida.



El 2º incluyó a aquellas (33%) que gradualmente pasaron de un bajo consumo de alcohol en la adolescencia a un moderado en la edad adulta (5 a <15 gr/día), sin tener nunca un consumo elevado.



El 3º (16%) compuesto por mujeres que pasaron de un consumo moderado en la adolescencia, a un menor consumo en la edad adulta.



Las mujeres en la cuarta trayectoria (6%) pasaron de un consumo moderado de alcohol en la adolescencia al consumo máximo en la edad adulta (≥15 gr./día), no habiendo tenido nunca un consumo bajo de alcohol.

Los hallazgos del estudio indican que cuanto más alcohol se consume a lo largo de la vida, mayor es el riesgo de CM, especialmente en mujeres postmenopáusicas. El consumo de alcohol durante la adolescencia podría ejercer una gran influencia en el riesgo de CM.

Ocurre lo mismo en las mujeres que comenzaron consumiendo alcohol en la adolescencia (≥ 5 gr./día) y continúan consumiendo cantidades similares o más durante la edad adulta.

2.3. ALCOHOL Y HORMONAS SEXUALES.

Uno de los mecanismos por los que el alcohol puede inducir mayor riesgo de CM es el efecto sobre las hormonas sexuales. Un estudio¹⁷ en mujeres pre y postmenopáusicas analizó las asociaciones transversales entre ingesta habitual de alcohol y concentraciones séricas de testosterona, globulina fijadora de hormona sexual (SHBG), factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y estradiol (solo mujeres premenopáusicas). Con el incremento de 10 gr./día en la ingesta de alcohol, la concentración de testosterona fue del 3,9% mayor en mujeres premenopáusicas y 2,3% mayor en mujeres postmenopáusicas. La concentración de SHBG fue 0,7 % mayor en mujeres premenopáusicas y 2,4 % menor en mujeres postmenopáusicas y la concentración de IGF-1 fue un 1,9 % menor en mujeres premenopáusicas y un 0,8 % menor en mujeres postmenopáusicas. En mujeres premenopáusicas, no hubo una asociación general significativa de alcohol con estradiol pero se observó una asociación positiva en la fase lútea temprana y media (1,9 % y 2,4 % superior respectivamente).

El estudio concluye que los resultados confirman importantes pero modestas asociaciones de alcohol con hormonas y SHBG, lo que sugiere que otros mecanismos hormonales y no hormonales pueden ser importantes para explicar los efectos del alcohol sobre el riesgo de CM.

2.4. CONSUMO DE ALCOHOL Y SUBTIPOS MOLECULARES.

La relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de CM definido por el estado de los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) ha sido analizada en diferentes trabajos. Aunque estudios previos parecen encontrar una relación más fuerte entre el consumo de alcohol y el CM RE+, un metaanálisis que incluye entre otros estos estudios previos, concluye que el consumo total de alcohol y la ingesta de distintos tipos de alcohol (cerveza, vino y licor) fueron cada uno asociado positivamente con el riesgo de CM RE-, RE + RP- y RP+.

Esta asociación entre el consumo de alcohol y el CM RE+ y RE- se puede explicar por mecanismos biológicos. El alcohol puede actuar tanto a través de vías dependiente como independientes de hormonas, aumenta la susceptibilidad mamaria al daño en el ADN produciendo acetaldehído, que aumenta el estrés oxidativo y provoca alteraciones epigenéticas. Además, el alcohol estimula la proliferación celular al elevar los estrógenos endógenos y promueve la carcinogénesis mamaria¹⁸.

2.5. CONSUMO DE ALCOHOL DESPUÉS DE TRATAMIENTO DE CM.

El consumo de alcohol combinado con tabaco antes del primer diagnóstico de CM y continuado después del mismo, aumenta el riesgo de CM contralateral (RR 1,62 y 1,54 respectivamente) según los resultados del estudio WECARE (Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology)¹⁹ Un reciente metaanálisis que valora distintos factores de estilo de vida incluido el alcohol, confirma estos resultados²⁰.

En lo referente al consumo de alcohol y el pronóstico de las mujeres diagnosticadas de CM, los resultados de las publicaciones son inconsistentes. Muchos estudios no encuentran asociación significativa entre el consumo de alcohol antes o después del diagnóstico y la supervivencia general, otros mostraron un efecto protector y otros encuentran un efecto adverso.

Los estudios utilizaron diferentes marcos de tiempo de consumo de alcohol (antes o después del diagnóstico) y diferentes medidas de resultado, como la recaída de CM, supervivencia específica y mortalidad por todas las causas. La mayoría de ellos no distinguen por subtipo, lo que puede afectar el pronóstico.

El mayor metaanálisis²¹ publicado al respecto, que incluye 11 estudios con 29.239 casos, concluye que hay poca evidencia de que el consumo de alcohol antes o después del diagnóstico esté asociado con la mortalidad específica por CM en mujeres de enfermedad con RE positivos. Hubo evidencia débil de que el consumo moderado de alcohol posterior al diagnóstico se asocia con una pequeña reducción de la mortalidad específica por CM en la enfermedad RE negativa.

Considerando la totalidad de la evidencia, el consumo moderado de alcohol después del diagnóstico de CM es poco probable que tenga un efecto adverso importante en la supervivencia de las mujeres con CM.

Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ El consumo de alcohol es un factor de riesgo bien establecido para el cáncer y se ha relacionado a los cánceres de cavidad oral y faringe, esófago, hígado, colon y recto y mama.
- ✓ El riesgo de CM es mayor tanto con el consumo moderado como con el consumo excesivo, no habiéndose podido establecer un nivel de corte de consumo que implique mayor riesgo.
- ✓ El alcohol puede actuar tanto por vías dependientes de hormonas (elevación de hormonas sexuales) como independientes (daño en el ADN producido por el acetaldehído).
- ✓ Hay poca conciencia pública sobre el vínculo causal entre el alcohol y el CM y el consumo de alcohol está aumentando en varias zonas del mundo.
- ✓ Las estrategias de prevención del CM deben dirigirse no sólo a personas de mediana edad y mujeres mayores, sino también a niñas, adolescentes y mujeres jóvenes, cuyo consumo actual de alcohol está aumentando de manera alarmante (“botellón”).
- ✓ Los resultados de los estudios de asociaciones entre el consumo de alcohol y los subtipos de cáncer han sido inconsistentes, sin embargo, sí parece haber mayor riesgo de CM contralateral.

Bibliografía:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
- [2] Las cifras de cáncer en España 2022 Sociedad Española de Oncología médica. SEOM. www.seom.org. ISBN: 978-84-09-38029-9.
- [3] Hecht ES. Tobacco smoke carcinogens and breast cancer. *Environ Mol Mutagen.* 2002;39(2-3):119-26.
- [4] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative re-analysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58.515 women with breast cancer and 95.067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87(11):1234-45.
- [5] Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tob Control* 2011;20(1):e2.
- [6] Macacu A, Autier P, Boniol M et al. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154(2):213-24.
- [7] Heberg J, Simonsen MK, Danielsen AK et al. Joint tobacco smoking and alcohol intake exacerbates cancer risk in women- the Danish nurse cohort. *Eur J Oncol Nurs* 2019;43:101675.
- [8] Kim AS, Ko HJ, Kwon JH et al. Exposure to Secondhand smoke and risk of cancer in never smokers: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Environ Res Public Health* 2018;11;15(9):1981.
- [9] Chen C, Huang YB, Liu XO et al. Active and passive smoking with breast cancer risk for Chinese females: A systematic review and meta-analysis. *Chin J Cancer.* 2014;33(6):306-16.
- [10] Gram IT, Wiik AB, Lund E et al. Never-smokers and the fraction of breast cancer attributable to second-hand smoke from parents during childhood: the Norwegian Women and Cancer Study 1991-2018. *Int J Epidemiol* 2021;dyab153.
- [11] Kataoka H, Kaji S, Moai M. Risk assessment of passive smoking based on analysis of hair nicotine and cotinine as exposure biomarkers by in-tube solid-phase microextraction coupled on-line to LC-MS/MS. *Molecules.* 2021;26(23):7356.
- [12] National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health consequences of smoking-50 years of progress: A Report of the surgeon general. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US) 2014.
- [13] Runggay H, Shield K, Charvat H et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1071-80.
- [14] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2010;96:3-1383.
- [15] Key J, Hodgson S, Omar RZ et al. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control.* 2006;17(6):759-70.
- [16] Donat-Vargas C, Guerrero-Zotano A, Casas A et al Trajectories of alcohol consumption during life and the risk of developing breast cancer. *Br J Cancer.* 2021;125(8):1168-76.
- [17] Tin ST, Key TJ, Reeves GK. Alcohol intake and endogenous hormones in pre- and postmenopausal women: Findings from the UK Biobank. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30(12):2294-301.
- [18] Jung S, Wang M, Anderson K et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol* 2016;45(3):916-28.
- [19] Knight JA, Fan J, Malone KE et al Alcohol consumption and cigarette smoking in combination: A predictor of contralateral breast cancer risk in the WECARE study. *Int J Cancer* 2017;141(5):916-24.
- [20] Akdeniz D, Klaver MM, Smith CZA et al. The impact of lifestyle and reproductive factors on the risk of a second new primary cancer in the contralateral breast: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2020;31(5):403-16.
- [21] Ali AMG, Schmidt MK, Bolla MK et al. Alcohol consumption and survival after a breast cancer diagnosis: A literature-based meta-analysis and collaborative analysis of data for 29.239 cases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(6):934-45.

► Capítulo 3

Ejercicio físico y cáncer de mama.

Àngela Montes Albuixech, Eduardo Martínez de Dueñas.

1. INTRODUCCIÓN.

El cáncer de mama se asocia con múltiples factores de riesgo que comúnmente se clasifican en no modificables (como mutaciones en BRCA1/2) y modificables. Entre los factores modificables se incluyen la obesidad, estilo de vida sedentaria, radiación ionizante, tratamientos hormonales, comportamientos reproductivos (edad avanzada del primer parto, lactancia), consumo elevado de alcohol así como otros factores dietéticos. Así pues, la prevención primaria del cáncer de mama se ha centrado en estos factores que aumentan el riesgo y son susceptibles de ser modificados.

Algunos de estos factores del estilo de vida, como la obesidad y la inactividad física, son responsables tanto de un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama como de un mayor riesgo de recaída de las mujeres ya diagnosticadas de cáncer de mama. La prevalencia de inactividad en la población general se ha estimado en un 40% a nivel mundial, y la fracción atribuible ajustada por población para el cáncer de mama asociado con la inactividad física es de aproximadamente un 10%.

La dieta, la actividad física y el peso se consideran colectivamente factores de equilibrio energético porque describen la relación entre la energía consumida (dieta), la energía gastada (actividad física) y la energía almacenada (adiposidad). Los beneficios de la actividad física (cualquier movimiento que resulte en un gasto de energía) y del ejercicio físico (actividad física planificada que se realiza con la intención de mejorar la condición física) en la población general, se conocen desde hace mucho tiempo e incluyen la reducción de la mortalidad global y de la mortalidad cardiovascular¹. Desde 1980 se ha planteado la hipótesis de que la actividad física podría también proteger del riesgo de cáncer de mama e incluso mejorar su pronóstico.

En este capítulo pretendemos resumir la evidencia científica que respalda la utilización del ejercicio físico tanto como prevención primaria del cáncer de mama, como para mejorar el pronóstico de las mujeres ya diagnosticadas de cáncer de mama y los efectos secundarios relacionados con su tratamiento.

2. PAPEL DEL EJERCICIO EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER DE MAMA.

Se estima que 1 de cada 4 casos de cáncer de mama podrían prevenirse con una dieta saludable, control de peso y actividad física². Durante los últimos 20 años se han realizado más de 80 estudios que evalúan la asociación entre la actividad física y el riesgo de cáncer de mama. La evaluación del beneficio del ejercicio en la prevención del cáncer de mama, a menudo es difícil de aislar de los efectos del cambio de peso y de las modificaciones de los hábitos dietéticos. Sin embargo, actualmente se ha alcanzado una consistente evidencia del efecto protector del ejercicio independientemente de los otros factores.

Numerosos estudios epidemiológicos han abordado esta intuitiva y atractiva hipótesis, demostrando de forma consistente que la actividad física se asocia con una reducción del riesgo de cáncer de mama³⁻⁹, aunque no todos los estudios han podido confirmarlo¹⁰.

Un análisis combinado de 12 estudios de cohortes prospectivas (1,44 millones de participantes) evaluó la actividad física de tiempo libre (comunicada por los propios participantes) y se encontró que se asociaba con un menor riesgo de 13 diferentes tipos de cáncer. El índice de riesgo (hazard ratio, HR) para el desarrollo de cáncer de mama en mujeres que notificaron altos niveles de ejercicio físico versus mujeres con baja actividad física fue de 0,90 (IC 95% 0,87–0,93). Incluso después de ajustar por el índice de masa corporal (IMC)¹¹.

Se observó un beneficio similar en otro metaanálisis de 31 estudios prospectivos que detectaron 63.786 casos de cáncer de mama, en el que la actividad física habitual se asoció con una reducción del 12% en el riesgo de cáncer de mama (RR = 0,88; IC 95%: 0,85–0,91)¹².

En un reciente metaanálisis¹³ de 38 estudios prospectivos de cohortes publicados entre 1.994 y 2.017 en el que participaron 2,53 millones de mujeres incluyendo 68.416 casos de cáncer de mama, se ha confirmado nuevamente una asociación inversa entre la actividad física y el riesgo de cáncer de mama de forma estadísticamente significativa y de la misma magnitud (RR = 0,87; IC 95%: 0,84–0,90), consistente en todos los subgrupos analizados.

Tabla 3.1 véase pág. 24

Estado menopáusico	Premenopáusicas RR de 0,83 (IC 95%: 0,79–0,87)	Postmenopáusicas RR 0,91 (IC 95%: 0,85–0,97)
IMC	<25 kg/m² RR = 0,88; IC 95%: 0,83–0,93	>25 kg/m² RR = 0,87; IC 95%: 0,77–0,97
Tipo de actividad física	Actividad de recreo RR = 0,88 (IC 95%: 0,85–0,91)	Ocupacional: RR = 0,91 IC 95%: 0,84–0,99 No ocupacional: RR = 0,87 IC 95%: 0,83–0,92

Tabla 3.I. Resultados metaanálisis¹³.

2018 ¹⁷ US Dept of Health and Human Services	2020 ¹⁹ World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research	2020 ¹⁸ American Cancer Society
Aerobic: Al menos 150-300 minutos por semana de ejercicio de intensidad moderada, o 75-150 minutos por semana de intensidad vigorosa.	Aerobic: Ser físicamente activo y sentarse menos. Al menos 150 minutos por semana de intensidad moderada, o 75-150 minutos por semana de intensidad vigorosa.	Aerobic: 150-300 minutos de ejercicios de intensidad moderada por semana, o 75-150 minutos de ejercicios de intensidad vigorosa. Más de 300 minutos es óptimo.
Resistencia: Al menos dos días a la semana de entrenamientos de fuerza muscular de los principales grupos musculares.	Resistencia: No incluido.	Resistencia: No incluido.

Tabla 3.II. Recomendaciones guías clínicas. Ejercicio físico y prevención del cáncer.

Parece haber una relación lineal entre la intensidad o duración de la actividad física y la reducción del riesgo de cáncer de mama. Muchos estudios miden la actividad física en equivalentes metabólicos (MET), o MET-horas. Como referencia, caminar a paso ligero a 5 Km/h durante 1 hora equivale a 3,5 MET-hora.

En los metaanálisis comentados anteriormente, se observaron ligeras mejoras en la reducción del riesgo de cáncer al aumentar el número de MET-horas por semana (aproximadamente un 3% por cada incremento de 10 MET-hora a la semana)^{12,13}. En la misma línea, un estudio de casos y controles español¹⁴, demostró una reducción del riesgo del 5%, llegando al 12% en nulíparas, por cada 6 MET-hora/semana¹⁴. Otros investigadores han encontrado una curva tipo-J¹⁵.

Esta relación dosis-respuesta entre el ejercicio y su efecto preventivo sugiere que aumentando la intensidad del ejercicio físico se podría conseguir una mayor reducción del riesgo de cáncer de mama¹⁶. Esta es una cuestión importante en la elaboración de recomendaciones de salud pública.

Por ello se ha sugerido que sería necesario un mínimo de 150-300 min/semana de ejercicio moderado (o 75 min de intensidad vigorosa) y evitar las conductas sedentarias para la prevención del cáncer de mama¹⁷⁻¹⁹. Ver [Tabla 3.II](#).

La siguiente tarea es organizar un gran ensayo clínico aleatorizado y controlado que, proporcionando datos más realistas y minimizando los sesgos, evalúe cuál es la intensidad y/o duración necesarias de ejercicio físico para reducir el riesgo de cáncer de mama.

3. PAPEL DEL EJERCICIO DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA.

Si bien los notables avances en el tratamiento del cáncer de mama han contribuido a disminuir las tasas de recaída y mortalidad, con frecuencia conducen a un empeoramiento del estado físico de las pacientes debido a los efectos secundarios de los diversos tratamientos oncológicos (cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, bioterapia).

Anteriormente las pacientes seguían recomendaciones de reposo y evitaban realizar ejercicio físico tras su diagnóstico. Esto ha ido cambiando, gracias a diversos estudios que han demostrado que el ejercicio físico constituye un complemento idóneo a las actuales terapias oncológicas, ya que tiene el potencial de mejorar, por un lado, la calidad de vida y algunos efectos adversos relacionados con los tratamientos y, por otro, el pronóstico de las supervivientes de cáncer de mama. Abordaremos por separado estas dos cuestiones.

3.1. PAPEL DEL EJERCICIO EN LOS EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE.

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el entrenamiento con ejercicio físico es seguro, tolerable y eficaz para la mayoría de las pacientes²⁰. Los programas estructurados de entrenamiento aeróbico y de resistencia después del tratamiento adyuvante mejoran el estado físico, la fuerza y la función cardiovascular^{21,22}. Por otro lado, en un estudio de intervención, también se demostró que el ejercicio en mujeres sedentarias programado antes de la cirugía de cáncer de mama, modificaba la expresión de genes implicados en la inmunidad y la inflamación²³. Y tienen efectos positivos en el equilibrio corporal, la astenia, el bienestar físico y emocional y la calidad de vida^{24,25}.

Un metaanálisis de 34 ensayos randomizados controlados con datos individuales de 4.519 pacientes (incluidas más de 3.000 con cáncer de mama) encontró una mejoría significativa en la calidad de vida ($\beta = 0,15$, IC 95% = 0,10-0,20) y función física ($\beta = 0,18$, IC 95% = 0,13-0,23) con la práctica de ejercicio físico. El ejercicio supervisado por personal especializado obtuvo aún mayores efectos tanto en la calidad de vida ($\Delta\beta = 0,13$, IC 95% = 0,04-0,23) como en la función física ($\Delta\beta = 0,11$, IC 95% = 0,01-0,20)²⁶.

En una reciente revisión sistemática de la Cochrane se incluyeron 63 ensayos clínicos que aleatorizaron a un total de 5.761 mujeres con cáncer de mama que habían recibido tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o radioterapia. Las pacientes fueron randomizadas a una intervención de actividad física (n=3.239) o a un grupo control (n=2.524)²⁷. En este metaanálisis no se disponía de suficiente información para evaluar el efecto de la actividad física en el pronóstico del cáncer de mama (mortalidad o supervivencia libre de recaídas).

No obstante, las intervenciones de actividad física produjeron pequeños-moderados efectos beneficiosos en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), en la función emocional y social, la ansiedad y el estado físico cardiorrespiratorio²⁸.

Por otro lado, el ejercicio físico es capaz también de mitigar las artro-mialgias y rigidez articular propias de la amenorrea inducida por quimioterapia y de la hormonoterapia adyuvante con inhibidores de aromataza, y que impactan negativamente tanto en la calidad de vida como en la adherencia al tratamiento.

En un ensayo randomizado controlado de 121 pacientes con cáncer de mama, con síndrome musculoesquelético secundario al tratamiento con inhibidores de aromataza y físicamente inactivas, un programa de ejercicio de 150 min de deporte aeróbico y entrenamiento de fuerza supervisado dos veces por semana mejoró el peor dolor articular (disminución de 1,6 puntos [29%] a los 12 meses frente a un incremento de 0,2 puntos [3%] con el tratamiento habitual), la intensidad del dolor y la interferencia del dolor a niveles clínicamente relevantes en comparación con el grupo control²⁹.

Un segundo ensayo randomizado controlado de 62 pacientes demostró que un programa “casero” no supervisado de caminar durante 6 semanas redujo la rigidez, las dificultades con las tareas cotidianas y redujo la impotencia percibida con los síntomas articulares. Estos resultados pueden ser especialmente útiles para aquellas pacientes más frágiles o que tengan dificultades para cumplir un programa de ejercicios aeróbicos o de entrenamiento de fuerza más intenso³⁰.

En cuanto a las pacientes con cáncer de mama avanzado, antiguamente no se les ofrecían programas de ejercicio físico, en relación a su esperanza de vida y su estado físico. Esto ha ido cambiando a lo largo de los años, debido a una mayor supervivencia y la actual situación clínica de estas pacientes.

Ya se pueden encontrar múltiples estudios y programas de ejercicio en pacientes con cáncer avanzado. En una reciente revisión sistemática en la que se incluyeron 14 estudios, con un total de 940 pacientes con distintos tipos de cáncer, se concluyó que el ejercicio es seguro en estos pacientes, que mejora la calidad de vida, disminuyendo síntomas crónicos como la fatiga³¹.

3.2. PAPEL DEL EJERCICIO EN EL PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA.

Además de estos beneficios en el bienestar físico y emocional y en la calidad de vida, numerosos y grandes estudios epidemiológicos han encontrado sistemáticamente que el ejercicio físico se asocia con un menor riesgo de recaída y un aumento de la supervivencia del cáncer de mama^{7,8,32-35}.

Las definiciones de actividad física de nivel moderado/alto eran diferentes para cada estudio, pero en general se ha utilizado el criterio de ≥ 9 MET-hora / semana o bien ≥ 2.000 kcal/semana.

En 2011 se publicó un metaanálisis de 6 estudios prospectivos que incluyó a más de 12.000 pacientes con cáncer de mama en el que se encontró que el ejercicio físico realizado después del diagnóstico reducía la tasa de recaídas en un 24% (HR = 0.76; IC 95%, 0.66–0.87, $p = 0,00001$), la mortalidad específica por cáncer de mama en un 34% (HR = 0.66; IC 95% 0.57–0.77, $p < 0,00001$), y la mortalidad por cualquier causa en un 41% (HR = 0.59; IC 95% 0.53–0.65, $p < 0,00001$).

Sin embargo, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la actividad física previa al diagnóstico y la mortalidad por cáncer de mama³³.

Otros tres metaanálisis han demostrado similares reducciones significativas en la mortalidad específica por cáncer de mama con la actividad física.

En el primero de ellos, Schmid et al³⁶ basándose en el anterior y añadiendo otros 12 estudios prospectivos y 33.684 casos adicionales de cáncer de mama, evaluó también la actividad física realizada tanto antes como después del diagnóstico del cáncer de mama. Al comparar los niveles más altos de actividad física previa al diagnóstico frente a los más bajos, los riesgos relativos de mortalidad total y mortalidad específica por cáncer de mama fueron RR = 0,77 (IC 95% 0,69–0,88) y RR = 0,77 (IC 95% 0,66–0,90), respectivamente. Para la actividad física posterior al diagnóstico, se encontró una reducción del 48% en la mortalidad total y del 28% en la mortalidad por cáncer de mama (RR = 0,52, IC 95% 0,42–0,64 para la mortalidad total; HR = 0,72, IC 95% 0,60–0,85 para la mortalidad por cáncer de mama). Cada aumento de 10 MET-hora a la semana en la actividad física posterior al diagnóstico (equivalente a las recomendaciones actuales de 150 min a la semana de ejercicio de intensidad al menos moderada) se asociaba con un 24% (IC 95% 11–36%) de reducción en el riesgo de mortalidad total. Una cantidad similar de actividad física realizada antes del diagnóstico se relacionaba con una reducción del riesgo de mortalidad total del 13%³⁶. En este mismo sentido, los datos de 986 pacientes en seguimiento de cáncer de mama del National Runners' and Walkers' Health Studies sugirieron que el ejercicio corriendo (running) se asociaba con una significativa menor mortalidad por cáncer de mama que caminando (walking), apoyando los datos anteriores que sugieren una disminución de la mortalidad con una mayor tasa de gasto energético³².

En un segundo metaanálisis Zhong et al³⁷ de 16 estudios de cohortes que incluía 42.602 pacientes con cáncer de mama, los niveles moderados-altos de actividad física llevada a cabo antes del diagnóstico también se asociaron con una reducción del riesgo del 18% en la mortalidad específica por cáncer de mama (RR = 0,82; IC 95% 0.74–0.91,

$p < 0,01$) y del 21% en la mortalidad por cualquier causa (RR = 0,79; IC 95%: 0,73–0,85; $p < 0,01$) en comparación con niveles bajos de actividad. Tras el diagnóstico de cáncer de mama, aquellas pacientes con niveles altos de actividad física también tuvieron una reducción del 29% en la mortalidad específica por cáncer de mama (RR 0,71; IC 95%: 0,58–0,87, $p < 0,01$) y de un 43% en la mortalidad total (RR = 0,57; IC 95%: 0,45–0,72, $p < 0,01$) en comparación con las que tenían un bajo nivel de ejercicio, independientemente del IMC³⁷.

En un tercer metaanálisis Lahart et al³⁸ en el que se incluyeron 22 estudios de cohortes prospectivas con 123.574 supervivientes de cáncer de mama con un seguimiento entre 4 y 12 años, se observó una significativa reducción del 41% en la mortalidad específica por cáncer de mama (HR 0.59, IC 95% 0.45–0.78, $p < 0,05$) y del 48% en la mortalidad global (HR = 0.52, IC 95% 0.43–0.64, $p < 0,01$) en las participantes más activas frente a las menos activas tras el diagnóstico³⁸.

En estos dos últimos metaanálisis no se pudo confirmar un efecto dosis-respuesta para la actividad física llevada a cabo después del diagnóstico.

El efecto protector de la mortalidad total producido por la actividad física se ha observado tanto en estudios con y sin ajustes para el estadio tumoral, tratamiento oncológico, hábito de fumar y adiposidad, y es evidente tanto en estudios grandes como pequeños, en estudios cuyas evaluaciones de la actividad física se han basado en auto-informes como en entrevistas, y en estudios de diferentes países. El beneficio de la actividad física también es evidente tanto para las mujeres delgadas como con sobrepeso, para las mujeres pre- y postmenopáusicas, y tanto para los tumores RE positivos como RE negativos.

No obstante, aunque todos estos estudios prospectivos incluyen un gran número de casos de cáncer de mama y sus resultados son consistentes, no dejan de basarse en datos observacionales. No existen datos de ensayos aleatorios que demuestren que el aumento de actividad física después del diagnóstico de cáncer de mama reduzca el riesgo de recaída o mejore la supervivencia global. Por tanto, actualmente no disponemos de nivel de evidencia a este respecto. Se necesitarán grandes ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados en supervivientes de cáncer de mama para responder esta pregunta.

Muchas pacientes con cáncer de mama precoz morirán al final de enfermedades cardiovasculares³⁹. Dados los beneficios conocidos de la actividad física sobre la mortalidad cardiovascular y por todas las causas¹ la optimización de la actividad física y de los programas de ejercicio físico en la atención de las supervivientes de cáncer de mama puede tener efecto sobre la mortalidad más allá del posible impacto sobre la recaída del cáncer.

4. RECOMENDACIONES DE EJERCICIO FÍSICO DESPUÉS DE UN CÁNCER DE MAMA.

A la hora de recomendar ejercicio físico a las pacientes en seguimiento, debemos adoptar las pautas recogidas en diferentes guías clínicas (American College of Sports Medicine²⁴, American Cancer Society⁴⁰ y The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research¹⁹). Ver [Tabla 3.III](#).

La mayoría de las pacientes no cumple estas pautas de ejercicio físico, e incluso una parte significativa no realiza ninguna actividad de tiempo libre. Sin embargo, la evidencia sugiere que incluso la actividad física de intensidad leve puede mejorar la condición física y funcionalidad de las pacientes más frágiles⁴¹.

Para las pacientes que no cumplan con las recomendaciones de ejercicio físico, debemos valorar y abordar las posibles barreras a la actividad física. Las barreras habituales incluyen no disponer de tiempo suficiente para hacer ejercicio, no tener acceso a un entorno aceptable para practicarlo, incertidumbre sobre la seguridad del ejercicio después del tratamiento adyuvante, desconocimiento respecto a las actividades apropiadas y las propias limitaciones físicas. El alivio del dolor, la fatiga, la ansiedad o los déficits nutricionales pueden facilitar el inicio de un programa de entrenamiento. Caminar y usar una bicicleta estática son seguros para prácticamente todas las pacientes.

El linfedema no es una contraindicación para realizar ejercicio físico, y no se requieren precauciones especiales para el ejercicio cardiovascular o aeróbico o el entrenamiento de fuerza de las extremidades no afectadas. Con frecuencia se instruye a las pacientes para que protejan o eviten usar el brazo, lo que implica ciertas limitaciones en las actividades de la vida diaria y a menudo se convierte en un obstáculo para practicar ejercicio.

Sin embargo, varios estudios randomizados controlados han demostrado que los ejercicios de resistencia y levantamiento de pesas, lentamente progresivos y supervisados, son seguros para las pacientes con cáncer de mama y no empeoran el linfedema respecto al grupo control^{42,43}. Una revisión sistemática de 6 ensayos randomizados controlados que incluyó 805 supervivientes de cáncer de mama, confirmó los beneficios de los ejercicios de resistencia con significativa mejoría de la fuerza muscular sin exacerbaciones del linfedema⁴⁴. A la luz de estos nuevos datos actualmente está recomendado el entrenamiento de resistencia progresiva bajo supervisión (2-3 días no consecutivos por semana), como parte del tratamiento de pacientes con linfedema⁴⁵.

Las pacientes con neuropatía periférica (p. ej. tras quimioterapia adyuvante con taxanos), mala salud ósea, artritis o problemas musculoesqueléticos tienen un riesgo moderado de lesiones provocadas por el ejercicio. Se debe evaluar la estabilidad, el equilibrio y la marcha en las pacientes con neuropatía periférica y quizás también en las que tienen mala salud ósea antes de realizar ejercicio, y debemos elegir el ejercicio más adecuado en función de los resultados (por ej., bicicleta estática o aquagym para pacientes con escaso equilibrio). Además, puede recomendarse el entrenamiento del equilibrio para pacientes con riesgo de caídas. Las pacientes con riesgo moderado de lesiones en muchas ocasiones pueden seguir las recomendaciones generales de actividad física; sin embargo, es aconsejable considerar la valoración de personal especializado (rehabilitador o preparador físico titulado).

Las pacientes con alto riesgo de lesiones provocadas por el ejercicio incluyen aquellas con estado clínico deteriorado, astenia severa, ataxia, comorbilidades cardio-pulmonares (EPOC, ICC, cardiopatía isquémica, miocardiopatía) o empeoramiento del linfedema.

2012 ⁴⁰ American Cancer Society	2020 ¹⁹ World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Reserach	2010 ²⁴ American Cancer Society
<p>Aerobic: Abandonar la inactividad y retomar las actividades diarias lo antes posible. Al menos 150 minutos por semana.</p>	<p>Aerobic: Al menos 150-300 minutos por semana de ejercicio de intensidad moderada, o 75-150 minutos por semana de intensidad vigorosa.</p>	<p>Aerobic: 150 minutos de ejercicios de moderada intensidad, o 75 minutos de ejercicios de intensidad vigorosa.</p>
<p>Resistencia: Al menos dos días por semana.</p>	<p>Resistencia: No incluido.</p>	<p>Resistencia: 2-3 sesiones semanales que incluyan los principales grupos musculares.</p>

Tabla 3.III. Recomendaciones de las guías. Ejercicio tras el cáncer.

Estas pacientes deben ser evaluadas médicamente antes de iniciar un programa de ejercicios y deben ser remitidas a personal especializado para llevar a cabo un programa de ejercicios individualizados con supervisión directa.

Para las pacientes más inactivas, los médicos no debemos recomendar el inicio inmediato de un programa de entrenamiento de alta intensidad y alta frecuencia, sino que en estos casos es más aconsejable comenzar proporcionando suficiente información para estimular a las pacientes a evitar un estilo de vida sedentario, hacer frente a las barreras a la actividad física y marcar objetivos de actividad física gradual a corto y largo plazo. Estos objetivos pueden incluir aumentos progresivos en el tiempo dedicado a la actividad física o en la intensidad de la actividad. Una posible estrategia sería la prescripción inicial de actividad física de 1-3 sesiones de intensidad ligera o moderada de 20 minutos o más a la semana, con una progresión individualizada en función de la tolerancia y adherencia al programa.

✦ Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ La inactividad física se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama, independientemente del peso y del IMC, mientras que practicar ejercicio físico de forma habitual reduce modestamente el riesgo de cáncer de mama.
- ✓ Constituye una práctica factible y segura, tanto durante como después de completar los tratamientos adyuvantes sistémicos y locales, mejorando los efectos secundarios relacionados con el tratamiento y la calidad de vida.
- ✓ La actividad física reduce el riesgo de recaída, la mortalidad por cáncer de mama y mejora sustancialmente la mortalidad total de las pacientes con cáncer de mama precoz.
- ✓ Desafortunadamente, a pesar de la evidencia, sigue siendo una estrategia preventiva infrutilizada e insuficientemente recomendada por los propios profesionales sanitarios. Para poder formular recomendaciones claras a este respecto, necesitamos confirmar y comprender mejor la naturaleza de la asociación entre ejercicio físico y cáncer de mama, las vías biológicas que intervienen, y así desarrollar y difundir programas de actividad física de alta calidad.

Bibliografía:

- [1] Kodama S, Saito K, Tanaka S et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: A meta-analysis. *JAMA* 2009;301(19):2024-35.
- [2] Castelló A, Martín M, Ruiz A et al. Lower breast cancer risk among women following the world cancer research fund and American Institute for Cancer Research Lifestyle Recommendations: EpiGEICAM Case-Control Study. *PLoS One* 2015;10(5):e0126096.
- [3] Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: Review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results Cancer Res* 2011;188:125-39.
- [4] Irwin ML, Smith AW, McTiernan AM et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2008;26(4):3958-64.
- [5] Key TJ, Appleby PN, Reeves GK et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(16):1218-26.
- [6] Colditz GA, Hankinson SE. The nurses' health study: Lifestyle and health among women. *Nat Rev Cancer* 2005;5(5):388-96.
- [7] Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: Impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med* 2008;42(8):636-47.
- [8] Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293(20):2479-86.
- [9] Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* 2002;Suppl 2:S94-100.
- [10] Dorgan JF, Brown C, Barret M et al. Physical activity and risk of breast cancer in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1994;139(7):662-9.
- [11] Moore SC, Lee IM, Weiderpass E et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med* 2016;176(6):816-25.
- [12] Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(3):869-82.
- [13] Chen X, Wang Q, Zhang Y et al. Physical activity and risk of breast cancer: A meta-analysis of 38 cohort studies in 45 study reports. *Value Health* 2019;22(1):104-28.
- [14] Lope V, Martín M, Castelló A et al. GEICAM Spanish Breast Cancer Group. Physical activity and breast cancer risk by pathological subtype. *Gynecol Oncol* 2017;144(3):577-85.
- [15] Neison HK, Farris MS, Stone CR et al. Moderate-vigorous recreational physical activity and breast cancer risk, stratified by menopause status: A systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2017;24(3):322-44.
- [16] Pizot C, Boniol M, Mullie P et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 2016;52:138-54.
- [17] Piercy KL, Troiano RP, Ballard R et al. The physical activity guidelines for americans. *JAMA* 2018;320(19):2020-8.
- [18] Rock CL, Thomson C, Gansler T, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin* 2020;70(4):245-71.
- [19] Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: Impact and future directions. *J Nutr* 2020;150(4):663-71.
- [20] McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH et al. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2006;175(1):34-41.
- [21] Jones AW, Habel LA, Weltzien E et al. Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2743-9.
- [22] Thune I, Husøy A, Frydenberg H et al. Cardiovascular function and the effect of exercise training during adjuvant breast cancer treatment. Results from the EBBA-II trial (NBCG-14). *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2018.
- [23] Ligibel JA, Dillon D, Giobbie-Hurder A, et al. Impact of a pre-operative exercise intervention on breast cancer proliferation and gene expression: Results from the pre-operative health and body (PreHAB) study. *Clin Cancer Res* 2019;25(17):5398-406.
- [24] Schmitz K, Courneya KS, Matthews C et al. American College of Sports Medicine Roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(7):1409-26.
- [25] Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC et al. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010;4(2):87-100.
- [26] Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Sys Rev* 2006;18(4):CD005001.
- [27] Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treat Rev* 2017;52:91-104.
- [28] Lahart IM, Metsios JS, Nevill AM et al. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Sys Rev* 2018;1(1):CD011292.
- [29] Irwin ML, Cartmel B, Gross CP et al. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1104-11.
- [30] Nyrop KA, Callahan LF, Cleveland RJ et al. Randomized controlled trial of a Home-Based Walking Program to reduce moderate to severe aromatase inhibitor-associated arthralgia in breast cancer survivors. *Oncologist* 2017;22(10):1238-49.
- [31] De Lazzari N, Niels T, Tewes M et al. A systematic review of the safety, feasibility and benefits of exercise for patients with advanced cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(17):4478.
- [32] Williams PT. Significantly greater reduction in breast cancer mortality from post-diagnosis running than walking. *Int J Cancer* 2014;135(5):1195-202.
- [33] Ibrahim EM, Homaidh AI. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: Meta-analysis of published studies. *Oncol med* 2011;28(3):753-65.
- [34] Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(2):379-86.
- [35] Graf C, Wessely N. Physical activity in the prevention and therapy of breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2010;5(6):389-94.
- [36] Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014;25(7):1293-311.
- [37] Zhong S, Jiang T, Ma T et al. Association between physical activity and mortality in breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2014;29(6):391-404.
- [38] Lahart IA, Metsios GS, Nevill AM. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol* 2015;54(5):635-54.
- [39] Park NJ, Chang Y, Bender C et al. Cardiovascular disease and mortality after breast cancer in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative. *PLoS One* 2017;12(9):e0184174.
- [40] Rock CL, doyle C, Demark-Wahnefried W et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):243-74.
- [41] Blair CK, Morey MC, Desmond RA et al. Light-intensity activity attenuates functional decline in older cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46(7):1375-83.
- [42] Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel AB et al. Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: A randomized trial. *JAMA* 2010;304(24):2699-705.
- [43] Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel AB et al. Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema. *N Engl J Med* 2009;361(7):664-73.
- [44] Nelson NL. Breast cancer-related lymphedema and resistance exercise: A systematic review. *J Strength Cond Res* 2016;30(9):2656-65.
- [45] Keilani M, Hasenoehrl T, Neubauer M et al. Resistance exercise and secondary lymphedema in breast cancer survivors-a systematic review. *Support Care Cancer* 2016;24(4):1907-16.

► Capítulo 4

Vitaminas y cáncer de mama: ¿Es útil la Vitamina D?

Xavier Nogués Solán, Diana Ovejero Crespo,
Sonia Servitja Tormo, Manuel Quesada Gómez.

1. INTRODUCCIÓN.

El papel de las vitaminas en general siempre ha estado cuestionado y, durante la historia de la Medicina, ha pasado por diversas fases. Está claro que cuando existe un déficit de alguna vitamina se produce una alteración metabólica que determina una enfermedad concreta. Actualmente enfermedades como el escorbuto debido al déficit de vitamina C o el Beriberi por déficit de vitamina B1 o anemia por déficit de vitamina B12, son prácticamente inexistentes en los países desarrollados, pero sigue siendo un problema en algunos lugares del mundo¹. Otras vitaminas con acciones mucho más amplias y efectos más hormonales que vitamínicos como la Vitamina D (Vit D) pueden producir o contribuir al desarrollo de otras enfermedades en diversos sistemas y órganos.

A nivel del metabolismo óseo son bien conocidos los efectos de la Vit D sobre la absorción del calcio intestinal, eliminación renal y acción sobre la formación y resorción ósea. Sin embargo, los efectos extra-esqueléticos de la Vit D sobre el sistema inmunológico, cardiovascular, muscular, cutáneo y cáncer son más desconocidos. Es por ello que la Vit D se englobaría en un sistema endocrino relacionado con la misma **Figura 4.1**

2. METABOLISMO DE LA VIT D.

La Vit D se obtiene fundamentalmente por dos vías, una producción endógena a través de la piel y los rayos ultravioletas tipo B (UVB) y la ingesta dietética o en forma de suplementos.

En la piel se transforma el precursor 7-dihidrocolesterol a pre Vit D3 gracias a la acción de los rayos UVB. Esta producción de pre Vit D3 está condicionada por numerosos factores como el tiempo de exposición, uso de cremas solares, color de la piel, latitud, hora del día de la exposición solar y evidentemente estación del año. Por ejemplo, la producción de Vit D en la piel en nuestro hemisferio norte, por encima de la latitud 35°, se produce solamente entre mayo y septiembre². La pre Vit D3 se isomeriza y se transforma en Vit D3 también llamada colecalciferol, que se une a una proteína transportadora para pasar a la circulación. Tras ello la Vit D3 precisa de dos hidroxilaciones para ser activa completamente, una primera en el hígado, en la posición 25-1 a transformándose en calcifediol (25OH D3) y otra hidroxilación en el riñón, en el túbulo proximal, creándose la 1,25-dihidroxi Vit D3 (1,25OH₂D3) plenamente activa o también llamada calcitriol.

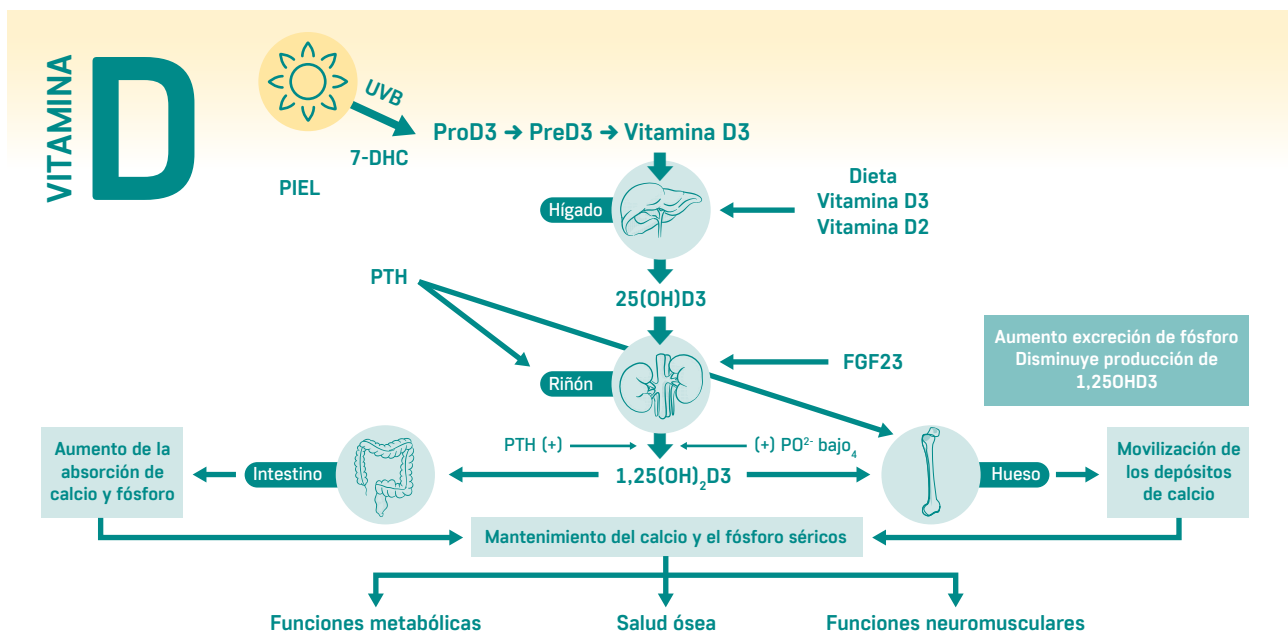


Figura 4.1. Síntesis y acciones de la Vitamina D. Metabolismo calcio, fósforo, PTH, Vitamina D y FGF23.

25(OH)D3 = 25-hidroxivitamina D3; 1,25(OH)₂D3 = 1,25-dihidroxivitamina D3; FGF23= factor de crecimiento fibroblástico-23; PTH = parathormona
Adaptado de Holick MF Osteoporos Int 1998;8(suppl 2):S24-S29.

En este proceso intervienen unos enzimas microsomales el CYP2R1 en la primera hidroxilación y el CYP27B1 en la segunda.

En el estómago a través de la dieta, la Vit D llega también en forma de Vit D3 o colecalfiferol procedente de algunos alimentos fundamentalmente grasos (leche entera, nata, aceite hígado de bacalao, salmón, huevos etc). como se describe en la [Tabla 4.I](#) o bien como Vit D2 (ergocalciferol) procedente de alguna plantas y hongos. En ambos casos precisan también de las dos hidroxilaciones para ser activa y transformarse en $1,25\text{OH}_2\text{D}_3^2$.

Alimento	Unidades por 100 g
∴ Salmon	600 UI
∴ Sardina	800 UI
∴ Atún	225 UI
∴ Anchoa en conserva	560 UI
∴ Atún en conserva	236 UI
∴ Hígado	52 UI
∴ Paté	20 UI
∴ Shitake frescos	100 UI (Vit D2)
∴ Yema de huevo	20 UI
∴ Mantequilla	35 UI
∴ Nata pastelería	36 UI
∴ Leche	4 UI

Tabla 4.I. Fuentes de vitamina D en la alimentación.

Niveles de Vit D	
< 10 ng/ml (25 nmol/L)	Déficit severo
10 a < 20 ng/ml (25-50 nmol/L)	Deficiencia
20 a <30 ng/ml (50-75 nmol/L)	Insuficiencia
30 -80 ng/ml (75-160 nmol/L)	Niveles óptimos

Tabla 4.II. Valores de $25(\text{OH})\text{Vit D}$ según la mayoría de las sociedades científicas.

3. NIVELES ÓPTIMOS DE VIT D.

La normalidad de los valores de Vit D en sangre es quizás uno de los aspectos más controvertidos en el mundo científico relacionados con la propia Vit D³. Se ha de distinguir entre la población general sana y la población con patologías como la osteoporosis o las enfermedades relacionadas. La 25OH D_3 (calcifediol) se mantiene en plasma durante 2 o 3 semanas hasta hidroxilarse por segunda vez y convertirse en $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$ (calcitriol) y es por lo tanto el sustrato más importante para convertirse en Vit D3 plenamente activa, por ello es el parámetro que se utiliza para conocer los niveles plasmáticos en la población. En cambio, la medición de $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$ no se utiliza regularmente por que tan solo informa de un momento preciso y no refleja el estado nutricional real de la Vit D⁴.

En la población sana se considera en general que la 25OH D_3 debe estar en valores de 20 ng/ml (50 nmol/L) para considerarse como suficientes, mientras que para mantener la salud ósea el límite estaría en los 30 ng/ml (75 nmol/L), ver [Tabla 4.II](#). Algunos autores apuntan que probablemente se precisen de niveles más altos para conseguir los efectos pleiotrópicos de la Vit D⁵.

4. EFECTOS ÓSEOS DE LA VIT D.

Los efectos de la Vit D sobre el tejido óseo son, indiscutiblemente, los más relevantes y conocidos. No obstante, los efectos más importantes de la Vit D no se producen de manera directa sobre el hueso, sino que son el resultado de su rol regulatorio sobre el metabolismo fosfo-cálcico. El metabolito activo de la Vit D, la $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$ tiene como tejido diana principal la mucosa intestinal donde representa el principal responsable de la absorción de calcio de origen dietético¹. Los mecanismos que intervienen en la regulación y absorción del fosfato intestinal son más complejos, pero está bien establecido que la $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$ también ejerce un efecto estimulante mediante el aumento de expresión de co-transportadores sodio-dependiente en los enterocitos⁶. La $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$ también interviene en el intrincado eje endocrino que regula la homeostasis del fósforo y el calcio reprimiendo la secreción de la parathormona (PTH) y estimulando al factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF23). La PTH es la máxima responsable de mantener los niveles de calcio sérico dentro de un margen estrecho a través de sus acciones sobre el hueso, donde estimula la resorción ósea con el fin de liberar calcio al torrente sanguíneo, y sobre el riñón, donde induce un aumento de reabsorción tubular de calcio y la conversión de Vit D a $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$, además de regular el fosfato al disminuir su reabsorción renal. Por otro lado, el FGF-23, es una hormona de origen óseo que también se caracteriza por un potente efecto fosfatúrico, pero al contrario que la PTH, reprime la producción de $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$.

La importancia del calcio y fosfato en la salud ósea es evidente teniendo en cuenta la propia composición del hueso, donde ambos minerales constituyen los principales componentes de su matriz inorgánica a través de la formación de cristales de hidroxiapatita cálcica. Asimismo, los niveles séricos de calcio y fosfato ejercen un rol fundamental sobre la señalización celular implicada en crecimiento y desarrollo esquelético. La carencia de calcio y fosfato que conlleva el déficit grave de Vit D (<10 ng/ml) secundario a la falta de exposición solar y/o ingesta inadecuada, es el responsable, en la edad pediátrica, de la hipomineralización del cartílago de crecimiento, el cual es denominado raquitismo nutricional⁷. En todas las edades, estas deficiencias también impactan de manera negativa sobre la mineralización de la matriz ósea, provocando osteomalacia nutricional. A nivel clínico, el raquitismo y la osteomalacia nutricionales en niños se caracterizan por retraso en el crecimiento, deformidades esqueléticas, más comúnmente el arqueamiento de los miembros inferiores, craneotabes y deformidades costales, así como alteraciones en la dentición. En la edad adulta, la osteomalacia se manifiesta como dolor óseo difuso, miopatía, pseudofracturas o fracturas francas, y en casos extremos, deformidades óseas. Afortunadamente, estas alteraciones pueden ser tratadas y prevenidas con una suplementación adecuada de Vit D. También existen una serie de enfermedades genéticas secundarias a mutaciones en genes involucrados en el metabolismo de la Vit D que cursan con cuadros clínicos muy parecidos, lo cual recalca la importancia de esta hormona sobre la salud ósea⁷.

Los déficits moderados de Vit D también pueden tener un impacto negativo a nivel óseo, pero en este caso se debe mayoritariamente a la elevación secundaria de la PTH (hiperparatiroidismo secundario). El incremento mantenido de PTH en el tiempo entraña un aumento en el remodelado óseo y pérdida de masa ósea, especialmente en localizaciones con mayor presencia de hueso cortical como la cadera. Estos cambios se traducen, según varios estudios epidemiológicos, en un aumento en el riesgo de fractura, que es más pronunciado en pacientes ancianos e institucionalizados⁸. Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados en el que se han valorado los efectos de la suplementación de Vit D, sola o combinada con calcio, sobre el riesgo de fractura y la densidad mineral ósea (DMO), con resultados variables. No obstante, a la hora de interpretar esta variabilidad se debe tener en cuenta que en los diversos estudios realizados se han evaluado distintas formulaciones, dosis, y grupos poblacionales que partían de diferentes niveles basales de la Vit D.

En términos globales, los metaanálisis concluyen que la suplementación con Vit D \pm calcio tiene más beneficios a nivel óseo en aquellos pacientes con deficiencias más pronunciadas de Vit D, y en la población geriátrica⁸. Asimismo, varios estudios también indican que la suplementación de VitD en ancianos puede tener un efecto beneficioso en la prevención de caídas⁸.

En relación a la dosis de Vit D recomendada, existen diferentes posiciones según los organismos científicos internacionales, pero mayoritariamente se situaría alrededor de los 400 UI/día en bebés hasta el año de vida y entre 400-800 UI en personas de edad avanzada⁹. Asimismo, se recomienda, de manera unánime, administrar Vit D a todas las personas con niveles de 25OH D3 <12 ng/ml. La mayoría de organismos también aconseja la suplementación con niveles <20 ng/ml, y en niños y adultos con una exposición solar limitada, aunque las dosis recomendadas en estos casos son muy variables (200-2.000 UI/día)⁹.

5. EFECTOS EXTRA-ESQUELÉTICOS DE LA VIT D.

Aunque a la Vit D se conoce por sus acciones en el tejido óseo los efectos extra-esqueléticos, especialmente sobre el sistema inmunológico y cardiovascular están bien reconocidos⁸. La Vit D ejerce su acción en prácticamente todos los órganos y tejidos, porque el receptor para la Vit D (VDR) se halla en prácticamente casi todas las células del organismo. Igualmente, muchos genes están regulados por la presencia de calcitriol^{10,11}.

6. VIT D Y CÁNCER.

Estudios epidemiológicos han demostrado que en zonas geográficas con mayor exposición a los rayos UVB existe una menor incidencia y mortalidad en hasta 11 tipos de cáncer, entre ellos mama, colon, ovario y próstata¹²

Figura 4.2.

Estos estudios (SUNARC - Sunlight, Nutrition, and Health Research Center | Vitamin D for Better Health), llamados ecológicos porque analizan aspectos geográficos relacionados con factores locales y medioambientales se han ido sucediendo a lo largo de los años y han evidenciado esta relación de la Vit D con el cáncer¹³.

Aunque es evidente que no determinan una causa - efecto, todos ellos han fomentado la realización de otros estudios observacionales, mecanísticos y de intervención para añadir mayor evidencia al tema¹⁴.

Se han publicado estudios observacionales muy relevantes que han demostrado relación significativa entre exposición solar e incidencia de cáncer. En el estudio prospectivo a 9 años en USA realizado por el National Institutes of Health (NIH)-AARP Diet and Health Study por Lin y cols.¹⁵, se demostró un mayor riesgo de melanoma con la exposición solar de hasta un 22% mientras que disminuía el riesgo de linfomas, cáncer de colon, próstata o de riñón entre un 10% y un 17% entre otros tipos de cánceres¹⁵.

En cuanto a estudios que hayan relacionado los niveles séricos de 25(OH) D3 y cáncer, es relevante destacar un meta-análisis en el que se demostró una reducción de hasta un 50% en el riesgo de cáncer colorectal cuando los niveles de Vit D estaban por encima de 33 ng/ml respecto valores de 12 ng/ml¹⁶.

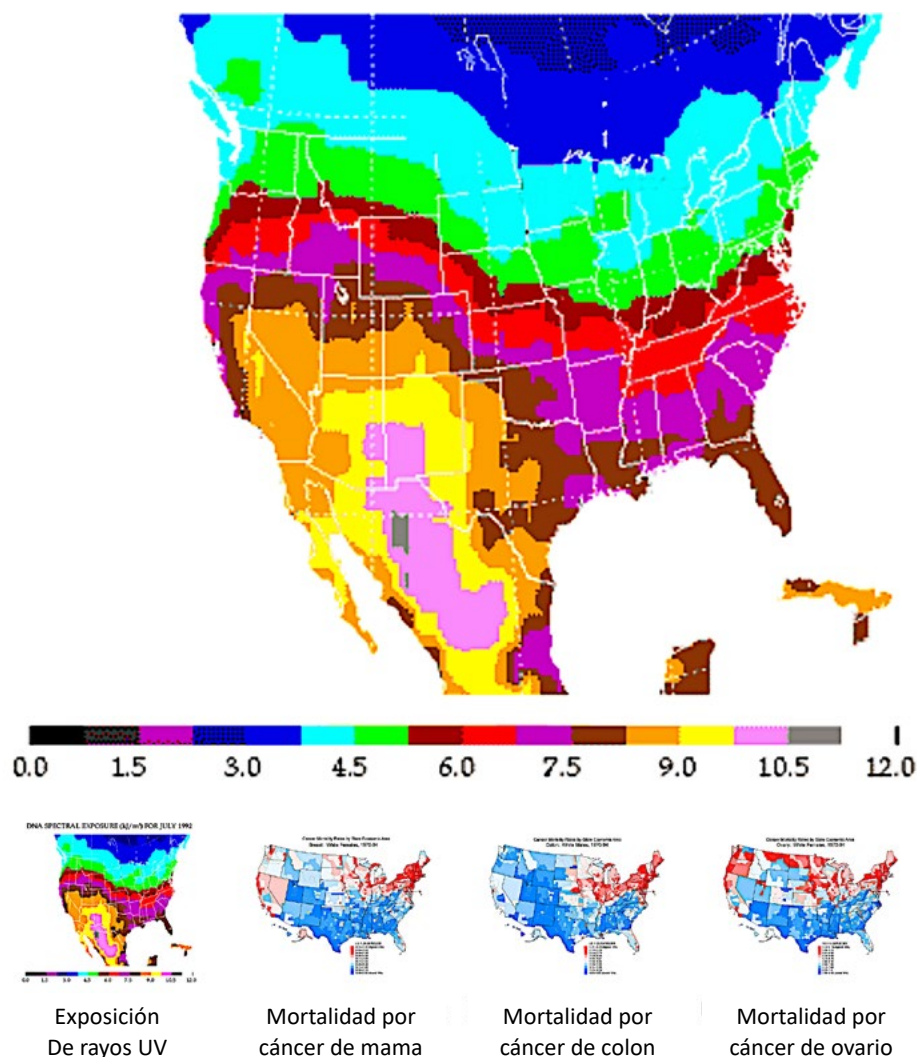


Figura 4.2. Relación entre exposición solar e incidencia y mortalidad por cáncer de mama, colon y ovario en USA. En las regiones con menor exposición solar se observa mayor incidencia y mortalidad.

7. VIT D, CÁNCER DE MAMA Y TERAPIA CON INHIBIDORES DE AROMATASA.

Los niveles bajos de 25(OH) D3 se han relacionado significativamente con mayor riesgo de padecer cáncer de mama. En un estudio de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama comparada con población control se demostró una Odds ratio de 0,48 (IC: 0,29-0,70) para la mujeres con valores superiores a 24 ng/ml respecto valores inferiores a 12 ng/ml. También, en mujeres postmenopáusicas la Odds ratio se situó en 0,31 (IC: 0,24-0,42) comparando valores >30 mg/ml respecto <12 ng/ml¹⁷.

La evidencia de una menor incidencia de cáncer de mama en mujeres con niveles considerados adecuados de 25(OH) D3 respecto los niveles deficitarios se ha demostrado recientemente en el estudio de McDonell y cols.¹⁸. A partir de datos de dos ensayos clínicos con 3.325 pacientes y una cohorte prospectiva de 1.713 pacientes que recibían suplementos de calcio y vitamina D y a los que se les analizaban los valores de Vit D cada 6 meses, los autores han demostrado hasta un 82% menos de incidencia de cáncer de mama en el seguimiento prospectivo de hasta 4 años en las mujeres con valores de 25(OH) D3 entre 20 ng/ml y 60 ng/ml respecto a < 20 ng/ml. Además, los propios autores han demostrado una correlación en la incidencia del cáncer de mama y los diferentes niveles de Vit D, asumiendo una curva dosis-respuesta y por ello han considerado el déficit de Vit D como un factor modificable para el riesgo de cáncer de mama¹⁸.

Los datos de los ensayos clínicos dirigidos directamente a demostrar la eficacia de los suplementos de Vit D sobre la incidencia del cáncer no han sido concluyentes y han generado polémica sobre el tema. Así el estudio VITAL y los meta-análisis relacionados^{19,20} no han demostrado menor incidencia de cáncer con la suplementación de Vit D, aunque si menor mortalidad en el meta-análisis. Se han publicado diversos razonamientos para explicar este fallo en demostrar la eficacia de la suplementación de la Vit D. Entre ellos problemas metodológicos de inclusión de pacientes, diferencias en la etnia de los mismos, metodología de análisis de los niveles de 25(OH) D3, permisibilidad de ingesta de suplementos vitamínicos y exposición solar y especialmente, problemas al analizar la población con obesidad. Así en el propio estudio VITAL los pacientes con índice de masa corporal (IMC) por debajo de 25 kg/m² presentaban reducción significativa de cáncer mientras que en otras categorías de IMC no se producía. La Vit D tiene una gran afinidad por el tejido graso por lo que al administrar suplementos de Vit D las personas con sobrepeso necesitan de mayor cantidad de suplemento para alcanzar niveles adecuados de 25(OH) D3.

La Vit D ha demostrado actividad a través de la vía del receptor de la Vit D (VDR) sobre las células tumorales y de forma indirecta regulando el comportamiento de las mismas a través del microambiente de las células estromales, tejido adiposo y citoquinas inflamatorias. Específicamente sobre el cáncer de mama y el crecimiento celular el receptor VDR es muy importante para su progresión a metástasis y los niveles bajos de Vit D serían favorecedores de las mismas²¹.

El tratamiento con inhibidores de la aromatasa (IA) en pacientes con cáncer de mama receptor estrogénico positivo, provoca alteraciones a nivel musculo esquelético con una pérdida de masa ósea y un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas. La pérdida de masa ósea se produce fundamentalmente en los dos primeros años de la introducción del tratamiento con IA y puede verse mitigada, junto con la mejoría de las artralgias producidas por los IA, con niveles adecuados de Vit D por encima de 30-40 ng/ml²². Es por ello que la mayoría de los autores y guías sobre salud ósea y cáncer de mama recomiendan el uso de antiresorptivos para evitar las fracturas además de mantener unos niveles adecuados de Vit D.^{22,23}.

Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ Los efectos óseos de la Vit D son bien conocidos, sobre absorción del calcio intestinal, eliminación renal y acción sobre la formación y resorción ósea. Sin embargo, los efectos extra-esqueléticos de la Vit D sobre el sistema inmunológico, cardiovascular, muscular, cutáneo y cáncer son también importantes.
- ✓ La Vit D se obtiene fundamentalmente por dos vías, una producción endógena a través de la piel y los rayos ultravioletas tipo B (UVB) y la ingesta dietética o en forma de suplementos. En la piel se transforma el precursor 7-dihidrocolesterol a pre Vit D3 gracias a la acción de los rayos UVB. Esta producción de pre Vit D3 está condicionada por numerosos factores como el tiempo de exposición, uso de cremas solares, color de la piel, latitud, hora del día de la exposición solar y evidentemente estación del año.
- ✓ En plasma se miden los valores de 25OH D3 como referencia del estado de Vit D. En la población sana se considera en general que la 25OH D3 debe estar en valores de 20 ng/ml (50 nmol/L) para considerarse como suficientes, mientras que para mantener la salud ósea el límite estaría en los 30 ng/ml (75 nmol/L). La medición de 1,25OH₂D3 no se utiliza regularmente.
- ✓ Existe la evidencia de una menor incidencia de cáncer de mama en mujeres con niveles considerados adecuados de 25(OH) D3 respecto los niveles deficitarios. Valores por debajo de 20 ng/ml podrían ser considerados como factor de riesgo corregible para el cáncer de mama.
- ✓ La mayoría de los autores y guías sobre salud ósea y cáncer de mama recomiendan el uso de antiresortivos para evitar las fracturas además de mantener unos niveles adecuados de Vit D en mujeres con inhibidores de aromatasa y osteoporosis.

Bibliografía:

- [1] World Health Organization 2021. Micronutrients. <https://www.who.int/health-topics/micronutrients> (accessed February 2021).
- [2] Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):296-307.
- [3] Giustina A, Bouillon R, Binkley N et al., Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference JBMR Plus. 2020;4(12):e10417.
- [4] Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-8.
- [5] Heaney RP. Health is better at serum 25(OH)D above 30ng/mL. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:224-8.
- [6] Hernando N, Wagner CA. Mechanisms and regulation of intestinal phosphate absorption. *Compr Physiol.* 2018;8(3):1065-90.
- [7] Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17101.
- [8] Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-51.
- [9] Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(8):466-79.
- [10] Ji WY, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys.* 2012;523(1):123-33.
- [11] Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol.* 2005;19(11):2685-95.
- [12] Grant, W.B. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002;94(6):1867-75.
- [13] Grant WB. Review of recent advances in understanding the role of vitamin D in reducing cancer risk: Breast, colorectal, prostate, and overall cancer. *Anticancer Res.* 2020;40(1):491-9.
- [14] Muñoz A, Grant WB. Vitamin D and cancer: An historical overview of the epidemiology and mechanisms. *Nutrients* 2022;14(7):1448.
- [15] Lin SW, Wheeler DC, Park Y et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer* 2012;131(6):E1015-23.
- [16] Gorham ED, Garland CF, Garland, FC Grant et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: A quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32(3):210-6.
- [17] Abbas S, Chang-Claude J, Linseisen J. Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Int J Cancer* 2009;124(1):250-5.
- [18] McDonnell SL, Baggerly CA, French C.B et al. Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ³60 vs >20 ng/mL (150 vs 50 nmol/L): Pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort. *PLoS One* 2018;13(6): e0199265.
- [19] Manson JE, Cook NR, Lee IM et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380(1):33-44.
- [20] Keum N, Lee DH, Greenwood DC et al. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2019;30(5):733-43.
- [21] Aggarwal A, Feldman D, Feldman BJ. Identification of tumor autonomous and indirect effects of vitamin D action that inhibit breast cancer growth and tumor progression. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;177:155-8.
- [22] Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, Servitja S et al. AI-related BMD variation in actual practice conditions: A prospective cohort study. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(4):303-12.
- [23] Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017;7:1-12.

► Capítulo 5

Disruptores endocrinos y cáncer de mama.

Carme Valls-Llobet.

1. ¿QUÉ SON LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS?

Los disruptores endocrinos o perturbadores endocrinos son sustancias químicas que influyen en la acción de las hormonas en el cuerpo, a menudo imitando a las hormonas endógenas, bloqueando la unión de las hormonas endógenas a sus receptores, o alterando la síntesis, el metabolismo y la forma en que estas son transportadas por la corriente sanguínea¹. Pueden provocar efectos adversos en la salud de los organismos y en sus descendientes.

Pueden actuar como disruptores endocrinos las hormonas naturales o sintéticas, los pesticidas, productos industriales, contaminantes y derivados de los plásticos. Estos productos están ampliamente distribuidos por el planeta, en el medio ambiente, en animales y en la población humana. Se encuentran en muchos productos de consumo de utilización diaria, como en alimentos, en los plásticos y envases que los contienen; en productos de higiene personal como cosméticos, jabones o lociones; productos de higiene infantil, chupetes y biberones; juguetes, equipo para deporte o equipos para medicina; fábricas, productos electrónicos; en pesticidas para el control de plagas en industria o para uso doméstico; y en muchos otros productos.

La Sociedad Internacional de Endocrinología² fue la primera que en 2009 se posicionó, como sociedad científica, con la advertencia de que mientras el número de disruptores endocrino identificados aumentan y se documentan las exposiciones a disruptores endocrinos, se evidencian el número creciente de enfermedades mediadas por hormonas que pueden estar afectadas.

La OMS declaró que la actividad de los disruptores endocrinos tenía que ser considerada una investigación de alta prioridad en el año 2010, ya que se habían identificado más de 300 sustancias distintas con evidencia confirmada o potencial de alteración endocrina y publicó un estado de la cuestión en el 2012³. Con mayor investigación se ha podido comprobar en el 2015 cómo puede afectar la salud de individuos y poblaciones en animales domésticos, animales de laboratorio y en humanos⁴.

Más de la mitad de estas sustancias se comercializan en la Unión Europea y muchas se utilizan o están presentes como subproductos en los ambientes de trabajo, como numerosos plaguicidas (carbamatos, triazinas, ciclodienos clorados), sustancias químicas industriales (ftalatos, bifenilos, metales, parafinas cloradas), subproductos de procesos

(dioxinas, furanos), perfluorados como los contenidos en el teflón, y los productos incluidos en los plásticos para flexibilizarlos como el bisfenol A o los ftalatos. En este sentido, es muy interesante conocer la excelente revisión detallada del efecto de los disruptores endocrinos y de sus repercusiones en los lugares de trabajo realizada por la investigadora Dolores Romano y colaboradores, disponible en la página web del Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud (ISTAS)⁵.

2. ¿CÓMO ACTÚAN LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS?

Las sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos pueden obrar de forma muy diversa. Pueden imitar el papel de otras hormonas o contribuir con otros factores a que las hormonas entren más rápidamente en las células. Pueden actuar como agonistas en el receptor estrogénico (RE) e imitar el efecto de los estrógenos, pueden actuar como antagonistas del receptor androgénico (RA) o imitar el efecto de los andrógenos (androgenicidad). También pueden alterar la función tiroidea de formas muy diversas, sea interfiriendo en la captación del yodo, o por un incremento de las enfermedades autoinmunes como un efecto directo de los mismos estrógenos. Actúan sobre la síntesis de hormonas tiroideas. (actividad peroxidasa). Sobre las proteínas de transporte. Sobre los receptores de las hormonas tiroideas y sobre el metabolismo de las hormonas circulantes⁶. Otros disruptores endocrinos, como las dioxinas, actúan como inhibidores de la hormona masculina, actuando como antiandrógenos.

Efectos diversos de los disruptores endocrinos.

- **ESTROGENICIDAD:** Imitación del efecto de los estrógenos. Xenoestrógeno.
- **ANDROGENICIDAD:** Imitación del efecto de los andrógenos.
- **ANTIANDROGENICIDAD.**
- **DISRUPTORES TIROIDEOS:** Por efecto directo sobre la captación del yodo y por incremento de autoinmunidad.
- **DISRUPCIÓN NEUTRA:** Efecto de algunas Dioxinas.
- **DISRUPCIÓN PÁNCREAS Y GRASA.**
- **FRACTURA DEL EJE HIPOTALAMO-SUPRARENAL.**
- **INCREMENTO HORMONA CRECIMIENTO.**

Los disruptores endocrinos pueden actuar en animales y en humanos alterando la capacidad reproductora al interferir con las hormonas sexuales que provienen de ovarios o testículo, pueden producir deformaciones de diversos órganos reproductores, alterar el sistema inmunológico y causar cáncer de diversos tipos. Los disruptores actúan en cantidades muy pequeñas, como lo hacen las hormonas en el sistema endocrino natural.

La UE ha elaborado un listado de los productos que están reconocidos como disruptores endocrinos, que incluye a los insecticidas organoclorados y organofosforados, los bisfenoles policlorinados (BPC) y las dioxinas, disolventes. Pero todavía existe un gran debate científico para que sean reconocidos como tales otros disruptores, como los ftalatos, los retardantes de llama, los parabenos y los compuestos para proteger de radiación ultravioleta (3-benzofenona, homosalate HMS, 4-metilbenciliden canfor, octilmetoxicinamato) que a veces forman parte de las cremas de protección solar.

Cada vez se publican más evidencias de la exposición a disruptores endocrinos y alteraciones en la endocrinología de las mujeres, como el efecto de los bifenilos policlorinados y el incremento de menopausia precoz⁷ como ha analizado el trabajo de Grindler y colaboradores. El bisfenol A, que se encuentra en plásticos y resinas, altera el desarrollo de las vías reproductivas de machos y hembras⁸. En el estudio sobre el estado de la cuestión en relación con los disruptores endocrinos de la OMS ya señala la tendencia a la pubertad precoz en niñas, expuestas a pesticidas clorinados y bifenilos polibromados, así como el incremento de la incidencia de cáncer de mama en los últimos 50 años, en relación a la exposición a dioxinas policloradas, algunos disolventes y bifenilos policlorados. No todos los disruptores endocrinos producen los mismos efectos, aunque la mayoría suponen una sobrecarga estrogénica sobre el cuerpo de las mujeres y de los hombres.

3. RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA Y EXPOSICIÓN HORMONAL.

La incidencia del cáncer de mama se ha multiplicado desde la segunda guerra mundial. Las causas de este aumento son múltiples y por lo tanto ha sido muy difícil establecer nexos concretos. Pero el hecho de que haya aumentado su incidencia en los últimos años en todas las sociedades industrializadas hace pensar que son los factores externos –como el medio ambiente, las ocupaciones laborales y las radiaciones– lo que está provocando la incidencia de este cáncer, y no los factores genéticos. Y aunque se diagnostica y se trata con un alto nivel de eficiencia y supervivencia, no deja de ser una plaga para las mujeres, siendo la primera causa de mortalidad prematura para el sexo femenino. En concreto, en este momento de la investigación, puede decirse que existen riesgos derivados de los disruptores

endocrinos, del exceso de medicación de las mujeres desde edades tempranas, como los anticonceptivos hormonales o después de la menopausia con la terapia hormonal sustitutiva (THS); y que existen riesgos relacionados con los campos electromagnéticos (CEM) y con la ocupación laboral, no solamente por la exposición laboral a los CEM, sino también por los altos niveles de estrés que suponen algunas ocupaciones, como la sanitaria, o las profesiones con un elevado componente emocional⁹.

Muchos de estos factores de riesgo bien establecidos – como la menarquia temprana, menopausia tardía, no tener hijos, edad tardía del primer parto y obesidad en mujeres postmenopáusicas– suponen una mayor exposición de la glándula mamaria a los estrógenos circulantes. Se conoce que el origen genético del cáncer de mama sólo afecta de un 5 a 10% de casos, por lo que la mayoría de casos tienen un origen relacionado con la exposición a estrógenos que provienen del propio cuerpo o que han llegado al cuerpo desde el medio ambiente. Cuanto más prolongada sea la exposición a estrógenos durante la vida, más elevado es el riesgo de cáncer.

4. RIESGOS AMBIENTALES PARA EL CÁNCER DE MAMA.

Existen muchas sustancias químicas que imitan en el cuerpo el efecto de los estrógenos. Estos estrógenos ambientales se denominan xenoestrógenos, porque son externos al cuerpo humano. Se acumulan en el cuerpo y actúan alterando el equilibrio del ciclo menstrual y estimulando en exceso las células mamarias y del endometrio, en las que pueden producir alteraciones malignas. La posibilidad de que algunos xenoestrógenos –como los organoclorados– pueden ser la causa de cáncer de mama ya fue planteada por estudios epidemiológicos sobre exposiciones ocupacionales o ambientales por el profesor Mogens Unger y colaboradores en 1984¹⁰. Además, se ha propuesto que los xenoestrógenos pueden ser la causa de la creciente y alta incidencia de cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos¹¹, ya que este tipo de cáncer hormono-dependiente es el que está aumentando más en todo el mundo industrializado.

En un estudio realizado en Canadá¹², se ha relacionado la presencia de dioxinas ambientales y dimetil sulfato con la probabilidad de tener cáncer de mama. La probabilidad es mayor cuanto más cerca se vive de las industrias que emiten las dioxinas, y la susceptibilidad es mayor en menores de 30 años. La probabilidad de que un efecto adverso –a partir de una exposición precoz, intermitente y simultánea a dioxinas y dimetil sulfato– se manifieste como cáncer de mama después de un período de latencia mínimo de 26 años, está en función de la edad de la primera exposición, el tipo de fuente de emisión y la distancia de la fuente emisora. El periodo de latencia es el tiempo que pasa entre

la exposición a un producto que puede ser cancerígeno y la aparición del cáncer. Un período tan largo como 26 años ha hecho difícil establecer las causas, ya que intervienen muchos factores, pero sabemos que cuanto más cerca se está de una fuente emisora de dioxinas, y cuanto más joven sea la mujer, mayor riesgo corre de que más adelante desarrolle un cáncer de mama. La revisión de la literatura científica¹³ muestra que varios factores ambientales están implicados en el aumento de riesgo de cáncer de mama, incluyendo hormonas y disruptores endocrinos, químicos organoclorados como el diclorodifeniltricloroetano (DDT) y endosulfan; dioxinas y bifenilos policlorados; ftalato; bisfenol A, y parabenos. En aras a la brevedad de exposición, describiré las evidencias que tenemos de esta relación en la literatura científica.

Los principales disruptores endocrinos relacionados con el incremento de la incidencia de cáncer de mama son: los químicos organoclorados como el diclorodifeniltricloroetano (DDT) y endosulfan; dioxinas y bifenilos policlorados; ftalato; bisfenol A, y parabenos. En aras a la brevedad de exposición, describiré las evidencias que tenemos de esta relación en la literatura científica.

5. ORGANOCORORADOS Y CÁNCER DE MAMA.

Los pesticidas organoclorados fueron ampliamente utilizados en agricultura en el siglo XX. Uno de los primeros estudiados, el DDT, se utilizó de 1940 hasta 1972 en agricultura, pero su uso fue prohibido en esta última fecha, aunque su uso no cesó de forma drástica por igual en todos los países. En el momento actual el DDT sólo está permitido para el control de la malaria, y se utiliza ampliamente en zonas de África¹⁴.

Los productos organoclorados tienen una larga vida media que puede llegar a los 40 años en el cuerpo humano, especialmente en el tejido adiposo, suero y leche. El DDT –y su metabolito el dicloro difenil dicloroetileno (DDE)– tienden incluso a persistir mucho más tiempo en el cuerpo, hasta más de 30 años, y tienen propiedades estrogénicas y actúan como disruptores endocrinos. El doctor Leon Bradlow publicó en 1995 que muchos productos organoclorados como el DDT, atrazina, hexacloruro de benceno, BPC y endosulfán I y II, estimulan la producción en el organismo de un metabolito de los estrógenos –16 alfa hidroxiestrona– que es un potente agente que produce tumores y altera genes.

El endosulfan fue un pesticida organoclorado ampliamente usado entre 1980 y finales de los años 2010, prohibido en todo el mundo como el DDT, pero que todavía se emplea en ciertos países¹⁵. A pesar de la prohibición global de estos pesticidas en la agricultura, debido a su extensivo uso en el pasado y que su uso ha continuado en algunos países, debido a su costo más bajo, que los insecticidas actuales, estos componentes y sus metabolitos son todavía detectables en el suero y en la leche humana de poblaciones estudiadas¹⁶.

Estudios del grupo del profesor Nicolás Olea en la Universidad de Granada han señalado la relación entre organoclorados y cáncer de mama¹⁷. Examinando el efecto combinado de los estrógenos ambientales demostraron un incremento del riesgo de cáncer de mama entre las mujeres más delgadas, en especial en el grupo de mujeres después de la menopausia, con niveles más elevados de pesticidas, sobre todo aldrín y lindano.

En un estudio en el que se analizaron los niveles de DDT y sus metabolitos en la población de las islas Canarias¹⁸, se encontraron unos niveles más altos que en la población española, 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. También la exposición juvenil a DDT durante la adolescencia puede contribuir a aumentar los niveles de cáncer de mama durante la vida adulta¹⁹ de las mujeres, y aunque el DDT se prohibió en 1972, su uso no cesó inmediatamente en España y se mantuvo de forma encubierta. Esta es una de las razones para entender el alto nivel de metabolitos del DDT en la población española y en especial en las islas Canarias.

Los isómeros y metabolitos del DDT y el endosulfan pueden tener una actividad agonista estrogénica y actividad antagonista anti andrógeno y anti progesterona. Una primera aproximación para entender su efecto sobre el cáncer de mama serían los cambios en la expresión y la actividad de los receptores de estas hormonas. Pero se han identificado efectos de estos disruptores alterando el perfil de la expresión del microRNA por lo que estos pesticidas pueden contribuir a la iniciación del cáncer²⁰. En células MCF-7 se han cuantificado los niveles de expresión del micro RNA y de sus genes diana en contacto con metabolitos del DDT y el endosulfan. El tratamiento de las células de cáncer MCF-7 disminuyó la expresión de reguladores de la apoptosis, y también cambió la expresión de micro RNA de las hormonas estradiol, progesterona y testosterona, en contacto con los metabolitos de los disruptores endocrinos..

6. BIFENILOS POLICORORADOS (BPC) Y DIOXINAS.

Los restos de bifenilos que están en los residuos industriales pasan a las partículas volátiles y a los suelos. La erosión de los suelos, el transporte de los sedimentos hacia el agua de los ríos y la emisión al aire de las partículas que los contienen, seguidos del transporte atmosférico y su posterior depósito en el suelo, son la causa de la amplia distribución de estos compuestos tóxicos en el medio ambiente.

Las personas están expuestas a concentraciones muy pequeñas de bifenilos policlorados por respirar el aire, beber agua o consumir alimentos contaminados, aunque la mayor parte de la exposición humana proviene de alimentos que

contienen estas sustancias químicas. Como son productos persistentes y pueden permanecer durante años en el suelo o en las plantas, el ganado puede verse expuesto, entrando a través de la carne y de la leche en la cadena trófica humana.

Las concentraciones de bifenilos policlorados en el aire son generalmente más elevadas en las ciudades y áreas suburbanas que en las áreas rurales.

El potencial de las interacciones entre ambiente y genes es relevante para la discusión respecto a la exposición a disruptores endocrinos y cáncer de mama y se ha podido comprobar la relación de algunos BPCs y dioxinas en la diseminación de las metástasis del cáncer de mama en los ganglios linfáticos²². Un estudio realizado por Reynolds y colaboradores recogió muestras de tejido adiposo de pacientes de varios grupos étnicos y midió los niveles de contaminantes ambientales. Los investigadores encontraron que las mujeres hispanas, asiáticas y negras exhibieron concentraciones más altas de dioxinas comparadas con mujeres blancas²³. Otro estudio realizado en la población de Lon Island mostró que las mujeres afroamericanas tenían unos niveles medios de concentraciones de BPCs y pesticidas un 10% más elevado que las mujeres blancas. El grupo también informó que las concentraciones aumentadas de BPC en el tejido adiposo se asociaba con la recurrencia de cáncer de mama²⁴.

Un estudio de cohorte longitudinal comparó la sobrecarga de contaminantes en el cuerpo y la frecuencia de mortalidad entre mujeres blancas y afroamericanas diagnosticadas de cáncer de mama invasivo entre 1993 y 1996. Las mujeres blancas tenían una media de concentraciones de BPC en los lípidos de 0,38 microgramos/g, y las mujeres afroamericanas tenían una media de 0,56 microgramos/g. Las mujeres afroamericanas presentaron formas más agresivas de cáncer de mama, por lo que en el curso del estudio fallecieron un 61% de mujeres afroamericanas, frente a un 46% de mujeres blancas. El incremento de la sobrecarga corporal de BPC74, 99 y 118 y de BPCs totales, se asociaron con un incremento de 33-40% de mortalidad, con un efecto más fuerte dentro de los primeros 5 años de diagnóstico. Las mujeres afroamericanas presentaron con mayor frecuencia una sobrecarga de BPC-74, lo que se asoció con una mayor riesgo de mortalidad por cáncer de mama a los 5 años del diagnóstico comparadas con las mujeres blancas²⁵.

7. FTALATOS.

Los ftalatos (ésteres del ácido ftálico) son componentes químicos utilizados como flexibilizadores de los plásticos y muchos productos de consumo que incluyen materiales de construcción, equipos de atención médica, muebles, cosméticos, alimentos, bebidas, vestidos y juguetes contienen miembros específicos de esta familia química.

Una de las vías de entrada en el organismo son las migraciones de los envases de plástico a los productos que contienen y que luego usamos. Se ha observado la presencia de ftalatos, bisfenol A y otras sustancias en las muestras de agua de los ríos²⁶. En un estudio realizado en Canadá²⁷, que comportó el análisis de 252 productos obtenidos de diversas tiendas minoristas –de los cuales, 98 productos eran para el cuidado de bebés, y además había colonias y perfumes, productos para el cuidado del pelo (aerosoles, acondicionadores y champús), lacas para uñas, lociones y cremas corporales, desodorantes, productos para evitar la sudoración, cremas limpiadoras de la piel, aceite, lociones y champús para la infancia–, de los 18 ftalatos investigados se detectaron restos de cinco: dietilftalato (DEP), dimetilftalato (DMP), diisobutilftalato (DiBP), di-n-butil ftalato (DnBP) y di(2-etilhexil)ftalato (DHEP). En 103 productos, de los 252 analizados, se hallaron DEP, especialmente en los perfumes; 15 tenían DnBP, incluidas la mayoría de las lacas para las uñas; 9 contaban con DiBP; 8 con DEHP; y un producto contenía DMP. Basándose en los valores encontrados, se estimó que la dosis de exposición diaria en la piel de los cinco ftalatos suponía para una mujer adulta una exposición de unos 60 kg a lo largo de su vida. En mujeres adultas, la exposición diaria era de 78 mcg/kg/día de DEP.

Las bolsas que contienen líquidos y tratamientos intravenosos en hospitales pueden liberar polivinilo de cloruro (PVC) y ftalatos como el DHEP. Los ftalatos se liberan en las soluciones intravenosas, y en la sangre y el aire en las terapias respiratorias para niños. También existe PVC en los tubos de los pacientes que necesitan someterse a diálisis. Los fabricantes de artículos hospitalarios admiten que el DHEP puede liberarse a las soluciones intravenosas y alcanzar concentraciones de 5 ppm (partes por millón). La Agencia de Protección del Medio Ambiente de Estados Unidos ha impuesto un límite de DHEP de seis partes por billón en agua potable, pero los artículos hospitalarios pueden liberar una concentración 830 veces superior a estos límites en el agua.

Health Care Without Harm²⁸ es una campaña internacional de defensa de la salud llevada a cabo por múltiples asociaciones de enfermería, de salud pública y de oncología, que han analizado los productos hospitalarios que pueden eliminar los ftalatos y PVC y han propuesto alternativas sostenibles. Las drogas en inyectables intravenosos –como Paclitaxel y Docetaxel– han mostrado un incremento del paso de DHEP desde el plástico PVC a la solución.

La exposición a ftalato a través de la piel, vía oral, e inhalación se ha asociado con anomalías en el desarrollo, y en la reproducción, que incluyen daños en la esperma, pubertad precoz, infertilidad, alteraciones en las vías reproductivas y efectos adversos en el embarazo²⁹.

Se ha considerado que interfieren con la biosíntesis de hormonas esteroideas, estradiol y testosterona y con las señales en el receptor androgénico, tiroideo y en el receptor estrogénico alfa. Aunque ha existido controversia, respecto a sus riesgos de disrupción endocrina, la exposición a DEP se ha correlacionado con un incremento de dos veces más de incidencia de cáncer de mama³⁰, planteando la pregunta de si efecto negativo del DEP a dosis no tóxicas se puede deber en realidad a su acción estrogénica. Históricamente se ha asociado el efecto estrogénico al efecto del tóxico en modular la unión en el DNA y un efecto directo transcripcional de los receptores estrogénicos a través del clásico modo de acción nuclear³¹. En los estudios sobre la estrogenicidad de los disruptores endocrinos no se han tenido en cuenta hasta la actualidad sus efectos extranucleares, lo que ha subestimado el potencial del pool de los xenosterógenos ambientales, lo que ha creado un reto real en la evaluación de la valoración de riesgos de los disruptores en el contexto de posibles regulaciones y normativas. Son importantes los estudios que han ampliado la mirada de la estrogenicidad³² del DEP a la interferencia con el receptor estrogénico alfa. La complejidad ha detectado que aunque el DEP no se une directamente al receptor, se activan circuitos de fosforilación, degradación y transducción del RE alfa Ser118, lo que indicaría una acción indirecta de proliferación celular de células de cáncer de mama potenciado por el efecto de otros disruptores endocrinos como el bisfenol A que detallaré a continuación. Los autores señalan la importancia de determinar una batería apropiada de métodos *in vitro*, que detecten las múltiples interacciones paralelas que los esteres del ftalato ejercen sobre las señales de los receptores estrogénicos alfa.

8. BISFENOL A.

El bisfenol A (BPA, por sus siglas en inglés) es un agente químico usado como monómero para hacer policarbonato de plástico y como recubrimiento del interior de latas de conserva de comidas y bebidas para evitar su oxidación. Es uno de los productos químicos que más se producen en el mundo, con una cifra de más de dos millones de toneladas en el año 2003 y con un crecimiento anual de producción de un 10%.

La población de países industrializados puede estar expuesta a través de la comida en conservas, bebidas, productos dentales, exposición dérmica o inhalación por el polvo de los hogares; está tan presente que se han detectado niveles de bisfenol A en el 90% de la población de Estados Unidos³³. Se creía que este disruptor endocrino era rápidamente degradado en los organismos y en el ser humano, pero nuevos estudios han demostrado que se acumula en el tejido adiposo, con unos niveles detectables en el 50% de muestras de tejido mamario de mujeres.

Además, la exposición diaria procede de múltiples fuentes y ahora se sabe que la exposición total es mucho más elevada de lo que se creía inicialmente.

El bisfenol A actúa como un derivado estrogénico en el cuerpo humano y como un disruptor de la función androgénica en los varones, puede alterar la función del tiroides, producir daños en el hígado y en la función del páncreas, y colaborar en la promoción de diabetes y obesidad. Puede afectar, a dosis muy bajas³⁴, a los diversos tejidos y sistemas, lo que ha contribuido a la controversia de algunos estudios epidemiológicos que sólo tenían en cuenta los umbrales de toxicidad más elevados, lo que obligará a que sean revisados en el futuro.

La Agencia de Protección Ambiental de EE.UU. (EPA en sus siglas en inglés) y la Autoridad Europea de Seguridad y Alimentación (EFSA en sus siglas en inglés) señalan que la dosis de ingesta diaria límite recomendada para bisfenol A es de 50 microgramos por día³⁵.

Este nivel de exposición es mil veces más bajo que la cantidad que producía el más mínimo efecto adverso. Esta manera de calcular el nivel de exposición sigue los criterios clásicos de la toxicología que asume que los efectos que no se observan a dosis más altas no es posible que ocurran a dosis más bajas³⁶.

Sin embargo, la respuesta al efecto de muchas hormonas esteroideas, y algunos estrógenos ambientales incluyendo el bisfenol A no siguen una respuesta monotónica. Las respuestas pueden tener forma de U, con la respuesta más alta a los niveles más bajos y a los niveles más altos, o en otros casos pueden seguir la forma de U invertida, con la mayor respuesta a dosis intermedias, y menor respuesta a las dosis más altas y más bajas³⁷.

El bisfenol A puede producir cambios en las células de las mamas, del útero y de la próstata, y altera el efecto de los estrógenos en las células. Modifica el funcionamiento de las células del hígado, con alteración de los enzimas hepáticos³⁸, y modifica la función de las células beta pancreáticas, que son las productoras de insulina, aumentando así el riesgo de diabetes en las personas que tengan niveles altos en sangre, y más en las mujeres, que tienen un mayor riesgo de presentar esta enfermedad en la vida adulta. Desequilibra la función de la glándula tiroidea y aumenta la posibilidad de hipotiroidismo³⁹, además de contribuir a promover la obesidad y las células grasas en el organismo.

Los estudios en animales de experimentación señalan al BPA con efectos estrogénicos en la glándula mamaria de los roedores⁴⁰. Estudios *in vitro* han demostrado que la exposición de líneas celulares de cáncer de mama a BPA aumenta su proliferación y causan incremento de estrés oxidativo. También estudios *in vitro* y en animales de experimentación han demostrado la proliferación de células de cáncer de próstata sensibles a los andrógenos y aumento de peso de los epidídimos⁴².

La potencial asociación del cáncer de próstata con los niveles de BPA en suero se ha demostrado en un estudio caso-cohorte realizado en España⁴³, pero no ha podido relacionarlo con cáncer de mama.

Los estudios sobre la salud humana pueden encontrarse en los informes del National Institute of Environmental Health Sciences (Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental, NIEHS en inglés) y en otras agencias de salud ambiental de Estados Unidos⁴⁴.

9. PARABENES.

Los parabenos o parabenos son compuestos químicos que durante años se han usado ampliamente como preservantes en comidas preparadas, en productos cosméticos – como cremas hidratantes, líquidos para los ojos y párpados, para evitar que las cremas no se licuen–, y también se encuentra en algunas preparaciones farmacéuticas en antibióticos y vitaminas.

Es obligatorio que todos los productos cosméticos contengan su contenido detallado en los envases. En el caso de los parabenos, si están contenidos en un producto cosmético vienen expresados por un prefijo a la palabra paraben: metilparaben, etilparaben, propilparaben y butilparaben son los más frecuentes, pero hemos podido comprobar en algunas cremas de manos con aloe vera siete parabenos más. En ensayos realizados *in vitro* en el laboratorio en 1998 por Edwin Routledge y colaboradores del departamento de biología y bioquímica de la Universidad Brunel⁴⁵, se comprobó que el metil, etil, propil y butil parabenos eran compuestos que tenían propiedades estrogénicas.

El grupo de la farmacóloga del Reino Unido Philippa Darbre empezó a realizar estudios en animales de experimentación y estudios *in vitro*. Ya en el año 2002 su grupo publicó que los parabenos aumentan la proliferación de células mamarias con cáncer (MCF-7)⁴⁶ en placas *in vitro*, estimulando específicamente los receptores estrogénicos de las células mamarias cancerosas, lo que ponía de manifiesto que el efecto estrogénico se manifestaba biológicamente. La actividad estrogénica de los parabenos depende de sus características bioquímicas, en concreto de la longitud de sus cadenas y de las ramificaciones del grupo alquil que también contienen.

En los primeros estudios, cuando los productos que contenían parabenos se administraron por vía oral a ratas de laboratorio, no provocaron efectos estrogénicos biológicos, pero cuando se administraron a través de la piel causaron hipertrofia uterina en ratas. La piel magnifica el efecto hormonal de muchos productos cosméticos porque tiene receptores y coenzimas que metabolizan cualquier producto que se coloca en ella, y pueden convertirlo en un metabolito aún más activo. El grupo de la citada doctora Philippa Darbre demostró en el año 2004⁴⁷ que los parabenos se acumulan intactos a largo plazo en el cuerpo,

aunque la dosis usada haya sido baja, y los encontró en muestras de 20 tumores de mama y en los ganglios linfáticos axilares que conectaban con los tumores de la mama.

La doctora Philippa Darbre⁴⁸ publicó en 2008 una excelente revisión de las investigaciones realizadas en seres humanos. En ella se demuestra la absorción sistémica de los ésteres de parabenos a través de la piel intacta en mujeres y hombres. Existen estudios que han demostrado en humanos y en animales de experimentación que los parabenos pueden imitar en el cuerpo el efecto de los estrógenos (efecto agonista), y que presentan una actividad antagónica de los andrógenos (hormona masculina) con efecto inhibidor de la acción de la testosterona (feminización de animales machos) y poseen actividad tóxica para los genes. Además, la profesora Darbre advierte que los efectos estrogénicos de los parabenos se suman al efecto de otros estrógenos ambientales.

La doctora Philippa Darbre⁴⁹ y su equipo proponen que, dada la evidencia actual y la controversia sobre mantener o no el uso de los parabenos en cosmética, ya que están presentes en la mayoría de los productos de cosmética, se impulse una investigación decidida desde organismos de salud pública, y los cosméticos puedan ser estudiados antes de su comercialización, para testar su efecto potencial sobre el incremento del cáncer de mama. Las mujeres con parientes consanguíneos cercanos que hayan padecido cáncer de mama no deberían usar productos con parabenos en toda su vida, por lo que sabemos ya actualmente.

10. CONCLUSIÓN.

Dada la ubicuidad de los disruptores endocrinos en las sociedades industrializadas, y su entrada en el cuerpo humano por muy diversos productos de consumo, es muy difícil atribuir a un compuesto único la responsabilidad de la etiología del cáncer de mama. Por ello ha sido tan importante la determinación de la Carga efectiva total de Xenoestrógenos (TEXB. Total Effective Xenoestrogens Burden) que se publicó en 2016, con estudio multicéntrico en España. La metodología, en síntesis, consiste en: Extracción de sangre de casos y controles, que pasan por un sistema de cromatografía HPLC semipreparativa y se preparan fracciones con diferente lipo/hidro solubilidad. Estas fracciones se testan en un ensayo de células de cáncer de mama (MCF-7 E-Screen) y se le atribuye un valor de estrogenicidad a cada fracción, que se denomina Total Effective Xenoestrogens Burden o TEXB. Los resultados mostraron una asociación muy positiva entre la carga total de xenoestrógenos en suero y el riesgo de cáncer de mama, con más intensidad, que los componentes analizados por separado, cuando se estudian cánceres relacionados con hormonas. Las investigaciones actuales están dando luz también al efecto de la carga de varios disruptores a la vez en los mismos receptores hormonales, por lo que este aspecto de los disruptores endocrinos sobre el cáncer de mama, va a requerir un seguimiento continuado en el futuro.

Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ Los disruptores endocrinos o perturbadores endocrinos son sustancias químicas que influyen en la acción de las hormonas en el cuerpo, a menudo imitando a las hormonas endógenas, bloqueando la unión de las hormonas endógenas a sus receptores, o alterando la síntesis, el metabolismo y la forma en que estas son transportadas por la corriente sanguínea.
- ✓ Pueden actuar como disruptores endocrinos las hormonas naturales o sintéticas, los pesticidas, productos industriales, contaminantes y derivados de los plásticos. Estos productos están ampliamente distribuidos por el planeta, en el medio ambiente, en animales y en la población humana.
- ✓ Dada la ubicuidad de los disruptores endocrinos en las sociedades industrializadas, y su entrada en el cuerpo humano por muy diversos productos de consumo, es muy difícil atribuir a un compuesto único la responsabilidad de la etiología del cáncer de mama.
- ✓ Existen muchas sustancias químicas que imitan en el cuerpo el efecto de los estrógenos. Estos estrógenos ambientales se denominan xenoestrógenos, porque son externos al cuerpo humano. Se acumulan en el cuerpo y actúan alterando el equilibrio del ciclo menstrual y estimulando en exceso las células mamarias y del endometrio, en las que pueden producir alteraciones malignas.
- ✓ Se ha detectado una asociación muy positiva entre la carga total de xenoestrógenos en suero y el riesgo de cáncer de mama, con más intensidad, que los componentes analizados por separado, cuando se estudian cánceres relacionados con hormonas.

Bibliografía:

- [1] Zoeller RT, Brown TR, Doan LL et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection : a statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology* 2012;153(9): 4097-110.
- [2] Diamanti-Kandakaris E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30(4):293-342.
- [3] State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012. ed Bergman A, Heindel JJ, Jobling S et al. WHO Library Cataloguing. ISBN 978-92-807-3274-0.
- [4] Gore AC, Chappell VA, Fenton SE et al. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2015;36(6):E1-E150.
- [5] Dolores Romano. Informe disruptores endocrinos. Instituto Sindical de Trabajo, ambiente y Salud. 2012. www.istas.net
- [6] N.Olea et al. "Seguridad farmacológica y ambiental". *Endocrinol Nutr.*2008; 55(Supl1) 63-8.
- [7] Grindler N, Allsworth JE, Macones GA et al. Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. women. *PLOS ONE.*2015;10(1):e0116057.
- [8] Vom Saal FS, & Vandenberg LN. Update on the health effects of bisphenol A: Overwhelming evidence of harm. *Endocrinology.* 2021;162(3):bqaa171.
- [9] Valls-Llobet C. Medio Ambiente y Salud: Mujeres y Hombres en un mundo de nuevos riesgos. Ed Cátedra. Madrid. 2018.
- [10] Unger H, Kiaer H, Blichert-Toft M, et al. Organochlorine compounds in human breast fat from deceased with and without breast cancer and in a biopsy material from newly diagnosed patients undergoing breast surgery. *Environ Res.* 1984;34(1):24-8.
- [11] Dey S, Soliman AS, Merajver SD. Xenoestrogens may be the cause of high and increasing rates of hormone receptor positive breast cancer in the world. *Med Hypotheses.* 2009;72(6):652-6.
- [12] Argo J. Chronic diseases and early exposure to airborne mixtures: Part III. Potential origin of pre-menopausal breast cancers. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2010;20(2):147-59.
- [13] Gray J, Evans N, Taylor B et al. State of the evidence: the connection between breast cancer and the environment. *Int J Occup Environ Health.* 2009;15(1):43-78.
- [14] Berg HVD, Manuweera G, and Konraden F. Global trends in the production and use of DDT for control of malaria and other vector-borne diseases. *Malar J* 2017;16(1):401.
- [15] James A, Emmanuel D. An overview of endosulfan and the aftermath of the biohazardous administration in southern India. *Eur J Mol Clin Med* 2021;8(2):212-8
- [16] Witczak A, Pohorylo A, Abdel-Gawad H. Endocrine-disrupting organochlorine pesticides in human breast milk: Changes during Lactation. *Nutrients* 2021; 13(1):229.
- [17] Ibarluzea JM, Fernández MF, Santa-Marina L, et al. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004;15(6):591-600.
- [18] Zumbado M, Goethals M, Álvarez-León EE, et al. Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain). *Sci Total Environ.* 2005;339(1-3):49-62.
- [19] Zhang Y, Wise JP, Holford TR, et al. Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphisms, and risk of breast cancer in Connecticut women. *Am J Epidemiol.* 2004;160(12):1177-83.
- [20] Kalinina T, Kononchuk V, Alekseenok E et al. Associations between the levels of Estradiol-, Progesterone- and Testosterone-Sensitive miRNAs and main clinicopathologic features of breast cancer. *J Pers Med* 2021;12(1):4.
- [21] Kalinina T, Kononchuk V, Klyushova L et al. Effects of endocrine disruptors o,p'-Dichlorodiphenyltrichloroethane, p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane and endosulfan on the expression of estradiol, progesterone and testosterone responsive microRNAs and their target genes in MCF-7 Cells. *Toxics* 2022;10(1):25-45.
- [22] Koual M, Tomkiewicz C, Guerrero IC et al. Aggressiveness and metastatic potential of breast cancer cells co-cultured with preadipocytes and exposed to an environmental pollutant dioxin: An in vitro and in vivo zebrafish study. *Environ. Health Perspect.* 2021;129(3):37002.
- [23] Reynolds P, Hurley SE, Petreas M et al. Adipose levels of dioxins and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 2005;16(5):525-535.

- [24] Muscat JE, Britton JA, Djordjevic MV, et al. Adipose concentrations of organochlorine compounds and breast cancer recurrence in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 2003;12(12):1474-8.
- [25] Parada H Jr, Sun X, Tse CK, et al. Plasma levels of polychlorinated biphenils (PCBs) and breast cancer mortality: The Carolina Breast Cancer Study. *Int J Hyg Environ Health* 2020;227:113522.
- [26] Guart A, Bono-Blay F, Borrell A, et al. Migration of plasticizers phthalates, bisphenol A and alkylphenols from plastic containers and evaluation of risk. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2011;28(5):676-8.
- [27] Koniecki D, Wang R, Moody RP et al. Phthalates in cosmetic and personal care products: concentrations and possible dermal exposure. *Environ Res*. 2011;111(3):329-36.
- [28] <http://www.noharm.org>
- [29] Mankidy R, Wiseman S, Ma H, et al. Biological impact of phthalates. *Toxicol Lett* 2013;217(1): 50-8.
- [30] López-Carrillo I, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM et al. Exposure to phthalates and breast cancer risk in Northern Mexico. *Environ Health Perspect*. 2010;118(4):539-44.
- [31] Rosenfeld CS, Cooke PS. Endocrine disruption through membrane estrogen receptors and novel pathways leading to rapid toxicological and epigenetic effects. *J Steroid Biochem Mo Biol*. 2019;187:106-17.
- [32] Fiocchetti M, Bastari G, Cipolletti M et al. The peculiar estrogenicity of diethyl phthalate: Modulation of estrogen receptor alpha activities in the proliferation of breast cancer cells. *Toxics* 2021;9(10):237-52.
- [33] Calafat AM, Ye X, Wong LY et al. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2008;116(1):39-44.
- [34] Welshons WV, Nagel SC, Vom Saal FS. Large effects from small exposures. III: endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*. 2006;147(6 suppl): S56-S69.
- [35] Bisphenol A. European Food Safety Authority. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/ceftopics/topic/bisphenol.htm>
- [36] Weltje L, Vom Saal FS, Oehlmann J. Reproductive stimulation by low doses of xenoestrogens contrasts with the view of hormesis as an adaptive response. *Hum Exp Toxicol*. 2005;24(9):431-7.
- [37] United States Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System. Available from (2010): <http://www.epa.gov/iris/subst/0356.htm>
- [38] Elsby R, Maggs JL, Ashby J et al. Comparison of the modulatory effects of human and rat liver microsomal metabolism on the estrogenicity of bisphenol A: implications for extrapolation to humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;297(1):103-13.
- [39] Moriyama K, Tagami T, Akazimu T et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5185-90.
- [40] Acevedo N, Davis B, Schaeberle CM et al. Perinatally administered bisphenol A as a potential mammary gland carcinogen in rats. *Environ Health Perspect*. 2013; 121(9): 1040-6.
- [41] Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol* 2007;24(2): 178-98.
- [42] Prins GS, Tang WY, Belmonte J et al. Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102(2):134-8.
- [43] Salamanca-Fernández E, Rodríguez-Barranco M, Amiano P et al. Bisphenol-A exposure and risk of breast and prostate cancer in the Spanish European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Environ Health* 2021;20(1):88.
- [44] <http://www.aoec.org/PEHSU.htm>
PEHSU = Pediatric Environmental Health Speciality Unit.
- [45] Routledge EJ, Parker J, Odum J et al. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998;153(1):12-9.
- [46] Byford LE, Shaw MG, Drew GS, et al. Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;80(1):49-60.
- [47] Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR et al. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol*. 2004;24(1):5-13.
- [48] Darbre PD, Harvey PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure and discussion of potential human health risks. *J Appl Toxicol*. 2008;28(5):561-78.
- [49] Darbre PD. Environmental estrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(1):121-43.
- [50] Pastor-Barriuso R, Fernández MF, Castaño-Vinyals et al. Total Effective xenoestrogen Burden in Serum Samples and risk for breast cancer in a population-based multicase-control study in Spain. *Environ Health Perspect* 2016;124(10): 1575-82.

► Capítulo 6

Factores hormonales intrínsecos que influyen en el cáncer de mama.

Laura Ventura Sauci, Isabel Hinojal Toscano, Lina Alfaro Galán, José María Sousa Vaquero, José Manuel de León Carrillo.

1. INTRODUCCIÓN.

Actualmente el cáncer es una de las principales causas de morbimortalidad del mundo. Según el informe SEOM 2022, en España se ha incrementado el número de neoplasias diagnosticadas, no solo por el crecimiento de la población, sino también por las técnicas de detección precoz y el aumento de la esperanza de vida; ya que el riesgo de desarrollar tumores aumenta con la edad. El número de cánceres diagnosticados en España en el año 2022 se estima que alcanzará los 280.100 casos según los cálculos de la Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN)¹, lo que supone un ligero incremento con respecto a los últimos años. Las estimaciones de la incidencia de cáncer presentadas en España en 2020 muy probablemente no se corresponden con las que fueron en la realidad, ya que a causa de la pandemia Covid-19 los programas de cribado de cáncer se vieron afectados. Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2022 serán los de colon y recto (43.370 nuevos casos), mama (34.750), pulmón (30.948), próstata (30.884) y vejiga urinaria (22.295). Se espera un aumento de la incidencia de otros tumores relacionados con el tabaco, como son los de cavidad oral y faringe o vejiga urinaria, en las mujeres².

El cáncer de mama sólo es explicable en un 5-10% por predisposición genética, por lo que el resto de los casos no tiene una causa hereditaria sino producida por alteraciones en la epigenética, la cual a su vez se ve influida por factores ambientales y estilos de vida³. De los datos publicados por la OMS en su Informe Mundial del Cáncer 2020, alrededor de 1/3 de las muertes por cáncer son debidas a causas evitables por lo tanto la puesta en marcha de medidas preventivas puede reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo hasta en un 60%, tanto en mujeres menopáusicas como premenopáusicas.

Los factores de riesgo específicos en el cáncer de mama los dividiremos en factores no modificables y modificables⁴. Los no modificables son estadísticamente los más relevantes; entre ellos los más influyentes serían el sexo, la edad y la raza, seguidos de factores hormonales endógenos, como la talla, la densidad del tejido mamario y la densidad mineral ósea. Siguen la edad de la menarquia y la menopausia, y la fertilidad. Por último, están los factores genéticos, los antecedentes personales y familiares tanto

de patología mamaria en general como de cáncer de mama en particular. Entre los factores de riesgo modificables, a los que se asocia la participación de la paciente en la prevención activa contra la enfermedad, figura en primer término la administración de hormonas exógenas. Sigue una serie de hábitos ligados a su estilo de vida: el consumo de tabaco y alcohol, la obesidad sobre todo en mujeres postmenopáusicas y el nivel de actividad física. Por último, se hallan los factores reproductivos propios de la historia personal de cada paciente y fenómenos concretos como la exposición a radiaciones ionizantes⁴.

En este capítulo desarrollaremos la influencia de los factores hormonales endógenos en el cáncer de mama.

2. OBESIDAD Y CÁNCER DE MAMA.

La tendencia en la alimentación ha cambiado en los últimos años en los países desarrollados con un importante predominio de alimentos ultra-procesados. Esto ha supuesto un incremento en el índice de sobrepeso en hasta un 70%, se define como obesidad un IMC superior a 30 kg/m², y es causante de inflamación crónica, trastornos metabólicos como un exceso de producción de estrógenos y resistencia a la insulina con la consecuente hiperglucemia, estando descrito un incremento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres con diabetes mellitus⁵.

Muchos estudios indican que, en mujeres postmenopáusicas obesas, existe un incremento del RR 1,1 por cada incremento de 5 unidades de IMC, IC del 95% 1,1-1,2, sobre todo con obesidad abdominal con un perímetro abdominal mayor de 88 cm⁴, existe un aumento del riesgo de cáncer de mama de 20 a 40 % en comparación con mujeres con peso normal, ya que la aromatasa, presente en los adipocitos, produce una conversión de estrógenos a partir de los andrógenos de la grasa, y este hecho sumado a la disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), propio del estatus menopáusico, genera un aumento de los estrógenos libres⁶. La obesidad es también un factor de riesgo para cáncer de mama en los hombres.

El estudio observacional Women's Health Initiative con 85.917 mujeres postmenopáusicas, se observó que el peso corporal se relaciona con el cáncer de mama.

Al comparar a mujeres que pesaban más de 82,2 kg con aquellas que pesaban menos de 58,7 kg, el RR fue de 2,85 (IC 95 %, 1,81–4,49) y que para las mujeres que ya tenían sobrepeso o que eran obesas, el cambio de peso (ya fuera adelgazar o subir de peso) no estaba asociado con incremento del riesgo de cáncer de mama durante el seguimiento. Sin embargo, para las mujeres que tenían un peso normal a partir de una base, al subir de peso más de 5 % estaba asociado con un riesgo mayor de cáncer de mama⁷. Por el contrario, en prepúberes y adolescentes, el sobrepeso y la obesidad están asociados con una disminución del 20 % del riesgo de tumores de mama que expresan receptores hormonales. Se comporta como un factor protector porque los niveles de SHBG son elevados, por tanto, la fracción de estradiol libre es menor⁸.

3. MENARQUIA.

La menarquia y la menopausia son dos periodos de la vida de la mujer que marcan el inicio y el final, respectivamente, de la actividad ovárica asociada con la reproducción y afectan al riesgo de cáncer de mama.

Dentro de los factores reproductivos, la menarquia temprana se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama^{9,10}.

El riesgo de cáncer de mama es significativamente mayor si la menarquia sucede un año antes en comparación con un retraso de la menopausia un año, demostrándose por cada retraso de un año en el inicio de la menarquia una disminución del 5% del riesgo de cáncer de mama¹⁰.

Un estudio publicado en 2013 hace referencia a las mujeres que eran altas y tenían una menarquia temprana (por debajo de los 13 años) tenían casi el doble de riesgo de desarrollar cáncer de mama hormono dependiente y también mayor riesgo de cáncer de mama con receptores hormonales negativos⁹. Se demostró una asociación positiva de la altura de pie y la longitud de las piernas y una asociación inversa de la edad de la menarquia, lo que indica que las exposiciones durante los períodos de crecimiento rápido y la maduración sexual pueden establecer perfiles de riesgo a más largo plazo tanto para tumores de mama con receptores hormonales positivos como negativos.

Las mujeres con menarquia a los 15 años o después tenían menos probabilidades de desarrollar cáncer de mama con receptores hormonales positivos en comparación con las mujeres que experimentaron la menarquia antes de los 13 años (HR 0,76, IC del 95 %: 0,68-0,85)⁹. También tenían un riesgo 16 por ciento menor de cáncer de mama con receptores hormonales negativos.

Por otro lado, se ha demostrado que el tiempo transcurrido entre la menarquia y la edad del primer embarazo representa una ventana temporal en la cual el tejido mamario es relativamente indiferenciado y potencialmente más susceptible a estímulos cancerígeno¹¹.

La diferenciación celular inducida por el embarazo confiere una reducción a largo plazo del riesgo de cáncer de mama¹². Parece ser que la influencia de la actividad física durante este periodo de tiempo puede compensar tal riesgo entre las mujeres con un mayor intervalo de la menarquia al primer embarazo¹³. Esta ventana se ha alargado en las últimas décadas, con una ligera disminución de unos meses en la edad de la menarquia¹⁴ y un aumento simultáneo de 4,6 años en la edad promedio de la primera gestación¹⁵. Si bien es cierto que reducir la duración de este intervalo puede no ser una estrategia de prevención factible de salud pública del cáncer de mama, aumentar la actividad física en mujeres jóvenes puede beneficiar a este grupo de mujeres con mayor riesgo.

4. MENOPAUSIA.

La menopausia se define según la OMS como el cese permanente de la menstruación tras un periodo de doce meses consecutivos en amenorrea sin otra causa patológica aparente.

Valorar esta etapa fisiológica en cuanto a su relación con el riesgo de desarrollar un cáncer de mama es, cuando menos, complicado; ya que en este momento de la vida de la mujer confluyen una serie de factores que condicionarán este riesgo:

- ▶ El perfil hormonal en sí se ha revelado como un factor protector para el desarrollo de cáncer de mama en base a una baja tasa de estrógeno circulante. De hecho, mientras más tardía sea la menopausia mayor es el riesgo de cáncer de mama. La correlación entre altas tasas de estrógenos y ese mayor riesgo es consistente^{16,17}. Es más, se ha demostrado que la reducción de los niveles de estrógeno mediante el tratamiento con Inhibidores de la aromataza reduce el riesgo de forma significativa.
- ▶ La frecuente ganancia de peso asociada a la menopausia y a la perimenopausia ha demostrado estar directamente relacionada con un aumento del riesgo de cáncer de mama¹⁸, probablemente en relación a un aumento de estrona circulante por conversión desde andrógenos en la grasa periférica. No es en vano que una de las estrategias propuestas para disminuir ese riesgo sea mantener un IMC dentro de la normalidad y disminuir la grasa periférica¹⁹ mediante ejercicio y baja ingesta de grasas.
- ▶ Los altos niveles de resistencia a la insulina frecuentemente descritos en la menopausia están asociados a una mayor incidencia de cáncer de mama y, aunque la diabetes no se considera un factor de riesgo, sí hay ya estudios que sugieren que el Insulin Growth Factor 1 (IGF 1) está asociado a un incremento del riesgo de cáncer de mama²⁰.

5. NULIPARIDAD E INFERTILIDAD.

La mama es uno de los órganos más dependientes en su fisiología de la historia reproductiva y hormonal de la mujer, y ello hace que existan factores de riesgo específicos del cáncer de mama en los que las hormonas asumen un papel fundamental⁴.

La presencia de estrógenos en concentraciones altas constituye un factor de riesgo reconocido de cáncer de mama, en especial de los subtipos que expresan receptores hormonales. Los estrógenos estimulan el crecimiento de las células mamarias, pero la presencia aumentada y prolongada de aquéllos les afecta negativamente e incrementa su riesgo al cáncer²¹.

Su papel se ha atribuido a su capacidad de estimular la proliferación celular, favoreciendo la estimulación de células G0 y reduciendo la duración de la fase G1 y del ciclo celular en su conjunto¹⁰.

Con la menarquia, la menopausia y la edad en que aparecen ambas se encuentran factores de riesgo de cáncer de mama no modificables e inequívocamente reconocidos. Por lo tanto, el aumento del número total de ciclos reproductivos en la vida de la mujer por menarquia precoz o menopausia tardía aumenta el riesgo de cáncer de mama debido al incremento de la exposición en el tiempo a altas concentraciones séricas de estrógenos endógenos circulantes¹⁰.

Por otra parte, la actividad reproductora de la mujer la protege probablemente del riesgo frente al cáncer de mama por la diferenciación celular completa que se produce en la glándula durante y después del embarazo, protegiendo a la mama del desarrollo de un cáncer de mama y por las fases de embarazo y lactancia que, al suspender la actividad hormonal menstrual, reducen su número total de ciclos y disminuye la exposición a los estrógenos endógenos¹⁰.

Las mujeres nulíparas que no han tenido hijos a lo largo de su vida fértil o con primiparidad tardía, no antes de los 35 años, ven incrementado su riesgo de cáncer de mama. La nuliparidad es pues un factor de riesgo claramente establecido y su influencia se destaca en grupos de edad avanzada, superiores a los 70 años, es decir, que las mujeres nulíparas parecen tener mayor riesgo de cáncer de mama en la posmenopausia que las multíparas con un RR de 1,2 a 1,7²². También se ha establecido que actúa sinérgicamente con la obesidad en esos mismos grupos de edad^{22,23}.

La asociación entre infertilidad y el riesgo de cáncer de mama es controvertida, varios estudios epidemiológicos sugieren que la infertilidad debida a trastornos anovulatorios disminuye el riesgo de cáncer de mama, sin embargo otros estudios no han observado ninguna asociación o un ligero aumento del riesgo^{24,25}.

El estudio de Lundberg tuvo como objetivo estudiar la asociación entre la infertilidad y el riesgo de cáncer de ovario, endometrio y de mama, y si alguna asociación podría explicarse por trastornos ovulatorios, endometriosis o nuliparidad. En una cohorte poblacional de 2.882.847 mujeres, se utilizó un análisis de regresión de cox para investigar la incidencia de cáncer entre las mujeres infértiles. La infertilidad se asoció con una mayor tasa de incidencia de cáncer de ovario (cociente de riesgo ajustado [HR] 1,53, intervalo de confianza del 95% [IC] 1,38-1,71) y cáncer de endometrio (HR 1,25, IC del 95% de 1,11-1,40), pero no de cáncer de mama (HR 0,96, IC del 95% 0,92-1,01)^{4,25}.

Síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la alteración endocrina más frecuente y afecta del 5 al 8 % de las mujeres en edad reproductiva. El SOP se caracteriza por hiperandrogenismo, oligoanovulación y ovarios poliquísticos. A su vez, la obesidad, la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2, la dislipemia y el cáncer suelen coexistir en mujeres con SOP^{26,27}.

Los factores de riesgo del SOP se superponen con el cáncer de mama. El SOP se asocia con factores que aumentan y reducen el riesgo de cáncer de mama, como la edad tardía del primer embarazo y los ciclos anovulatorios, respectivamente. Además, la obesidad es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama y, a menudo, está relacionada con el SOP²⁶.

En cuanto al perfil hormonal de estas pacientes, los efectos moleculares de las vías androgénicas en el cáncer de mama y los andrógenos parecen tener un efecto inhibitorio sobre la proliferación epitelial mamaria. Sin embargo, el aumento de los andrógenos biodisponibles se asocia con la recurrencia del cáncer de mama debido a la conversión a estrógenos. La globulina transportadora de hormonas sexuales tiene una función en los cánceres dependientes de hormonas y se puede considerar un marcador del síndrome de ovario poliquístico²⁸.

Varios estudios epidemiológicos investigaron la asociación entre el SOP y el cáncer de mama, pero los resultados son inconsistentes²⁶.

En un metaanálisis de tres estudios comparativos, Barry et al. mostraron que el riesgo de cáncer de mama no aumentó significativamente en mujeres con SOP. El efecto general del SOP sobre el riesgo de cáncer de mama fue de 0,95 (IC del 95 %, 0,64 a 1,39)²⁹.

Igualmente, el estudio de Wild et al., que siguió una cohorte de 785 mujeres durante 31 años, encontró que las mujeres con SOP no tenían un riesgo significativamente mayor de mortalidad o morbilidad por cáncer de mama, pero tenían un mayor riesgo de cáncer de endometrio^{30,31}.

Por otro lado, existen estudios como el de Zhu T. que sugiere un mayor riesgo de subtipos de cáncer de mama luminal A y luminal B/HER2 negativo entre mujeres con SOP tras estudiar la aleatorización mendeliana (enfoque que utiliza variantes genéticas como variables instrumentales para investigar la relación causal entre los factores de riesgo y las enfermedades)²⁷.

Así pues, la obesidad, el hiperandrogenismo y la infertilidad presentes en pacientes con SOP, aumentan el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, aún son necesarios más estudios para establecer una relación causal entre SOP y cáncer de mama.

✦ Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ En mujeres postmenopáusicas obesas, existe un incremento del RR de cáncer de mama, sobre todo con obesidad abdominal, en comparación con mujeres con peso normal.
- ✓ En prepúberes y adolescentes, el sobrepeso y la obesidad están asociados con una disminución del riesgo de cáncer de mama que expresan Receptores Hormonales (RH).
- ✓ Menarquia precoz o menopausia tardía aumenta el riesgo de cáncer de mama debido al incremento de la exposición en el tiempo a altas concentraciones séricas de estrógenos endógenos circulantes.
- ✓ El tiempo transcurrido entre la menarquia y la edad del primer embarazo representa una ventana temporal en la cual el tejido mamario es relativamente indiferenciado y potencialmente más susceptible a estímulos cancerígenos.
- ✓ Las mujeres nulíparas o con primiparidad tardía, no antes de los 35 años, ven incrementado su riesgo de cáncer de mama.
- ✓ La infertilidad y el riesgo de cáncer de mama es controvertido, la infertilidad debida a trastornos anovulatorios disminuye el riesgo de cáncer de mama, sin embargo otros estudios no han observado ninguna asociación o un ligero aumento del riesgo.
- ✓ El Síndrome del Ovario Poliquístico (SOP) con obesidad, hiperandrogenismo y la infertilidad, aumentan el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, aún son necesarios más estudios para establecer una relación causal entre SOP y cáncer de mama.

Bibliografía:

- [1] Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2021. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2021. Disponible en: <https://redecan.org/storage/documents/b05bfad2-4b48-4519-9f56-6aad911e80b0.pdf>
- [2] Las cifras del cáncer en España 2022. SEOM. ISBN:978-84-09-38029-9. Accesible en: www.seom.org
- [3] De Leon JM, Chacon MC, Fernández MA et al. Estilo de vida y cáncer de mama. En: Factores pronósticos y predictivos. Ed. Fundación de Española de Senología y Patología mamaria. 2017. p.28-35. ISBN:978-84-697-5070-4.
- [4] Prat Calero A, Adrianzen Vargas M, González Vidal V. Cáncer de mama: epidemiología y factores de riesgo. En máster de Cirugía de la Mama. Editorial medica Panamericana. 2020.
- [5] Béliveau R, Gingras D. La nueva alimentación anticáncer. Ed. FisicalBook. 2016.
- [6] Wiggs AG, Chandler JK, Aktas A et al. The effects of diet and exercise on endogenous estrogens and subsequent breast cancer risk in postmenopausal women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:732255.
- [7] Neuhaus ML, Aragaki AK, Prentice RL et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol* 2015;1(5):611-21.
- [8] Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group, Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB et al. Association of body mass index and age with subsequent breast cancer risk in premenopausal women. *JAMA Oncol* 2018;4(11):e 181771.
- [9] Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer*. 2013;132(11):2619-29.
- [10] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1141-51.
- [11] Liu Y, Colditz GA, Rosner B, et al. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(20):1571-8.
- [12] Medina D. Pregnancy protection of breast cancer: new insights reveal unanswered questions. *Breast Cancer Res* 2013;15(3):103.
- [13] Liu Y, Tobias DK, Sturgeon KM et al. Physical activity from menarche to first pregnancy and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2016;139(6):1223-30.
- [14] Anderson S, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics* 2003;111(4Pt1):844-50.
- [15] Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK et al. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64(1):1-65.
- [16] Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids* 2015;99(PtA):49.
- [17] Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. et al. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(24):1856.
- [18] Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 111:762. 2004;111(5):762.
- [19] Neuhaus ML, Aragaki AK, Prentice RL, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*.2015;1(5):611.
- [20] Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol* 2010;11(6):530.
- [21] Zapardiel I, Schneider J. ¿Sabemos que causa el cáncer de mama? Influencia actual de los diferentes factores de riesgo. *Prog Obstet Ginecol*. 2009;52(10):595-608.
- [22] Rowan T Chlebowski. Factors that modify breast cancer risk in women. UpToDate. Mar 2022. <https://www.uptodate.com/contenst/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women/abstract/7>
- [23] Gammon MD, Thompson WD. Infertility and breast cancer: a population-based case control study. *Am J Epidemiol* 1990;132(4):708-16.
- [24] Modan B, Ron E, Lerner-Geva L et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998;147(11):1038-42.
- [25] Lundberg FE, Iliadou AN, Rodriguez-Wallberg K et al. The risk of breast and gynecological cancer in women with a diagnosis of infertility: a nationwide population-based study. *Eur J Epidemiol*2019;34(5):499-507.
- [26] Shobeiri F, Jenabi E. The association between polycystic ovary syndrome and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci* 2016;59(5):367-72.
- [27] Zhu T, Cui J, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome and breast cancer subtypes: a Mendelian randomization study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(1):99-101.
- [28] Carvalho MJ, Subtil S, Rodrigues Â et al. Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;243:125-32.
- [29] Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):748-58.
- [30] American Society for Reproductive Medicine. Patient fact sheet: Polycystic ovary syndrome. 2014. Disponible en: <https://www.asrm.org/topics/topics-index/polycystic-ovary-syndrome-pcos/>
- [31] Wild S, Pierpoint T, Jacobs H et al. Long-term consequences of polycystic ovarian syndrome: results of a 31-year follow-up study. *Hum Fertil* 2000;3(2):101-5.

► Capítulo 7

Factores hormonales que influyen en el cáncer de mama: Hormonas exógenas.

Manuela Lucena Campos, Sara Barreiro Mont, Laura Ventura Sauci, Juan Carlos Lorenzo García, José Manuel de León Carrillo.

El cáncer de mama en España es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres, y la primera causa de muerte por cáncer en estas. La prevención juega un papel muy importante, ya que se calcula que un 50% de los nuevos diagnósticos de cáncer de mama están asociados a factores de riesgo conocidos¹. Estos factores de riesgo pueden ser modificables o no modificables, y dentro de los modificables se encuentran las hormonas sexuales exógenas.

La OMS clasifica los anticonceptivos hormonales orales y la terapia hormonal basados en estrógenos con o sin progesterona como carcinogénicos (clase 1). Los anticonceptivos con sólo progesterona, progestina y el acetato de progesterona se clasifican como posibles carcinogénicos (clase 2B)².

Sin embargo, las terapias con hormonas exógenas son esenciales en pacientes con deprivación hormonal, para mejorar su calidad de vida y disminuir los efectos secundarios, que incluyen efectos adversos sobre el sistema cardiovascular y óseo, la cognición, el estado de ánimo y de salud sexual, y un mayor riesgo de mortalidad temprana. En este grupo de pacientes se incluyen aquellas con menopausia natural o iatrogénica, fallo ovárico precoz y antecedente de salpingooforectomía profiláctica³.

Estas hormonas también están indicadas en el tratamiento de otras patologías ginecológicas (como el sangrado uterino anormal y la patología endometrial benigna), en anticoncepción y, más recientemente, en terapias de reproducción asistida.

1. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES ORALES.

No se ha evidenciado una asociación entre el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) con un incremento del riesgo general de cáncer. El uso de AOC es un factor protector frente a cáncer de ovario, endometrio y colorrectal. El uso de AOC actual o reciente aumenta el riesgo de cáncer de mama y de cérvix, pero con el cese del tratamiento el riesgo disminuye hasta desaparecer entre los dos y cinco años posteriores. Este aumento transitorio del riesgo es superado por los efectos oncoprotectores anteriores, que persisten durante más de 30 años. Por lo tanto, el efecto global de AOC sobre el cáncer parece neutral o ligeramente protector^{4,5}.

La evidencia sobre la asociación entre el uso de AOC y el cáncer de mama es contradictoria. Muchos estudios epidemiológicos no demuestran un aumento del riesgo, y en aquellos estudios que sí encontraron una asociación entre ambos el riesgo absoluto fue bajo. El estudio de Morch et al.⁶ estableció que los AOC están asociados con solo un caso de cáncer de mama adicional por cada 7.690 usuarias al año. Un ligero aumento de cáncer de mama en usuarias de AOC es biológicamente plausible ya que tanto el estrógeno como la progesterona tienen un efecto estimulante sobre la proliferación celular en la mama.

La magnitud del riesgo relativo de la asociación entre el uso actual de AOC y cáncer de mama coincide al comparar los estudios actuales con los más antiguos, con un riesgo relativo de 1,2. Por tanto, los anticonceptivos hormonales actuales con una dosis más baja de estrógenos parecen tener el mismo riesgo de cáncer de mama que los AOC más antiguos. Estos datos parecen indicar un papel importante o incluso predominante del componente progestágeno de AOC en el riesgo de cáncer de mama. Al comparar los diferentes preparados actuales, los resultados parecen sugerir que ninguno en particular está libre de riesgos. Actualmente no existe evidencia sobre qué anticonceptivo hormonal es más seguro^{4,5}.

El riesgo de cáncer de mama en usuarias previas de AOC disminuye con el tiempo hasta alcanzar un efecto neutro. La persistencia del riesgo más allá de 5 años no es concluyente. Es importante tener en cuenta el posible sesgo de vigilancia asociado al aumento de revisiones médicas en usuarias de AOC respecto a no usuarias, que puede estar asociado a una detección precoz de cáncer de mama^{4,5}.

El uso de AOC no parece aumentar el riesgo de cáncer de mama en mujeres con un riesgo inicial más alto, como en el caso de mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, mujeres premenopáusicas añosas o portadoras de una mutación genética BRCA. En un metaanálisis publicado en 2010⁷ que incluyó un total de 2.855 casos de cáncer de mama y 1.503 casos de cáncer de ovario con una mutación BRCA1/2, concluyó que las usuarias de AOC portadoras de una mutación BRCA1/2 tienen un riesgo reducido de cáncer de ovario proporcional a la duración del uso. No hay evidencia de que las formulaciones recientes de AOC aumenten el riesgo de cáncer de mama en estas pacientes.

La asociación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama puede variar según el tipo histológico: los anticonceptivos combinados parecen aumentar el riesgo de cáncer de mama con receptores de estrógenos y progesterona negativos, mientras que las formulaciones sólo gestágeno se asocian a riesgo de cáncer de mama con receptores de estrógenos y progesterona positivos. Li et al. (2017) mostró que el AOC puede aumentar el riesgo de cáncer de mama triple negativo. Beaver et al. (2014) publicó un estudio con similares resultados. En un estudio multicéntrico de casos y controles publicado por Newcomer et al.⁸ (2003), que incluye un total de 9.311 mujeres de 35 a 74 años de edad, concluye que el uso de anticonceptivos orales se asocia con un mayor riesgo de carcinoma lobulillar pero no de carcinoma ductal.

No se ha encontrado un aumento riesgo significativo de cáncer de mama con la toma de píldora de sólo gestágenos según un estudio de Samson (2017)⁹, aunque se recalca que el número de estudios y el tamaño muestral es pequeño.

La mayoría de estudios sobre la asociación entre AOC y cáncer de mama publicados son estudios observacionales epidemiológicos que comparan preparaciones hormonales diferentes y que ya no están en uso¹⁰. Además, no se puede excluir una heterogeneidad clínica dada la diversidad de poblaciones estudiadas y los esquemas de tratamiento utilizados, por lo que sería necesario ampliar la investigación con ensayos clínicos que incluyan AOC actuales con diferentes progestágenos, para disminuir los sesgos y ayudar al proceso de toma de decisiones, para poder ofrecer un tratamiento individualizado según los factores de riesgo de cada paciente, incluyendo fármacos de nueva generación y estrategias alternativas a los anticonceptivos hormonales.

2. DIU DE LEVONORGESTREL.

Las publicaciones que estudian la relación entre el DIU de levonorgestrel (DIU-LNG) y el riesgo de desarrollar cáncer de mama son escasas y con resultados contradictorios.

En un reciente metaanálisis de 2021¹¹ publican que los resultados no sugieren que el DIU-LNG sea un factor del riesgo para el cáncer de mama, basado en una evidencia moderada.

En un metaanálisis publicado en 2020¹² sí se encontró una asociación entre el riesgo de cáncer de mama y el DIU-LNG de 52 mg, con un OR = 1.16, (95% CI 1.06-1.28, P < 0.01). Este riesgo sería mayor en pacientes mayores de 50 años (OR 1.52, p=0.84) en comparación con aquellas menores de 50 años (OR 1.12, p=0.02). Sin embargo, resaltan la dificultad de discriminar los posibles efectos biológicos del DIU-LNG si se ha usado otro método anticonceptivo hormonal previamente con poco tiempo entre ambos métodos.

Asimismo, es importante tener en cuenta que algunos factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama pueden presentarse frecuentemente en pacientes peri- o postmenopáusicas con indicación clínica de DIU-LNG, como la obesidad (factor que se asocia con clínica de sangrado uterino anormal y sangrado menstrual abundante).

Pese a que algunos estudios han encontrado cierto aumento de riesgo de cáncer de mama en usuarias de DIU de LNG, no se ha encontrado un incremento del riesgo general de cáncer en la población general².

3. TERAPIA HORMONAL EN LA MENOPAUSIA.

El uso de la terapia hormonal en la menopausia (THM) disminuyó drásticamente a partir de 2002, cuando el estudio WHI fue suspendido prematuramente por un incremento de riesgo de cáncer de mama invasivo (HR 1,6), al igual que del riesgo de enfermedad coronaria, ACV, TVP y TEP. Sin embargo, el estudio presentaba diversas limitaciones, la mayor de ellas siendo que solamente un 30% de las pacientes tenían 50-59 años al inicio del tratamiento, que es la franja de edad más frecuente en la que las mujeres consideran la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) para los síntomas vasomotores. También se trataba de pacientes con una media de duración de la menopausia de 12 años y un IMC elevado¹³.

En estudios posteriores se ha seguido viendo un incremento de riesgo de cáncer de mama en usuarias de THM, siendo este mayor en usuarias activas que en usuarias previas. El riesgo de cáncer de mama aumenta muy poco si el tiempo de uso es menor a un año, pero su incidencia acumulada de relaciona de manera lineal con la duración del tratamiento^{14,15}. En usuarias activas de THM combinada, el RR es de 1.6 (CI 95% 1.52-1.69) durante entre el primer y el cuarto año de tratamiento, y de 2.08 (CI 95% 2.02-2.15) entre los 5 y 14 años de uso. En usuarias de THM solo con estrógenos, el RR entre el primer y cuarto año es de 1.17 (CI 95% 1.10-1.26), y de 1.33 (CI 95% 1.28-1.37) entre los 5 y 14 años de uso¹⁴.

Los riesgos, aunque disminuyen, persisten más de una década después del cese del tratamiento con THM. En mujeres con IMC normal que inician la THM a los 50 años y con un uso medio de 5 años, hay un aumento significativo del riesgo de padecer cáncer de mama entre los 50-69 años, de los cuales la mitad del exceso de casos serían durante los 5 primeros años de uso de THS, y la otra mitad en los siguientes 15 años de antecedente de uso previo¹⁴. Este aumento de riesgo es mayor en antiguas usuarias de THM combinada con progesterona en pauta continua que en aquellas pacientes con progesterona en pauta intermitente, y mayor en comparación con usuarias de estrógenos solos (aumento absoluto de riesgo de 2/100, 1.4/100 y 0.5/100 usuarias, respectivamente).

No se han visto diferencias en el tipo de estrógenos usado ni en la vía de administración, con la excepción de los estrógenos tópicos, que no parecen condicionar un aumento del riesgo (RR 1.09, con un CI 95% 0.97-1.23; $p=0.15$)¹⁴. Tampoco se han encontrado diferencias entre distintos tipos de progestágenos (incluyendo la progesterona natural micronizada), aunque parece ser algo menor en combinaciones que contienen didrogestrona.

No se ha encontrado un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en usuarias de tibolona sin antecedentes de cáncer de mama (OR 0.52, CI95% 0.21-1.25, evidencia de calidad muy baja); sin embargo, sí se ha asociado a un incremento en el riesgo de recurrencia en pacientes con antecedentes de cáncer de mama (OR 1.5, CI95% 1.21-1.85, evidencia de calidad moderada)¹⁶.

Las pacientes con mamas densas tienen un riesgo más elevado que las pacientes con menor densidad, aunque el mecanismo de acción se desconoce. La THM aumenta la densidad mamaria, y se postula que la presencia de estrógeno exógeno puede estimular la hiperplasia de las células epiteliales (que se encuentran en mayor proporción en las mamas densas), y aumentando así el riesgo de progresión a malignidad¹. Este aumento de densidad incrementa la frecuencia de mamografías anormales e indicaciones de biopsia mamaria, pero compromete el rendimiento diagnóstico de ambas pruebas¹⁴.

Las pacientes con normopeso en tratamiento con THM tienen un riesgo más elevado que aquellas con sobrepeso. Esto parece ser debido a que el aumento proporcional de estrógenos circulantes en sangre es mayor en las pacientes con un IMC normal¹⁵. Un IMC elevado se correlaciona con un aumento de incidencia de cáncer de mama con receptores hormonales positivos en pacientes que nunca hayan usado THM, pero no en aquellas pacientes con IMC elevado usuarias de THM (tejido mamario ya estimulado por estrógenos endógenos producidos por el tejido adiposo): el IMC elevado atenúa el riesgo absoluto y relativo de padecer cáncer de mama¹⁴.

4. TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

En las últimas décadas el retraso de la maternidad ha condicionado un aumento de las técnicas de reproducción asistida (TRA) para conseguir la gestación¹⁷. Todo ello ha conllevado un aumento de los tratamientos hormonales a dosis suprafisiológicas y, teniendo en cuenta que hasta el 80% de los cánceres de mama son hormonodependientes, se plantea la cuestión de si existe alguna relación entre los tratamientos de fertilidad y su asociación con el cáncer de mama.

Se ha demostrado que la mayor exposición estrogénica aumenta el riesgo de cáncer de mama en situaciones como la menarquia temprana, la menopausia tardía, la nuliparidad o la edad materna avanzada en el primer embarazo, al igual que el nivel sociocultural más alto¹⁸. Sin embargo, existen múltiples estudios que no han encontrado un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres sometidas a TRA^{19,20}.

Un reciente estudio de cohortes danés, publicado en 2021²¹ sobre los tratamientos en reproducción asistida y el riesgo de cáncer de mama, encuentra una relación directa de padecer cáncer de mama en mujeres tratadas de TRA en comparación a la población general. Se analizó una población de 60.000 mujeres en tratamiento de reproducción asistida, lo que permitió realizar una gran variedad de grupos de análisis y ajustar factores de confusión, con un seguimiento poblacional de 23 años. Los resultados reflejan un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres mayores de 40 años sometidas a TRA. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de infertilidad y el riesgo de cáncer de mama asociado, y tampoco se especificó el subtipo histológico del cáncer de mama ni se incluyó el carcinoma ductal in situ.

No obstante, en el estudio de Williams (2018)²², se estudiaron a 255.786 mujeres tratadas con TRA encontrando un mayor riesgo de carcinoma de mama in situ con mayor edad al inicio del tratamiento (40-44 años, IC 95% 0,95-1,56 y más de 44 años, IC 95% 1,36-3,15) mientras que no encontraron aumento en el carcinoma infiltrante.

Debemos tener en cuenta que en los estudios preliminares existían factores de confusión, tales como la paridad o el nivel socioeconómico, que podían interferir en los resultados obtenidos. En el estudio de Vassrad²¹ al que se ha hecho referencia, al tratarse de un tratamiento de fertilidad gratuito en todos los casos, no existen barreras socioeconómicas, lo cual ha facilitado la homogeneidad entre el grupo de mujeres sometidas a TRA y la población de referencia.

En conclusión, a pesar de que el mecanismo oncogénico no ha sido descrito con precisión, parece existir una mayor vulnerabilidad hormonal asociada al envejecimiento. Por lo tanto, se hacen necesarios estudios de mayor potencia estadística que determinen la relación entre el cáncer de mama y factores como la edad óptima para someterse a una TRA, el número de ciclos recomendado para mujeres mayores de 40 años o la dosis de gonadotropinas más adecuada en estos casos.

✦ Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ Hay un leve aumento del riesgo de cáncer de mama en usuarias de Anticonceptivos Orales Combinados (AOC), pero no hay un aumento del riesgo general de cáncer.
- ✓ No hay un aumento de riesgo de cáncer de mama mayor en pacientes con un riesgo basal más alto (portadoras de mutación BRCA) que en la población general.
- ✓ No hay un aumento de riesgo general de cáncer en usuarias de DIU de levonorgestrel. El aumento de riesgo de cáncer de mama es controvertido.
- ✓ El uso de Terapia Hormonal en la Menopausia (THM) superior a >1 año aumenta el riesgo de cáncer de mama y se relaciona de manera lineal con el tiempo de tratamiento.
- ✓ El riesgo de cáncer de mama disminuye tras el cese de la THM, pero persiste a los 10 años del abandono del tratamiento.
- ✓ Hay un aumento de riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres mayores de 40 años sometidas a Tratamientos de Reproducción Asistida (TRA).

✓ Bibliografía:

- [1] Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del Cáncer en España 2022. ISBN:978-84-09-38029-9. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
- [2] Vaz-Luis I, Partridge AH. Exogenous reproductive hormone use in breast cancer survivors and previvors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(4):249-61.
- [3] SEGO. Terapia hormonal en la menopausia. En: Llana P, editor. Documentos de consenso SEGO; 2019.
- [4] Roe AH, Bartz DA, Douglas PS et al. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns. Literature review current through: Dec 2021. This topic last updated: Oct 20, 2021.
- [5] Del Pup L, Codacci-Pisanelli G, Peccatori F. Breast cancer risk of hormonal contraception: Counselling considering new evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;137:123-30.
- [6] Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377(23):2228-39.
- [7] Iodice S, Barile M, Rotmensz N et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis. *Eur J cancer* 2010;46(12):2275-84.
- [8] Newcomer LM, Newcomb P, Trentham-Dietz A et al. Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *Int J Cancer* 2003;106(6):961-4.
- [9] Samson M, Porter N, Orekoya O et al. Progestin and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(1):3-12.
- [10] Franceschini G, Di Leone A, D'Archi S et al. Oral contraceptives and breast cancer risk: An overestimated risk?. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;147:102876.
- [11] Silva FR, Grande AJ, Lacerda Macedo AC et al. Meta-analysis of breast cancer risk in levonorgestrel-releasing intrauterine system users. *Clin Breast Cancer* 2021;21(6):497-508.
- [12] Conz L, Mota BS, Bahamondes L et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(8):970-82.
- [13] Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1(1):CD004143.
- [14] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394(10204):1159-68.
- [15] Yoo TK, Han KD, Kim D et al. Hormone replacement therapy, breast cancer risk factors, and breast cancer risk: A nationwide population-based cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(7):1341-7.
- [16] Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD008536.
- [17] Geyter Ch D, Calhaz-Jorge C, Kupka MS et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reproduction* 2018;33(9):1586-601.
- [18] Hvidtfeldt UA, Lange T, Andersen I et al. Educational differences in postmenopausal breast cancer – quantifying indirect effects through health behaviors, body mass index and reproductive patterns. *PLoS One* 2013;8(10):e78690.
- [19] Sergeantanis TN, Diamantaras AA, Perlepe C et al. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20(1):106-23.
- [20] Barcroft JF, Galazis N, Jones B et al. Fertility treatment and cancers- the eternal conundrum: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2021;18(4):1093-107.
- [21] Vassard, Pinborg, Kamper-Jørgensen MK et al. Assisted reproductive technology treatment and risk of breast cancer: A population-based cohort study. *Hum Reprod* 2021;36(12):3152-60.
- [22] Williams CL, Jones ME, Swerdlow et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2-million-person years of observation. *BMJ* 2018;362: k2644.

► Capítulo 8

Factores hormonales que influyen en el cáncer de mama: Tratamientos de la fertilidad.

M. Mar Vidal Seguí, Màxim Izquierdo Sanz,
Buenaventura Coroleu LLetget.

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

Globalmente, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la principal causa de mortalidad por cáncer entre mujeres alrededor del mundo¹.

De todos los casos un elevado porcentaje podrían explicarse por factores de riesgo conocidos, entre ellos, factores hormonales y reproductivos, los cuales a su vez pueden ser modificados por cambios socio-demográficos, de los patrones de estilo de vida o factores medioambientales^{2,3}.

Como sabemos, en el desarrollo del cáncer de mama están implicados los estrógenos y la progesterona, una mayor exposición a los estrógenos endógenos, con una menarquia temprana y una menopausia tardía se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama, mientras que la ooforectomía y la ingesta de antiestrógenos sintéticos se asocian con una disminución del riesgo.

1.1. FACTORES HORMONALES Y REPRODUCTIVOS.

Las altas concentraciones de estrógenos y/o progesterona durante el embarazo originan un aumento transitorio del riesgo de cáncer de mama después del parto, aunque después es un factor protector.

- **Niveles estrogénicos endógenos elevados:** Existe asociación entre niveles de estrógenos endógenos altos y cáncer de mama (particularmente aquellos con receptores hormonales positivos) tanto en mujeres post-menopáusicas como pre-menopáusicas.
- **Terapia hormonal sustitutiva en menopausia:** El tratamiento sustitutivo combinado con estrógenos/progesterona en mujeres no hysterectomizadas, se ha visto relacionado con un posible incremento del riesgo de cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos.
- **Anticonceptivos orales:** Los anticonceptivos orales combinados pueden ver temporalmente incrementado el riesgo de cáncer de durante su uso o cese reciente, dicha asociación desaparece al cabo de 2 a 5 años de su discontinuación.
- **Andrógenos:** Niveles elevados de andrógenos (p.ej. testosterona) se han visto relacionados con incremento de neoplasia de mama tanto en pacientes pre como post-menopáusicas⁴.

Menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad o mayor edad al nacimiento del primer hijo: Todos estos factores reproductivos se han visto relacionados con incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama.

Además, la infertilidad es un factor de riesgo de cáncer de mama, pero en las mujeres que utilizaron técnicas de reproducción asistida (TRA), con partos y nulíparas, no hubo diferencias en el riesgo de cáncer de mama. El uso de medicamentos inductores de la ovulación no aumenta el riesgo de cáncer de mama⁵.

1.2. FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS.

En relación a los cambios sociológicos y del estilo de vida en las mujeres debemos destacar que, en las últimas décadas, en pro de una mejor y más larga formación, de la incorporación al mundo laboral y de avanzar en la carrera profesional, se han producido modificaciones trascendentes en el ámbito reproductivo. De estas modificaciones, principalmente el retraso en la edad de la maternidad, es el factor que podría conllevar a un incremento en la demanda de técnicas de reproducción asistida (TRA) o también de la nuliparidad. Actualmente en España, la edad media de la maternidad es a los 32,3 años (Instituto Nacional de Estadística 2020).

Este retraso en la edad de gestación puede provocar más fácilmente que, mujeres que no han cumplido su deseo gestacional, puedan padecer un cáncer de mama que les condicione aún más a demorar o incluso que pudiera llegar a impedir su proyecto reproductivo. En este sentido, y dado que las tasas de supervivencia del cáncer de mama cada vez son mejores gracias a los programas de detección precoz y a los avances terapéuticos, es importante tratar de dar las máximas garantías a estas mujeres, de que, una vez abordada y superada la enfermedad, podrán cumplir con su plan reproductivo.

2. TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA.

Los tratamientos de estimulación ovárica utilizados en TRA pueden incluir moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (como por ejemplo, el citrato de clomifeno). En el caso de plantearse técnicas más sencillas como podría ser la inducción a la ovulación o sino gonadotropinas, utilizadas para realizar una estimulación ovárica controlada (EOC) en caso de tratamientos más complejos como la fecundación in vitro (FIV).

Dichas pautas de tratamiento, típicamente suelen iniciarse durante la fase folicular del ciclo menstrual. Su efecto fisiológico en un solo ciclo, en especial en el caso de las gonadotropinas, ha sido descrito como el equivalente a 2 años de ciclos menstruales normales en términos de recuento folicular y concentración estrogénica alcanzada. También es destacable que la actividad mitótica de la mama alcanza su pico máximo durante la fase lútea del ciclo menstrual (tras la ovulación) y, debido a que los agentes estimulantes potencian tanto la producción de estrógenos como de progesterona, su efecto sinérgico, podría conducir a pensar en una posible activación de precursores celulares del cáncer de mama.

No obstante, pese a este rápido y significativo incremento en los niveles hormonales, el efecto directo o indirecto que estos agentes pueden ejercer sobre tejidos hormono-dependientes, en especial el tejido mamario, y en consecuencia en el riesgo individual de padecer cáncer de mama, continúa estando poco claro, aunque cada vez sea de mayor importancia tener más información debido al incremento exponencial en el uso de estas técnicas.

En las últimas décadas, numerosos estudios han tratado de evaluar la asociación entre los fármacos utilizados en TRA y el riesgo de padecer una neoplasia mamaria, mostrando resultados no concluyentes e incluso contradictorios. Al hecho de que el diseño de estos trabajos, por motivos éticos sobretodo, pero también por la gran población necesaria y el seguimiento a largo plazo que implican, se deban plantear habitualmente como análisis de cohortes o casos-control y no como estudios randomizados y controlados, se suma que es metodológicamente complejo separar el efecto que otros factores, como la infertilidad en sí misma o factores endocrinos, pueden tener en la predisposición individual a padecer cáncer de mama.

Pese a la discordancia mencionada, la gran mayoría de estudios realizados hasta el momento, parecen coincidir en que no existe asociación entre el uso de fármacos indicados en TRA (citrato de clomifeno o gonadotropinas entre otros) y el incremento de riesgo de padecer cáncer de mama⁶⁻⁹.

En nuestro Departamento hemos estudiado población de pacientes que habiendo realizado ciclos de FIV han desarrollado un cáncer de mama posterior.

En nuestra población estudiada después de FIV la respuesta ovárica y los ciclos de FIV realizados no afecta a diferentes factores pronóstico estudiados como Ki67, HER2, receptores de estrógenos, receptores de progesterona y el grado histológico. Ahora bien, en nuestra población, la p53 positivo es más frecuente en pacientes sometidas a más de un ciclo de FIV¹⁰.

Entre estos estudios destacarían la última revisión sistemática y meta-análisis publicada por Beebejaun et al.⁶ en 2021. En este trabajo se objetiva que no hay un incremento significativo del riesgo de cáncer de mama entre mujeres que han sido tratadas con fármacos para estimulación ovárica, realizando distinción entre controles no expuestos de población general y población infértil no expuesta (OR agrupada 1.03; IC 95% 0.86–1.23). Sin embargo, los autores destacan la baja calidad de la evidencia, debido al importante riesgo de sesgos y resultados indirectos.

Otros trabajos recientes que se suman a esta hipótesis serían el estudio de cohortes de Lundberg et al.⁷, con resultados referentes a la cohorte de mujeres en Suecia. Este grupo apunta igualmente a que no hay incremento del riesgo de cáncer de mama entre mujeres, en este caso, que dieron a luz después de TRA en comparación con las que lo hicieron tras gestación espontánea (OR ajustada 0.84; IC 95% 0.74–0.95). Esta afirmación se mantiene para aquellas pacientes que realizaron también tratamiento con gonadotropinas u otros tratamientos hormonales de fertilidad, independientemente de si finalmente se consiguió el objetivo de nacido vivo o no.

Dentro de los autores que abogan por la no relación TRA/ incremento del riesgo de neoplasia de mama, también es de especial interés mencionar la publicación de Van Den Belt-Dusebout et al.⁸, ya que evalúa el riesgo a largo plazo de padecer cáncer de mama en pacientes que realizaron EOC para FIV. Este grupo concluye que no existe un mayor riesgo de cáncer en pacientes que realizaron FIV tras una media de seguimiento de 21 años.

No obstante, es importante resaltar que entre la literatura de la que disponemos, contamos asimismo con algunos trabajos actuales que argumentan a favor de la existencia, aunque sea leve, de una asociación entre TRA y cáncer de mama. Entre ellos, encontramos el estudio del grupo de Vassard¹¹. Se trata de un estudio de cohortes retrospectivas con una media de seguimiento de 9,69 años en el grupo de TRA y 9,28 años en el grupo control. Los autores concluyen que el riesgo de cáncer de mama está discretamente incrementado entre mujeres que han realizado TRA, en comparación con sus controles emparejados por edad de la población general que no han realizado TRA (OR ajustada 1.14; IC 95% 1.29–1.45). Además, añaden que este riesgo es incluso mayor entre aquellas pacientes que inician el tratamiento de reproducción más allá de los 40 años (OR 1.51; IC 95% 1.09–2.08).

También en esta dirección, el artículo publicado por Williams et al. en 2018¹² que, además de la relación entre TRA y cáncer de mama valora también posibles asociaciones con mayor riesgo de otras neoplasias como la de ovario o útero, no encuentra un incremento significativo del riesgo de cáncer de mama invasor, pero sí apunta a un incremento en el riesgo de carcinoma de mama in situ asociado a un incremento en el número de ciclos de TRA realizados.

En definitiva, dado que el gran volumen de pacientes que han recibido TRA son todavía mujeres jóvenes, se necesitan estudios con un seguimiento más prolongado para investigar mejor estos riesgos. Pero en general, de acuerdo con la mayoría de las investigaciones realizadas hasta el momento, parece que los tratamientos de fertilidad no aumentarían el riesgo de cáncer de mama, lo cual resulta tranquilizador tanto para las mujeres que pasan por dichos procesos como para los médicos que los pautan¹³.

3. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN CÁNCER DE MAMA.

Tal y como se ha comentado en la introducción de este capítulo, cada vez son más las mujeres que junto al diagnóstico de cáncer de mama, se presenta también el reto de que no han satisfecho su deseo reproductivo.

Gracias a las actividades preventivas, el diagnóstico precoz y los avances terapéuticos se han mejorado notablemente la supervivencia de esta enfermedad, dando lugar a un porcentaje cada vez mayor de supervivientes a largo plazo¹³. Por lo tanto, esto convierte a los tratamientos de preservación de la fertilidad en parte integral de los tratamientos oncológicos de las pacientes en edad reproductiva. Por ello, la toma de decisiones para pacientes diagnosticadas de cáncer requiere un conocimiento actualizado de la eficacia y seguridad de las técnicas disponibles.

Actualmente, la preservación de fertilidad se puede llevar a cabo a través de varios procedimientos, incluyendo criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico, y potencialmente se podrían plantear métodos de protección médica o quirúrgica¹⁴.

Además, estudios recientes confirman que la realización de un ciclo de preservación de fertilidad con estimulación ovárica (vitrificación de ovocitos o de embriones) no retrasa el tratamiento oncológico¹⁶.

3.1. CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS.

Desde el desarrollo de la vitrificación, la criopreservación de ovocitos es el método de elección para la mayoría de mujeres que preservarán la fertilidad por indicación social o médica¹⁵.

Consiste en aplicar un protocolo de EOC para la obtención y congelación de óvulos no fecundados.

El éxito vendrá determinado por la de la edad y reserva ovárica de la paciente, que condicionarán la respuesta al tratamiento, el número de ovocitos resultantes y la calidad de estos. Estudios recientes aconsejan un número entre 9-15 ovocitos para conseguir una tasa de recién nacido aceptable.

Entre sus limitaciones, a parte de la mencionada previamente edad/calidad ovocitaria, destacan también que no es factible para mujeres pre púberes ni para pacientes con necesidad urgente de someterse a tratamientos oncológicos.

Se recomienda el uso de protocolos de EOC con antagonistas (nivel fuerte de evidencia según las Guías de Preservación de fertilidad ESHRE 2020) y descarga con bolus de agonistas de GnRH, así como el uso de inhibidores de la aromatas (letrozol 5 mg/día) desde el inicio de la estimulación hasta el día de la descarga ovulatoria, tras la recuperación de los ovocitos se vuelve a retomar hasta que el nivel de estradiol esté por debajo de 50 pg/ml o hasta la menstruación. Desencadenar la ovulación con análogos de la GnRH consigue además disminuir los niveles de estradiol más rápidamente tras la punción ovárica, sin que se reduzca el número de ovocitos maduros obtenidos.

En el caso de pacientes oncológicas son especialmente útiles las pautas random-start y duostim¹⁷ por la escasa disponibilidad de tiempo para realizar la preservación antes de iniciar los tratamientos oncológicos y también porque no siempre se encuentran al inicio del ciclo menstrual cuando acuden a la consulta de fertilidad.

En el protocolo random-start o estimulación aleatoria se inicia la estimulación ovárica fuera de la fase folicular temprana, aprovechando las diferentes oleadas de reclutamiento folicular que se producen en un mismo ciclo. Por lo tanto, podemos iniciar el tratamiento con gonadotropinas en fase folicular tardía, periovulatoria o en fase lútea.

El protocolo duostim consiste en realizar dos estimulaciones ováricas sucesivas, en la fase folicular y lútea subsiguiente o viceversa, con recuperación de ovocitos al final de ambas. Este tipo de pauta consigue maximizar el número de ovocitos recuperados y puede ser de utilidad en mujeres con cáncer que no cuenten con tiempo para llevar a cabo dos estimulaciones convencionales o para acortar tiempos en pacientes bajas respondedoras.

En nuestro Servicio hemos realizado diversas publicaciones de vitrificación de ovocitos en pacientes afectas de cáncer¹⁸ y concretamente en cáncer de mama como estrategia de preservación de fertilidad^{19,20}. Las conclusiones de estas publicaciones es que la respuesta ovárica es la misma entre pacientes oncológicas¹⁸ y en pacientes con cáncer de mama^{19,20} en comparación a donantes de ovocitos y preservación de fertilidad por indicación no médica. Además, en la publicación de Malacarne 2020²⁰ los resultados obtenidos indican que la presencia de la mutación BRCA no tiene un efecto negativo en la respuesta ovárica de estas pacientes. Las mujeres con cáncer de mama sometidas a un ciclo de estimulación ovárica para preservación de fertilidad tienen una respuesta acorde con lo esperado a su edad.

3.2. CRIOPRESERVACIÓN DE EMBRIONES.

Respecto a la vitrificación de embriones, está incluso más ampliamente disponible y bien establecida que la de ovocitos. No obstante, tiene como limitación la pérdida de autonomía reproductiva, por lo que las mujeres que opten por este tratamiento deberán ser bien informadas de ésta y de los posibles problemas de propiedad de los embriones conservados¹⁵. Por ello, deberá individualizarse cada caso al elegir la técnica de preservación más adecuada.

3.3. CRIOPRESERVACIÓN DEL TEJIDO OVÁRICO.

La criopreservación de tejido ovárico es una opción a tener en cuenta, ya sea por elección como mejor técnica desde un inicio o por la falta de tiempo para llevar a cabo una estimulación ovárica¹⁵.

Consiste en la obtención de córtex ovárico mediante laparoscopia para su criopreservación y posterior descongelación-reimplante tras la superación del cáncer. Durante el procedimiento será necesario realizar biopsia del tejido extraído para descartar presencia de micrometástasis.

Es la técnica de elección en el caso de niñas de corta edad y pre-púberes. Otras ventajas de esta opción serían que no necesita estimulación ovárica, por lo que sería una alternativa válida en los casos en que ésta esté contraindicada y en aquellos en los que no se disponga de tiempo para dicha estimulación. Igualmente destacar también que no sólo se restablecen las posibilidades de embarazo mediante TRA sino que se puede restablecer la función endocrina ovárica para lograr un embarazo espontáneo.

Las principales limitaciones son las derivadas del propio procedimiento de congelación-descongelación, pero especialmente del daño isquémico y pérdida folicular en los primeros días tras el reimplante, por ello no se recomienda en pacientes de más de 36 años o con baja reserva^{15,17}.

Otra limitación es la falta de homogenización de la técnica, ya sea en la extracción del tejido como en la técnica del reimplante. Por todo ello, en algunos países como el nuestro continúa siendo considerada una técnica experimental.

3.4. QUIMIOPREVENCIÓN.

La protección del ovario contra los efectos del tratamiento oncológico, en realidad, sería el método ideal para preservar la fertilidad en pacientes con cáncer.

La quimiopreención se refiere al uso de terapia hormonal para proteger el tejido ovárico durante la quimioterapia o radioterapia. Este tratamiento se debería iniciar previo al tratamiento oncológico y mantenerse durante el mismo. Los agonistas de GnRH son la opción más investigada en cáncer de mama. Como ventajas destacan su fácil administración, bajo coste e inmediatez. No obstante, no se conoce bien el mecanismo de acción por el cual conseguirían el efecto deseado de proteger la función ovárica de los agentes quimioterápicos o RDT.

Por lo tanto, los agonistas de GnRH durante la QT se deben ofrecer como opción para proteger el funcionalismo ovárico en pacientes pre-menopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama, pero no deben ser considerados como opción para preservar la fertilidad en vez de las técnicas de criopreservación¹⁵.

Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ El cáncer de mama está asociado a factores de riesgo conocidos, entre ellos, factores hormonales y reproductivos, los cuales a su vez pueden ser modificados por cambios socio-demográficos y del estilo de vida.
- ✓ El retraso en la edad de la maternidad puede provocar más fácilmente que mujeres que no han cumplido su deseo gestacional, puedan padecer un cáncer de mama que les condicione aún más a demorar, o incluso impedir, su proyecto reproductivo.
- ✓ Los tratamientos de preservación de la fertilidad deben formar parte integral de los tratamientos oncológicos de pacientes en edad reproductiva. Las técnicas de criopreservación, en especial la vitrificación de ovocitos, constituyen la mejor opción para conservar las perspectivas reproductivas de las pacientes afectas de cáncer de mama.
- ✓ La gran mayoría de estudios realizados hasta el momento parecen coincidir en que no existe asociación entre el uso de fármacos indicados en TRA y el incremento de riesgo de padecer cáncer de mama, lo cual, resulta tranquilizador tanto para las mujeres que pasan por dichos procesos como para los médicos que los pautan.

Bibliografía:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
- [2] Rowan T Chlebowski. Factors that modify breast cancer risk in women. *UpToDate*. Revisado 13 de Mayo de 2021. Consultado 17 de Enero de 2022.
- [3] Shah R, Rosso K, Nathanson D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):283-98.
- [4] Endogenous Hormones and Breast Cancer collaborative Group. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol* 2013;14(10):1009-19.
- [5] Taheripannah R, Balash F, Anbiaee R, et al. Breast cancer and ovulation induction treatments. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):395-9.
- [6] Beebejaun Y, Athithan A, Copeland TP et al. Risk of breast cancer in women treated with ovarian stimulation drugs for infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021;116(1):198-207.
- [7] Lundberg F, Iliadou AN, Rodríguez-Wallberg K et al. Ovarian stimulation and risk of breast cancer in Swedish women. *Fertil Steril* 2017;108(1):137-44.
- [8] van den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB et al. Ovarian stimulation for in vitro fertilization and long-term risk of breast cancer. *JAMA* 2016;316(3):300-12.
- [9] Sergeantanis TN, Diamantaras AA, Perlepe C et al. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(1):106-23.
- [10] Izquierdo M, Baulies S, Devesa M et al. Breast cancer after IVF: Can ovary stimulation and follicular response affect prognostic factors? *Breast Cancer, ASCO Annual Meeting 2021*. *J Clin Oncol* 2021;39(suppl 15):abstr e12538.
- [11] Vassard D, Pinborg A, Kamper-Jørgensen M et al. Assisted reproductive technology treatment and risk of breast cancer: a population-based cohort study. *Hum Reprod* 2021;36(12):3152-60.
- [12] Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *BMJ*. 2018;362:k2644.
- [13] Domingo G, Fabregas R, Coroleu V et al. Fertilidad y Cáncer de mama. En: fundación Española de Senología y Patología mamaria. *Manual de práctica clínica en senología 2019*. p.396-399. ISBN: 978-84-09-13675-9.
- [14] Calvo M, Ferrando M, Franco Y, González C, González S, Manzanares M, Marques L. *Guías Clínicas Sociedad Española Fertilidad: Ciclos de preservación de ovocitos: indicaciones y procedimientos*.
- [15] ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation. Anderson RA, Amant F, Braat D et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020;2020(4):hoaa052.
- [16] Baulies S, Izquierdo M, Devesa M et al. Does fertility preservation affect the start of the oncological treatment and the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer?. *ASCO Annual Meeting 2021 J. Clin. Oncol* 2021,39(suppl 15):abstr e12613.
- [17] Ceballos E, Domingo J, Franco Y, Marques L, González C, Peón S, Salvador C, Manau D. *Guías clínicas SEF: Cáncer y reproducción*.
- [18] Devesa M, Martínez F, Coroleu B et al. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in women with cancer is as expected according to an age-specific nomogram. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(5):583-8.
- [19] Baulies S, Devesa M, Cusido M et al. Fertility preservation in breast cancer: an oncological view. *Médecine de la Reproduction* 2014;16(4):233-8.
- [20] Malacarne E, Devesa M, Martínez F et al. COH outcomes in breast cancer patients for fertility preservation: a comparison with the expected response by age. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(12):3069-76.

► Capítulo 9

Embarazo, lactancia y cáncer de mama.

Octavi Córdoba i Cardona.

La mama es un órgano propio de los animales mamíferos, constituye el órgano que define la clase taxonómica. La función de la mama es producir leche para alimentar las crías durante sus primeras etapas de desarrollo. Esta base hace que el desarrollo y su función estén íntimamente implicados con el desarrollo de enfermedades neoplásicas.

Existen dos momentos clave en el desarrollo de la glándula mamaria que tendrán implicación en el riesgo a padecer cáncer de mama.

El primer momento es la telarquia durante la cual bajo el estímulo de los estrógenos se desarrolla el árbol ductal y el estroma de soporte. Las primeras fases de la telarquia son anteriores a la menarquia. Una menarquia anticipada podría aumentar el riesgo de cáncer de mama.

El segundo momento será el embarazo. Durante el embarazo la mama se prepara para su función, la lactancia de las crías de los mamíferos. Durante la gestación se observa una progresiva proliferación y aumento de la arborización de los ductos mamarios por influencia de las altas concentraciones de estrógenos y progesterona. Además de estos cambios estructurales durante el embarazo se observan cambios genéticos y epigenéticos que modifican el riesgo de cáncer de mama posterior y la frecuencia de patrones inmunohistoquímicos.

1. EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA COMO FACTORES MODULADORES DEL RIESGO A PADECER CÁNCER DE MAMA.

El embarazo es uno de los factores de riesgo del cáncer de mama mejor establecidos y desde hace más tiempo¹⁻³. En el año 1713 Bernardo Ramazzini publicó su obra "*De Morbis Artificum Diatriba*" (Tratado sobre las enfermedades de los trabajadores). En ella describió por primera vez que las monjas tenían mayor riesgo a padecer cáncer de mama y lo relacionó con su vida célibe. Estudios epidemiológicos confirmaron que el embarazo tiene efecto protector, disminuyendo el riesgo a padecer cáncer de mama^{4,5}. La lactancia demostró también un efecto protector y que ambos factores actuaban de forma independiente. Se observó una relación lineal tanto en el número de embarazos como en la duración de la lactancia. Así a mayor número de embarazos, menor riesgo de cáncer de mama y a mayor duración de la lactancia menor riesgo de padecer cáncer de mama⁶.

El efecto protector del embarazo sobre el cáncer de mama depende de la edad a la que se tiene el primer hijo vivo. La protección es mayor cuanto el embarazo se da a edades jóvenes⁷. Por el contrario, retrasar 5 años la edad del embarazo aumenta levemente (1.13) el riesgo relativo (RR) de padecer cáncer de mama⁵. Este efecto protector, dependiente de la edad puede explicar en parte el aumento de incidencia de cáncer de mama⁸, ya que se ha observado un progresivo aumento de la edad a la que se tiene el primer hijo. La edad media de las madres al tener el primer hijo era de 24.8 años en España en 1975. Esta edad media aumentó hasta los 31.2 en 2017 (Instituto Nacional de Estadística. www.ine.es). Es previsible que la incidencia de cáncer de mama seguirá aumentando conforme estas generaciones tengan mayor edad y por tanto mayor riesgo de cáncer de mama.

Durante el embarazo la glándula mamaria se transforma para el desarrollo de su función. Los principales cambios observados son:

❖ Cambios de la estructura mamaria.

Los estrógenos de origen placentario aumentan durante el embarazo provocando una progresiva elongación y ramificación de los ductos mamarios. Al final del embarazo la progesterona y la prolactina inducirán el cambio final desarrollando las células de los lobulillos terminales que adquirirán su función secretora apocrina. De esta manera la paridad aumentará el área epitelial y la relación entre esta área epitelial y el estroma⁹. Al finalizar la lactancia por el contrario se observará una rápida recesión del árbol ductal asociada a fenómenos de apoptosis masiva como no se observa en ningún otro proceso fisiológico.

❖ Remodelación estromal.

Durante el embarazo se observa angiogénesis, infiltración de células inmunes e inflamatorias, reorganización de los fibroblastos y una pérdida de contenido lipídico de los adipocitos. Con la involución post-lactacional se observará una regresión de la vascularización, degradación de la matriz extracelular, un aumento del contenido lipídico de los adipocitos y la aparición de un gran número de macrófagos que deberán degradar los productos de la apoptosis masiva de las células endoteliales¹⁰.

❖ Cambios en las stem-cells.

Durante la gestación observamos un aumento de las stem-cells mamarias que disminuyen después de la lactancia¹¹. Además de la disminución final del número de stem-cells, estas adquieren cambios genómicos que les confieren una mayor estabilidad ante los carcinógenos¹².

❖ Microquimerismo.

Se ha observado que algunas mujeres que han tenido hijos presentan células inmunocompetentes de origen fetal en el tejido mamario y en sangre periférica. Este fenómeno se denomina microquimerismo. Las mujeres que presentan microquimerismo tienen una menor incidencia de cáncer de mama^{13,14}.

Estos complejos cambios no modifican de forma unificada el riesgo de los diferentes tipos de cáncer de mama. El embarazo confiere protección ante los tumores con receptores hormonales positivos y HER2 negativo (Luminal A-like) que presentan características expresión génica similar a las células luminales del epitelio de la mama^{15,16}. Por el contrario, el embarazo no protege o incluso aumenta el riesgo de los tumores con receptores hormonales negativos y HER2 negativo (triple negativo o Basal-like)^{1,17,18}. Dado y que los tumores con receptores hormonales son los más frecuentes en global el embarazo tiene un gran efecto protector pese a que podría aumentar el riesgo de los tipos histológicos Basal-like¹⁹. Por estos motivos aumentar el número de embarazos tiene un mayor efecto protector en la postmenopausia. Concretamente cada embarazo a término disminuye un 3% (95% IC 1-6%) el riesgo de cáncer de mama premenopáusicos y un 12% (95% IC 10-14%) en el riesgo de cáncer de mama diagnosticado durante la postmenopausia²⁰. Es importante insistir que el efecto protector del embarazo también se observa en mujeres con menos de 56 años donde los tumores con receptores hormonales positivos son menos frecuentes y ha transcurrido menos tiempo desde el embarazo hasta el diagnóstico del cáncer de mama²¹.

El embarazo no sólo disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama, además también confiere mejor pronóstico. Las pacientes con cáncer de mama que tienen un mayor número de hijos tienen menor mortalidad que las pacientes con cáncer de mama nulíparas²².

Los tumores triple negativos tienen un comportamiento del riesgo inverso. Las mujeres que no han tenido hijos o que los tienen a una edad más avanzada tienen menor riesgo de cáncer triple negativo^{1,20,23}.

La lactancia materna prolongada disminuye el riesgo de cáncer de mama. Se considera prolongada cuando el sumatorio de meses en los que la mujer ha dado lactancia materna a sus hijos supera los 7 meses. Cuando se superan estos meses de lactancia se observa una disminución de

riesgo de cáncer de mama triple negativo y HER2 positivos^{17,18,21}. Así de forma global el embarazo disminuirá los tipos cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativos y la lactancia a los tumores triple negativos y HER2 positivos.

Globalmente el embarazo tiene un efecto protector pero el periodo postparto es un periodo de especial riesgo al cáncer de mama. Concretamente durante los 5 años después del primer parto se observa un aumento significativo en el riesgo relativo a padecer cáncer de mama (OR 1.49 IC 95% 1.01-2.02). Dado y que globalmente la incidencia de cáncer a edades premenopáusicas es especialmente baja, el riesgo total es modesto. Pese a este pico observado en un estudio caso-control sueco, el embarazo sigue teniendo un efecto protector en las mujeres, especialmente cuando el parto sucede a edades precoces, manteniéndose con una OR inferior a 1 cuando se compara a las que han tenido el primer hijo después de los 35 años o no han tenido hijos²⁴.

Hay datos contradictorios sobre el efecto de la gestación y la lactancia respecto al riesgo global de padecer cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA1 o BRCA2²⁵. En general se considera que hay poco o nulo efecto en el riesgo global o quizás una disminución de riesgo de cáncer postmenopáusicos en portadoras de mutación BRCA2. Las mujeres portadoras de mutación BRCA2 presentan un aumento de riesgo de padecer cáncer de mama de los subtipos que expresan receptores hormonales. Pese a que podría disminuir el riesgo en la edad postmenopáusicas, en ellas se ha observado también un aumento de riesgo relativo en los dos años posteriores al parto²⁶. Dado y que en estas mujeres la incidencia de cáncer de mama a edades precoces es mayor que en la población global este aumento de riesgo relativo tiene una especial relevancia y se debe animar a retomar los controles con resonancia magnética y a no retrasarlos por la lactancia. La lactancia disminuye la sensibilidad de la mamografía, pero no afecta a la resonancia magnética²⁷.

2. EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA DESPUÉS DEL CÁNCER DE MAMA.

El diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama puede afectar las posibilidades de embarazo posterior de las mujeres jóvenes. En primer lugar el tratamiento con quimioterapia afecta la funcionalidad ovárica. En segundo lugar, la duración del tratamiento hormonal obliga a retrasar años la maternidad y esto sitúa a la paciente en una edad en la que las posibilidades de gestación son menores. En tercer lugar, porque la gestación y los tratamientos de reproducción asistida someten a la paciente a un aumento de los niveles de estrógenos que puede generar dudas sobre cómo pueden afectar a las posibles recidivas del cáncer de mama y perjudicar su pronóstico.

2.1. EN EL DIAGNÓSTICO INICIAL DE CÁNCER.

La posibilidad de poder quedarse embarazadas en el futuro es importante para las mujeres jóvenes a las que diagnosticamos cáncer y que no han completado su deseo genésico²⁸. Estas pacientes sufren un gran impacto emocional por el diagnóstico y en ese momento pueden no expresar sus deseos por considerarlos secundarios. Por ello, ante un nuevo diagnóstico de cáncer el equipo que trata a la paciente debe tomar la iniciativa. Deberá exponer la evidencia actual respecto a los efectos del tratamiento y ofrecer las medidas de preservación de la fertilidad oportunas (NCCN Guidelines, Never too young handbook CBCN, Guía SESPM de tratamiento del cáncer de mama)²⁸.

Actualmente las opciones en el momento del diagnóstico son la estimulación ovárica y la criopreservación de ovocitos si presenta una buena respuesta. Las técnicas actuales permiten buenos resultados de la criopreservación de ovocitos y se prefiere esta técnica a la congelación de embriones. La criopreservación de ovocitos permite desvincular la fecundación del hecho de que la paciente tenga o no pareja estable y de un posible futuro divorcio. El divorcio posterior al diagnóstico de cáncer de mama es tan frecuente como en mujeres no diagnosticadas de cáncer^{29,30}.

En los casos que no se pueda realizar una estimulación ovárica o esté contraindicada se puede ofrecer el tratamiento con análogos de la GnRH. Estos tratamientos han demostrado ofrecer cierto grado de protección del ovario ante la quimioterapia sin empeorar el pronóstico³¹. La preservación de corteza ovárica todavía se considera experimental por lo que se reservará a aquellos casos en los que no se ha podido aplicar los anteriores métodos.

2.2. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA.

El tratamiento adyuvante del cáncer de mama provoca cambios en la función ovárica: status menopáusico, amenorrea quimioinducida transitoria, oligoamenorrea y ataxia menstrual. Después del tratamiento quimioterápico es importante realizar una correcta evaluación de la fertilidad mediante la determinación de la hormona antimülleriana (marcador de la reserva ovárica que predice la posibilidad de tener ciclos menstruales tras la quimioterapia) y los niveles séricos de estradiol, FSH, LH e inhibina para la valoración del daño gonadal. Por ecografía ginecológica se valorará la reserva ovárica mediante la determinación del volumen ovárico y el recuento de folículos antrales.

Hasta una cuarta parte de las pacientes con amenorrea quimioinducida recuperan la menstruación al iniciar el tratamiento con inhibidores de la aromatasa por lo que es recomendable insistir en las pacientes en algún método anticonceptivo durante este periodo si no presentan deseo genésico.

2.3. SELECCIÓN DEL MOMENTO IDÓNEO PARA EL EMBARAZO.

No existe momento perfecto para una gestación, esperar demasiado empeorará resultados reproductivos y perinatales, esperar poco puede ser arriesgado por el riesgo de diagnosticar una recidiva durante el embarazo. Por ello, la responsabilidad del médico tratante será informar a la paciente de la evidencia disponible y aconsejar según el tipo de tumor y riesgo de recidiva. En este escenario nuestra primera recomendación ha de ser finalizar el tratamiento. De igual manera recomendaremos esperar un mínimo de 6 meses de la finalización de la quimioterapia y 3-6 meses tras la finalización del tamoxifeno para evitar riesgos teratogénicos tardíos.

En los casos de tumores de comportamiento más agresivo como son los tumores HER2 o triple negativos debemos recomendar a las mujeres que esperen al menos dos años desde el diagnóstico antes de una nueva gestación. La razón principal de esta recomendación es que la mayoría de las recurrencias del cáncer de mama ocurren dentro de los primeros dos años después del diagnóstico y tratamiento iniciales.

En casos de muy buen pronóstico tumores microinvasivos o tipos histológicos de buen pronóstico (mucinoso, papilar encapsulado) se puede incluso plantear antes de estos dos años.

Aconsejar a las pacientes con tumores que expresan receptores hormonales puede ser especialmente difícil. En el momento de escribir este capítulo no existe evidencia de que sea seguro hacer una pausa en el tratamiento con tamoxifeno antes de los 5 años para poder intentar la gestación. Por ello, en estas pacientes se debe aconsejar finalizar los 5 años de tratamiento con tamoxifeno / Inhibidores de la aromatasa + bloqueo ovárico. Las pacientes que una vez informadas de la evidencia disponible quieren parar el tratamiento hormonal para poder quedarse embarazadas y retomar posteriormente el tratamiento han de ser remitidas a centros que participen en el estudio POSITIVE. En este estudio se está recogiendo de forma prospectiva datos de estas pacientes por lo que deben ser incluidas en el estudio antes de abandonar el tratamiento. Los centros participantes se pueden consultar en:

<http://www.gruposolti.org/ensayosclinicos/positive>

2.4. EFECTO DEL EMBARAZO POSTERIOR SOBRE EL PRONÓSTICO DE CÁNCER.

El embarazo posterior al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama no empeora el pronóstico del cáncer de mama. Dicho de otro modo, por el hecho de quedarse embarazada después de haber tenido un cáncer de mama no tendrá más riesgo de que el riesgo del propio cáncer.

La información de la que disponemos tiene limitaciones, pero es consistente. No disponemos de estudios aleatorizados que nos darían la máxima seguridad ya que no podemos indicar o contraindicar un embarazo. La información de que disponemos proviene siempre de diversos estudios de cohortes retrospectivas, de diseños de caso-control y de metaanálisis^{32,35}. En dichos estudios y de forma concordante se observa que el embarazo posterior al cáncer de mama no empeora el pronóstico. Estos resultados se han observado de igual manera en las mujeres que fueron tratadas por un cáncer de mama con receptores hormonales positivos como negativos. Para disminuir el posible efecto de que sólo se registren los embarazos de las mujeres sanas (healty mother effect) se diseñó un estudio multicéntrico en el que se consideraban controles que tuviesen un intervalo libre de enfermedad igual o superior a el tiempo transcurrido entre diagnóstico de cáncer y embarazo³⁶. Los resultados, una vez más, demostraron que el embarazo no empeoraba el pronóstico, independientemente del estatus hormonal del cáncer en el momento del diagnóstico.

Otra de las incógnitas despejadas por los estudios mencionados ha sido demostrar que el tratamiento recibido por la madre no perjudica los resultados perinatales y de evolución de los hijos de mujeres que sufrieron cáncer de mama y recibieron tratamiento antineoplásico.

2.5. USO DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

Dado y que para conseguir la gestación en estas pacientes muchas veces son necesarias las técnicas de reproducción asistida o de preservación de la fertilidad, el uso de tratamientos y técnicas de reproducción asistida no empeora el pronóstico de estas mujeres. En este caso la información de la que disponemos es más limitada debido a que hay menos estudios, pero señalan en la misma dirección, confirmando la seguridad³⁷.

2.6. EMBARAZO EN MUJERES CON METÁSTASIS.

En el momento de escribir este capítulo no existe ninguna condición de cáncer de mama metastásico en el que sea posible planificar una gestación. Incluso tras periodos largos sin progresión, la medicación que precisan las mujeres con cáncer de mama metastásico es incompatible con el primer trimestre de embarazo y por tanto se debe desaconsejar siempre la gestación a estas pacientes.

En caso de embarazo no planeado o pese a nuestro consejo en contra, se debe remitir a la paciente a un centro con experiencia en el manejo para que valore la interrupción o la continuación del embarazo y el posible efecto del tratamiento.

2.7. LACTANCIA DESPUÉS DEL CÁNCER.

Existe poca información sobre la lactancia después del cáncer de mama. El pronóstico del cáncer de mama no empeora³⁸. Las mamas que han recibido irradiación no suelen producir leche, sin embargo es aconsejable intentar el uso de ambas mamas para minimizar el riesgo de estasis láctea. La mama no irradiada puede producir suficiente leche para lactancia exclusiva del lactante durante los 6 primeros meses, siguiendo los consejos de la OMS. Las pacientes deben ser aconsejadas a favor de intentar la lactancia materna y recibir soporte ante las posibles dificultades iniciales³⁹.

✦ Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ El embarazo antes de los 30 años protege de los tumores sensibles a hormonas.
- ✓ La lactancia prolongada más de 7 meses protege de los tumores HER y triple negativos.
- ✓ La gestación posterior al cáncer de mama no empeora el pronóstico.
- ✓ No es posible una gestación planificada en mujeres con cáncer de mama metastásico.
- ✓ Las técnicas de preservación de la fertilidad y de reproducción asistida son seguras en mujeres con cáncer de mama.
- ✓ Se debe plantear las posibilidades de preservación de la fertilidad en todas las mujeres jóvenes diagnosticadas de cáncer de mama.
- ✓ Debemos recomendar finalizar el tratamiento antes de la gestación.
- ✓ La lactancia después del cáncer de mama es posible con la mama no afectada y debe ser aconsejada.

Bibliografía:

- [1] Li CI, Beaber EF, Tang MTC et al. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20-44 years of age. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):579-87.
- [2] MacMahon B, Cole P, Lin TM et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 1970;43(2):209-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5312521>
- [3] Franco G. Bernardino Ramazzini's de morbis artificum diatriba on Workers' health—the Birth of a New Discipline. *J UOEH*. 2021;43(3):341-8.
- [4] Reeves GK, Pirie K, Green J et al. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100(3):538-44.
- [5] Lambe M, Hsieh CC, Chan HW et al. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;38(3):305-11.
- [6] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187-95.
- [7] Ewertz M, Duffy SW, Adami HO et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46(4):597-603.
- [8] Baeyens-Fernández JA, Molina-Portillo E, Pollán M et al. Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC Cancer* 2018;18(1):781.
- [9] Gabrielson M, Chiesa F, Behmer C et al. Association of reproductive history with breast tissue characteristics and receptor status in the normal breast. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170(3):487-97.
- [10] McCready J, Arendt LM, Rudnick JA et al. The contribution of dynamic stromal remodeling during mammary development to breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res*. 2010;12(3):205.
- [11] Van Keymeulen A, Rocha AS, Ousset M et al. Distinct stem cells contribute to mammary gland development and maintenance. *Nature*. 2011;479(7372):189-93.
- [12] Peri S, Lopez de Cicco R, Santucci-Pereira J et al. Defining the genomic signature of the parous breast. *BMC Med Genomics* 2012;5(1):46.
- [13] Nemescu D, Ursu RG, Nemescu ER et al. Heterogeneous distribution of fetal microchimerism in local breast cancer environment. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147675.
- [14] Gadi VK. Fetal microchimerism in breast from women with and without breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(1):241-4.
- [15] Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
- [16] Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011;5(1):5-23.
- [17] Millikan RC, Newman B, Tse CK et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(1):123-39.
- [18] Redondo CM, Gago-Domínguez M, Ponte SM et al. Breast feeding, parity and breast cancer subtypes in a Spanish cohort. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e40543.
- [19] Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72(2):107-15.
- [20] Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: A pooled analysis from the breast cancer association consortium studies. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(3):250-63.
- [21] Gaudet MM, Press MF, Haile RW et al. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(2):587-97.
- [22] Andersen W, Newcomb PA, Hampton JM et al. Reproductive factors and histologic subtype in relation to mortality after a breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(3):975-80.
- [23] Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):470-7.
- [24] Liu Q, Wu J, Lambe M et al. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: Postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2002;13(4):299-305.
- [25] Milne RL, Osorio A, Ramón y Cajal T et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(1):221-32.
- [26] Cullinane C a, Lubinski J, Neuhausen SL et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2005;117(6):988-91.
- [27] Reyes E, Xercavins N, Saura C et al. Breast cancer during pregnancy: matched study of diagnostic approach, tumor characteristics, and prognostic factors. *Tumori* 2020;106(5):378-87.
- [28] Schover LR, Rybicki LA, Martin BA et al. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999;86(4):697-709.
- [29] Dorval M, Maunsell E, Taylor-Brown J et al. Marital stability after breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(1):54-9.
- [30] Taylor-Brown J, Kilpatrick M, Maunsell E et al. Partner abandonment of women with breast cancer. Myth or reality? *Cancer Pract* 2000;8(4):160-4.
- [31] Lambertini M, Ceppi M, Poggio F et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol* 2015;26(12):2408-19.
- [32] Lambertini M, Kroman N, Ameje L et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2017;110(4):426-9.
- [33] Córdoba O, Bellet M, Vidal X et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. *The Breast*. 2012;21(3):272-5.
- [34] Azim HA, Santoro L, Pavlidis N et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011;47(1):74-83.
- [35] Azim Jr. H, Kroman N, Ameje L et al. Pregnancy following estrogen receptor-positive breast cancer is safe - results from a large multi-center case-control study. *Eur J Cancer* 2012. Meeting Abstract. Available from: <http://gateway.webofknowledge.com/gateway/Gateway>
- [36] Azim HA, Kroman N, Paesmans M et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: A multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* [2013;31(1):73-9.
- [37] Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur J Cancer* 2015;51(12):1490-6.
- [38] Azim HA, Bellettini G, Liptrott SJ et al. Breastfeeding in breast cancer survivors: Pattern, behaviour and effect on breast cancer outcome. *Breast* 2010;19(6):527-31.
- [39] Bhurosy T, Niu Z, Heckman CJ. Breastfeeding is possible: A systematic review on the feasibility and challenges of breastfeeding among breast cancer survivors of reproductive age. *Ann Surg Oncol* 2021;28(7):3723-35.

► Capítulo 10

Selección de la población con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama en base a factores genotípicos y fenotípicos.

Javier Benitez Ortiz, Andrea Ceba Peris, Juan Carlos Triviño Pardo.

En mujeres, el cáncer de mama es uno de los tumores malignos más frecuentes y uno de los que mayor número de muertes produce en España. En los países de la Unión Europea, la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 9%, mientras que en España es de un 7%. Afortunadamente, el cáncer de mama femenino es un tumor de buen pronóstico. Tres de cada cuatro casos son diagnosticados en estadios iniciales (estadios I o II) y sólo un 4% presenta metástasis al diagnóstico. Este adelanto diagnóstico ha sido posible en gran medida gracias a la puesta en marcha de programas poblacionales de detección precoz, los cuales, junto con los avances diagnósticos y terapéuticos, han permitido aumentar la supervivencia de este tumor, que en nuestro país alcanza cerca del 90% a los cinco años del diagnóstico.

Actualmente, todas las comunidades autónomas (CCAA) cuentan con un programa de cribado de cáncer de mama (PCCM), coordinado a través de la Red de Programas de Cribado de Cáncer y por el Ministerio de Sanidad. En España el PCCM presenta cierta variabilidad en la estructura y protocolos entre las diferentes CCAA.

En 2008 el Parlamento Europeo lanza la iniciativa ECIBC (European Commission Initiative on Breast Cancer) para el desarrollo de las nuevas Guías Europeas sobre el cribado y diagnóstico de cáncer de mama en base a una nueva metodología. Este desarrollo ha seguido los requisitos establecidos en las guías clínicas del Institute of Medicine de Washington¹. Como resultado de las revisiones sistemáticas realizadas se han publicado una lista de recomendaciones como parte de las guías para el cribado y diagnóstico del cáncer de mama, en el ámbito de la Unión Europea. Estas recomendaciones incluyen el uso de la mamografía para las mujeres incluidas dentro de los programas de cribado, y para las mujeres con mamas de alta densidad mamográfica, la realización del cribado mediante tomosíntesis digital de mama (DBT) (incluyendo imágenes 2D sintetizadas), o mamografía digital (DM)².

A pesar de que actualmente la mamografía es la prueba de cribado de referencia y cuenta con altos niveles de sensibilidad y especificidad (70% - 96% y 90% - 95%, respectivamente)³, esta prueba presenta importantes limitaciones entre las que cabe destacar⁴:

❖ Falsos positivos.

Los falsos positivos se definen como aquellos hallazgos o pruebas que se consideran verdaderas, pero luego resultan falsas. Junto con el sobre diagnóstico, son las limitaciones más comunes y más relevantes⁵. Se estima que el riesgo acumulado de obtener un falso positivo está entre el 20% y el 50%, en las mujeres que participan en el programa de cribado entre los 50 y los 69 años (10 rondas de cribado mamográfico en total)⁶. Se debe tener en cuenta que algunas de las consecuencias de los falsos positivos son la realización de biopsias para aclarar el hallazgo de la mamografía⁷, problemas psicológicos a corto y largo plazo, ansiedad o depresión entre otros⁵.

❖ Falsos negativos.

Los falsos negativos se definen como un error por el cual el resultado de una prueba se considera normal, cuando realmente hay un hallazgo positivo. Se producen por distintos factores, siendo algunos de los principales: el pequeño tamaño de la lesión, la mejora extensa del fondo y la presencia de lesiones malignas con márgenes lisos⁸. La aparición de los falsos negativos imposibilita el poder tener una detección precoz, retrasando, por tanto, no sólo el diagnóstico sino también el tratamiento⁴.

❖ Sobrediagnósticos.

Los sobrediagnósticos se definen como aquellos cánceres asintomáticos detectados que no están creciendo, o crecen con tal lentitud, que nunca habrían causado problemas médicos para el paciente en el transcurso de su vida. Suponen entre un 19% y un 25% de los casos en los programas de cribado español. Además, los casos de sobrediagnóstico implican tratamientos con repercusión en la calidad de vida del paciente⁵.

❖ Cáncer de intervalo.

El cáncer de intervalo se define como los casos de cáncer de mama que se desarrollan entre dos pruebas de cribado. Estos cánceres aparecen, principalmente, como consecuencia de las limitaciones en las pruebas de detección⁴, aunque también existen otros factores de riesgo que causan su aparición: Un resultado previo falso positivo, el estado premenopáusico, un historial

familiar de cáncer de mama, o una biopsia de mama benigna previa⁴. El riesgo acumulado del cáncer de intervalo se sitúa entre el 0,9% y el 3,2%⁹. Actualmente se considera que la mitad de los cánceres de intervalo son verdaderos cánceres de intervalo, representando tumores que no han sido detectables en el cribado anterior, pero sí que muestran síntomas antes del siguiente cribado⁴.

Tomando como base la evolución de los programas actuales hacia un cribado más personalizado, no centrado únicamente en los resultados obtenidos de las pruebas mamográficas, se plantea la introducción de factores genéticos y fenotípicos con el objetivo de ser capaces de predecir el riesgo individualizado de desarrollar una enfermedad.

1. FACTORES GENÉTICOS DE PREDISPOSICIÓN.

En el caso del cáncer de mama se conocen diferentes parámetros que pueden modificar el riesgo de una mujer. La historia familiar es uno de ellos. Una mujer cuya madre desarrolló un cáncer de mama tiene un riesgo doble que el de la población general, mientras que si han sido su hermana y su madre este riesgo es tres veces superior¹⁰. Las bases genéticas que están detrás de estas probabilidades se empezaron a conocer a finales del siglo pasado con el descubrimiento de los genes BRCA1 y 2 como responsables del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Estos genes de alto riesgo (probabilidad seis o siete veces superior al riesgo de la población general) explican un 20% de las familias con cáncer de mama y ovario. Posteriormente se han identificado otros genes de moderado riesgo (un riesgo entre 2 y 4 veces mayor) como son PALB2, CHECK2, ATM o BRIP1, que explicarían alrededor de un 5% del riesgo de cáncer familiar¹¹. Finalmente, los estudios de asociación caso control del genoma (GWAS) han permitido el descubrimiento de muchas variantes comunes como son los single nucleotide polymorphisms (SNPs), que están asociadas a riesgo de cáncer, aunque se necesita la interacción de muchos de estos SNPs para conferir un alto riesgo que ayudarían a explicar no solo familias con cáncer de mama sino el cáncer esporádico en general. Ello es debido a que confieren individualmente un riesgo muy pequeño, un OR menor de 1.5, y es necesaria la presencia de muchos SNPs.

En este sentido dos grandes estudios internacionales, el proyecto europeo COGS (Collaborative Oncological Gene Environment Study) y el proyecto Oncoarray¹² han analizado cientos de miles de SNPs en alrededor de 200.000 mujeres (100.000 con cáncer de mama y 100.000 controles), y han identificado 135 SNPs que permiten diferenciar los casos del grupo control, y explicar hasta un 18% del riesgo de cáncer familiar. Por otro lado, cuando estratifican la

población en función del número de SNPs presentes en cada mujer, es posible identificar y agrupar a las mujeres de la población general con un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama. A nivel individual estos SNPs no son lo suficientemente potentes ($OR < 1.5$), pero la combinación de ellos (conocida como PRS, Polygenic Risk Score) podría dar un nivel de riesgo que permitiera diferenciar a las mujeres con un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama, y aplicar medidas individualizadas de seguimiento y tratamiento¹³.

Estudios previos han demostrado la utilidad a la hora de estratificar a la población en base al PRS, y que el valor predictivo del mismo es tanto mayor y más acertado cuanto mayor es el número de SNPs¹⁴. Esto se comprobó inicialmente al comparar los datos obtenidos para 10 SNPs y observar que el valor predictivo era menor que para 70 SNPs. Estos últimos datos, obtenidos del proyecto COGS y de otros GWAS, muestran un OR de 2 para las mujeres estratificadas en el quintil más alto al compararlo con la mediana ($OR = 1$) de la población, y un riesgo a lo largo de la vida de un 29% frente a un 3% para el grupo con el riesgo más alto y bajo respectivamente^{3,12}. Estos y otros datos muestran el potencial que puede tener la estratificación basada en los factores genéticos y las implicaciones preventivas que podría suponer.

2. FACTORES FENOTÍPICOS.

En los últimos años, la identificación de biomarcadores genéticos de cáncer para la prevención, el diagnóstico precoz y la estratificación de las mujeres según su riesgo al desarrollo de la enfermedad, se ha visto complementada con la incorporación de factores fenotípicos, cuya combinación con los factores genéticos ha permitido la generación de modelos multivariantes para la evaluación del riesgo individual de desarrollar cáncer de mama.

Es importante mencionar que actualmente está descrita la asociación del cáncer de mama con: antecedentes familiares, factores de riesgo genotípicos de susceptibilidad genética (SNPs)¹⁵⁻¹⁸ y fenotípicos (densidad mamaria, edad de menopausia o del primer embarazo entre otros.)¹⁹. Es por ello por lo que una estrategia capaz de integrar todos estos factores podría mejorar la prevención del riesgo individual a desarrollar la enfermedad²⁰.

3. DESARROLLO TEST BRECANRISK®.

El test BrecanRisk® es un algoritmo matemático que incorpora los datos genéticos de una mujer y sus datos fenotípicos. Cada dato tiene un valor específico y el sumatorio de los análisis multiplicativos de datos genéticos (G), SNPs, fenotípicos (F), y de las interacciones G x F, nos va a dar un valor que nos permite agrupar a la mujer en la categoría concreta de riesgo.

En este contexto, el test BrecaRisk[®], constituye una prueba no invasiva de susceptibilidad al desarrollo de cáncer de mama, que permite la prevención personalizada y la detección precoz del cáncer gracias a la estimación del riesgo de padecerlo. Esta prueba se ha desarrollado fruto de la colaboración entre el Hospital Clínico-INCLIVA, CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas), la Universidad Politécnica de Valencia, Sistemas Genómicos y el hospital Monte Naranco de Oviedo, que integra y pondera en un algoritmo matemático factores genotípicos (120 SNPs modificadores del riesgo genético), y otras factores tales como antecedentes familiares y factores fenotípicos (edad del primer embarazo con éxito, edad de menopausia, edad de menarquia, densidad mamográfica), siendo la única prueba de estratificación del riesgo en nuestro país, que contempla la interacción de los factores Genéticos y Fenotípicos (GxF)¹⁹. La integración de toda esta información junto con la edad de la mujer da como resultado un valor de riesgo individual a padecer cáncer de mama, que permite estratificar a la población general en distintos grupos de riesgo, y seleccionar así a las mujeres que tengan alto riesgo a desarrollarlo con el fin de pautar un seguimiento clínico más individualizado.

4. EL PESO DE LA GENÉTICA (PRS).

El test se ha desarrollado en dos fases. Una primera fase, donde se llevó a cabo un estudio caso-control en 856 mujeres con cáncer de mama y 839 controles de la población general (población madrileña y asturiana) pareados por edad, en las que se analizó la asociación entre el riesgo a desarrollar cáncer de mama y 76 SNPs de susceptibilidad (de los 126 de COGS), que permiten separar a las dos poblaciones de casos y controles de nuestra población, de una manera significativa, en base a las odds ratio (OR) genotípicos que diferencian las 2 poblaciones con significancia estadística ($p=2,293 \times 10^{-15}$), ver [Figura 10.1](#).

Asimismo, se estratificó la población de casos y controles en cuatro grupos de alto, moderado, poblacional y bajo riesgo en función de su PRS, y se identificó un 14% de la población general que se encontraría en el grupo de alto riesgo con un $OR > 2$ (>25% probabilidades de desarrollar un cáncer de mama). Este grupo sería el candidato para hacer un seguimiento individualizado, ver [Figura 10.2](#).

En este trabajo finalizado en el 2019²¹, se pudo concluir que el PRS es un predictor del riesgo del cáncer de mama independiente que puede ayudar a seleccionar mujeres con alto riesgo, para establecer medidas de seguimiento y tratamiento individualizado en función del riesgo genético.

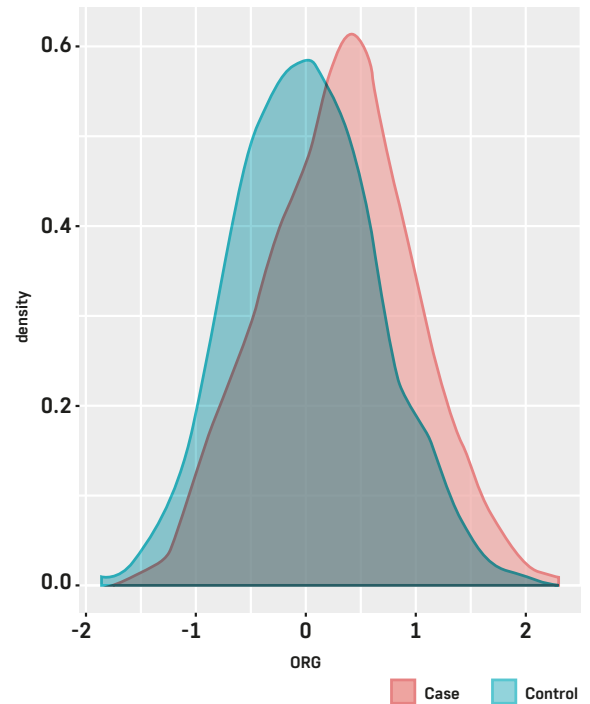


Figura 10.1. Distribución del riesgo genético de casos y controles. Se trata de la distribución del riesgo genético de casos y controles después de hacer una transformación logarítmica. Las ORG tienen unos valores diferentes (mediana=0) dado que se trabaja con logaritmos en base 2 ($\log_2[1]=0$)

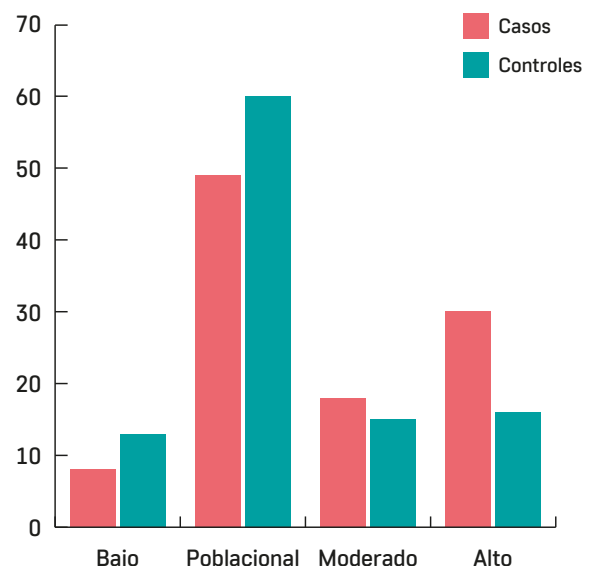


Figura 10.2. Estratificación de la población de casos y controles basados en su ORG. La escala vertical indica porcentajes. Son cuatro los grupos: bajo riesgo ($OR < 0.5$), poblacional ($0.5-1.5$), moderado ($OR 1.5-2$), alto riesgo (> 2).

5. EL PESO DE LOS FACTORES FENOTÍPICOS.

La incorporación de parámetros fenotípicos al algoritmo de riesgo podría incrementar notablemente el poder de selección de este grupo de riesgo.

Es por ello por lo que, se decidió continuar con el desarrollo del test, y combinar factores genéticos y fenotípicos. Para ello se ejecutó una segunda validación en colaboración con el Hospital Clínico Universitario de Valencia y el Programa de Cribado de la Comunidad Valenciana: 642 mujeres sanas y 455 pacientes con cáncer de mama.

En ella se llevó a cabo de nuevo un estudio caso/control, pero en este caso el modelo multivariable incorporaba 92 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), y seis factores, cinco de ellos fenotípicos: Densidad mamaria, edad de la mujer al primer hijo nacido, edad de menopausia, edad de menarquia y antecedentes familiares), y la edad de la mujer. Además, se hicieron estudios de interacción GxF, y se identificaron relaciones condicionales entre algunos de los factores fenotípicos y la edad de las mujeres. De esta manera se absorbe mejor el riesgo de la mujer a lo largo de la vida. En este aspecto, las interacciones entre factores de riesgo que fueron estadísticamente significativos en el estudio fueron el PRS con los antecedentes familiares, la edad de la mujer con la edad de la menopausia y la densidad mamaria.

En la **Figura 10.3** se muestra la curva AUC-ROC (área bajo la curva) del modelo multivariable, con y sin términos de interacción (azul y rosa, respectivamente). El AUC de la curva ROC del modelo multivariable final incluyendo las interacciones fue significativamente mayor que el del modelo sin interacciones: 0,80 (IC 95 %: 0,77–0,83) frente a 0,74 (IC 95%: 0,71-0,77). De esta manera se confirma la mejora, estadísticamente significativa, que supone la introducción de las interacciones dentro del modelo matemático para el cálculo del riesgo de las mujeres al desarrollo de cáncer de mama esporádico. El intervalo de confianza del 95% se evaluó mediante una estrategia de muestreo aleatorio.

Los resultados obtenidos de la validación, publicados en BMC Cancer (2020)²², muestran cómo el modelo es capaz de estratificar dos grupos de alto y bajo riesgo para desarrollar cáncer de mama. En la **Figura 10.4** se observa la estratificación en deciles de dicho riesgo. El noveno decil (muy alto riesgo) incluyó el 1% de los controles frente al 9% de los casos, con un odd ratio (OR) de 12,9 y un p-value=3,43E⁻⁰⁷. El primer decil (muy bajo riesgo) presentó una proporción inversa: 1% de casos y 9% de controles, un OR de 0,097 y p-value=1,86E⁻⁰⁸.

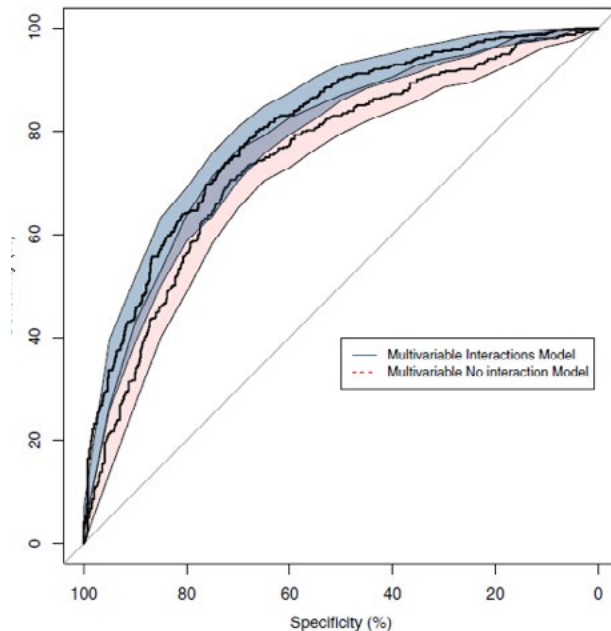


Figura 10.3. AUC-ROC AUC: área under the curve del modelo multivariable incluyendo factores G/F (genéticos/fenotípicos) e interacciones GxF (azul), y sin incluir interacciones (rosa). El área de la curva generada es un estimador de la calidad del modelo en la estratificación de la cohorte. Cuanto mayor es el área entre la recta y la curva, mayor es la bondad del ajuste. En este caso la inclusión de las interacciones incrementa el área.

El valor predictivo positivo (VPP) fue del 68,89% y el valor predictivo negativo (VPN) del 99,32% lo que refleja la alta capacidad del modelo multivariable para la estratificar de las mujeres de la población general, según su riesgo de desarrollar cáncer de mama.

En la **Figura 10.5** se muestra la estratificación global de la población de casos y controles de la cohorte de validación. Tal y como se puede observar, el 20% de las mujeres controles se clasificaron como alto riesgo al desarrollo de cáncer de mama y es el grupo candidato a un seguimiento personalizado.

La principal limitación del análisis que se llevó a cabo es el pequeño tamaño de la cohorte. Sin embargo, a pesar de las limitaciones, los resultados aportan una prueba de concepto en una población poco estudiada, y abre la posibilidad de utilizar este método en el cribado rutinario de la población española²².

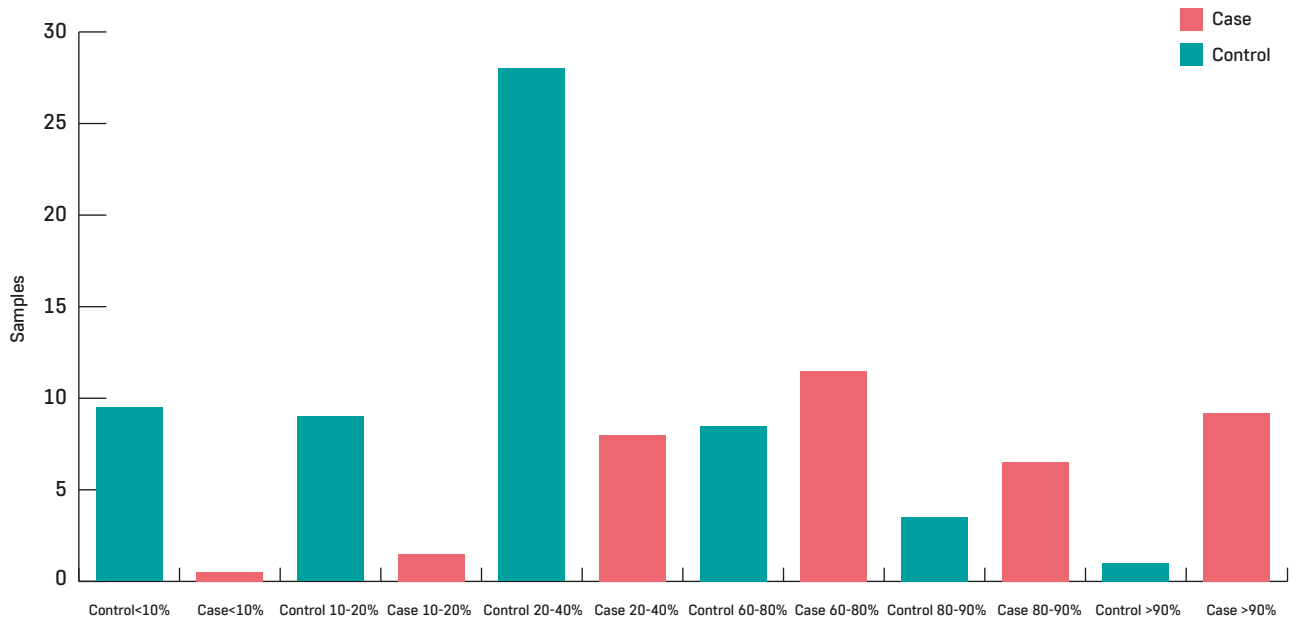


Figura 10.4. Distribución caso/control empleando el modelo multivariable. La escala vertical indica porcentaje.

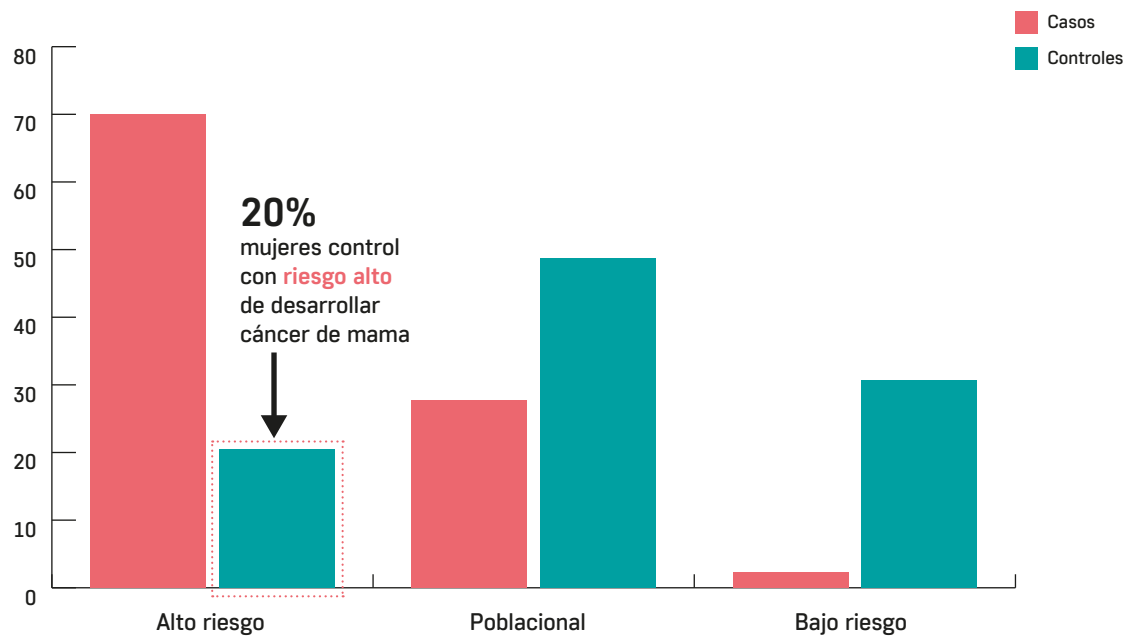


Figura 10.5. Distribución según el riesgo de la población de mujeres incluidas en la validación casos/controles.

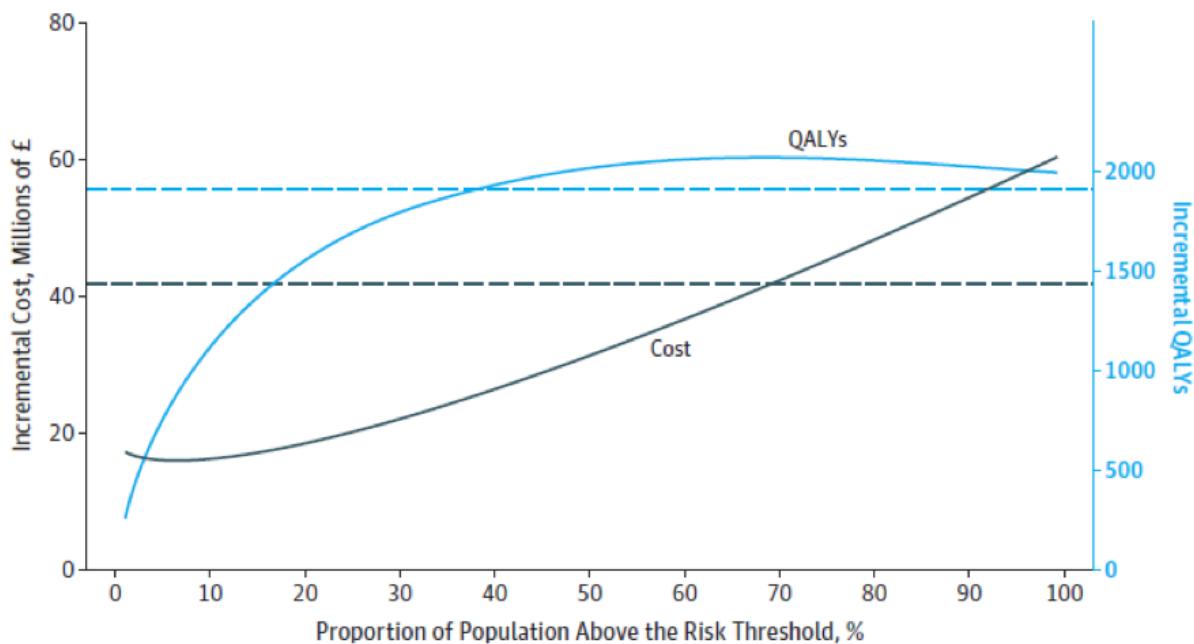


Figura 10.6. Comparativa del coste incremental y (AVAC) de los programas de Screening que emplean estratificación del riesgo (azul) frente a No Screening (negro) [27]. Se representa el % de la población por encima del riesgo Threshold frente al incremento del coste y a la mejora del AVAC.

6. COSTE BENEFICIO DE LA PRUEBA.

A partir del uso del test BrecaRisk® será posible identificar a las mujeres sanas con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, lo que permitirá realizarles un seguimiento clínico específico con el fin de ser capaces de aumentar la probabilidad de diagnosticar precozmente la enfermedad. Además, esta clasificación de riesgo también tendrá un impacto directo en la decisión de las mujeres sobre su capacidad reproductiva y sobre posibles medidas de profilaxis.

Una estratificación adecuada de las mujeres sanas además de aumentar la probabilidad de diagnóstico precoz y establecer una correcta clasificación de riesgo, impactará también en los costes clínicos derivados de todo el proceso (evitando un seguimiento intensivo en mujeres sin alto riesgo o evitando recursos de manejo del cáncer de mama avanzado).

Existen varios estudios que han evaluado la rentabilidad de personalizar el cribado poblacional de mujeres según su riesgo al desarrollo de cáncer de mama y la densidad mamográfica²³⁻²⁶. Las conclusiones extraídas de todos ellos sugieren que la detección individualizada del riesgo podría reducir los daños ocasionados a las mujeres, así como minimizar los costes de la detección del cáncer y de su tratamiento posterior.

No obstante, también se ha publicado²⁷, tal y como puede ver en la [Figura 10.6](#), que un aumento muy significativo de mujeres clasificadas con alto riesgo al desarrollo de cáncer de mama, conllevaría un aumento considerable de los costes de seguimiento de los programas de cribado, así como un mayor número de sobrediagnósticos. Esto es debido a que, un aumento del seguimiento intensificado de las mujeres conlleva un aumento de los costes, así como una mejora del AVAC (Año de Vida Ajustado por Calidad), pero esto ocurre hasta un umbral, a partir del cual, los costes siguen aumentando y el AVAC se mantiene constante. Es por ello por lo que es importante fijar el umbral de riesgo capaz de proporcionar un sistema coste – efectivo.

En base a esto, actualmente se plantean dos posibles enfoques para el seguimiento personalizado. Un primero donde se llevaría a cabo un seguimiento más intensificado en aquellas mujeres que se encuentran por encima del umbral de riesgo, mientras que las que se encuentran por debajo seguirían con la pauta marcada por los programas de cribado actuales. Y un segundo donde, aquellas mujeres que se encuentran por debajo del umbral de riesgo se les espaciaría el seguimiento realizado actualmente y se mantendría la pauta actual a las mujeres que se encuentran por encima del umbral de riesgo²⁷.

Se ha de tener en cuenta que la segunda opción, mejoraría la rentabilidad del programa de cribado mamario, reduciría el sobrediagnóstico y se mantendría los beneficios de la detección. Sin embargo, no ofrecer pruebas de detección a las mujeres con menor riesgo puede no ser aceptable²⁸ dado que actualmente la sociedad tiene como creencia que la detección es universalmente beneficiosa, y la reducción de la pauta actual podría considerarse como un detrimento de los programas de cribado actuales²⁹.

De tal manera que, la rentabilidad y la relación beneficio-daño según el NHSBSP (National Health Service Breast Screening Programme) podrían mejorarse mediante la introducción de una estrategia de detección estratificada por riesgo. Para ello será necesario la identificación del umbral de riesgo óptimo en cada población (en nuestro país tendríamos ya un punto de partida), que permita una estratificación capaz de mejorar la rentabilidad del sistema, maximizar sus beneficios y minimizar los daños derivados de los programas de cribado.

✦ Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ Las pruebas de cribado basadas exclusivamente en mamografías/ecografías, permiten realizar un diagnóstico precoz del cáncer de mama.
- ✓ La incorporación de factores de riesgo conocidos o que se empiezan a conocer, como los factores genéticos (SNPs) y los fenotípicos o personales, permitirían estratificar a la población general y seleccionar aquellas mujeres de alto riesgo a desarrollar un cáncer de mama (entre un 15-20% según el algoritmo de riesgo), que necesitan un seguimiento más individualizado.
- ✓ Pasaríamos de un diagnóstico precoz (prevención secundaria) a una medicina preventiva (prevención primaria), con un coste/beneficio importante para la sanidad.

Bibliografía:

- [1] Institute of Medicine (US) Committee on standards for developing trustworthy clinical practice guidelines. Clinical practice guidelines we can trust. Washington (DC): National Academies Press; 2011.
- [2] Saz-Parkinson Z, Monteagudo-Piqueras O, Granados Ortega J et al. "European commission initiative on breast cancer": Selected Breast cancer screening recommendations from the European Guidelines. *Rev Esp Salud Publica* 2020;94:e202012179.
- [3] Sánchez Gómez S, Torres Tabanera M, Vega Bolívar A et al. Impact of a CAD system in a screen-film mammography screening program: A prospective study. *Eur J Radiol* 2011;80(3):e317-21.
- [4] Blanch J, Sala M, Ibañez J et al. Impact of risk factors on different interval cancer subtypes in a population-based breast cancer screening programme. *PLoS One* 2014;9(10):e110207.
- [5] Baena-Cañada JM, Rosado-Varela P, Expósito-Álvarez I, et al, Women's perceptions of breast cancer screening. Spanish screening programme survey. *Breast* 2014;23(6):883-8.
- [6] Asuncion N, Salas D, Zubizarreta R et al, Cancer screening in Spain. Comparative study. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 3):iii43-51.
- [7] Castells X, Roman M, Romero A et al. Breast cancer detection risk in screening mammography after a false-positive result. *Cancer Epidemiol* 2013;37(1):85-90.
- [8] Gubern-Mérida A, Vreemann S, Martí R et al. Automated detection of breast cancer in false-negative screening MRI studies from women at increased risk. *Eur J Radiol* 2016;85(2):472-9.
- [9] Román M, Quintana MJ, Ferrer J et al. Cumulative risk of breast cancer screening outcomes according to the presence of previous benign breast disease and family history of breast cancer: supporting personalised screening. *Br J Cancer* 2017;116(11):1480-5.
- [10] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast. Familial breast cancer: Collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389-99.
- [11] Antoniou AC, Easton DF. Models of genetic susceptibility to breast cancer. *Oncogene* 2006;25(43):5898-905.
- [12] Walters S, Maringe C, Butler J et al. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: A population-based study. *Br J Cancer* 2013;108(5):1195-208.
- [13] The Council of the European Union. Council recommendation of 2 december 2003 on cancer screening. *Off J Eur Union* 2003;878:327/34-8.
- [14] Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Summary document. *Ann Oncol* 2008;19(4):614-22.
- [15] Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2013;45(4): 353-61e2.
- [16] Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet* 2015;47(4):373-80.
- [17] Michailidou K, Lindström S, Dennis J et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017;551(7678):92-4.
- [18] Nickels S, Truong T, Hein R et al. Evidence of gene-environment interactions between common breast cancer susceptibility loci and established environmental risk factors. *PLoS Genet* 2013;9(3):e1003284.
- [19] Pollán M, Asuncion N, Ederma M et al. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2013;15(1):R9.
- [20] Kapoor PM, Mavaddat N, Choudhury PP et al. Combined associations of a polygenic risk score and classical risk factors with breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(3):329-37.
- [21] Miñambres R, Pita G, Sánchez MI et al. Predicción de riesgo de cancer de mama en mujeres sanas de población española basado en el estudio de variantes genéticas. *Rev Senol Patol Mamar* 2019;32(3):94-9.
- [22] Trivino JC, Ceba A, Rubio-Solsona E et al. Combination of phenotype and polygenic risk score in breast cancer risk evaluation in the Spanish population: a case control study. *BMC Cancer* 2020;20(1):1079.
- [23] Vilapriño E, Forne C, Carles M et al. Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS One* 2014;9(2): e86858.
- [24] Trentham-Dietz A, Kerlikowske K, Stout NK et al. Tailoring breast cancer screening intervals by breast density and risk for women aged 50 years or older: collaborative modeling of screening outcomes. *Ann Intern Med* 2016;165(10): 700-12.
- [25] Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A et al. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2011;155(1):10-20.
- [26] Gray E, Donten A, Karssemeijer N et al. Evaluation of a stratified national breast screening program in the United Kingdom: an early model-based cost-effectiveness analysis. *Value Health*. 2017;20(8):1100-9.
- [27] Pashayan N, Morris S, Gilbert FJ et al. Cost-effectiveness and benefit-to-harm ratio of risk-stratified screening for breast cancer a life-table model. *JAMA Oncol* 2018;4(11):1504-10.
- [28] Meisel SF, Pashayan N, Rahman B et al. Adjusting the frequency of mammography screening on the basis of genetic risk: Attitudes among women in the UK. *Breast* 2015;24(3):237-41.
- [29] Dent T, Jbilou J, Rafi I et al. Stratified cancer screening: the practicalities of implementation. *Public Health Genomics*. 2013;16(3):94-9.

► Capítulo 11

Cómo influye el estilo de vida en la sobreexpresión de los genes prometastásicos: Fisiopatología molecular de la enfermedad metastásica del cáncer de mama.

Fernando Vidal Vanaclocha.

1. BUSCANDO UNA RELACIÓN ENTRE LA FORMA DE VIVIR Y DE DESARROLLAR METÁSTASIS.

Al igual que en otros tumores malignos de alta prevalencia, la enfermedad metastásica sigue siendo la principal amenaza para la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, sean ciudadanas de países avanzados o en desarrollo.

Ante la ausencia de tratamientos anti-metastásicos eficaces, muchos pacientes buscan información sobre cuál es el estilo de vida que más pueda contribuir a reducir su riesgo de sufrir metástasis, o de morir por esta causa si ya las están padeciendo (véase actividades de la Fundación METAVIVOR)¹.

Hacer cambios positivos en su estilo de vida también les ayuda psicológicamente a luchar por sobrevivir, y a no tener la sensación de haber perdido completamente el control sobre su enfermedad. De hecho, numerosas investigaciones han demostrado cómo el estilo de vida durante y después del tratamiento del cáncer se relaciona con la recidiva metastásica, con la aparición de un segundo cáncer, y con la aparición de comorbilidades asociadas al cáncer que no benefician en nada al paciente.

Por eso, la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y otras muchas entidades con programas de apoyo a los pacientes, ya advierten de la importancia de mantener y mejorar la salud de los pacientes con todo tipo de cánceres, una vez han finalizado su tratamiento. Como no podía ser de otra manera, se coincide en que la combinación de una dieta saludable, el ejercicio físico habitual para mantener el peso, y el control sobre los factores psicosociales que más promueven el estrés, la ansiedad, las emociones fuertes, la depresión, y el miedo a la recidiva, ayudan a tener una vida más larga y saludable, incluso en los pacientes con cáncer y riesgo de metástasis.

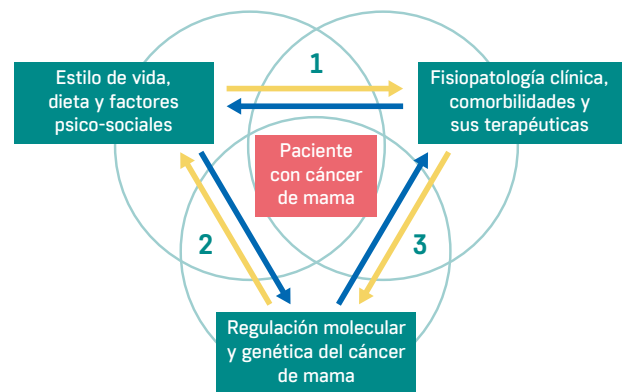


Figura 11.1. El cáncer de mama y su enfermedad metastásica dependen de sus alteraciones genómicas. Sin embargo, la forma en la que este y otros tumores malignos se desarrollan requiere la expresión de numerosos genes cuya regulación están condicionada por una amplia variedad de mediadores moleculares específicos de cada paciente, y cuya regulación está determinada por la genética y fisiología del paciente, de su respuesta fisiopatológica al cáncer, pero también de sus posibles co-morbilidades y tratamientos, de su estilo de vida, dieta y factores psicosociales de su entorno.

A este respecto, se estima que un estilo de vida saludable podría llegar a disminuir el riesgo procarcinogénico y prometastásico hasta un 30%, aunque no está del todo claro cómo se produce, y mucho menos, cómo contribuye a regular de forma favorable la expresión de una amplia variedad de genes y moléculas, cuya participación en la carcinogénesis y la metástasis del cáncer de mama ya ha sido probada.

El propósito de este capítulo es el de revisar el concepto de la enfermedad metastásica y nuestro conocimiento actual sobre los genes pro- y anti-metastásicos, y los factores que contribuyen a su regulación transcripcional en el contexto fisiopatológico de los pacientes con cáncer de mama. De esta forma, podremos analizar con rigor cómo el estilo de vida de los pacientes puede afectar directa, o indirectamente **Figura 11.1** tales genes, contribuyendo al desarrollo o contención de su enfermedad metastásica.

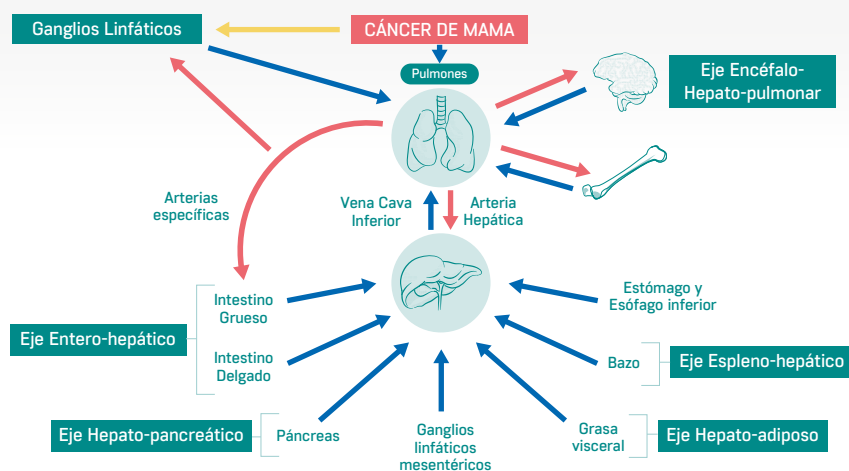


Figura 11.2. Durante el desarrollo de las formas más agresivas del cáncer de mama, entran en circulación células tumorales y moléculas solubles o exosomales que desencadenan una respuesta fisiopatológica sistémica en el paciente, que precede la enfermedad metastásica, pero que también contribuye a regularla. Esta respuesta fisiopatológica no es la misma en todos los pacientes, haciendo que la enfermedad metastásica no solo dependa del fenotipo del tumor primario, sino de numerosos factores pro- y anti-metastásicos, específicos de cada paciente. Por este motivo, la Oncología de Precisión aplica cada vez más biomarcadores prometastásicos, que proceden tanto del tumor, como de la respuesta fisiopatológica molecular de órganos propensos al desarrollo de metástasis (pulmones, hígado, cerebro y hueso), así como de aquellos que contribuyen a regularlos a través de moléculas solubles de comunicación entre órganos (ejes funcionales inter-órgano), cuya actividad también varía con el estilo de vida, la dieta, el entorno psicosocial de cada paciente y sus posibles comorbilidades y terapéuticas.

2. QUÉ SON LAS METÁSTASIS Y CÓMO SE REGULAN.

La metástasis es el resultado de la reproducción de un tumor maligno en algún lugar del cuerpo, alejado del órgano o tejido donde se originó por primera vez. Desde un punto de vista histopatológico, cada metástasis representa la formación de un nuevo tumor, parecido al primario (el inicial) en que sus células proceden de las que allí existen, pudiendo incluso presentar rasgos fenotípicos reminiscentes de éstas; pero diferente, en que su estroma, su vascularización de soporte, y sus células infiltrantes inmunocompetentes proceden en gran medida del nuevo órgano afectado, o al menos están reguladas por éste.

Por ejemplo, las metástasis cerebrales contienen células gliales de todo tipo, las hepáticas contienen células sinusoidales, fibroblastos portales y hepatocitos transdiferenciados; y las pulmonares, fibroblastos perialveolares, peribronquiales y subpleurales. De este modo, el microambiente tumoral con el que se desarrolla la metástasis es diferente del que existió en el tumor original, lo que determina cambios transcripcionales importantes en sus células tumorales, completamente adaptadas a la nueva infraestructura de soporte funcional y a la respuesta inmune específicas del órgano afectado. A este respecto, hay que recordar que algunos órganos presentan una inmunidad regional con mecanismos fisiológicos de tolerancia inmuno-inflamatoria (por ejemplo el hígado), lo que limita la defensa antitumoral de ese órgano en cuestión².

Como consecuencia, aunque la metástasis pueda contener muchas de las alteraciones genómicas y carga mutacional del tumor primario de procedencia, éstas han sido reutilizadas, modificadas e incluso entendidas de forma diferente por el órgano invadido, haciendo que el patrón de crecimiento de la metástasis, y su respuesta a fármacos o al sistema inmune cambien.

Pero, además, es justamente de esta interrelación con el órgano invadido, de la que también surgen muchas de las diferencias clínicas entre pacientes con metástasis, siendo la causa, las condiciones fisiopatológicas preexistentes en el órgano invadido, o incluso de otros órganos cercanos con efectos sobre el que desarrolla metástasis. Por ejemplo, la respuesta inmunoinflamatoria del hígado está muy influida por la existencia de disbiosis bacterianas en el intestino grueso y por las adipocitocinas de la grasa visceral cuando el paciente con cáncer de mama es obeso **Figura 11.2**.

Por eso, junto con la regulación interna de la metástasis por el microambiente interno que le da soporte, también existe una regulación externa, proveniente de otros órganos cercanos interrelacionados con el órgano invadido. Esta regulación remota y secundaria depende de los principales ejes funcionales que operan en nuestro cuerpo, haciendo que las metástasis pulmonares del cáncer de mama se vean afectadas por factores solubles hepáticos y de una amplia variedad de órganos extra-abdominales, todos ellos con sangre de retorno que pasa a la vena cava inferior; mientras que las metástasis hepáticas del mismo cáncer de mama se vean afectadas por factores solubles

provenientes de órganos intraperitoneales con sangre venosa que alcanza la circulación portal.

Por ejemplo, las adipocitocinas y factores proinflamatorios de la grasa visceral podrán afectar de forma diferente la metástasis hepática de pacientes obesos y delgados. De igual modo, las endotoxinas microbianas y mediadores proinflamatorios derivados de la mucosa y el tejido linfático del tracto colorrectal también podrán afectar de forma diferente la metástasis hepática de pacientes con disbiosis bacteriana, en comparación con los sanos. Otro ejemplo relevante existe cuando se activa el fenotipo osteomimético en el cáncer de mama y otros tumores malignos de origen epitelial³. Son casos en los que la alta presión intersticial intratumoral genera efectos mecano-estimulantes sobre las células del cáncer, que a su vez condicionan su transdiferenciación epitelio-mesenquimal, adquiriendo un fenotipo de tipo osteoblástico con sobreexpresión de receptores para hormonas reguladoras de la remodelación ósea⁴. En estos casos, el problema es que las células del cáncer de mama en su nuevo estado osteomimético⁵, presentan un mayor potencial metastásico, tropismo óseo, y además son sensibles a hormonas cuya sobreexpresión está condicionada también por el nivel de ejercicio físico de la paciente.

3. ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD METASTÁSICA DEL CÁNCER DE MAMA Y CUÁNDO Y CÓMO COMIENZA?

La enfermedad metastásica es un proceso de carcinogénesis secundaria, que acontece en territorios del cuerpo sin continuidad anatómica con un tumor maligno anterior o primario, no siempre conocido. Requiere el traslado, por vía linfática, sanguínea o transcapilar, de moléculas libres o exosomales y de células tumorales originadas en el tumor primario. Para que esto se produzca, es imprescindible que el tumor primario se vascularice por un mecanismo de angiogénesis, o que al crecer e invadir su entorno, consiga acceder a estructuras vasculares, que faciliten el intercambio de células y moléculas de origen tumoral con la sangre o la linfa.

La enfermedad metastásica puede comenzar muy pronto con estos intercambios hemato-tumorales. De hecho, uno de los primeros eventos en la fisiopatología de la enfermedad metastásica es el desarrollo de trombosis venosa —consideradas idiopáticas cuando el tumor primario es oculto—, que están causadas por la acción procoagulante de moléculas de origen tumoral⁶. De cualquier forma, tales trombos suelen tener efectos prometastásicos, y por tanto deben considerarse como parte de la enfermedad metastásica. A este respecto, se ha propuesto el uso de anticoagulantes en la prevención de metástasis en pacientes de alto riesgo.

Etapas Características evolutivas

I	Carcinogénesis locorregional.
	<ul style="list-style-type: none"> a] Neoplasia sin microambiente inmunocarcinogénico. b] Neoplasia con microambiente inmunocarcinogénico preganglionar. c] Neoplasia con microambiente inmunocarcinogénico postganglionar.
II	Carcinogénesis sistémica premetastásica.
	<ul style="list-style-type: none"> a] Neoplasia con células tumorales y DNA extracelular circulantes. b] Neoplasia con reacciones prometastásicas órgano-específicas. c] Neoplasia con fisiopatología clínica paraneoplásica sin metástasis.
III	Carcinogénesis metastásica.
	<ul style="list-style-type: none"> a] Neoplasia con enfermedad micrometastásica. b] Neoplasia con enfermedad oligometastásica. c] Neoplasia con enfermedad plurimetastásica en un solo órgano. d] Neoplasia con enfermedad plurimetastásica en varios órganos.

Tabla 11.1. Fisiopatología de la carcinogénesis y enfermedad metastásica del cáncer de mama.

Otros efectos sistémicos remotos de moléculas de origen tumoral se observan en órganos filtro de nuestro sistema venoso, como son el hígado y los pulmones. En estos casos, sus respuestas a moléculas y células de origen tumoral pueden desencadenar la producción de factores prometastásicos, que facilita la supervivencia y proliferación de las células tumorales circulantes⁷. Por eso, se dice que la enfermedad metastásica se produce en etapas interconectadas [Tabla 11.1](#), siendo la progresiva entrada en circulación de moléculas y células de naturaleza tumoral, y las correspondientes respuestas prometastásicas de algunos órganos, dos componentes imprescindibles para el desarrollo de esta enfermedad [Figura 11.3 véase pág. 74](#). De hecho, células tumorales circulantes, cada vez más adaptadas e inmuno-evasivas; y respuestas prometastásicas de órganos típicos de metástasis como el hígado o el pulmón, son los factores que al final más suman en el riesgo de aparición de metástasis⁷.

Desde los años 70 del siglo XX, se comenzó a conocer detalles sobre los mecanismos celulares y moleculares de la enfermedad metastásica y, a partir de los años 90, sobre los genes que suprimen o activan el comportamiento metastásico de las células tumorales. A esto se ha añadido nuestro creciente conocimiento sobre el microambiente tumoral y las señales moleculares que allí se producen para regular las células tumorales y los genes que éstas necesitan expresar o silenciar para desarrollar metástasis.

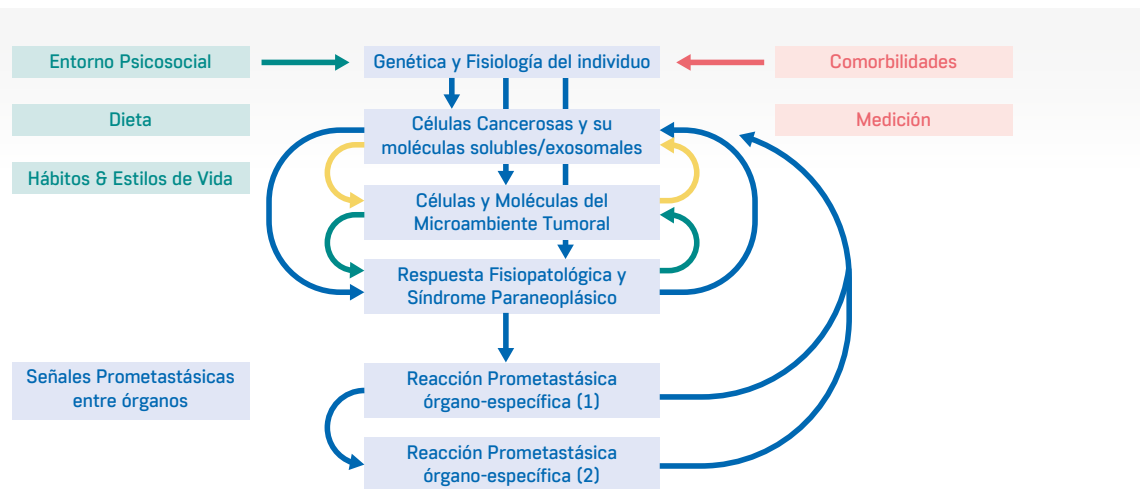


Figura 11.3. La genética y fisiología de cada paciente está condicionada por sus co-morbilidades y tratamientos, su estilo de vida, dieta y factores psico-sociales de su entorno. Este mismo contexto funcional afecta al patrón de expresión de los genes del cáncer de mama y de las células de su microambiente tumoral; pero también a la respuesta fisiopatológica del paciente a su cáncer, lo que incluye las posibles respuestas pro- o anti-metastásicas órgano-específicas. De este modo, el contexto genético y funcional del paciente con cáncer de mama y sus factores condicionantes también afectará a la forma por la que el microambiente tumoral regula las células cancerosas, y por la que la respuesta fisiopatológica del paciente regula a su vez el microambiente tumoral y sus células cancerosas. Esto mismo es aplicable a cómo los órganos con reacción prometastásica puedan afectar a las células del cáncer de mama a través de sus factores solubles circulantes (1). Como consecuencia, la enfermedad metastásica —derivada de la circulación de células del cáncer de mama y de posibles reacciones prometastásicas acompañantes— estará influida por una compleja secuencia de factores muchos de ellos influidos por el estilo de vida del paciente (2).

Sobre estas bases, en los últimos 20 años se han desarrollado innumerables estudios clínicos para identificar qué genes deben expresar las células tumorales en su tumor de origen, durante su tránsito intravascular y sobre todo durante su asentamiento en los órganos más habituales de metástasis (ganglio linfático, hígado, pulmones, médula ósea y cerebro). Pero también, qué cambios fisiopatológicos existen cuando en estos órganos aparecen o no metástasis, qué cambios en la expresión génica los determinan, y qué moléculas solubles o exosomales, originados en el tumor o en la respuesta de algunos órganos, los regulan.

Los resultados de todos estos estudios nos han conducido a un tiempo, en el que ya buscamos genes anti- y pro-metastásicos en los pacientes con cáncer, y en concreto con cáncer de mama; y en el que la transcriptómica clínica, multi-analítica y con análisis algorítmicos, está permitiendo identificar biomarcadores genómicos y proteómicos, cuyo estudio en biopsia líquida, en tejido tumoral, e incluso en biopsia de órganos habituales de metástasis, está proporcionando información predictiva sobre el riesgo de metástasis y, lo más importante, sobre cómo prevenir las o tratarlas si ya se han producido.

4. LOS GENES PROMETASTÁSICOS DEL CÁNCER DE MAMA Y SU REGULACIÓN EN ORIGEN Y DESTINO.

Los genes prometastásicos son aquellos cuya expresión en el tumor primario del paciente contribuye al desarrollo de metástasis y, por tanto, están asociados a la enfermedad metastásica descrita anteriormente. Al igual que en otros tumores sólidos de origen epitelial, su expresión y activación se produce en dos etapas durante el desarrollo del cáncer de mama (Figura 11.4).

En un primer tiempo, y a veces muy precozmente, el cáncer de mama expresa el subtipo I de genes prometastásicos. Son aquellos cuya expresión en el tumor primario es imprescindible para el desarrollo de metástasis. Son los que se detectan en la primera biopsia de aquellas pacientes que más tarde sufren metástasis. Sin embargo, estos genes pueden no estar expresados en las metástasis, lo que aparentemente es una incongruencia, y por eso se ha cuestionado su valor diagnóstico, pronóstico e incluso terapéutico. En definitiva, para qué crear un fármaco inhibidor si no aparecen en las metástasis durante su desarrollo. Sin embargo, ahora sabemos que su presencia obligada en tumores primarios de pacientes que sufren metástasis es porque codifican la expresión de moléculas solubles circulantes, con efectos remotos estimulantes de respuestas fisiopatológicas complejas en otros órganos del paciente.

Regulación Prometastásica del Cáncer de Mama: Subtipos de Genes asociados a la Reacción Prometastásica Pulmonar

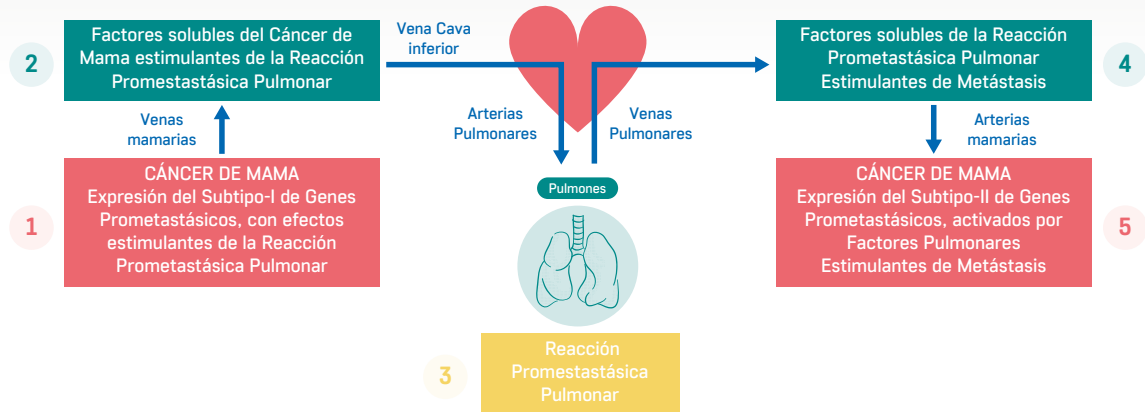


Figura 11.4. Transcriptómica de la enfermedad metastásica del cáncer de mama: La expresión y activación de genes prometastásicos se produce en varias etapas durante el desarrollo del cáncer de mama. La primera etapa (1) comienza con la expresión del subtipo-I de genes prometastásicos. La segunda (2) etapa consiste en la producción y entrada en circulación, a través de las venas mamarias, de factores solubles del cáncer de mama con efectos estimulantes de la reacción prometastásica pulmonar. La tercera etapa (3) consiste en la propia reacción prometastásica pulmonar. La cuarta etapa (4) consiste en la producción y entrada en circulación, a través de las venas pulmonares, de factores solubles de la reacción prometastásica pulmonar estimulantes de metástasis. Y la quinta etapa (5) culmina con la expresión del subtipo-II de genes prometastásicos, activados por factores pulmonares estimulantes de metástasis. Dichos genes son los responsables finales del desarrollo de metástasis por parte del cáncer de mama. Sin embargo, su nivel de contribución al desarrollo de metástasis no solo depende de las células cancerosas, sino también de la existencia de órganos con condiciones prometastásicas y de algunos factores fisiopatológicos de la paciente, cuya existencia y efectos dependen a su vez de sus comorbilidades, su estilo de vida, dieta, factores psicosociales y entorno ambiental.

Tales respuestas sistémicas ocurren lejos del tumor mamario, y forman parte de su síndrome paraneoplásico, más o menos visible clínicamente. Pero, su importancia en el paciente es porque los órganos respondedores a los factores prometastásicos primarios pueden producir, a su vez, otros factores solubles secundarios, estimulantes de la enfermedad metastásica. Por eso, en los órganos donde se activa la producción de tales factores consideramos que se ha producido una reacción prometastásica específica de tales órganos, siendo la hepática la más conocida⁷. Hay que recordar que el hígado es el segundo lugar donde pueden aparecer metástasis en pacientes con cáncer de mama.

Algo en común es que las reacciones prometastásicas son, a su vez, el origen de nuevos factores prometastásicos secundarios. De hecho, su mejor forma de contribuir al desarrollo de metástasis es justamente a través de su efecto estimulante sobre la expresión de aquellos genes que siempre se detectan en las biopsias de metástasis y que, a veces, también están en los tumores primarios que forman metástasis.

Éstos representan el subtipo II de genes prometastásicos. Aparecen más tarde, porque dependen de factores solubles, generados por la reacción prometastásica que se produce primero en algunos órganos, en respuesta a los factores solubles, dependientes de la expresión y actividad del subtipo I de genes prometastásicos.

La aparición de ambos subtipos de genes prometastásicos [Figura 11.4.](#) y su nivel de contribución al desarrollo de metástasis no solo depende de las células cancerosas, sino también de numerosos factores fisiopatológicos concurrentes en el paciente, cuya existencia y efectos dependen a su vez de sus posibles comorbilidades, estilo de vida, dieta, factores psicosociales y entorno ambiental.

5. FACTORES PSICOSOCIALES, INFLAMACIÓN Y REGULACIÓN DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA DE CÁNCER DE MAMA.

La contribución de los factores psicosociales al desarrollo del cáncer es un hecho bien establecido, y numerosos estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado indirectamente la asociación entre progresión del cáncer de mama y factores psicosociales tales como estrés crónico, frustración profesional, problemas de relación y aislamiento social. Sin embargo, existen pocos estudios sobre cómo el factor psicosocial y conductual afecta a la regulación de la enfermedad metastásica de cáncer de mama.

Desde hace más de 30 años se sabe que los principales mediadores moleculares de la inflamación (IL-1, IL-18, TNF- α , VEGF, etc.) contribuyen entre otras a la patogenia de las enfermedades cardiovasculares, pero también al desarrollo metastásico⁸⁻⁹ de los tumores malignos, incluidos los de mama.

Por otro lado, también se sabe que el factor psicosocial afecta la expresión génica y mecanismos de señalización intracelular de algunas moléculas inflamatorias¹⁰. Y a la inversa, que numerosos mediadores proinflamatorios afectan a nuestra conducta promoviendo alteraciones psíquicas diversas, secundarias a una vulneración de nuestra barrera hemato-encefálica y activación de la microglía¹¹.

Pero cuando estos estudios se han realizado en pacientes con diversos tipos de cáncer, se ha descubierto que los pacientes con factores psicosociales desfavorables —por aislamiento social, falta de apoyo y tensión social— presentan niveles más altos de proteína C reactiva, IL-6 y TNF- α , y tienen un mayor riesgo de mortalidad por cáncer¹². En las pacientes con cáncer de mama, el malestar social o familiar también se ha relacionado con un aumento en la concentración salivar de S100A8/A9 e IL-1 β ¹³ y con una mayor expresión de genes proinflamatorios y prometastáticos en sus leucocitos¹⁴, y con el aumento en la densidad de los vasos linfáticos y de alteraciones moleculares prometastáticas en el tumor primario, incluidos genes implicados en la transición epitelio-mesenquimal¹⁵, en la producción de prostaglandinas proangiogénicas (PTGS2/COX-2) o en la inmunosupresión¹⁶⁻¹⁸.

✦ Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ La enfermedad metastásica del cáncer de mama viene precedida por las reacciones prometastáticas que acontecen en los órganos más propensos al desarrollo de metástasis, o en aquellos que determinan su funcionamiento.
- ✓ El cáncer de mama presenta un transcriptoma prometastático que comprende genes prometastáticos tipo I, que codifican la expresión de moléculas estimulantes de las reacciones remotas prometastáticas órgano-específicas; y genes prometastáticos tipo II, activados por factores estimulantes originados por las reacciones prometastáticas órgano-específicas.
- ✓ Numerosos mediadores moleculares de la inflamación activan la transcripción de los genes prometastáticos tipo I y tipo II, determinando el mecanismo prometastático de la inflamación en el cáncer de mama.
- ✓ Un estilo de vida poco saludable, junto a ciertos factores psicosociales y endocrino-metabólicos (obesidad) conducen a la sobreexpresión de moléculas inmuno-inflamatorias en los pacientes con cáncer de mama, que a su vez altera la expresión de numerosos genes prometastáticos. Es de prever que las intervenciones que promuevan el apoyo, la comunicación e interacciones sociales positivas, y que recuperen un estilo de vida saludable para los pacientes, puedan ayudar a mejorar su estado anímico, y como consecuencia a reducir sus niveles proinflamatorios sistémicos, desactivando la expresión de genes prometastáticos e inmunosupresores regulados por la inflamación, lo que a su vez podría redundar en una mejora de los resultados terapéuticos y de la supervivencia de los pacientes.

Bibliografía:

- [1] METAVIVOR FOUNDATION (<https://www.metavivor.org>)
- [2] F. Vidal-Vanaclocha, Architectural and functional aspects of the liver with implications for cancer metastasis, in: P. Brodt (Ed.), *Liver Metastasis: Biology and Clinical Management*, Cancer Metastasis – Biology and Treatment 16, Springer Science+Business Media B.V., 2011.
- [3] González Á, García de Durango C, Alonso V, et al. Distinct osteomimetic response of androgen-dependent and independent human prostate cancer cells to mechanical action of fluid flow: Prometastatic implications. *Prostate* 2017;77(3):321-33.
- [4] Tan CC, Li GX, Tan LD, et al. Breast cancer cells obtain an osteomimetic feature via epithelial-mesenchymal transition that have undergone BMP2/RUNX2 signaling pathway induction. *Oncotarget*. 2016;7(48):79688-705.
- [5] Ooi LL, Zheng Y, Stalgis-Bilinski K, et al. The bone remodeling environment is a factor in breast cancer bone metastasis. *Bone*. 2011;48(1):66-70.
- [6] Schmitt M, Kuhn W, Harbeck N, et al. Thrombophilic state in breast cancer. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(2):157-66.
- [7] Vidal-Vanaclocha F, Crende O, García de Durango C et al. Liver prometastatic reaction: Stimulating factors and responsive cancer phenotypes. *Semin Cancer Biol*. 2021;71:122-33.
- [8] Vidal-Vanaclocha F. Inflammation in the molecular pathogenesis of cancer and atherosclerosis. *Reumatol Clin*. 2009;5 Suppl 1:40-3.
- [9] Vidal-Vanaclocha F, Mendoza L, Telleria N, et al. Clinical and experimental approaches to the pathophysiology of interleukin-18 in cancer progression. *Cancer Metastasis Rev*. 2006;25(3):417-34.
- [10] Kiecolt-Glaser JK, Gouin J-P, Hantsoo L. Close relationships, inflammation, and health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):33-8.
- [11] Kealy J, Greene C, Campbell M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders. *Neurosci Lett*. 2020;726:133664.
- [12] Boen CE, Barrow DA, Bensen JT, et al. Social relationships, inflammation, and cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2018;27(5):541-9.
- [13] Reis JC, Travado L, Seixas E et al. Low social and family well-being is associated with greater RAGE ligand s100A8/A9 and interleukin-1 beta levels in metastatic breast cancer patients. *Brain Behav Immun Health*. 2022;21:100433.
- [14] Jutagir DR, Blomberg BB, Carver CS et al. Social well-being is associated with less pro-inflammatory and pro-metastatic leukocyte gene expression in women after surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(1):169-80.
- [15] Cohen EN, Gao H, Anfossi S et al. Inflammation mediated metastasis: immune induced epithelial-to-mesenchymal transition in inflammatory breast cancer cells. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132710.
- [16] Mazloomi SM, Foroutan-Ghaznavi M, Montazeri V et al. Profiling the expression of pro-metastatic genes in association with the clinicopathological features of primary breast cancer. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):6.
- [17] Liu C, Li M, Dong ZX, et al. Heterogeneous microenvironmental stiffness regulates pro-metastatic functions of breast cancer cells. *Acta Biomater* 2021;131:326-40.
- [18] Rubinstein-Achiasaf L, Morein D, Ben-Yaakov Het al. Persistent Inflammatory Stimulation Drives the Conversion of MSCs to Inflammatory CAFs That Promote Pro-Metastatic Characteristics in Breast Cancer Cells. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1472.

► Capítulo 12

Farmacogenética: Prescripción personalizada en el cáncer de mama.

Juan Sabater Tobella, Ana Sabater Sales.

1. INTRODUCCIÓN.

En el tratamiento del cáncer de mama, en muchos casos ya se suele tener en cuenta la genética del tumor y en función de que exprese determinados marcadores, se priorizan fármacos con fines de un tratamiento personalizado, es lo que conoce como terapia dirigida. En el año 2003, tras trece años de trabajo de 10 centros de genética en el marco del “Human Genome Project”¹, se descodificó el genoma humano. Conocemos las vías del metabolismo de los fármacos oncológicos, las proteínas transportadoras y enzimas que intervienen en su farmacocinética, y podemos conocer los polimorfismos genéticos de la paciente que pueden modificar, en más o en menos dicho metabolismo, con un resultado final de toxicidad o fracaso terapéutico utilizando las dosis “del protocolo”. Tenemos en cuenta la genética del tumor, estamos en el siglo XXI y tenemos ya que tener en cuenta también la genética del paciente.

2. FARMACOGENÉTICA.

La Farmacogenética es la ciencia genómica que estudia las acciones e interacciones entre los fármacos en cada persona en función de sus polimorfismos genéticos. Es decir, estudia las diferentes respuestas que cada paciente tendrá ante un mismo fármaco según su genética. Es una sinergia entre farmacología y genética.

La eficacia y dosis a prescribir de los fármacos, se establece a través de los ensayos clínicos en sus diversas fases. Siempre se encuentran pacientes que responden mal al tratamiento y otros con problemas de toxicidad. Estos dos grupos son variables en porcentaje en función de la estructura de cada fármaco. Al final del estudio se les suele eliminar de la curva de gauss y se establece, sin ellos, la dosis media recomendada. Pero estos “outliers” (valores atípicos) acuden a la consulta, y les tratamos como el promedio y nadie es un promedio, cada uno es un yo con su genética. Estas diferencias genéticas hoy las podemos conocer de forma asequible y aplicable en práctica clínica y permite instaurar una terapéutica personalizada.

3. RECORDANDO CONCEPTOS BÁSICOS.

Con el fin de facilitar la comprensión de ejemplos de casos prácticos de fármacos utilizados para el tratamiento personalizado del cáncer de mama, que expondremos en este capítulo, de forma muy resumida vamos a exponer algunos conceptos que, aunque nos los explicaron en la Facultad, creemos que vale la pena recordar.

3.1. POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS.

Los fármacos que son anticuerpos frente a proteínas que exprese el tumor, los “umabs”, se metabolizan como proteínas que son, es decir proteólisis y eliminación como aminoácidos. Lo mismo ocurre con fármacos que son polipéptidos de síntesis dirigidos a dianas terapéuticas, por ejemplo, agonistas y antagonistas de la GnRH. Estos fármacos no requieren estudio farmacogenético, pero sí deben descartarse interacciones con otros fármacos.

La mayoría de fármacos se metabolizan en el hígado en la llamada “Fase I” de la detoxificación hepática, en la que la molécula sufre un proceso de óxido-reducción (redox), catalizado por enzimas de la superfamilia CYP450, y en concreto las familias CYP1, CYP2 y CYP3. En muchos casos, esta molécula con un cambio redox, se conjuga, en el proceso conocido como “Fase II” de la detoxificación hepática, con moléculas que bloquean su toxicidad - y efecto terapéutico - y las convierten en más hidrosolubles y se facilita su eliminación por la orina, o en algunos casos por la bilis. Las enzimas más importantes de esta Fase II, pertenecen a los grupos: Glucuronidasas (UGT), sulfatasas (SULT), acetilasas (NAT), glutatión transferasas (GT), para las que también hay familias.

La síntesis y estructura de cada una de éstas enzimas -proteínas- depende de un gen, y determinados polimorfismos de éste gen (que hoy podemos ya conocer) pueden modificar la secuencia del ADN y éste a su vez codificar cambios de aminoácidos en la estructura de la enzima, y algunos concretos se ha demostrado que modifican la actividad de la misma, en más o menos actividad en relación a la de las personas que no tienen dichos polimorfismos. En consecuencia, la dosis -o incluso el fármaco- del “protocolo” podrá ser tóxico o tener fallo terapéutico en determinados pacientes en función de su genotipo.

Actualmente, gracias al gran avance de las técnicas de laboratorio de caracterización de polimorfismos genéticos, se puede de forma asequible en oncología clínica, disponer de los polimorfismos genéticos del paciente relacionados con el metabolismo de los fármacos oncológicos y personalizar la selección del fármaco. La prescripción personalizada al completo: En función de la genética del tumor y del paciente.

3.2. VARIANTES GENÉTICAS DEL PACIENTE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. CONCEPTOS BÁSICOS.

De cada gen tenemos dos alelos, el paterno y el materno. La mayoría de la población tiene los genes ancestrales, son la respuesta mayoritaria en los ensayos clínicos, y se denominan “wild type” es decir “tipo salvaje” o ancestro, y su fenotipo es NM (Normal Metabolizer). Hay polimorfismos de un solo nucleótido (SNP = Single Nucleotide Polymorphism) que confieren a la enzima nula actividad, actividad reducida o actividad muy aumentada.

Un paciente con un alelo normal y uno sin actividad, tendrá aproximadamente el 50% de la actividad enzimática y su fenotipo será de Metabolizador Intermedio (IM) (aproximadamente necesitará el 30-40% menos de dosis que el normal) y un paciente con los dos alelos no funcionales, tendrá una actividad enzimática residual del 5-10% y su fenotipo será de Metabolizador Pobre (PM), y no se le podrá prescribir un fármaco que sea sustrato del mismo por efecto de sobredosis, y hay que prescribir un fármaco alternativo.

En el gen CYP2C19, que codifica la enzima CYP2C19, además de fenotipos EM, IM y PM, se han descrito polimorfismos en la zona reguladora del gen (interruptor de que proceda a la síntesis de la proteína) cuyo efecto es inducir la síntesis de más enzima de lo habitual, por tanto, más actividad enzimática, y el fenotipo será de Metabolizador Ultrarrápido (UM) y a las dosis del “protocolo” habrá fallo terapéutico, por eliminarse el fármaco mucho más rápidamente de lo previsto a través de los ensayos clínicos. En general no vale aumentar la dosis, es mejor buscar un fármaco alternativo. El mismo efecto lo producen los metabolizadores rápidos del gen CYP2D6, que codifica la proteína CYP2D6, pero en éste caso no es por polimorfismos en la zona reguladora, sino por aumento del número de copias del gen, dos, tres, cuatro o más, lo que también aumenta la cantidad de enzima circulante y que provocará una eliminación muy rápida de los fármacos sustrato, y por tanto fallo terapéutico.

> En resumen:

Los pacientes en función de su genética respecto a las enzimas que metabolizan determinados fármacos, podrá tener un fenotipo normal (NM), en los que se podrá aplicar la dosis del “protocolo”; un fenotipo de Metabolizador Intermedio (IM) que requerirán menos dosis; un fenotipo de Metabolizador Pobre (PM) en los que será aconsejable un fármaco

alternativo por riesgo de toxicidad y un fenotipo de Metabolizador Ultrarrápido (UM), que también será aconsejable buscar un fármaco alternativo por riesgo de fallo terapéutico. Para ampliar conocimientos básicos sobre el tema recomendamos^{2,3}.

3.3. INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS.

Pero hay otro problema que ya se explicaba en la Facultad en el siglo XX y se sigue explicando, que es la interacción entre medicamentos. Hay fármacos que son inhibidores de enzimas (CYPs) y por tanto el uso concomitante hará que el fármaco con metabolismo inhibido aumentará su concentración (toxicidad). Pero otros pueden actuar como inductores de un determinado CYP, aumentando la actividad enzimática y posible fallo terapéutico del fármaco afectado por la inducción.

Este concepto de “inhibidor-inductor”, no es difuso sino concreto y cuantificado. La FDA⁴ ya obliga, desde hace cinco años, que, en las fichas técnicas de los fármacos, se concrete, si procede, la cuantía de la inhibición o inducción. Inhibidor débil es el que aumenta el AUC (área de la curva farmacocinética del fármaco) del fármaco afectado por un factor mayor de 1.25 y menor de 2. Inhibidor moderado es el que aumenta el AUC por un factor superior a dos, pero inferior a 5. Inhibidor potente es el que aumenta el AUC por un factor superior a 5. Inductor débil disminuye el AUC entre el 20-50%. Inductor moderado entre el 50-80%. Inductor potente más del 80%.

Como vemos es muy importante tenerlo en cuenta, pues podemos tener toxicidades -incluso mortales- por sobredosis, o fracasos terapéuticos, que muchas veces se interpretarán como que el paciente “tolera muy bien el fármaco” pero en realidad es que lo elimina muy rápidamente y habrá fracaso terapéutico, problema que aparecerá al cabo de unos años en forma de recidiva.

Un ejemplo del que conocemos personalmente casos. Un paciente toma uno de los anticoagulantes no-antivitamina K, que se metaboliza por el CYP3A4. Obviamente se le debe mantener la medicación. Por su proceso neoplásico (u otra patología) se le prescribe un fármaco que es inhibidor moderado o potente del CYP3A4. A los pocos días sufrirá una hemorragia por exceso de anticoagulante. Puede ser ictus cerebral con muerte del paciente.

> En resumen:

A la hora de prescribir un fármaco su efecto real -la dosis efectiva que recibe- puede verse afectada por su genética y por el efecto de otros fármacos que por otras patologías esté tomando. El fármaco administrado por el oncólogo puede interferir en el metabolismo de los que toma el paciente para su diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión etc, y éstos pueden interferir en la concentración del fármaco oncológico.

3.4. CONCEPTO DE PRO FÁRMACO.

En la gran mayoría de casos, la molécula que sintetiza el laboratorio farmacéutico y que ingiere el paciente, es directamente fármaco, es decir per se tiene la actividad farmacológica. Pero unos pocos –pero con consecuencias muy importantes- son pro fármacos, es decir que la molécula que el paciente ingiere per se no tiene actividad farmacológica, y es la acción de un CYP450, que lo transforma en la molécula activa. En este caso el esquema anterior de polimorfismos genéticos (IM-PM-UM) y el efecto de inhibidores-inductores cambia por completo. Los inhibidores (y genotipo PM) impiden la transformación de medicamento a fármaco activo (fallo terapéutico) y los inductores lo transformarán muy rápidamente (en relación al normal) y en general no hay problemas clínicos, excepto en el caso de opioides–pro fármacos, en los que puede producirse un pico del opioide activo y provocar paro respiratorio (por ejemplo, codeína y tramadol). En oncología tienen especial importancia los pro fármacos tamoxifeno y la ciclofosfamida.

4. ALGUNOS EJEMPLOS PRÁCTICOS.

4.1. INHIBIDORES DE LA TIROSINA KINASA.

Grupo de fármacos en los que tiene más importancia las interacciones de fármacos que la farmacogenética. Nos referimos concretamente a los aceptados para el cáncer de mama: Lapatinib, Neratinib, y Palbociclib. Todos son sustratos del CYP3A4, no hay polimorfismos genéticos importantes solo el CYP3A4*22 que es IM y presente en el 2% de la población. Pero hay muchos fármacos que son inhibidores o inductores moderados o potentes de la enzima. Lapatinib también es sustrato de la proteína de transporte P-gp (glicoproteína de permeabilidad P-glicoproteína 1) codificada por el gen ABCB1, con polimorfismos que pueden afectar a la farmacocinética del fármaco. Este es una situación clínica muy clara, hay que dar la prioridad el fármaco oncológico y cambiar el otro que pueda interferir por uno de actividad farmacológica similar y que no sea inhibidor o inductor del CYP3A4. Los tres fármacos que comentamos, todos ellos a su vez, son inhibidores moderados o potentes de enzimas, por lo queden interferir con los otros fármacos que tome el paciente. Un grupo del Hospital Valle de Hebrón ha publicado una extensa revisión sobre el tema, Bellet M. et al⁵ Todas las interacciones pueden detectarse con la aplicación informática g-Nomic[®]. Sabater A. et al⁶.

4.2. TAXANOS.

Tenemos dos fármacos del grupo. El Docetaxel que se metaboliza primariamente por el CYP3A4. Poca influencia genética y mucha de interacciones como ya se ha comentado. El Paclitaxel se metaboliza primariamente por el CYP3A4 y también por el CYP2C8. Por lo tanto, además

de tener en cuenta las interacciones con otros medicamentos, deberemos tener en cuentas los polimorfismos del gen CYP2C8, que puede condicionar una actividad enzimática IM o PM.

4.3. TAMOXIFENO.

Es un pro-fármaco, es decir la molécula química que toma el paciente no tiene acción farmacológica y es por la acción conjunta de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 que se transforma en endoxifeno, la molécula activa que bloquea el receptor de estrógenos. La FDA en su ficha técnica⁷, a través de pruebas clínicas, concreta que en los pacientes EM, los niveles plasmáticos de endoxifeno son de 15,9 ng/ml; en los IM de 8,1 ng/ml y en los PM de 5,6 ng/ml, es decir en los PM un tercio de los niveles efectivos, por tanto, alto riesgo de fracaso terapéutico. En cambio, las UM tendrán unos niveles algo más altos que los EM, por mayor eficacia en el paso a endoxifeno, 22.8 ng/. Del Tamoxifeno también hay guías de la CPIC sobre la influencia de los polimorfismos del CYP2D6⁸.

Respecto a resultados clínicos, hay muchos trabajos, pero nos referimos a uno de los primeros amplios que se republicaron⁹. Es un estudio retrospectivo realizado en 382 mujeres con cáncer de mama con receptor hormonal positivo, tratadas con tamoxifeno y que habían sobrevivido 10 años. Se les realizó el estudio de polimorfismos del gen CYP2D6. Se cuantificaron las recurrencias del cáncer por grupos genéticos: EM, IM PM. Las EM tuvieron un 1.8% de recurrencias, las IM un 18% y las PM un 45%. Es evidente que a las mujeres IM o PM del CYP2D6 no se les debe dar tamoxifeno y optar por inhibidores de la aromatasa. La AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) en su guía técnica del tamoxifeno de¹⁰ 2021, dice textualmente: “En los pacientes que carecen de la enzima CYP2D6 las concentraciones de endoxifeno son aproximadamente un 75% menor que en pacientes con niveles normales de actividad de CYP2D6. La administración de inhibidores potentes de CYP2D6 reduce los niveles circulantes de endoxifeno en un grado similar”.

Por lo tanto, antes de prescribir tamoxifeno hay que conocer el fenotipo del CYP2D6 de la paciente y las posibles interacciones de los otros fármacos que toma con el CYP2D6 y CYP3A4.

Un ejemplo de experiencia personal: Pacientes tratadas con tamoxifeno que por manifestar una depresión se les prescribió fluoxetina o paroxetina. Los dos son IP del CYP2D6, por tanto, inhiben la formación de endoxifeno, con riesgo de fracaso terapéutico. Hay muchos fármacos inhibidores moderados o potentes del CYP2D6 y del CYP3A4. Hay que verificarlo cuando se prescribe Tamoxifeno. Recordamos que hay más de 150 fármacos inhibidores moderados o potentes del CYP3A4. Ver [Figura 12.1](#)

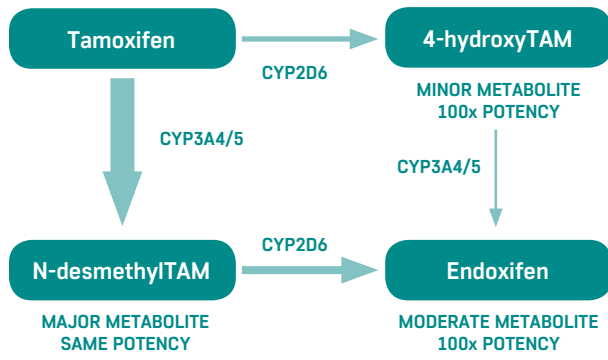


Figura 12.1. Metabolismo del Tamoxifeno.

4.4. CICLOFOSFAMIDA – IFOSFAMIDA.

Estos dos fármacos son isómeros, es decir tienen la misma fórmula química, pero diferente configuración espacial (cis-trans) y ello permite, con la misma acción farmacológica, tener alternativas en función de la genética y medicación de la paciente. Son quimioterápicos de acción alquilante, siendo su principal efecto adverso la neurotoxicidad.

La ciclofosfamida es un ejemplo muy demostrativo de un profármaco que tiene dos vías principales de metabolismo. Por una vía a través de la enzima CYP2B6 se produce el derivado 4-OH-ciclofosfamida que sigue su metabolismo hasta el metabolito citotóxico, es decir con efecto terapéutico. Por la vía del CYP3A4 se transforma en metabolitos no citotóxicos y por el contrario muy neurotóxicos.

Por lo tanto, un paciente que por su genética sea metabolizador lento del CYP2B6, se producirá menos fármaco activo y, además, al estar la vía bloqueada, más profármaco se metabolizará por la vía del CYP3A4 y por tanto menos efecto terapéutico y mucha más neurotoxicidad. Respecto a interacciones con otros medicamentos, si la paciente toma otro fármaco que es inhibidor moderado

o potente del CYP2B6, se producirá el mismo efecto no deseado. Si la paciente toma fármacos o complementos nutricionales (por ejemplo, infusiones de hipérico, “hierba de San Juan” como tranquilizante) que sean inductores moderados o potentes del CYP3A4, se “empujará” a la ciclofosfamida a metabolizarse preferentemente por ésta vía con más efectos neurotóxicos y menos efecto terapéutico. Ver [Figura 12.2](#)

En los esquemas metabólicos y determinadas publicaciones, se cita que la ciclofosfamida se metaboliza por muchas vías CYP450, lo que es frecuente ya que hay vías primarias (el fármaco se metaboliza el 50% o más) y vías secundarias. La ficha técnica de la FDA sobre la ciclofosfamida dice textualmente: “Approximately 75% of the administered dose of cyclophosphamide is activated by hepatic microsomal cytochrome P450s including CYP2A6, 2B6, 3A4, 3A5, 2C9, 2C18 and 2C19, with 2B6 displaying the highest 4-hydroxylase activity”¹¹.

La ifosfamida se metaboliza de forma similar pero no igual. Tanto el CYP2B6 como el CYP3A4 y todos los demás, conducen a metabolitos activos y neurotóxicos a la vez, siendo el predominante el CYP3A4. Por lo tanto, a un paciente metabolizador lento del CYP2B6, será mejor prescribirle ifosfamida que ciclofosfamida, pues no tendremos la influencia tan marcada de CYP2B6. Pero en cambio tendrá más importancia el que haya inhibidores o inductores del CYP3A4 en la comedición, y por tanto hay que evitarlos.

Textualmente la ficha técnica de la FDA nos dice: “7.1. CYP3A4 inducers may increase the formation of the neurotoxic/nephrotoxic ifosfamide metabolite, chloroacetaldehyde. Closely monitor patients taking ifosfamide with CYP3A4 inducers for toxicities and consider dose adjustment “7. 2. CYP3A4 inhibitors may decrease the metabolism of ifosfamide to its active alkylating metabolites, decreasing the effectiveness of ifosfamide treatment”¹².

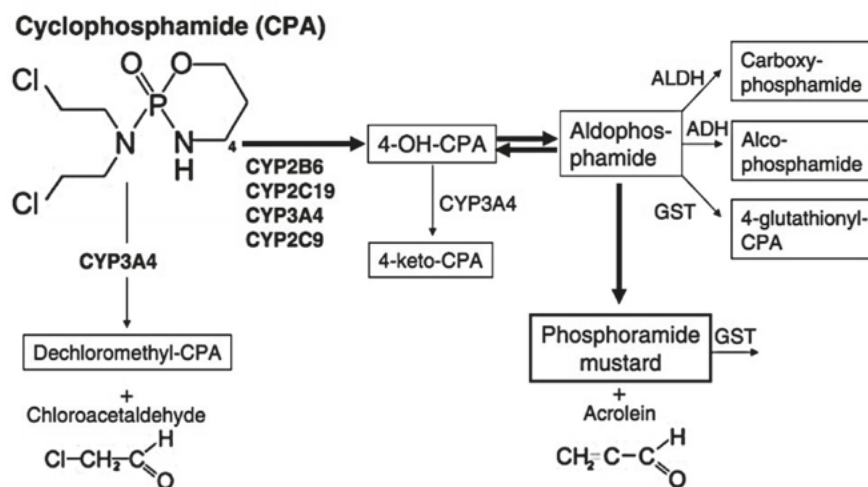


Figura 12.2. Metabolismo de la Ciclofosfamida.

Es decir que, en el caso de la ifosfamida, es más importante evitar interacciones entre medicamentos que la genética del paciente.

5. CONCLUSIÓN.

Hemos recordado conceptos básicos sobre interacciones entre medicamentos y la importancia de la genética del paciente en la respuesta a los fármacos, como elementos complementarios básicos para practicar una prescripción personalizada, con el fin de optimizar al máximo el efecto terapéutico del fármaco y minimizar, en lo posible, los efectos tóxicos adversos. Tener en cuenta las interacciones entre medicamentos hay que hacerlo desde siempre y aplicar la farmacogenética no es el futuro, es lo que ya figura en las guías terapéuticas, es la Medicina de hoy.

Hemos transcrito unos textos de la FDA literalmente tomados de la ficha técnica, para evidenciar que esta sistemática que proponemos para la prescripción, es ya regla en las fichas técnicas, y lo que disponen éstas debe aplicarse en base a “Buenas Prácticas Clínicas”. Recordamos el concepto jurídico “Ignorantia lex non excusat”.

Terminamos con lo que ya hace 2.500 años Hipócrates nos recomendó: “Primum non nocere”.

✦ Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ Cada paciente, en función de su genética, puede responder a un mismo medicamento con el efecto terapéutico esperado, toxicidad por sobredosis o fallo terapéutico.
- ✓ El tener en cuenta la genética del paciente al prescribir un fármaco, cuando procede, ya figura en las guías terapéuticas de la FDA-EMA-AEMPS y otras.
- ✓ Las mismas consecuencias pueden producirse por interacciones entre medicamentos, lo que también suele figurar en las guías terapéuticas.
- ✓ No tener en cuenta al prescribir medicamentos lo que disponen las guías técnicas oficiales de los organismos reguladores y otras guidelines de organismos internacionales debe considerarse mala práctica clínica.

✓ Bibliografía:

- [1] The Human Genome Project. <https://www.genome.gov/human-genome-project>
- [2] Orrico KB. Basic Concepts in Genetics and Pharmacogenomics for Pharmacists. *Drug Target Insights* 2019;13:1-7.
- [3] Mirsadeghi S, Larijani B. Personalized Medicine: Pharmacogenomics and drug development. *Acta Med Iran* 2017;55(3):150-65.
- [4] Clinical drug interaction studies. Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). January 2020. *Clinical Pharmacology*. <https://www.fda.gov/media/134581/download>
- [5] Bellet M, Ahmad F, Villanueva R et al. Palbociclib and ribociclib in breast cancer: Consensus workshop on the management of concomitant medication. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1-43.
- [6] Sabater A, Ciudad CJ, Cendros M et al. g-Nomic: a new pharmacogenetics interpretation software. *Pharmgenomics Pers Med*. 2019;12:75-85.
- [7] Highlights of prescribing information. Soltanox (tamoxifen) Ficha técnica revisada 2019 FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021807s006lbl.pdf
- [8] Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:770-7.
- [9] AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tamoxifeno 20 mgrs comprimidos. EFG (equivalente farmacéutico generico). Revisada 2021. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61556/61556_ft.pdf
- [10] Kiyotani K, Mushiroda T, Chiyo K et al. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABCC2 on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1287-93.
- [11] Highlights of prescribing information. Cyclophosphamide capsules. Revisada 2019. FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203856s003lbl.pdf
- [12] Highlights of prescribing information. IFEX (ifosfamida). Revisada 2018. FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/019763s020lbl.pdf

► Capítulo 13

Radiaciones y cáncer de mama.

Manel Algara López, Amanda Flaquer García,
Martí Lacruz Bassols, Angel Montero Luis.

1. INTRODUCCIÓN.

En el presente capítulo se revisa la compleja relación entre las radiaciones y el cáncer de mama. Es conocido el potencial cancerígeno de las radiaciones, pero también el efecto beneficioso de las mismas tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del cáncer de mama.

2. CÁNCER RADIOINDUCIDO.

Las radiaciones están implicadas en la génesis del cáncer; sin embargo, las causas del cáncer de mama son multifactoriales. Existen diversos factores etiológicos del cáncer de mama, como son raza, edad de la menarquia, paridad, obesidad, diabetes, estilo de vida, nivel socioeconómico, medio ambiente y susceptibilidad genética. Se estima que el 5-10% de todos los casos se deben a efectos familiares, habiéndose identificado más de 20 genes de susceptibilidad que albergan mutaciones de riesgo intermedio o alto. En relación con la radiación hay que destacar que la glándula mamaria es uno de los tejidos con mayor sensibilidad al efecto carcinogénico de las radiaciones. Sin embargo, el cáncer de mama radioinducido debe ser considerado como un fenómeno muy complejo que implica el acúmulo de varios eventos genéticos y epigenéticos asociándose con la inactivación de genes supresores de tumores y proteínas como la p53.

A nivel molecular, la radiación provoca una ruptura doble en la cadena de ADN. Una dosis de 1 Gy genera 40 dobles rupturas de la cadena de ADN, el organismo dispone de un sistema de reparación celular compuesto por proteínas que funcionan como sensores, transductores y efectores que son capaces de reparar la ruptura o inducir la muerte celular por apoptosis, en caso de que estos mecanismos no funcionen la célula sufrirá una mutación o transformación celular incluida la carcinogénesis. Una de las proteínas implicadas en estos mecanismos de reparación es la ataxia telangiectasia quinasa mutada (ATM), que fosforila a los sustratos de proteínas involucrados en el reconocimiento y reparación de las dobles rupturas, detención del ciclo celular y pasos de muerte celular a través de una cascada ordenada y jerárquica. Existen numerosos sustratos ATM, incluidos BRCA1, BRCA2 y p53, todos ellos involucrados en la respuesta a la radiación. Las diferencias entre estas proteínas ATM condiciona la diferente radiosensibilidad individual.

Los datos de los supervivientes de la bomba atómica en Japón proporcionaron datos sobre dosis superiores a 50-100 mGy y aportaron evidencia de la relación lineal entre

el exceso de riesgo de cáncer y la dosis efectiva. Por debajo de este nivel de dosis, no existen datos sólidos disponibles que permitan una estimación concluyente. Estos estudios en supervivientes de Hiroshima o Nagasaki demuestran que el desarrollo de un cáncer de mama va estrechamente ligado a la dosis recibida en el tejido mamario, así la incidencia en las mujeres de Nagasaki fue un 25% inferior a la de las de Hiroshima, siendo la dosis recibida en Nagasaki inferior¹. Sin embargo, organismos internacionales respaldan la no existencia de dosis umbral; por tanto, cualquier radiación ionizante requiere protección ya que no existe una dosis segura. Sin embargo, debe destacarse que las dosis bajas de radiación pueden inducir un efecto beneficioso (hormesis), estudios experimentales *in vitro*² han demostrado la existencia de fenómenos, a tasas de dosis entre 5 y 10 mGy, que permiten eliminar aquellas células que han sufrido mutaciones aberrantes. Esta hipersensibilidad a las radiaciones de las células con mutaciones provoca un exceso de muerte celular y debe ser considerada como una forma específica de suprimir los fenómenos precancerosos en las células en las que ha fallado el proceso de reparación. Algunos autores sugieren la existencia de un umbral de dosis para carcinogénesis por debajo de la cual el riesgo sería mínimo o, incluso, sería beneficioso³. Ejemplos de este efecto protector de las dosis bajas de irradiación se han encontrado, en los análisis de la incidencia de cáncer de mama en pacientes sometidas a fluoroscopias seriadas como despistaje poblacional de la tuberculosis. El estudio de Little y Boice⁴ describe una mayor incidencia de cáncer de mama en mujeres que recibieron dosis acumulativas entre 1 y 99 cGy; sin embargo, la mortalidad relacionada con otros cánceres fue significativamente menor lo que apuntaba a un cierto efecto protector de las dosis bajas de irradiación. El estudio de Miller y cols⁵, si bien reportó una mayor incidencia de cáncer de mama en estas mujeres, puso de manifiesto que en aquellas que recibieron dosis por debajo de los 30 cGy la incidencia era menor sugiriendo un efecto hormético protector de las bajas dosis. La diferencia entre las dosis mayores frente a las dosis bajas podría justificar este efecto hormético. Estas evidencias se contraponen al concepto del efecto perjudicial del empleo de las pruebas diagnósticas de rayos X en la población^{6,7}.

Esta hipersensibilidad, que puede ser beneficiosa, debe diferenciarse de la hipersusceptibilidad a dosis bajas que se refiere a la probabilidad individual excesiva de sufrir un efecto nocivo por una dosis baja de radiación.

Tal como hemos mencionado, ha sido demostrado el aumento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres jóvenes que se sometieron a exámenes con fluoroscopias repetidas para detectar tuberculosis^{4,5} o trastornos de la columna, o tras radioterapia en la enfermedad de Hodgkin⁸ o incluso en enfermedades mamarias benignas como la mastitis. En la **Tabla 13.I** se muestran los diferentes tipos de exposiciones radiactivas que pueden provocar un cáncer de mama. Por tanto, el efecto carcinogénico depende de la dosis de radiación recibida y existe una relación dosis-respuesta. Sin embargo, no existe un umbral aceptado a partir del cual el riesgo sea cero, a niveles de dosis altas, superiores a 5 Gy la muerte sería predominante frente a la transformación celular⁹. En conclusión, las dosis bajas de radiación pueden provocar carcinogénesis y también pueden poner en marcha los mecanismos de control para eliminar las células con transformación neoplásica.

Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> > Tuberculosis Pulmonar > Escoliosis
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> > Enfermedad de Hodgkin > Mastitis > Agrandamiento tórax > Hemangiomas cutáneos
Accidental	<ul style="list-style-type: none"> > Bomba atómica > Accidente central nuclear

Tabla 13.I. Exposición a la radiación relacionada con el cáncer de mama.

Existe un subgrupo de mujeres con mayor susceptibilidad de cáncer de mama radioinducido como son las pacientes afectas de síndrome de Li-Fraumeni, trastorno hereditario autosómico dominante con mutación de p53 en la línea germinal, en las que recientemente se ha definido que el riesgo de sarcoma radioinducido es del 6%¹⁰, considerablemente menor al 33% considerado anteriormente y en portadoras de otras mutaciones como BRCA1, BRCA2, ATM o CHEK2 que pueden duplicar el riesgo de cáncer de mama contralateral, por encima de su condición de portadora¹¹. Este hecho podría tener implicaciones en el momento del diagnóstico o del tratamiento^{12,13}. Sin embargo, los resultados del estudio del grupo de Evron¹⁴ analizando la eficacia de la radioterapia de la mama contralateral sana en mujeres con cáncer de mama y portadoras de mutaciones en genes BRCA, demostraron una reducción significativa de los cánceres de mama contralateral posteriores así como un retraso en su aparición, si bien el mecanismo a través del cual la irradiación mamaria profiláctica favorece la reducción del riesgo sigue siendo desconocido. Algunos autores han sugerido que la aparición de un realce parenquimatoso en la Resonancia Magnética (RM) mamaria en relación con un aumento de

la captación de gadolinio podría sugerir la presencia de un tejido con aumento de la microvascularización y con mayor riesgo de transformación neoplásica, este realce parenquimatoso disminuye con los tratamientos anti-neoplásicos como radioterapia o tratamiento sistémicos, también se ha observado una reducción significativa del realce tras la radioterapia profiláctica de la mama contralateral¹⁵.

Otros autores estiman que, al combinar la radiación con los antecedentes de cáncer de mama, en familiares de primer grado, el riesgo aumenta casi tres veces¹⁶. Lo mismo ocurre con pacientes afectos de enfermedad de Hodgkin¹⁷, en un estudio publicado en 2019 demuestra que determinados factores genéticos influyen en el riesgo de cáncer de mama después de la irradiación torácica en la enfermedad de Hodgkin¹⁸. Este riesgo de cáncer de mama radioinducido se mantiene toda la vida.

También se ha visto una relación dual entre el riesgo radioinducido y la edad en el momento de la exposición, que es debida a la existencia de dos mecanismos carcinogénicos: Activación de procesos de iniciación de células neoplásicas y promoción de células premalignas. La génesis de un cáncer de mama radioinducido está basada en la activación de los procesos de iniciación, por ello las mujeres más jóvenes (niñas de edad inferior a 10 años) tienen un mayor riesgo de desarrollar el cáncer que las de edad superior, disminuyendo hasta los 40 años. Por el contrario, en el desarrollo del cáncer de pulmón tienen mucha mayor importancia los procesos de promoción de las células premalignas, por tanto, el riesgo es superior en los pacientes de mayor edad¹⁹. Esta relación de la carcinogénesis con la edad es de suma importancia en el cáncer de mama.

3. RADIACIONES EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA.

La prueba diagnóstica más utilizada para el cáncer de mama es la mamografía, tanto en su versión menos sofisticada como en las más modernas como son la mamografía de contraste o la tomosíntesis. Todas ellas se basan en la utilización de las radiaciones y tal como se ha descrito anteriormente, una reparación incorrecta de una doble ruptura del ADN por radiación ionizante es una de las causas de neoplasia. Por lo tanto, la realización de una mamografía puede contribuir al aumento de la incidencia de cáncer de mama en la población, aunque los efectos de la exposición a las radiaciones ionizantes con fines de diagnóstico son difíciles de estudiar directamente en la población general²⁰ y los programas de cribado plantean la duda de hasta qué punto la detección del cáncer de mama en la población general aumenta la incidencia de cáncer de mama debido a la radiación ionizante utilizada en la mamografía.

La implantación de los programas de cribado hace 30 años ha facilitado un aumento de los diagnósticos, especialmente de tumores más precoces y por tanto ha aumentado las posibilidades de curación. La mamografía de cribado da la posibilidad de diagnosticar cánceres en un estadio precoz y potencialmente curable reduciendo así la tasa de letalidad. También ha aumentado el diagnóstico de los tumores intraductales, que actualmente ya son el 20-25% del total y que tienen mejor pronóstico que los infiltrantes.

A pesar de este efecto beneficioso del cribado mamográfico en la supervivencia de la población femenina, siempre han existido voces de alerta por su posible implicación en la carcinogénesis radioinducida. En el Reino Unido se estima que se inducen 28 cánceres por cada 700 detectados en un programa de cribado iniciado a los 70 años, y se inducirían 56 por cada 170 detectados si se iniciase a los 30 años²¹. La dosis administrada de radiación es baja pero no está exenta de riesgo de carcinogénesis. Se ha calculado, mediante simulación con modelos radiobiológicos, la incidencia relativa de cáncer de mama inducido por radiación debido al cribado. Este modelo está basado en la utilización de tecnología mamográfica digital moderna, la dosis recibida en mama es de 2,5 mGy por proyección. Con estos parámetros, la tasa de incidencia sobre la proporción de base (alrededor del 10%) es del 1,6 por mil en un programa de cribado similar al de nuestro país²² que consiste en la realización de una mamografía bilateral con dos proyecciones (lateral y cráneo caudal), cada dos años a todas las mujeres desde los 50 hasta los 65-70 años. Existen otros modelos de riesgo con resultados similares^{23,24}. Este riesgo carcinogénico se considera pequeño en relación con los efectos beneficiosos del cribado²⁵.

Hay que destacar que todos los equipos emisores de radiación en diagnóstico médico deben estar sometidos a un control de calidad con una periodicidad mínima anual²⁶ que se realizará según los criterios del Protocolo Español de Control de Calidad en Radiodiagnóstico (Revisión 2011). En el caso particular de los mamógrafos destinados a cribado, al tratarse de exploraciones radiológicas en personas sanas, el control de calidad pasa a ser mensual. La finalidad de estos controles es garantizar que la imagen radiográfica obtenida es lo más explícita y nítida posible administrando a la paciente la mínima dosis necesaria para ello.

Para decidir la edad de inicio del cribado se debe tener en cuenta la relación existente entre edad y riesgo de inducción de cáncer. Algunos autores²⁷ se cuestionan si a partir de los 50 años de edad las radiaciones aumentan el riesgo de cáncer de mama, otros²⁸ incluso aceptan iniciar el cribado a los 40 años y otros²⁹ aceptan que el riesgo disminuye con la edad siendo significativo hasta los 40 años y sigue existiendo por encima de esta edad. Por ello se ha estandarizado la edad de inicio a los 50 años, existiendo dudas entre 40 y 50. Las mujeres que deban ser cribadas a edades más jóvenes o con mayor frecuencia es recomendable realizar el cribado mediante ecografía o resonancia magnética³⁰.

En conclusión, es cierto que los programas de cribado generan un aumento riesgo de cáncer radioinducido; sin embargo, el beneficio que comporta el diagnóstico precoz del cáncer de mama compensa ese riesgo.

La utilización de otras exploraciones diagnósticas basadas en radiaciones en el cáncer de mama tiene importancia, pero no es comparable a la de la mamografía. Estas exploraciones pueden ser la tomografía computerizada (TC), la gammagrafía (GG) y la tomografía por emisión de positrones (PET) utilizadas tanto en el diagnóstico de extensión como seguimiento de las pacientes³¹.

4. RADIACIONES COMO TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.

La radioterapia es uno de los pilares fundamentales del tratamiento del cáncer de mama. Se estima que un 80% de las pacientes que padecen esta enfermedad recibirá radioterapia en algún momento de su enfermedad, sea en el momento inicial como tratamiento curativo o en el final como paliativo. La utilidad de las radiaciones en el cáncer de mama empezó un 29 de enero de 1896 cuando Emil Grubbe³² administró la primera sesión de radioterapia a la paciente Rose Lee, afecta de un cáncer avanzado en su mama izquierda. A partir de ahí se fueron utilizando de forma más importante. Actualmente el mayor porcentaje de irradiaciones por cáncer de mama se realiza después de la tumorectomía, como parte de un tratamiento conservador, consiguiendo unas tasas de éxito que superan el 90% con un excelente resultado estético y sin toxicidad importante. Como se ha mencionado anteriormente, las dosis altas de radiación se relacionan más con toxicidad que con la inducción de neoplasias. En el caso de la radioterapia, las dosis utilizadas son altas, por ello el riesgo más importante, desde el punto de vista cuantitativo, es de toxicidad secundaria a la mortalidad de las células de los tejidos sanos circundantes. Las tres toxicidades más importantes han sido la cutánea, en forma de dermatitis aguda, la cardíaca³³ en caso de irradiación de mama izquierda, en forma de insuficiencia cardíaca o coronaria y la pulmonar en forma de neumonitis y fibrosis. Recientemente, el estudio del grupo danés³⁴ demostró sobre 29.662 mujeres con cáncer de mama que recibieron radioterapia entre los años 1999 a 2006 un mayor riesgo de eventos cardíacos en pacientes con cáncer de mama izquierda (frente a derecha) que fueron tratadas entre los años 1999 a 2007 con técnicas de planificación no basadas en Tomografía Computerizada (TC). No obstante, para las pacientes irradiadas durante los años 2008 a 2016, con planificaciones modernas basadas en TC, no se observó este aumento del riesgo cardíaco en pacientes del lado izquierdo frente al derecho, lo que evidencia la importancia de los avances y mejoras de la radioterapia a lo largo de estos años.

Pese a todo, el conjunto de estas toxicidades ha provocado en muchas ocasiones un rechazo de la radioterapia y recomendar otras terapéuticas como la mastectomía frente a la tumorectomía. No obstante, desde que la utilización de los aceleradores fue mayoritaria, en nuestro país hace unos 20-30 años, los resultados ha mejorado, los sucesivos avances tecnológicos como la dosimetría tridimensional, la modulación de intensidad y ya actualmente la posibilidad de irradiación en inspiración profunda. En este tipo de tratamiento se le pide a la paciente que llene los pulmones de aire y que lo mantenga, con ello se consigue separar el corazón de la mama izquierda entre uno y tres centímetros, distancia suficiente para irradiar la mama correctamente sin que el corazón reciba radiación. Para poder realizar este tratamiento se dispone de un sistema de sincronización respiratoria en el acelerador que controla el aire que la paciente tiene en los pulmones y cuando no es el adecuado la irradiación se detiene automáticamente. Todas estas mejoras han provocado que las toxicidades cutánea, pulmonar y cardíaca hayan prácticamente desaparecido y los resultados de supervivencia sean mejores con tratamiento conservador que con mastectomía^{35,36}.

Por otro lado, al comprobar que la mayoría de recidivas se producen muy cerca del lecho tumoral, en aquellas pacientes de buen pronóstico como son los tumores inferiores a 20 mm, que no sean de alto grado, que expresen positividad a los receptores hormonales, que los márgenes quirúrgicos estén libres de neoplasia y que los ganglios no estén afectados, se pueden beneficiar de la irradiación parcial, es decir no se pretende la irradiación de toda la mama sino únicamente el lecho tumoral con un margen adecuado. Este tratamiento se puede hacer con el mismo acelerador utilizado para el resto de los tratamientos, mediante braquiterapia, que consiste en la inserción de unos catéteres en el lecho tumoral, por donde después se moverá una fuente radiactiva o incluso mediante irradiación intraoperatoria. Para este último tratamiento se necesita un acelerador portátil localizado en el quirófano y se realiza la irradiación en el momento de la tumorectomía, cuando el equipo quirúrgico ha extirpado el tumor el oncólogo radioterápico irradia el lecho tumoral en el quirófano, administrando una única sesión. Con este tratamiento se aumenta más la calidad de vida de las pacientes ya que se puede realizar todo el tratamiento local, es decir la cirugía y la radioterapia en un solo día y pudiéndose realizar de forma ambulatoria.

También estos avances unidos al mayor conocimiento radiobiológico han permitido poder acortar el tratamiento y pasar de 30 sesiones diarias de tratamiento a 15 y actualmente estamos disminuyendo a 5 sesiones, es decir en una semana está finalizado el tratamiento.

Por todo ello el impacto que la radioterapia en la calidad de vida de las pacientes ha disminuido mucho.

Las pacientes ya no deben acudir al hospital cada día durante dos meses para recibir el tratamiento, que provocaba dermatitis, en ocasiones dolorosa, actualmente las pacientes acuden tres semanas, pudiendo mantener su vida normal, sin toxicidades relevantes, únicamente puede aparecer una ligera dermatitis a la semana de finalizar el tratamiento.

✦ Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ Los riesgos más importantes secundarios a la utilización de las radiaciones son: como diagnóstico la aparición de cánceres radioinducidos, y como tratamiento la toxicidad.
- ✓ Los avances tecnológicos han favorecido que la dosis administrada sea menor y mucho más precisa, con lo que todos estos problemas han disminuido de forma muy importante.
- ✓ La frase: "le haremos una radiografía para quedarnos más tranquilos", debe quedar en el olvido, la tranquilidad no está en relación con las radiaciones.
- ✓ Minimizar la utilización de las pruebas radiográficas, especialmente en las niñas menores de 10 años.
- ✓ Utilizar siempre unidades de diagnóstico o tratamiento actualizadas.
- ✓ Insistir de forma obsesiva en la protección radiológica.

Bibliografía:

- [1] Carmichael A, Sami AS, Dixon JM. Breast cancer risk among the survivors of atomic bomb and patients exposed to therapeutic ionising radiation. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(5):475-9.
- [2] Calabrese EJ. The road to linearity: why linearity at low doses became the basis for carcinogen risk assessment. *Arch Toxicol* 2009;83(3):203-25.
- [3] Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C et al. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiology* 2009;251(1):13-22.
- [4] Little MP, Boice JD Jr.. Analysis of breast cancer in the Massachusetts TB fluoroscopy cohort and in the Japanese A-bomb survivors, taking account of dosimetric error and curvature in the A-bomb dose response: absence of evidence of reduction of risk following fractionated irradiation. *Int J Low Radiat* 2003;1(1):88-101.
- [5] Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med*. 1989; 321(19):1285-9.
- [6] Doss M. Are We Approaching the End of the Linear No-Threshold Era? *Nucl Med* 2018; 59(12):1786-93.
- [7] Vaiserman AM. Radiation hormesis: historical perspective and implications for low-dose cancer risk assessment. *Dose Response* 2010;8(2):172-91.
- [8] Koo E, Henderson MA, Dwyer M et al. Management and prevention of breast cancer after radiation to the chest for Chilhood, adolescent, and young adulthood malignancy. *Ann Surg Oncol* 2015;22 Suppl 3:S545-51.
- [9] Mattsson A, Rudén BI, Palmgren J et al. Dose-and time-response for breast cancer risk after radiation therapy for benign disease. *Br J Cancer* 1995;72(4):1054-6.
- [10] Le AN, Harton J, Desai H et al. Frequency of radiation-induced malignancies post-adjuvant radiotherapy for breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Breast Cancer Res Treat* 2020;181(1):181-8.
- [11] Broeks A, Braaf LM, Huseinovic A et al. Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: a case only study. *Breast Cancer Res* 2007; 9(2):R26.
- [12] Heymann S, Delagoge S, Rahal A et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol* 2010;5:104.
- [13] Cardis E, Hall J, Tavtigian SV. Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9(3):106.
- [14] Evron E, Ben-David AM, Goldberg H et al. Prophylactic irradiation to the contralateral breast for BRCA mutation carriers with early-stage breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(3):412-7.
- [15] Ben-David MA, Corn BW, Evron E et al. Prophylactic breast irradiation reduces background parenchymal enhancement (BPE) on MRI: A secondary analysis. *Breast* 2020;49:70-3.
- [16] Eidemüller M, Holmberg E, Lundell M et al. Evidence for increased susceptibility to breast cancer from exposure to ionizing radiation due to familial history of breast cancer: Results from the Swedish hemangiona cohort. *Am J Epidemiol* 2021;190(1):76-84.
- [17] Aleksandrova E, Mihaylova, Sergieva S et al. Radiation-induced breast cancer in women with Hodgkin's disease. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014;19(5):317-21.
- [18] Opstal-van Winden AWJ, de Haan HG, Hauptmann M et al. Genetic susceptibility to radiation-induced breast cancer after Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;133(10):1130-9.
- [19] Shuryak I, Sachs RK, Brenner DJ. Cancer Risks After Radiation Exposure in Middle Age. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(21):1628-36.
- [20] Telle-Lamberton M. Epidemiological Data on radiation-induced breast cancer. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2008;56(4):235-43.
- [21] Berrington A. Mammography screening. In: Luxembourg conference, november 2002. 2002. p. 507-19, Luxembourg.
- [22] Pauwels EKJ, Foray N, Bourguignon MH. Breast Cancer Induced by X-Ray Mammography Screening? A Review Based on recent Understanding of Low-Dose Radiobiology. *Med Princ Pract* 2016;25(2):101-9.
- [23] Miglioretti DL, Lange J, van de Broek JJ et al. Radiation-Induced breast cancer incidence and mortality from digital mammography screening: A modelling study. *Ann Intern Med* 2016; 164(4):205-14.
- [24] Hooshmand S, Reed W, Suleiman ME et al. Breast-iRRISC: a novel for predicting the individualised lifetime risk of radiation-induced breast cancer from a single screening event. *Br J Radiol* 2021;94(1117):20200734.
- [25] Hauge IHR, Pedersen K, Olerud HM et al. The risk of radiation-induced breast cancers due to biennial mammographic screening in women aged 50-69 is minimal. *Acta Radiol* 2014; 55 (10) :1174-9.
- [26] Real Decreto 1976/1999, de 23 de diciembre, por el que se establecen los criterios de calidad en radiodiagnóstico. 1999. BOE;311:45891-90.
- [27] Jung H. Is there a real risk of radiation-induced breast cancer for postmenopausal women? *Radiat Environ Biophys* 2001;40(2):169-74.
- [28] Yaffe MJ. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology* 2011;258(1):98-105.
- [29] Mattsson, R, Rudén BI, Hall P et al. Radiation-induced breast cancer: long-term follow-up of radiation therapy for benign breast disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(20):1679-85.
- [30] Jansen-van der Weide MC, Greuter MJW, Jansen Let al. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2010;20(11):2547-56.
- [31] O'Connor MK, Li H, Rhodes D, Hruska CB et al. Comparison of radiation exposure and associated radiation-induced cancer risk from mammography and molecular imaging of the pbreast. *Med Phys* 2010;37(12):6187-98.
- [32] Grubbé, E.H. Who was the first to make use of the therapeutic qualities of the X-ray? *Radiological Review XXII*.1933: 184-187.
- [33] Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368(11):987-98.
- [34] Milo MLH, Thorsen LB, Johnsen SP et al. Risk of coronary artery disease after adjuvant radiotherapy in 29,662 early breast cancer patients: A population-based Danish Breast Cancer Group study. *Radiother Oncol* 2021;157:106-13.
- [35] Christiansen P, Carstensen SL, Ejlersen B et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival-a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol* 2018;57(1):19-25.
- [36] de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women. *JAMA Surg* 2021;156(7):628-37.

► Capítulo 14

Evaluación crítica de los tratamientos naturales y no farmacológicos.

María José Alonso Osorio, Estanislao Beltrán Montalbán, Pere Gascón Vilaplana, Laura Mestres i Fossas.

1. TRATAMIENTOS NATURALES: ¿COMPLEMENTARIOS, ALTERNATIVOS O INTEGRATIVOS?

Definiciones.

Al describir los tratamientos que se utilizan fuera de la corriente convencional, se suelen utilizar indistintamente los términos “alternativo” y “complementario”. Sin embargo, no es lo mismo. Según las definiciones del National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) del gobierno de Estados Unidos, si una práctica no convencional se utiliza junto con la medicina convencional, se considera “complementaria”, y si se utiliza en lugar de la medicina convencional, se considera “alternativa”. En el mundo occidental la mayoría de las personas que utilizan enfoques no convencionales los utilizan junto con los tratamientos convencionales¹. Cada vez se tiende más a un enfoque integrativo de la medicina en el que convencional y complementario se utilicen de manera coordinada, en beneficio del paciente. Las áreas en que se integra más son el manejo del dolor, el alivio de los síntomas y mejora de la calidad de vida en los sobrevivientes de cáncer y el fomento de estilos de vida saludables. Las llamadas terapias o medicinas complementarias o alternativas (CAM) comprenden una amplia serie de prácticas que se encuentran clasificadas por el NCCIH y que el Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad recogió en el documento “Análisis de situación de las terapias naturales” que se puede consultar en:

<https://www.msccbs.gob.es/novedades/docs/analisisSituacionTNatu.pdf>

Por la limitación de espacio y por la prevalencia de uso, en este capítulo se contemplará únicamente el uso de fitoterapia y complementos alimenticios.

Usos relacionados con la patología mamaria.

Este tipo de tratamientos, en lo que a senología y patología mamaria se refiere, son prevalentemente utilizados como complemento en pacientes con cáncer de mama o sobrevivientes al mismo. Un menor número de pacientes (aunque creciente) utilizan estos tratamientos para tratar los síntomas de la mastodinia dependiente del ciclo, asociada o no a otros síntomas de síndrome premenstrual.

Prevalencia de uso en pacientes con cáncer. En España, la prevalencia aproximada se situaría entre el 25% y el 45%². Según un informe de 2012, el 20% de los pacientes oncológicos usa plantas medicinales y se lo oculta a su médico^{2,3}.

Motivos de uso: Mitos y realidades.

En las pacientes en general y en las pacientes oncológicas en particular, los principales motivos son buscar soluciones cuando no las encuentran en la medicina convencional, paliar los efectos secundarios de los tratamientos, o potenciar el sistema inmunitario, con el convencimiento de que lo natural no hace daño, sin tener en cuenta las posibles interacciones y contraindicaciones con los tratamientos en curso. Conviene por ello conocer qué tratamientos utilizan y si entrañan o no riesgos. Y también conocer los beneficios que puede reportar en algunos casos la integración de tratamientos complementarios.

Puntos a desarrollar.

En patología mamaria, los mayores riesgos concurren en las pacientes con cáncer o sobrevivientes al mismo, por ello el presente capítulo se centrará en revisar los tratamientos naturales de:

- ❖ Náuseas y vómitos.
- ❖ Tratamientos paliativos/preventivos de los efectos secundarios de la terapia estrogénica.
- ❖ Tratamientos de apoyo.
- ❖ Precauciones de uso con los antioxidantes.

Asimismo, se revisará el tratamiento de la mastodinia cíclica.

2. NAUSEAS, VÓMITOS Y CAQUEXIA.

La prevención y el control de las náuseas y los vómitos son de suma importancia en el tratamiento de los pacientes con cáncer, ya que pueden dar lugar a distintos desórdenes que van desde alteraciones metabólicas graves a desnutrición o abandono de los tratamientos. Otro de los problemas que se presenta con cierta frecuencia es la anorexia-caquexia. Para intentar combatir estos problemas las pacientes recurren a menudo a tratamientos complementarios.

2.1. USOS TERAPÉUTICOS DE LA MARIHUANA.

La marihuana o cannabis sativa pertenece a la familia de cannabaceae, y posee propiedades psicoactivas muy conocidas y hechas populares en los años 60 del siglo pasado. Aunque la principal sustancia psicoactiva del cannabis es el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), la planta contiene en total cerca de 60 cannabinoides, entre éstos: Cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN). El THC y el CBD son los mayoritariamente acumulados, aunque este último sin efectos psicoactivos. El cannabis medicinal (o marihuana medicinal) se refiere al uso de la planta cannabis sativa y sus cannabinoides, tales como el THC y el CBD, como terapia médica para tratar algunas enfermedades o aliviar determinados síntomas⁴.

El THC es una molécula activa tanto en los receptores CB1 como CB2. A través de la activación primaria de los receptores CB1 en el sistema nervioso central, el THC puede reducir la náusea, el vómito y el dolor en pacientes que reciben quimioterapia^{5,6}.

Los usos terapéuticos más comunes del cannabis son:

Para el tratamiento del glaucoma, asma, migraña, insomnio, náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia anticancerosa, esclerosis múltiple, molestias ocasionadas por neuropatías periféricas y demás padecimientos neuromusculares⁴. En los últimos 10 años, se ha observado que agonistas de estos dos receptores pueden actuar en modelos animales como agentes antitumorales en el glioblastoma, en el cáncer de mama, de pulmón, de próstata y de colon⁷.

El THC también se puede obtener de forma sintética para uso como fármaco, llamado dronabinol en forma pura o Sativex[®] que es un preparado de THC y CBD. La concentración, así como la proporción existente entre THC/CBD determinan la manera en que cada planta influye sobre cada persona y su estado de salud.

► El cannabis como fármaco psicoactivo.

El cannabis estimula la vía dopaminérgica en el cerebro desde el área ventral tegmental. El cannabis silvestre contiene habitualmente entre 0.5% a 5% de THC dependiendo de la genética de la planta y de los diferentes tipos de cultivo. Las variedades desarrolladas por los bancos de semillas tienen un nivel de THC de hasta un 24%⁴.

► El cannabis para el uso de náuseas y vómitos.

El cannabis medicinal ha sido utilizado para reducir las náuseas y vómitos producido por la quimioterapia^{5,6}. Los alcaloides de la planta se pueden absorber fácilmente con aceites o grasas y así hay pacientes que se los preparan en forma de galletas, pastelitos o con pan y mantequilla. Los cannabinoides sintéticos están disponibles como medicamentos recetados en algunos países, por ejemplo: Dronabinol (disponible en Estados Unidos y Canadá) o Nabilone[®] (disponible en Estados Unidos, Canadá, México y Reino Unido).

► El cannabis para mejorar el apetito.

No existen trabajos sólidos que confirmen lo que nos dicen los propios pacientes, quienes aseguran que les ayuda a recuperar el apetito y en particular a encontrar la comida más sabrosa y recuperar el gusto de algunos alimentos. Los estudios publicados son todos con muestras muy pequeñas.

► El cannabis para tratar el estrés y la ansiedad.

A pesar de la amplia gama de efectos de la marihuana, el alivio de la ansiedad y el estrés pasa a ser la razón más frecuente para su uso. El cannabis y sus derivados tienen efectos importantes en una amplia variedad de funciones de comportamiento y neuronales, que van desde la alimentación y el metabolismo para el dolor y la cognición. Sin embargo, varios estudios epidemiológicos han indicado que la razón de autoconsumo más común para el uso de cannabis se basa en la capacidad para reducir la sensación de estrés, tensión y ansiedad⁴.

Hasta el momento solo existen legalmente en España dos medicamentos comercializados y aprobados a base de Cannabis: Sativex[®], con indicación limitada al tratamiento de los síntomas de espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple, y Epidyolex[®] con indicación limitada al tratamiento complementario de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en conjunto con clobazam. No obstante, la situación va a cambiar ya que el pasado 27 de junio de 2022 la Comisión de Sanidad y Consumo del Congreso aprobó regular el cannabis medicinal, que en principio estará indicado para personas con dolor oncológico, endometriosis, espasticidad y esclerosis múltiple, “algunas formas de epilepsia”, náuseas y vómitos debidos a la quimioterapia, y dolor crónico no oncológico.

En un plazo de seis meses, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) deberá definir mecanismos congruentes con la normativa vigente a través de los cuales sea posible la prescripción y dispensación tanto de medicamentos con productos derivados del cannabis como de fórmulas magistrales de extractos o preparados estandarizados.

El texto señala que la prescripción se hará preferentemente por especialistas de la medicina implicados en las áreas que atienden las indicaciones autorizadas y que se debe promover la formación en el uso del cannabis medicinal entre estos profesionales. En principio se distribuirá a través de las farmacias hospitalarias y oficinas de farmacia que reúnan los requisitos, como fórmulas magistrales a partir de extractos o preparados estandarizados de la flor del cannabis. El dictamen indica también que se debería llevar a cabo un registro centralizado de los pacientes a los que se les prescriben y dispensan fórmulas magistrales con extractos o preparados estandarizados de cannabis mediante los registros de cada servicio autonómico de salud⁷².

2.2. OTRAS SUSTANCIAS VEGETALES.

Se utilizan también otras plantas medicinales como el jengibre⁸ y aceites esenciales con acción sobre náuseas y vómitos que se relacionan en la [Tabla 14.I](#), [Tabla 14.II](#) y [Tabla 14.III](#).

En la paciente oncológica, el uso de aceites esenciales (AE) botánica y bioquímicamente definidos, puede ser de gran utilidad tanto como soporte a nivel anímico como para la prevención y alivio de diversos efectos secundarios de los tratamientos oncológicos.

Sustancia vegetal	Mecanismo de acción	Precauciones
Jengibre⁴⁶ <i>(Zingiber officinalis)</i> <ul style="list-style-type: none"> • Parte utilizada: La raíz • Se usa fresca, en infusión y en cápsulas de polvo o extractos. • Dosis: 1-2 gr de rizoma seco, o su equivalente en otras preparaciones, 2 veces al día. • En adolescentes y niños mayores de 6 años entre 250 y 750 mg. 	Contiene fenilalcanonoles: gingeroles y sogaoles principales responsables de su actividad antiemética. Los gingeroles, en particular ^{6,11,12} actúan como antagonistas de los receptores 5-HT ₃ uniéndose a ellos por un punto distinto al de la serotonina. Parece reducir las contracciones gástricas, la motilidad gastrointestinal y el peristaltismo.	<ul style="list-style-type: none"> • Uso contraindicado en presencia de cálculos biliares debido a su acción colerética y colagoga. • Precaución en pacientes con úlcera péptica.

Tabla 14.I. Raíz de jengibre, mecanismo de acción y precauciones.

AE de Limón <i>(Citrus limonum L.)</i>	Yavari kia P. 2014 Náuseas y vómitos embarazo ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalación a demanda 2 gotas + aceite almendras en disco algodón. • Control sólo almendras. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución frecuencia y severidad de los vómitos y las náuseas.
AE de Menta <i>(Mentha x piperita L.)</i> <i>(Mentha spicata)</i>	Tarayani-Najaran Z. 2013 NVIQT ²⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Vía oral, cápsulas con 2 gotas de AE de menta piperita o spicata. • 1 cápsula 30 min. antes de la QT. • 1 cápsula 4h más tarde. • 1 cápsula 4h más tarde. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución número e intensidad de las náuseas y los vómitos durante las primeras 24 horas.
AE de Jengibre <i>(Zingiber officinale L.)</i>	Lua PL. 2015 NVIQT y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) cáncer mama. QT altamente emetogénica ³⁰ Lee YR. 2017 NV postcirugía abdominal ³¹	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalación AE o fragancia de jengibre sintética, en un colgante. • Inhalación AE o solución salina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución náuseas en la fase aguda. • Aumento en 10 puntos en la funcionalidad y la mejora de la pérdida de apetito. • Disminución náuseas y vómitos (6h, 12h, 24h).

Tabla 14.II. Resumen de evidencia de los aceites esenciales (AE) empleados para paliar náuseas y vómitos.

Aceite esencial, recomendación de uso	Precauciones
<p>Jengibre (<i>Zingiber officinale</i> L.)</p> <p>Inhalación 2 gotas en un pañuelo, con los ojos cerrados, a demanda.</p> <p>Vía sublingual u oral 2 gotas en una cucharada de postre de aceite de oliva u otro aceite vegetal (AV) de uso alimentario.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No usar sin mezclar con AV, puede causar irritación. • Durante embarazo, lactancia y menores de 7 años privilegiar la vía inhalada. A partir del segundo trimestre del embarazo se puede tomar 1 gota vía sublingual.
<p>Menta piperita (<i>Mentha x piperita</i> L.)</p> <p>Inhalación 2 gotas en un pañuelo, con los ojos cerrados, a demanda.</p> <p>Vía sublingual u oral 1 a 2 gotas en una cucharada de postre de AV, máximo 3 veces al día.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No usar sin mezclar con AV, puede causar irritación. • No usar durante el embarazo, lactancia, mayores de 80 años, ni en niños menores de 7 años.
<p>Limón (<i>Citrus limonum</i> L.) <i>Burm. fil.</i></p> <p>Inhalación 2 gotas en un pañuelo, con los ojos cerrados, a demanda.</p> <p>Vía sublingual u oral 2 gotas en una cucharada de postre de AV.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mejor mezclar con AV. • Durante el embarazo, lactancia y menores de 7 años privilegiar la vía inhalada. A partir del segundo trimestre del embarazo se puede tomar 1 gota vía sublingual.

Tabla 14.III. Recomendaciones y precauciones de uso de los aceites vegetales (AV) utilizados para paliar náuseas y vómitos.

3. TERAPIA ANTIESTROGÉNICA. TRATAMIENTOS PALIATIVOS/ PREVENTIVOS DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS.

El cáncer de mama es considerado un tumor hormono-dependiente, en particular de los estrógenos. En la mujer post-menopáusica, el tamoxifeno había sido por décadas el tratamiento de elección y como todos los tratamientos anti-estrogénicos causaba sofocaciones y dolores articulares. También aumentaba el riesgo de cáncer de endometrio. En los últimos 10 años han aparecido los inhibidores de la aromataasa. Se trata de un enzima que convierte la androstendiona en estrona y la testosterona en estradiol. Son conocidos sus efectos secundarios: Sofocaciones, dolores articulares, osteoporosis y alteraciones de los lípidos. Estos fármacos se deben tomar durante cinco años, aunque existen ya estudios que aconsejan prolongar su ingesta a un total de diez años^{8,9}.

3.1. SOFOCOS Y SÍNTOMAS VASOMOTORES.

Para paliar los efectos secundarios más frecuentes de la terapia antiestrogénica, como son los sofocos, muchas mujeres recurren a la fitoterapia. Los productos más utilizados son los elaborados con: Extractos ricos en isoflavonas de soja, polvo o extractos de cimicífuga o extractos de pólenes. Su evidencia y seguridad se reflejan de forma sucinta en la [Tabla 14.IV véase pág. 92](#).

	Evidencia de la acción	Seguridad
<p>Isoflavonas de soja (<i>Glycine max</i> (L.) Merr.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parte utilizada: Extractos de soja ricos en isoflavonas (genisteína, daidzeína y gliciteína y sus precursores). • Mecanismo acción: Son capaces de interactuar con los receptores estrogénicos, RE beta, siendo muy baja su afinidad por los RE alfa. • Dosificación: 40-80 mg al día, que aporten 15 mg/día de genisteína. • Usos: Alivio de los síntomas de la menopausia (sofocos, prevención de la osteoporosis, arteriosclerosis y enfermedades coronarias postmenopáusicas). 	<p>Múltiples estudios publicados. Una revisión sobre 277 publicaciones potencialmente relevantes¹⁰, concluye que los suplementos de isoflavonas de soja, son significativamente más eficaces que el placebo para reducir la frecuencia y severidad de los sofocos. Existe sin embargo una compleja gama de factores que pueden afectar a la eficacia: Dosis, forma de las isoflavonas, línea de base de frecuencia de los sofocos y duración del tratamiento. Concluye que se precisan más estudios.</p>	<p>Isoflavonas de soja y riesgo de incidencia o recurrencia del cáncer de mama: Un meta-análisis de estudios prospectivos¹¹ concluye que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se asocia con un menor riesgo significativo de la incidencia de cáncer de mama en las poblaciones de Asia, pero no en la población occidental. • Menor riesgo de incidencia o recurrencia en las mujeres postmenopáusicas que en las mujeres premenopáusicas. • Un estudio posterior¹² confirma estos datos. Uso conjunto con terapia antiestrogénica. • Reducción de riesgo de recurrencia del cáncer en las mujeres que reciben terapia con tamoxifeno (sin interferir con la eficacia del tratamiento). • Con inhibidores de la aromatasa, posible efecto sinérgico. • El limitado número de estudios clínicos no permiten establecer conclusiones firmes, prudencia en su uso en supervivientes.
<p>Cimicífuga (<i>Cimicifuga racemosa</i> L)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parte utilizada: rizoma y raíces desecadas o sus extractos conteniendo Heterósidos triterpénicos derivados del cicloartano (saponósidos); derivados del ácido hidroxicinámico; pequeñas cantidades de N-metilserotonina y trazas de formononetina. • Mecanismo acción: acción moduladora de los neurotransmisores serotonina y dopamina, descartando un efecto fitoestrogénico. • Dosificación: dosis diaria de extracto equivalente a 40 mg de droga, vía oral, en una o dos tomas (EMA). • Usos: La monografía de la EMA (European Medicines Agency) de 2010, recoge su uso bien establecido en el alivio de síntomas de la menopausia (sofocos y sudoración profusa). 	<p>Múltiples estudios clínicos aleatorios acerca de su eficacia sobre síntomas vasomotores de la menopausia. Estudios clínicos en mujeres con historia de cáncer de mama: Zepelin et al. 2007¹³ E. observacional, de más de 3.6 años, en 18.861 mujeres supervivientes de cáncer de mama, de las cuales 1.102 habían recibido tratamiento con un extracto de C. racemosa (ICR), no asoció el tratamiento con ICR a un aumento del riesgo de repetición y sí se relacionó con una mayor supervivencia prolongada sin enfermedad. Uso conjunto de extractos de C. racemosa con tamoxifeno, ECA frente a placebo, a 12 meses, en 136 mujeres (de entre 35 y 52 años) supervivientes de cáncer de mama tratadas con tamoxifeno, mostró que en el grupo tratado con 20 mg de un extracto de CR, casi la mitad de las pacientes no tuvieron sofocos y solo el 24.4 % tuvieron sofocos severos, frente al 73.9 % de sofocos severos en el grupo de control¹⁴.</p>	<p>Los estudios publicados hasta el momento descartan una acción estrogénica y avalan la seguridad de su uso en pacientes con cáncer de mama tratadas o no con tamoxifeno. Un ECA¹⁵ en mujeres en tratamiento con tamoxifeno o raloxifeno constató su eficacia y seguridad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cuanto a su posible interacción con los tratamientos antineoplásicos, se han encontrado (in vitro) diversas interacciones positivas en el caso de la doxorubicina y docetaxel y ausencia de interacción en el caso del 4-hidroxi-ciclofosfámido y de radioterapia. • Parece que puede interactuar negativamente en el caso del cis-platino Menoguía Cáncer de Mama. AEEM, 2012*
<p>Polen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se comercializa en Europa un producto patentado a base de extractos citoplasmáticos purificados de polen (PI82/GCFem), desprovistos de la cubierta (donde se concentran los alérgenos), con la finalidad de aliviar los síntomas vasomotores de la menopausia • Mecanismo de acción: No está bien dilucidado. Análisis de alto rendimiento por cromatografía líquida indican que el extracto de polen contiene bajas concentraciones, sub eficaces, de daidzina, daidzeína, y genisteína; no se detectaron genisteína, formononetina ni biochanina A. • Dosis: 160 mg de extractos citoplasmáticos purificados de polen (PI82/GCFem), 2 veces al día. 	<p>Un estudio de tres meses de duración en un limitado número de pacientes (32 en tratamiento y 22 placebo) mostró una reducción de sofocos en el 65% de las pacientes tratadas y en el 38% del grupo placebo (p<0.006). En el grupo tratado el número de sofocos diarios registrados se redujo después de 3 meses en un 27% en comparación con el grupo placebo. Una evaluación global de la tendencia en otros 15 parámetros de calidad de vida, se mostró asimismo a favor del extracto de polen¹⁶. Harían falta más estudios para confirmar su eficacia.</p>	<p>Su posible actividad estrogénica fue descartada en ensayos en ratas¹⁷. El extracto de polen en dosis altas de 500 mg/kg/ día no causó crecimiento uterino en ratas hembras inmaduras.</p>

<http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIACANCERMAMA.pdf>

Tabla 14.IV. Resumen de evidencia y seguridad de uso de fitoterapia en el tratamiento de los sofocos.

3.2. DOLORES ARTICULARES.

Las artralgias son otro de los efectos secundarios de los inhibidores de la aromatasa (en particular los producidos por el exemestano), pueden ser tan severas que se calcula que entre un 25% a un 30% de las mujeres dejan de tomar los tratamientos a consecuencia de los dolores óseos afectando de manera notoria su calidad de vida. En la [Tabla 14.V](#) se recogen las plantas y complementos alimenticios más utilizados para aliviar los síntomas de artralgia.

Planta medicinal o complemento alimenticio	Evidencia en artralgias relacionadas con tratamientos quimioterápicos.
Omega-3.	Existen pocos estudios en pacientes con cáncer. Recientemente se ha publicado un estudio ¹⁸ cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de los omega-3 en el control del dolor musculoesquelético producido por los inhibidores de la aromatasa. Las conclusiones, tras 24 semanas fueron que, con dosis diarias de 560 mg x 3 de EPA + DHA (ratio 40:20), se encontró una mejora considerable y sostenida (> 50%) en artralgias, aunque no se llegó a encontrar diferencia significativa respecto al grupo placebo. Debe destacarse que el placebo era una mezcla de aceite de soja y de aceite de maíz y este último tiene un no despreciable porcentaje de ácido oleico y de ácido linoléico (omega-3) lo que puede afectar claramente a la significancia.
Glucosamina/ condroitina	Se ha encontrado un estudio (fase II) de un solo brazo, de 24 semanas, que incluyó 53 pacientes ¹⁹ . La administración de glucosamina-sulfato (1.500 mg / día) + condroitín sulfato (1.200 mg / día), produjo mejoras moderadas en artralgias inducidos por la IA, con efectos secundarios mínimos, sin cambios en los niveles de estradiol. Sería necesario evaluar la eficacia en un ensayo controlado con placebo.
Cartílago de tiburón	No se han encontrado estudios específicos. El cartílago de tiburón es rico en colágeno, proteoglicanos y minerales. Estudios in vitro e in vivo apuntan que puede detener o retardar el crecimiento de los vasos sanguíneos que alimentan los tumores, sin embargo, estos resultados no se han visto traducidos en los pequeños estudios realizados en humanos. Por su contenido en colágeno y proteoglicanos se utiliza para mejorar las osteoartritis como alternativa a la condroitina y glucosamina. Suele ser bien tolerado, no obstante, algunos autores señalan un cierto riesgo de reacción inmunitaria. Por lo que faltarían estudios en humanos a más largo plazo.
Harpagofito <i>(Harpagophytum procumbens DC), raíz desecada.</i>	La Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la European Scientific Cooperative On Phytotherapy (ESCOP) recogen su uso tradicional para el alivio de los dolores articulares leves ⁴⁶ . No hay estudios específicos. Las dosis generales son las equivalentes a 1.35 gr de polvo de la raíz seca/día en 3 dosis.
Uña de gato (UT) <i>(Uncaria tomentosa (Willd) DC), corteza de la liana.</i>	Tiene probada acción antiinflamatoria e inmunoestimulante. Indicada en procesos inflamatorios osteoarticulares. En cáncer se usa también como apoyo del sistema inmunitario. Un ECA en tratamiento coadyuvante de cáncer de mama (carcinoma ductal invasivo estadio II), incluyó 40 pacientes. 20 fueron tratadas con fluorouracilo + doxorubicina+ cyclophosphamida y 300 mg/día de un extracto de UT. Las otras 20 recibieron únicamente el tratamiento quimioterápico. Tras 6 ciclos, UT redujo la neutropenia causada por la quimioterapia y fue capaz de restaurar el daño del ADN celular. Se concluyó que UT puede ser un tratamiento adyuvante eficaz ²⁰ . Serían necesarios más estudios.
Cúrcuma <i>(Cúrcuma longa)</i>	No se han encontrado estudios específicos en las artralgias relacionadas con tratamientos quimioterápicos. En humanos, a dosis de 2/g día durante 6 semanas ha reducido la sintomatología de artrosis de rodilla, con eficacia similar al ibuprofeno. Este efecto se relaciona con su contenido en curcumina que es capaz de inhibir: la ciclooxigenasa-2, 5-lipoxigenasa y NOS inducible y la activación de factores de transcripción; y disminuir la producción de citocinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1, -2, -6, -8 y -12 y factores quimiotácticos) ²¹ .

Tabla 14.V. Plantas medicinales y complementos alimenticios para las artralgias.

Aceites esenciales para las artralgias.

AE de Eucalipto azul (*Eucalyptus citriodora* Hook.)

Los AE con un elevado porcentaje en citronelal (aldehído terpénico) tienen reconocidas propiedades antiinflamatorias. Entre ellos destaca el AE de eucalipto azul, con un 60 - 85% de citronelal^{32,33}.

Gbenou GD. et al. describen una actividad antiedematosa dosis dependiente, así como acciones antipirética y analgésica similares a las inducidas por 50 mg/kg de acetilsalicilato de lisina en ratas. También relacionan la actividad antioxidante del citronelal con sus propiedades antiinflamatorias³⁴.

AE de Jengibre (*Zingiber officinale* L.)

El AE obtenido de la destilación del rizoma de jengibre se caracteriza por una elevada concentración en sesquiterpenos, mayoritariamente α -zingibereno (30%-40%), responsable principal de su actividad antiinflamatoria mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos⁶⁻⁸.

Diversos estudios muestran que la aplicación en masaje de este AE reduce el dolor y mejora la movilidad en pacientes con artritis y artrosis de rodilla, sin aparecer efectos adversos^{33,36}.

AE de Lavanda oficial (*Lavandula angustifolia* Mill.)

Las propiedades analgésicas y antiinflamatorias del AE de lavanda son debidas a su contenido en ésteres terpénicos, siendo la molécula mayoritaria el acetato de linalilo (35%-50%)³³⁻³⁷.

En un estudio clínico en el que participaron 90 pacientes con osteoartritis de rodilla, la aplicación local de AE de lavanda se mostró eficaz en la mejora de la realización de las actividades diarias de los pacientes del grupo experimental, respecto al placebo (masaje con aceite de almendras) y el control (sin masaje)⁴⁶.

> Recomendaciones de uso:

Añadir 2 - 3 gotas de AE de jengibre (*Zingiber officinale*) o de lavanda (*Lavandula angustifolia*) o de eucalipto azul (*Eucalyptus citriodora*) a una cucharada de postre de aceite vegetal de hipérico, árnica o comino negro y dar masaje sobre las zonas afectadas, de 3 a 4 veces al día, según necesidad^{44,47}.

3.3. OSTEOPOROSIS.

Las pacientes con cáncer que reciben tratamientos con quimioterapia u hormonoterapia desarrollan osteoporosis secundaria a los tratamientos. Así si en la mujer la osteoporosis se hace evidente por la menopausia, los tratamientos anticancerosos aceleran esta osteoporosis por lo que se recomienda la obtención de un estudio de densidad ósea inicial que permita evaluar el grado de osteoporosis al principio del tratamiento, y poder realizar intervenciones farmacológicas o complementarias que si bien no la eviten sí que la puedan enlentecer [Tabla 14.VI](#). En el caso de los varones la osteoporosis también ocurre fisiológicamente sólo que con unos 10 años más tarde que en la mujer. Con respecto a los tratamientos ocurre lo mismo, la quimioterapia es la misma y la hormonoterapia en lugar de ser anti-estrogénica es anti-androgénica y ambas aceleran la osteoporosis⁴².

3.4. ACEITES ESENCIALES PARA EL ESTRÉS, LA ANSIEDAD Y EL INSOMNIO.

Existen diversos aceites esenciales para la gestión del estrés, pero por limitación de espacio y prevalencia de uso nos centraremos en el AE de lavanda (*Lavandula angustifolia* Mill.).

El AE de lavanda tiene reconocidas propiedades relajantes y ansiolíticas^{38,42}.

Los mecanismos de acción estarían relacionados con una actividad agonista de los receptores NMDA, la inhibición del transporte de serotonina (SERT), la inhibición de los canales de calcio de voltaje cerrado (VGCC), la disminución de la actividad del receptor 5HT1A y un incremento del tono parasimpático^{40,41}.

Además, también ha mostrado eficacia en el alivio de los sofocos mediante la inhalación durante 20 minutos 2 veces al día⁴³.

Vía inhalada para calmar el nerviosismo y favorecer el descanso. 2 - 3 gotas en un pañuelo o en la parte interna de las muñecas para realizar inspiraciones lentas y profundas, con los ojos cerrados, a demanda.

Vía oral 2 gotas disueltas en una cucharada de postre de aceite de oliva, de 2 a 3 veces al día. En caso de insomnio, 30 minutos antes de acostarse.

TIPO DE PRODUCTO	INGREDIENTES	EAR ^a /RDA ^b /UL ^c , PARA ADULTOS SEGÚN EL DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN DEL IOM ^d	PRECAUCIONES
Complementos alimenticios con combinaciones de calcio y vitamina D3 (colecalfiferol).	Calcio + vitamina D3, conteniendo cantidades muy variables de uno y otra.	<ul style="list-style-type: none"> • Calcio: mujeres <ul style="list-style-type: none"> - EAR: de 19 a 70 años: 800 mg/día; mayores 70 años: 1.200 mg/día - RDA: de 19 a 70 años: 1.000 mg/día; mayores 70 años: 1.200 mg/día - UL: 19 a 50 años, 2.500 mg/día; mayores 50 años: 2.000 mg/día. • Vitamina D3: mujeres <ul style="list-style-type: none"> - EAR: 400 UI (10 mcg) /día - RDA: Hasta 70 años 600UI/día; a partir de 70 años 800UI/día - UL: 4.000 UI/día 	<ul style="list-style-type: none"> • Calcio y vit. D3: Muchas personas toman complementos y al mismo tiempo alimentos enriquecidos en Calcio y D3. No deben sobrepasarse los UL (niveles de ingesta máxima tolerable) ya que se ha observado riesgo de cálculos renales (asociado con alto consumo de calcio) y daño renal y tisular (asociado con altas dosis de vitamina D3). • Otras asociaciones: Cuando se encuentra asociado a isoflavonas deben observarse las precauciones correspondientes.
Complementos alimenticios con combinaciones de calcio, vitamina D3 e isoflavonas de soja.	Calcio + vitamina D3 + isoflavonas de soja. Las dosis propuestas de producto suelen cubrir las RDA de Ca y vitamina D3 y los 40 mg/día de isoflavonas.		
Alimentos lácteos enriquecidos con combinaciones de calcio y vitamina D3, que en algunos casos incluyen también otros minerales como magnesio y zinc.	Una ración de lácteo proporciona, según el preparado, del 50% al 60% de las RDA de calcio y el 50% de la EAR de vitamina D.		

^a EAR: Estimated Average Requirement. Requerimiento medio estimado, por día.

^b RDA: Recommended Dietary Allowances = Ingesta recomendada.

^c UL: Tolerable Upper intake Levels (ingesta máxima tolerable).

^d IOM: Insitute of Medicine de la Academia Nacional USA.

Tabla 14.VI. Tipos de productos conteniendo Calcio y Vitamina D3 (Colecalfiferol) – no medicamento - que se encuentran el mercado.

4. TRATAMIENTOS DE APOYO: HONGOS Y COMBINACIÓN DE HEXAFOSFATO DE INOSITOL E INOSITOL.

Desde hace años se están estudiando posibles tratamientos de apoyo a las terapias oncológicas, tanto para paliar sus efectos secundarios como para mejorar la calidad de vida de las pacientes. Entre las mismas destacan el uso de los hongos medicinales y de una combinación de hexafosfato de inositol e inositol.

4.1. EXTRACTOS DE HONGOS MEDICINALES.

La cultura asiática en particular la china y la japonesa utilizan los hongos desde hace siglos para usos medicinales. Existen muchísimas publicaciones científicas que han estudiado los mecanismos de acción de sus principios activos. Los más conocidos son los terpenoides, fenoles, beta-glucanos, esteroides y los complejos polisacárido-proteína. Actúan como pre-bióticos y son considerados como inmuno-moduladores y en algunas clases de hongos se han encontrado propiedades anti-cancerosas. Aumentan los linfocitos T y B así como las células NK y su actividad. También pueden aumentar las inmunoglobulinas. Sus distintos principios activos pueden actuar a distintos niveles del proceso canceroso: proliferación, capacidad invasiva y metastática, angiogénesis y del telómero. Administrados como tratamiento adyuvante/ complementario a la quimioterapia se ha observado una disminución de sus efectos tóxicos, una mejoría de la calidad de vida y en ocasiones una mejoría de la supervivencia^{49,51,52,58}.

Los hongos más conocidos son:

- **Reishi** (*Ganoderma lucidum*).
También conocido en China como el hongo de la eterna juventud o el hongo de la inmortalidad. Propiedades atribuidas a este hongo son su acción antialérgica, antihistamínica, antiinflamatoria, antioxidante, hipocolesterolemia y anti-envejecimiento^{50,53,59}.
- **Maitake** (*Grifola frondosa*).
Acciones inmunomoduladoras y antiproliferativas. Aumenta los linfocitos T e induce la liberación de citocinas e interleucinas. Mejora los efectos secundarios de la quimioterapia y radioterapia^{50,59,60}.
- **Shiitake** (*Lentinula edodes*).
Se le atribuyen efectos beneficiosos para enfermedades respiratorias y circulatorias, efecto anti-agregante. Disminuye los niveles de colesterol y aumenta su fracción HDL (“buena”). Mejora de la función hepática en caso de hepatitis B⁵⁷.
- **Cola de Pavo** (*Coriulus versicolor*).
Efectos inmunomoduladores y anticancerosos. Usado como adyuvante en tratamientos anticancerosos se ha observado que aumenta la supervivencia de estos⁵⁶.
- **Cordyceps** (*Cordyceps sinensis*).
Estimula el sistema inmune a nivel de las placas de Peyer del aparato digestivo y a los macrófagos y células (linfocitos) NK. Se le considera el hongo de los deportistas por sus propiedades energizantes. Aconsejado en estados de astenia y de convalecencia⁶¹.
- **Melena de León** (*Hericium erinaceus*).
Induce la producción de NGF (factor de crecimiento nervioso) y se le atribuyen propiedades protectoras contra la neuropatía periférica que es común con los tratamientos de quimioterapia con taxanos (paclitaxel) y del oxaliplatino. Se aconseja también en patologías digestivas y en alteraciones neurodegenerativas (pérdida de memoria, senilidad, Parkinson, esclerosis múltiple)⁶².
- **Champiñón del sol** (*Agaricus blazei*).
Se ha observado que extractos de este hongo activan el sistema inmunológico. Entre sus acciones destacan la antiangiogénica, actividad bactericida, anti-candidiasis y de actuar como quelante de metales pesados^{54,56}. Se aconseja tomar los extractos en ayunas y preferentemente con vitamina C unos 5-10 minutos antes para favorecer su absorción.

4.2. HEXAFOSFATO DE INOSITOL + INOSITOL.

El Inositol (ciclohexan-1,2,3,4,5,6-hexol) es un compuesto orgánico del cual existen nueve posible estereoisómeros, de los cuales el más común y más extendido en la naturaleza, es cis-1,2,3,5-trans-4,6-ciclohexanohehexol, o mioinositol, considerado como un miembro del complejo de las vitaminas B. Esta sustancia se encuentra presente en todos los tejidos animales y aunque no es muy abundante desarrolla en el organismo multitud de funciones importantes. En algunos vegetales, especialmente en cereales (granos enteros), frutos secos, algunas leguminosas y algunos frutos, se encuentra un polifosfato de inositol, el hexafosfato de inositol o IP6 (también llamado ácido fítico) que hidrolizado por las bacterias intestinales libera inositol.

El inositol y algunos de sus mono y polifosfatos, están implicados en una serie de procesos biológicos importantes. El hexafosfato de inositol se encuentra en casi todas las células de los mamíferos incluyendo los humanos y es esencial para regular múltiples funciones celulares vitales, interviniendo en: Transducción de señales, regulación de la proliferación y diferenciación celular, exportación de ARN, transcripción de ARNm, reparación de ADN, transducción de energía y generación de ATP. El hexafosfato de inositol también exhibe importantes propiedades antioxidantes por su capacidad de interactuar con el hierro de una forma especial e inhibir su capacidad de formar radicales libres de los grupos hidroxilo. Muchas de sus acciones beneficiosas podrían derivarse también de este efecto.

El hexafosfato de inositol en combinación con inositol, se están estudiando desde hace muchos años como coadyuvantes de los tratamientos anticancerígenos por su acción a distintos niveles.

Varios estudios in vivo, han mostrado efectos protectores contra el cáncer de mama inducido por DMBA, disminuyendo significativamente la incidencia de tumores, el tamaño de los mismos y la multiplicidad de tumores⁶³⁻⁶⁶. Probándose además que InsP6 media su función a través de la inhibición de la proliferación celular independientemente de la dependencia hormonal⁶⁷.

Los mecanismos de esta actividad han sido estudiados y resultan complejos. Por un lado, posibles targets moleculares a través de distintas vías (p53, ruta PI3K/Akt, ruta MAPK/ERK, NF-kB), mejora de la actividad de las Natural Killer (NK) y estimulación de la función respiratoria^{68,69}.

Otras investigaciones han mostrado que el tratamiento simultáneo de IP6 + tamoxifeno produjo un sinergismo en la inhibición del crecimiento de las células MCF-7 y que IP6 mejora los efectos antiproliferativos de adriamicina y tamoxifeno contra el cáncer de mama⁷⁰. Se ha mostrado un tratamiento seguro que no afectan a las células normales ni a los tejidos actuando de forma sinérgica con la quimioterapia^{71,72}.

Un estudio en pacientes en tratamiento por cáncer de mama ha mostrado que la combinación inositol IP6 + inositol², como terapia complementaria mejoró los efectos secundarios y preservó la calidad de vida entre las pacientes tratadas con quimioterapia.

Podría concluirse que, dado su efecto paliativo de efectos secundarios y la interacción positiva con quimioterápicos, la combinación IP5 + inositol se postula como un beneficioso coadyuvante de estos tratamientos en cáncer de mama⁸.

5. PRECAUCIONES DE USO CON LOS ANTIOXIDANTES.

El uso de anti-oxidantes está bastante extendido entre la población en general y sobretodo en pacientes con cáncer y que están recibiendo tratamientos con quimioterapia. La razón es bien sencilla, los antioxidantes tendrían un efecto protector contra el cáncer al contrarrestar la formación de radicales libres de oxígeno que se producen en nuestro organismo y que produce daño en el ADN y por tanto es una posible causa de su origen. Sin embargo, tomar oxidantes durante la quimioterapia sería contraproducente ya que afectaría la eficacia de ésta. Se deben tomar en la interface del tratamiento, pero nunca concomitantemente en pleno tratamiento. Existe un ejemplo en este sentido en un estudio realizado en los Estados Unidos en la década de los setenta. Pacientes con cáncer de pulmón se sometieron al mismo tratamiento quimioterápico, solo que un grupo recibía beta-carotenos (anti-oxidantes y diferenciadores celulares) y el otro no. Pues bien, al final del estudio se vio, contra todo pronóstico que el grupo que había recibido beta-carotenos dio peores resultados. Está claro que en este caso los investigadores no tenían los conocimientos de que disponemos en la actualidad.

6. TRATAMIENTO FITOTERÁPICO DE LA MASTODINIA EN SPM.

Las especies vegetales más utilizadas para el tratamiento de la mastodinia son el **sauzgatillo** (*vitex agnus castus* L), árbol del cual la parte utilizada son los frutos, y el aceite de las semillas de **onagra** (*oenothera biennis* L.).

Sauzgatillo.

A partir de los frutos maduros del sauzgatillo se obtienen distintos preparados que incluyen el polvo de los mismos y tinturas y extractos de distintas concentraciones que contienen fundamentalmente idoides eterosídicos, flavonoides, diterpeno y ácidos grasos poliinsaturados. En base a los estudios publicados, la EMA (Agencia Europea del Medicamento) ha publicado una monografía en la que recoge su uso tradicional y también su uso como medicamento bien establecido, para el tratamiento del síndrome premenstrual.

- La acción farmacológica obedece a mecanismos complejos. Entre ellos destaca una inhibición de la secreción de prolactina, debida a mecanismos dopaminérgicos relacionada, según los estudios, a su contenido en rotundifurano (diterpeno de su aceite esencial) y otros diterpenos labdánicos y a los clerodenos. Los estudios apuntan a que la **inhibición de la secreción de prolactina** por *agnus castus*, depende del nivel inicial de prolactina y de la dosis, y es independiente de las gonadotropinas (FSH y LH). Otro de los efectos constatados es un **efecto analgésico**; in vivo, se comprobó un aumento de las endorfinas en sangre de aproximadamente un 50%, mediada a través de receptores m-opiáceos, lo que se relacionó con sus propiedades analgésicas²³.
- Las principales indicaciones con evidencia clínica son síndrome premenstrual (tensión mamaria, mastodinia (nivel de evidencia A2), mastalgia, irritabilidad, cambios en el humor, cansancio y cefaleas), polimenorrea, oligomenorrea, y amenorrea secundaria.
- Seguridad: Su uso está contraindicado en el embarazo. En la lactancia los datos son contradictorios, mientras que en ratas (a dosis altas) se ha producido inhibición de la producción de leche, en humanos a dosis normales se ha constatado un aumento. Su uso está contraindicado en caso de tumores secretores de prolactina de la glándula pituitaria, puede enmascarar los síntomas del tumor. Tampoco debe usarse concomitantemente con antagonistas de los receptores dopaminérgicos. La tolerancia es generalmente buena, aunque se ha descrito algún caso ocasional de prurito por alergia. Se ha descrito un caso de hiperestimulación de la función ovárica relacionado con la toma de extractos de fruto de *vitex agnus-castus*.

- La dosis y posología, según el tipo de preparado, se encuentran recogidas en la monografía de la EMA²⁴ y amplia información sobre acción farmacológica, estudios y datos de seguridad se recogen en el informe de evaluación de la propia agencia²⁵.

Onagra, aceite de las semillas.

Los efectos beneficiosos del aceite de onagra sobre los síntomas de mastodinia, se relacionan con la actividad de los ácidos grasos omega 6 [linoléico (65%-80%), gammalinoléico (AGL/GLA) (8%-10%)], sobre el metabolismo prostaglandínico. El GLA es indispensable para la síntesis de la PGE1 en el sistema nervioso central, sustancia que se ha mostrado deficitaria en muchas pacientes con SPM. La hipótesis sobre la que se basa el uso del aceite de onagra en caso de mastodinia es que las mujeres con SPM y pacientes con alteraciones mamarias benignas, presentan un perfil anormal de AGE.

La monografía de la WHO (Organización Mundial de la Salud), recoge su indicación en mastodinia. Un estudio piloto, doble ciego, en mastodinia con aceite de onagra mostró una tendencia significativa a la reducción del dolor tanto en tratamiento combinado con vitamina E como en tratamiento individual²⁸.

Una de las pautas recomendadas en función de las publicaciones es la administración de entre 2 y 4 gr/día de perlas de aceite de onagra (con contenido normalizado del 9% de ácido γ -linoléico), durante la segunda quincena del ciclo menstrual. Una vez obtenido el efecto puede mantenerse en muchos casos con 1 a 2 gr/día. Pasados 6 meses de tratamiento se recomienda descansar. Se recomienda tener en cuenta el equilibrio con omega 3, recabando información sobre las pautas alimenticias de las pacientes (consumo adecuado semanal de pescado) ya que sobrepasar la relación omega 6/omega 3 de la ratio 3-4:1 puede dar lugar a un efecto proinflamatorio.

Take-home messages: Ideas a retener.

- ✓ Cada vez se tiende más a un enfoque integrativo de la medicina en el que convencional y complementario se utilicen de manera coordinada, en beneficio de la paciente. Este tipo de tratamientos, en lo que a senología y patología mamaria se refiere, son prevalentemente utilizados como complemento en pacientes con cáncer de mama o sobrevivientes al mismo.
- ✓ Aunque son necesarios más estudios, existe cada vez más evidencia que el uso de ciertas plantas medicinales y sus extractos, aceites esenciales, hongos y sus extractos y algunos complementos alimenticios, pueden ayudar a aliviar efectos secundarios de los tratamientos y mejorar la calidad de vida de las pacientes.
- ✓ Ciertas especies vegetales han mostrado utilidad en el tratamiento de mastodinia leve asociada al síndrome premenstrual.
- ✓ Sus principales indicaciones son: Alivio de náuseas y vómitos, prevención y tratamiento de efectos secundarios (síntomas vasomotores, dolores articulares, ansiedad), enlentecimiento de osteoporosis, tratamientos de apoyo y mejora de la calidad de vida.
- ✓ Conocer estos tratamientos complementarios y su evidencia es necesario para que el médico pueda informar a la paciente de los beneficios esperables y de la seguridad en función de la evidencia científica disponible.

Bibliografía:

- [1] Complementary, alternative or integrative health: What's in a name?. NIH. National Center for complementary and integrative health. Disponible en: <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>
- [2] Cordon F, Solanas P, Duch M. Medicinas alternativas y complementarias. AMF 2011;7(1):4-14.
- [3] Piden más control de la fitoterapia en los pacientes oncológicos. Estudio del Servicio de Farmacia del Hospital Costa del Sol de Málaga (2012). Disponible en: <http://www.correofarmacologico.com/2012/10/15/al-dia/entorno/piden-control-fitoterapia-pacientes-oncologicos>
- [4] Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, et al. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013;33(2):195-209.
- [5] Kramer JL. Medical marijuana for cancer. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):109-22.
- [6] Malik Z, Baik D, Schey R. The role of cannabinoids in regulation of nausea and vomiting, and visceral pain. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(2):429.
- [7] McAllister SD, Soroceanu L, Desprez PY. The antitumor activity of plant-derived non-psychoactive cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10(2):255-67.
- [8] Totmaj A S, Emamat H, Jarrahi F et al. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: A systematic literature review of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2019;33(8):1957-65.
- [9] Faucon M. *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale: fondament et aide*. Paris: Ed. Sang de la Terre ; 2015. p 457, 488-9, 558, 588, 748. ISBN: 978-2-86985-325-6.
- [10] Nasiri A, Mahmodi MA. Aromatherapy massage with lavender essential oil and the prevention of disability in ADL in patients with osteoarthritis of the knee: A randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2018;30:116-21.
- [11] Yavari kia P, Safajou F, Shahnaz M, et al. The effect of lemon inhalation aromatherapy on nausea and vomiting of pregnancy: A double-blinded, randomized, controlled clinical trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(3):e14360.
- [12] Tayarani-Najaran Z, Talasaz-Firoozi E, Nasiri R, et al. Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha x piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eccancermedicalsience* 2013;7:290.
- [13] Lua PL, Salihah N, Mazlan N. Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life in women with breast cancer. *Randomized Controlled Trial. Complement Ther Med*. 2015;23(3):396-404.
- [14] Lee YR, Shin HS. Effectiveness of ginger essential oil on postoperative nausea and vomiting in abdominal surgery patients. *J Altern Complement Med*. 2017;23(3):196-200.
- [15] Totmaj A S, Emamat H, Jarrahi F et al. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: A systematic literature review of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2019;33(8):1957-65.
- [16] Faucon M. *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale: fondament et aide*. Paris: Ed. Sang de la Terre ; 2015. p 457, 488-9, 558, 588, 748. ISBN: 978-2-86985-325-6.
- [17] Taku K, Melby MK, Kronenberg F et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2012;19(7):776-90.
- [18] Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(2):315-23.
- [19] Kang X, Zhang Q, Wang S et al. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ*. 2010;182(17):1857-62.
- [20] Von Zeppelin HH, Meden H, Kostev K et al. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45(3):143-54.
- [21] Hernández Muñoz G, Pluchino S. *Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S59-65.
- [22] Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol* 2006; 24(18):2836-41.
- [23] Winther K, Rein E, Hedman C. Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric*. 2005;8(2):162-70.
- [24] Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract Femal--a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause*. 2012;19(7):825-9.
- [25] Hershman DL, Unger JM, Crew KD et al. Randomized multicenter placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the control of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal pain: SWOG S0927. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1910-7.
- [26] Greenlee H, Crew KD, Shao T et al. Phase II study of glucosamine with chondroitin on aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2013;21(4):1077-87.
- [27] Santos Araújo M, Farias IL, Gutierrez J et al. *Uncaria tomentosa*-adjuvant treatment for breast cancer: Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:676-984.
- [28] Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, et al. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging*. 2014;20(9):451-8.
- [29] Hunt R, Dienemann J, Norton HJ, et al. Aromatherapy as treatment for postoperative nausea: a randomized trial. *Anesth Analg*. 2013;117(3): 597-604.
- [30] Franchomme P, Jollois R, Pénéol D. *L'Aromathérapie exactement*. Encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles. Ed. Roger Jollois; 2001. p 291, 299, 305, 378, 391, 401. ISBN: 2-87819-001-7.
- [31] Gbenou JD, Ahounou JF, Akakpo HB, et al. Phytochemical composition of *Cymbopogon citratus* and *Eucalyptus citriodora* essential oils and their anti-inflammatory and analgesic properties on Wistar rats. *Mol Biol Rep*. 2013;40(2):1127-34.
- [32] Baudoux D, Blanchard JM, Malotiaux AF. *Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française*. Vol 4 Soins Palliatifs: Edition Inspir. 2010. ISBN: 2-919905-37-6.
- [33] Tisserand R, Young R. *Essential Oil Safety: A guide for health care professionals*. Ed. Churchill Livingstone; 2013. ISBN: 978-0-4430-6241-4.
- [34] Yip YB, Tam AC. An experimental study on the effectiveness of massage with aromatic ginger and orange essential oil for moderate-to-severe knee pain among the elderly in Hong Kong. *Complement Ther Med*. 2008;16(3):131-8.
- [35] Woo CC, Kumar AP, Sethi G, et al. Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol*. 2012;83(4): 443-51.
- [36] Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: pathophysiology & diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):911-35.
- [37] Chen MC, Fang SH, Fang L. The effects of aromatherapy in relieving symptoms related to job stress among nurses. *Int J Nurs Pract*. 2015;21(1):87-93.
- [38] Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: A review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol*. 2005;19(4): 414-21.
- [39] López V, Nielsen B, Solas M, et al. Exploring pharmacological mechanisms of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on central nervous system targets. *Front Pharmacol*. 2017;8:280.
- [40] Malcolm BJ, Tallian K. Essential oil of lavender in anxiety disorders: Ready for prime time?. *Ment Health Clin*. 2018;7(4):147-55.
- [41] Kazemzadeh R, Nikjou R, Rostamnegad M et al. Effect of lavender aromatherapy on menopause hot flushing: a crossover randomized clinical trial. *J Chin Med Assoc*. 2016; 79(9):489-92.
- [42] Popović V, Živković J, Davidović S, et al. Mycotherapy of cancer: an update on cytotoxic and antitumor activities of mushrooms, bioactive principles and molecular mechanisms of their action. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(21):2791-806.

- [43] Zhang M, Huang J, Xie X, et al. Dietary intakes of mushrooms and green tea combine to reduce the risk of breast cancer in Chinese women. *Int J Cancer*. 2009;124(6):1404-8.
- [44] Li J, Zou L, Chen W et al. Dietary mushrooms intake may reduce the risk of breast cancer: evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9(4):e93437.
- [45] Chi-Fung Chan G, Keung Chan W, Man-Yven Sze D. The effect of beta-glucans on human immune and cancer cells. *J Hematology Oncol* 2009; 2:25
- [46] Rossi P, Diffrancia R, Quagliariello V et al. B-glucans from *Grifola frondosa* and *Ganoderma lucidum* in breast cancer: an example of complementary and integrative medicine. *Oncotarget*. 2018;9(37):24837-56.
- [47] Sun Lx, Li WD, Lin ZB et al. Protection against lung cancer patient plasma-induced lymphocyte suppression by *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *Cell Physiol Biochem* 2014;33(2):289-99.
- [48] Sliva D, Labarrere C, Slivova V, et al. *Ganoderma lucidum* suppresses motility of highly invasive breast and prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;298(4):603-12.
- [49] Zhao F, Wang YF, Song L, et al. Synergistic apoptotic effect of D-Fraction from *Grifola frondosa* and vitamin C on hepatocellular carcinoma SMMC-7721 Cells. *Integr Cancer Ther*. 2017;16(2):205-14.
- [50] Ina K, Furuta R, Kataoka T, et al. chemo-immunotherapy using lentinan for the treatment of gastric cancer with liver metastases. *Med Sci (Basel)*. 2016;4(2).
- [51] Ito G, Tanaka H, Ohira M, et. Correlation between efficacy of PSK postoperative adjuvant immunotherapy for gastric cancer and expression of MHC class I. *Exp Ther Med*. 2012;3(6):925-30.
- [52] Memorial Sloan Ketterin Cancer Center. Cordyceps. Disponible en: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/cordyceps>
- [53] Mori K, Obara Y, Hirota M, et al. Nerve growth factor-inducing activity of *Hericium erinaceus* in 1321N1 human astrocytoma cells. *Biol Pharm Bull*. 2008;31(9):1727-32.
- [54] Takaku T, Kimura Y, Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murill and its mechanism of action. *J Nutr*. 2001;131(5): 1409-13.
- [55] Ahn WS, Kim DJ, Chae GT et al. Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, *Agaricus blazei* Murill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(4):589-94.
- [56] Shamsuddin AM, Yang GY, Vucenik I. Novel anti-cancer functions of IP6: growth inhibition and differentiation of human mammary cancer cell lines in vitro. *Anticancer Res*. 1996;16(6A):3287-92.
- [57] Vucenik I, Sakamoto K, Bansal M, et al. Inhibition of rat mammary carcinogenesis by inositol hexaphosphate (phytic acid). A pilot study. *Cancer Lett*. 1993;75(2):95-102.
- [58] Vucenik I, Yang GY, Shamsuddin AM. Inositol hexaphosphate and inositol inhibit DMBA-induced rat mammary cancer. *Carcinogenesis*. 1995;16(5):1055-8.
- [59] Vucenik I, Yang GY, Shamsuddin AM. Comparison of pure inositol hexaphosphate and high-bran diet in the prevention of DMBA-induced rat mammary carcinogenesis. *Nutr Cancer*. 1997;28(1):7-13.
- [60] Hirose M1, Hoshiya T, Akagi K, et al. Inhibition of mammary gland carcinogenesis by green tea catechins and other naturally occurring antioxidants in female Sprague-Dawley rats pretreated with 7,12-dimethylbenz[alpha]anthracene. *Cancer Lett*. 1994;83(1-2):149-56.
- [61] Baten A, Ullah A, Tomazic VJ, et al. Inositol-phosphate-induced enhancement of natural killer cell activity correlates with tumor suppression. *Carcinogenesis*. 1989;10(9):1595-8.
- [62] Eggleton P, Penhallow J, Crawford N. Priming action of inositol hexakisphosphate (InsP6) on the stimulated respiratory burst in human neutrophils. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1094(3):309-16.
- [63] Tantivejkul K, Vucenik I, Eiseman J, et al. Inositol hexaphosphate (IP6) enhances the anti-proliferative effects of adriamycin and tamoxifen in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;79(3):301-12.
- [64] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1): 57–70.
- [65] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74.
- [66] Bačić I, Druzijanić N, Karlo R, et al. Efficacy of IP6 + inositol in the treatment of breast cancer patients receiving chemotherapy: prospective, randomized, pilot clinical study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:12.
- [67] Verna R, Giuliani A, Todde V et al. Reduced burden of chemotherapy side-effects in patients receiving inositol Hexakisphosphate alone or in association with Myo-Inositol. *Cancer Stud Ther J* 2018;3(1):1–5.
- [68] European Union herbal monograph on *Vitex agnus-castus* L., fructus. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Londres. EMA/HMPC/606742/2017; 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1_en.pdf
- [69] European Union herbal monograph on *Vitex agnus-castus* L., fructus. EMA/HMPC/606742/2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1_en.pdf
- [70] Assessment report on *Vitex agnus-castus* L., fructus. EMA/HMPC/606741/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1_en.pdf
- [71] Pruthi S, Wahner-Roedler DL, Torkelson CJ et al. Vitamin E and evening primrose oil for management of cyclical mastalgia: a randomized pilot study. *Altern Med Rev*. 2010;15(1):59-67.
- [72] Fuente: Notas de prensa del congreso de los Diputados: Chrome-extension: [/efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.congreso.es/backoffice_doc/prensa/notas_prensa/91365_1656345008003.pdf](https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.congreso.es/backoffice_doc/prensa/notas_prensa/91365_1656345008003.pdf)

► Capítulo 15

Disfunción sexual secundaria a tratamientos oncológicos.

María Álvarez Vinuesa, Francisca Molero Rodríguez.

La Salud Sexual, según la definición aceptada por la OMS, se describe como “un estado de bienestar físico, emocional, mental y social relacionado con la sexualidad; la cual no es la ausencia de enfermedad, disfunción o incapacidad. Para que la salud sexual se logre y se mantenga, los derechos sexuales de todas las personas deben ser respetados, protegidos y ejercidos a plenitud”.

Los derechos sexuales [Tabla 15.I](#) fueron descritos el 26 de agosto de 1999 en el congreso de la Sociedad Mundial de Sexología, e incluye entre ellos el derecho a la atención clínica de la salud sexual: El cuidado de la salud sexual debe estar disponible para la prevención y tratamiento de todos los problemas, preocupaciones y desórdenes sexuales.

1. DISFUNCIONES SEXUALES FEMENINAS.

Independientemente de su origen o causa, podemos clasificarlas en:

- 1 **Trastorno del deseo sexual hipoactivo:** Que se describe como la disminución del deseo sexual de la mujer de forma persistente durante 6 meses o más, con ausencia de fantasías sexuales y escaso o nulo interés por la actividad sexual.
- 2 **Trastorno de la excitación:** Que es la incapacidad, persistente o recurrente, para obtener o mantener la respuesta de lubricación propia de la fase de excitación, hasta la terminación de la actividad sexual.
- 3 **Trastorno del orgasmo:** Cuando la mujer no alcanza el orgasmo o este se retrasa notablemente.
- 4 **Trastornos sexuales dolorosos:**
 - **Dispareunia:** Es el coito doloroso, abarca desde la irritación vaginal postcoital hasta un profundo dolor. Se define como dolor o molestia antes, después o durante la unión sexual.
 - **Vaginismo:** Es la dificultad o imposibilidad de realizar el coito, debido a la contracción involuntaria de los músculos del tercio inferior de la vagina.

Dichos trastornos tienen siempre una etiología multifactorial, ya que la sexualidad debe ser abordada siempre desde una perspectiva bio-psico-social.

1] El derecho a la libertad sexual.

2] El derecho a la autonomía sexual, a la integridad sexual y a la seguridad sexual del cuerpo.

3] El derecho a la privacidad sexual.

4] El derecho a la igualdad sexual (equidad sexual).

5] El derecho al placer sexual.

6] El derecho a la expresión sexual emocional.

7] El derecho a la libre asociación sexual.

8] El derecho a tomar decisiones reproductivas libres y responsables.

9] El derecho a la información basada en el conocimiento científico, sin censura religiosa o política.

10] El derecho a la educación sexual general.

11] El derecho a la atención clínica de la salud sexual: El cuidado de la salud sexual debe estar disponible para la prevención y tratamiento de todos los problemas, preocupaciones y desórdenes sexuales.

Tabla 15.I. Los derechos sexuales.

2. TIPOS DE FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SEXUALIDAD.

Existen diferentes factores que influyen en la sexualidad y pueden condicionarla:

- **Factores biológicos:** Como alteración hormonal o de neurotransmisores, enfermedades médicas, alteraciones psiquiátricas, toma de fármacos.
- **Factores psicológicos:** Como el estrés situacional, los problemas de imagen corporal, la autoestima, la educación, las habilidades sexuales de las cuales disponga cada individuo...
- **Factores sociales:** Sobre todo la calidad emocional y erótica en la relación de pareja y el soporte familiar o social.

El cáncer de mama y su tratamiento afecta a todas las esferas de la sexualidad. Hay afectación biológica, ya sea debida a los tratamientos recibidos o a la menopausia que muchas veces ocasionan los mismos. Hay afectación psicológica franca, por estrés emocional, miedo, angustia, cambios en la imagen corporal y muchos otros, de ahí la gran importancia de la psicooncología desde el inicio del diagnóstico. Y por último hay afectación social, ya que la enfermedad muchas veces afecta la relación de pareja y los tratamientos largos y visitas hospitalarias frecuentes suelen alterar la socialización de la paciente.

Por lo tanto es lógico que un alto porcentaje de mujeres diagnosticadas y tratadas por cáncer de mama presenten disfunciones sexuales secundarias al mismo, como varios estudios así lo concluyen^{1,2}.

Como puede suponerse, la sexualidad no suele ser la principal preocupación en una mujer a la que acaban de diagnosticar un cáncer de mama. Después del impacto inicial del shock tras el diagnóstico, la preocupación por la vida es tan grande que, en la mayoría de las ocasiones, el sexo deja de ser una prioridad. No suele ser hasta un año después del tratamiento oncológico cuando en los estudios aparece que las mujeres acuden al médico por dificultades sexuales y quieren solucionarlas. Sin embargo, y a pesar de lo que dicen unos estudios, es interesante constatar que a nivel clínico sí que se objetiva que estas consultas empiezan mucho antes, sobre todo en mujeres jóvenes con cáncer de mama, y centradas en la preocupación por la dispareunia en las relaciones sexuales^{1,2}.

3. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA SOBRE LA SEXUALIDAD.

Hay múltiples factores que pueden influir en la manera en que el cáncer de mama afecta la sexualidad de una mujer. Como ya se ha comentado, la sexualidad es vivida de una manera individualizada, con una interconexión continua entre la biología, la personalidad, los aprendizajes y el contexto social. [Tabla 15.II](#)^{3,4}.

Se ha visto que las pacientes más jóvenes, aquellas que han recibido quimioterapia y las que se han sometido a una cirugía más radical, tienen un mayor riesgo de sufrir disfunciones sexuales.

Una vez transcurridos seis meses libres de enfermedad, la calidad de vida sexual está más influenciada por el tratamiento recibido y el estrés emocional, que por la edad.

Por encima del daño físico o químico, la calidad de la relación de pareja es un fuerte predictor de la satisfacción sexual, la función sexual y el deseo sexual después del cáncer¹.

Los tratamientos que más afectan la sexualidad de las pacientes de cáncer de mama son la cirugía, la quimioterapia y los tratamientos hormonales.

• Deterioro físico y mental.
• Problemas de imagen corporal.
• Trastornos del estado de ánimo, angustia, ansiedad, depresión.
• Pérdida ¹ de fertilidad y feminidad.
• Falta de placer debida a la enfermedad.
• Antecedentes personales.
• Autoestima previa y satisfacción con la sexualidad.
• Estrategias de afrontamiento.
• Dinámicas familiares y de pareja.
• Apoyo social.
• Calidad de la relación con el equipo médico.
• Otras cuestiones psicosociales.
• Alteraciones producidas por el tratamiento: Cirugía, Radioterapia, Quimioterapia, Hormonoterapia, Bioterapia, Inmunoterapia.

Tabla 15.II. Factores que influyen en la afectación de la función sexual de las mujeres con cáncer de mama.

4. CIRUGÍA.

Es por todos conocido el papel del seno en la imagen y sexualidad, especialmente en la femenina. La mama femenina es un símbolo universal de erotismo y belleza, y es uno de los factores sociales que se asocian con la feminidad, la sexualidad y el placer. Asimismo, la mama, y especialmente la zona de la areola y el pezón, tiene una gran cantidad de alteraciones nerviosas, lo que les confiere una especial sensibilidad y les otorga un papel importante en la percepción del placer y en la respuesta sexual.

Es por todos estos factores que nos podemos hacer una idea de que la deformación o amputación de una mama puede causar problemas de autoestima en las mujeres, así como una disminución de la respuesta sexual si la cirugía afecta también la sensibilidad. Los estudios analizados sobre el tema concluyen que las intervenciones quirúrgicas conservadoras y la reconstrucción inmediata parecen asociarse a una mejor función sexual. Sin embargo, siempre debemos tener en cuenta que a pesar de que se reconstruya la mama, muchas veces no se recupera sensibilidad.

Es por todos estos factores que nos podemos hacer una idea de que la deformación o amputación de una mama puede causar problemas de autoestima en las mujeres, así como una disminución de la respuesta sexual si la cirugía afecta también la sensibilidad. Los estudios analizados sobre el tema concluyen que las intervenciones quirúrgicas conservadoras y la reconstrucción inmediata parecen asociarse a una mejor función sexual. Sin embargo, siempre debemos tener en cuenta que a pesar de que se reconstruya la mama, muchas veces no se recupera sensibilidad.

La salpingooforectomía reductora de riesgo que se realiza en las pacientes que presentan mutaciones de los genes BRCA 1 y 2, provoca un cese repentino de la producción de estrógenos y testosterona, que también se relaciona en gran medida con disfunciones sexuales.

El impacto de la cirugía es mayor cuanto más radical sea la misma, y cuanto menos haya participado la mujer en la decisión. Es por eso que es muy importante huir del rol paternalista y, antes de indicar una intervención, explicar cuidadosamente a la mujer las posibles alternativas en un lenguaje entendible, con sus riesgos y beneficios, y que sea la paciente quien tome la decisión final con entero conocimiento^{5,6}.

5. QUIMIOTERAPIA.

Los efectos que la quimioterapia produce en la mujer tratada de cáncer de mama se pueden dividir en dos tipos, en función del momento y la duración de los mismos:

❖ Efectos secundarios que aparecen durante el tratamiento.

Suelen ser temporales y la mayoría se solucionan en el plazo de un año de finalizado el tratamiento.

- > Pérdida del cabello.
- > Fatiga.
- > Pérdida de apetito.
- > Náuseas y vómitos.
- > Estreñimiento o diarrea.
- > Llagas en la boca.
- > Cambios en la piel y las uñas.
- > Mayor riesgo de infecciones.
- > Daño a los nervios (neuropatía).
- > Problemas con la función cognitiva que afectan la memoria y la concentración.

❖ Estos efectos secundarios pueden afectar de diferentes maneras a la sexualidad:

- **Cambios en la imagen:** El más visible y conocido es la pérdida del cabello (alopecia), pero también la pérdida de la cejas y pestañas, así como las alteraciones de la piel y uñas. Todos estos cambios suelen afectar a la autoestima de la mujer, y en consecuencia pueden causar disminución de la libido, pérdida de sensación de belleza y autorechazo. Son muy importantes en esta fase los grupos de apoyo, que pueden dar soporte e información a la mujer así como aportar recursos para sobrellevar esta fase. Las pelucas, pañuelos, información sobre cremas, cuidados y maquillajes aptos para pacientes en tratamiento con quimioterapia, pueden aumentar la calidad de vida de algunas mujeres.
- **Cambios en el estado de ánimo:** El tratamiento con quimioterapia no es sencillo. Implica alteraciones en el día a día no solo de la paciente sino también de su entorno. Las idas y venidas del hospital, los efectos secundarios, la alteración de la infraestructura familiar, los cambios en la imagen corporal, son factores que favorecen la aparición de patologías mentales como la ansiedad o la depresión que afectan de manera directa la vida sexual. Es importante detectarlas a tiempo y ofrecer ayuda, de ahí la importancia de la figura de la psicooncología dentro de toda unidad de patología mamaria.

- **Efectos secundarios físicos:** Problemas tales como la pérdida de percepción de salud, el cansancio, la fatiga, las náuseas y vómitos, llagas en la boca, sequedad vaginal y de mucosas, todos ellos son factores que imposibilitan la actividad sexual tal y como la paciente la conocía antes del tratamiento. En esta fase es básico trabajar en información sobre sexualidad y conseguir implicar a la pareja en la misma. Hay que hacerles entender que la sexualidad es mucho más que una relación sexual o el acto de la penetración. Explicar la importancia de las caricias y la intimidad, e introducir el concepto de readaptación sexual como el hecho de adaptar la sexualidad a la situación vital que se está viviendo en cada momento.

❖ **Efectos secundarios que se mantienen después del tratamiento**

Son permanentes, y la paciente debe aprender a convivir con ellos.

El más importante es el fallo ovárico prematuro que se produce en un gran número de pacientes premenopáusicas tras el tratamiento quimioterápico. Esto provoca una menopausia brusca, con los correspondientes efectos secundarios de tipo insomnio, sofocos y el síndrome genitourinario de la menopausia o síndrome de atrofia vulvovaginal. [Tabla 15.III](#) ⁷.

- Es un adelgazamiento de las paredes de la vagina, con disminución de su lubricación. Esto es lo que produce sequedad e inflamación vaginal. Los síntomas que aparecen son ardor al orinar, dolor y picor en la zona de la vagina, dolor en las relaciones sexuales, sangrado postcoito e infecciones vaginales de repetición.
- La principal causa de atrofia vaginal es la disminución de estrógenos. Es un problema muy frecuente en la mujer durante la menopausia. Un 40-60% de mujeres postmenopáusicas padecen síntomas urogenitales derivados de la atrofia vaginal.
- Dichos síntomas producen dispareunia y/o vaginismo. Este dolor con las relaciones sexuales provoca al mismo tiempo disminución de la libido, lo que conlleva una disminución en el número de las relaciones sexuales. Al disminuir las relaciones sexuales disminuyes aún más la lubricación aumentando así el grado de atrofia y empeorando el cuadro.

Tabla 15.III. Atrofia vulvovaginal. Síndrome genitourinario de la menopausia.

6. TERAPIA ENDOCRINA.

Prácticamente todas las mujeres con cánceres de mama con receptores hormonales positivos recibirán algún tipo de terapia hormonal para bloquear los receptores estrogénicos.

La supresión química de la función ovárica mediante fármacos supone una sintomatología más intensa que durante la menopausia natural, y una mayor afectación de los tejidos implicados en la excitación sexual.

La reducción de los niveles estrogénicos ha sido relacionada con la disminución de la libido, tanto por sí mismo como por la posibilidad de aparición de sintomatología vasomotora y síndrome de atrofia vulvovaginal.

Esta sintomatología no es tan acusada en pacientes que realizan tratamiento con SERM (Tamoxifeno principalmente) como en aquellas que reciben tratamiento con inhibidores de la aromataza ya sea con o sin análogos de la GnRH⁸.

7. ACTUACIONES DESDE LA UNIDAD DE PATOLOGÍA MAMARIA.

La falta de tiempo durante las consultas y la poca formación en sexualidad de los profesionales que tratan a las pacientes con cáncer de mama son los principales problemas para poder prevenir, detectar y tratar las disfunciones sexuales en este grupo poblacional.

Es prioritario conseguir una formación base en sexología de uno o varios de los profesionales para poder realizar pequeñas intervenciones de detección precoz y asesoramiento a las pacientes que lo necesiten, que habitualmente son la mayoría.

El tema de la sexualidad es aún un tabú social importante, y a pesar de que poco a poco mejoramos y ya algunas pacientes consultan por propia iniciativa, la gran mayoría, casi siempre por vergüenza, esconden el problema sufriendo en silencio.

Debe ser función del profesional abordar el tema de forma abierta pero respetuosa en la consulta, para que la paciente se sienta cómoda para solicitar ayuda en caso de que lo necesite. En el caso de que la paciente sea receptiva y nos transmita sus inquietudes, hay que escuchar sin juzgar, dando información dirigida hacia sus problemas concretos, sugerencias específicas y tratamiento sintomático en caso necesario⁹.

8. ASESORAMIENTO (COUNSELING).

Hay que preguntar a la paciente y favorecer que ésta pregunte. Debe darse información dirigida, en función de las necesidades de la paciente, y sobretodo centrarse en corregir falsas creencias o actuaciones erróneas como por ejemplo:

- Considerar que el sexo no es importante en una relación de pareja.
- Pensar que los problemas sexuales se resolverán por si solos.
- Dar más importancia al placer de la pareja que al propio placer, evitar desarrollar un altruismo excesivo.
- Comparar la situación actual con otras situaciones o compararse con otras mujeres.

Son muy útiles los consejos y ejercicios específicos para mejorar la actividad sexual, orientando cada uno a cada caso en concreto. Algunos ejemplos serían:

- Ejercicios para recuperar la confianza en la respuesta sexual, como por ejemplo los ejercicios de Kegel y los masajes sensoriales.
- Consejos para mejorar la calidad de la interacción emocional y erótico-sexual con la pareja.
- Potenciar el tiempo compartido. Animar a realizar actividades conjuntas de ocio.
- Renegociar el tipo de actividad sexual, especialmente intentando tumbiar el mito del coito centrismo, tan arraigado en nuestra sociedad.
- Buscar y planear tiempo para la interacción erótica y sugerencias para mejorarla (lubricantes, masaje, vibradores, películas...).

Es muy importante incluir a la pareja, si la hay, en todas las actividades informativas y en los programas de apoyo.

9. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.

Se centra principalmente en productos para mejorar la atrofia vulvovaginal y el síndrome genitourinario de la menopausia. En las pacientes con cáncer de mama nos encontramos con el problema de que los estrógenos locales, a pesar de que no esté demostrado que puedan afectar al pronóstico o que aumenten el riesgo de recidiva, de momento no están aceptados para el tratamiento de las pacientes con antecedentes de cáncer de mama, por lo que hay que intentar evitar en la medida de lo posible su prescripción.

A Lubricantes e hidratantes vulvares y vaginales:

Son los de primera elección. Hay de diferentes tipos y composiciones (geles de policarbofilo, pectina de base acuosa, en textura aceite...).

Las cremas hidratantes deben aplicarse entre 3 y 5 veces a la semana, tanto intravaginalmente como en la zona vulvar.

Los lubricantes se utilizan en el momento de la relación sexual para facilitar no solo la penetración, sino cualquier tipo de contacto sexual, ya que en el caso de no encontrarse la zona lubricada puede ser molesto e incluso doloroso¹⁰.

B Láser ginecológico:

Es un tratamiento que aplicado en la mucosa vaginal después de la aplicación de crema anestésica tópica es prácticamente indoloro. Induce la producción de nuevas fibras de colágeno, mejorando los síntomas de la atrofia vulvovaginal. Suelen ser necesarias entre dos y tres aplicaciones con uno o dos meses de diferencia entre ellas, y aproximadamente de manera anual suele requerir una dosis de recuerdo¹¹.

C Inyección de ácido hialurónico:

Es un mucopolisacárido que retiene agua.

Se inyecta sobre las paredes laterales y posteriores vaginales con la técnica de multipuntos, el área de inyección es sobre los primeros centímetros de la vagina. No se debe profundizar en la mucosa más de 1 mm con las inyecciones.

Mejora los síntomas de la atrofia vulvovaginal.

La mejoría puede observarse o percibirse a partir del tercer mes de haber realizado el tratamiento. El pico máximo de acción suele observarse entre el sexto y el octavo mes de haber realizado las inyecciones y las pacientes lo describen como una mejoría notable en temas de sequedad y tirantez vaginal. El efecto empieza a disminuir su acción a partir del año de haber realizado la técnica, momento en el cual puede repetirse siempre bajo supervisión médica¹².

D Ospemifeno:

Es un SERM (modulador selectivo de los receptores de estrógeno) que se toma vía oral (60 mg, un comprimido, cada 24 horas). Se desarrolló originariamente como tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, pero se vio que tenía un efecto potenciador de la lubricación vaginal. Está aprobado por la FDA y AEM para el tratamiento de la AVV sintomática moderada/grave en mujeres postmenopáusicas que no son candidatas a estrógenos locales. Como además tiene un efecto antagonista en la mama, no existe contraindicación en mujeres con antecedente de cáncer de mama que hayan finalizado el tratamiento, incluido el adyuvante. Es a partir de las 12 semanas de tratamiento que según los estudios empiezan a verse mejoras en la sequedad vaginal y la dispareunia asociadas a AVV¹³.

✦ Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ La sexualidad debe ser abordada como parte integral del tratamiento para una mayor calidad de vida de la paciente tratada por cáncer de mama. Si el profesional no presenta la formación o motivación adecuada para abordar este tema, se recomienda la derivación a unidades especializadas o unidades de sexología.
- ✓ Ejercicios para recuperar la confianza en la respuesta sexual así como técnicas de intervención propias de la psicología positiva, la solución de dudas, la corrección de falsos mitos y los consejos de readaptación sexual son capaces de mejorar las esferas relacionadas con una adecuada salud sexual.
- ✓ Se recomienda la inclusión de la pareja en los programas de apoyo así como durante el proceso terapéutico.
- ✓ El tratamiento con hidratantes vaginales, complementados con lubricantes durante las relaciones sexuales está indicado si la paciente presenta síntomas de atrofia vulvo vaginal (AVV).

✓ Bibliografía:

- [1] Gilbert E, Ussher JM, Perz J. Sexuality after breast cancer: A review. *Maturitas* 2010; 66(4):397-407.
- [2] Jankowska M. Sexual functioning in young women in the context of breast cancer treatment. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013;18(4):193-200.
- [3] Anderson B, Woods XA, Copeland LJ. Sexual self schema and morbidity sexual among gynecological cancer survivors. *J Consult Clin Psychol* 1997;65(2):221-9.
- [4] Sundquist K, Lesley Y. Sexuality and body image after cancer. *Aust Fam Pyscian* 2003;32(1-2):19-23.
- [5] Alicikus ZA, Gorken IB, Sen RC et al. Psychosexual and body image aspects of quality of life in Turkish breast cancer patients: a comparison of breast conserving treatment and mastectomy. *Tumori* 2009;95(2):212-8.
- [6] Nappi RE, Cassani C, Rossi M et al. Dealing with premature menopause in women at high-risk for hereditary genital and breast cancer. *Minerva Ginecol* 2016;68(5):602-12.
- [7] Schover LR. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality and fertility. *J Clin Oncol* 2008;26(5):753-8.
- [8] Baumgart J, Nilsson K, Evers AS et al. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause* 2013;20(2):162-8.
- [9] Mendoza N, Molero F, Criado F et al. Sexuality In Breast Cancer Survivors Group Sexual health after breast cancer: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Spanish Federation of Societies of Sexology, Spanish Society of Primary Care Physicians and Spanish Society of Medical Oncology. *Maturitas*. 2017;105:126-31.
- [10] Mazzarello S, Hutton B, Ibrahim MFK et al. Management of urogenital atrophy in breast cancer patients: a systematic review of available evidence from randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(1):1-8.
- [11] Siliquini GP, Tuninetti V, Bounous VE et al. Fractional CO2 laser therapy: a new challenge for vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climateric* 2017;20(4):379-84.
- [12] Hersant B, Sid Ahmed-Mezi MS, Belkacemi Y et al. Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: A phase 2 pilot study. *Menopause* 2018;25(10):1124-30.
- [13] Palacios S, Cancelo MJ. Clinical update on the use of osmepifene in the treatment of severe symptomatic vulvar and vaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2016;8:617-26.

► Capítulo 16

Pautas poco saludables después de un cáncer de mama.

Màxim Izquierdo Sanz, Sonia Baulies Caballero.

1. INTRODUCCIÓN.

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más común en las mujeres en todo el mundo. El diagnóstico precoz y los actuales tratamientos han permitido unas tasas de curación muy favorables y han aumentado significativamente el pronóstico de estas pacientes, de forma que más del 90% se diagnostican en etapa inicial con una supervivencia a los 5 años cercana al 90%, por lo que cada vez hay más mujeres que tras el tratamiento de su cáncer de mama “**pueden considerarse curadas**”, aunque es cierto que la mayoría seguirán un control periódico y un tratamiento prolongado durante años¹.

Las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama tienen un mayor riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama en comparación con la población general².

Recibir un diagnóstico de CM puede llegar a ser un factor muy estresante en la vida de una mujer. Aunque el estrés puede llegar a disminuir con el tiempo, el propio diagnóstico, los miedos y los posibles efectos secundarios de los tratamientos oncológicos pueden afectar la calidad de vida posterior. En los últimos años han adquirido mayor importancia los aspectos de los hábitos de vida en estas pacientes y su posible impacto en el pronóstico. Cada vez es más frecuente la preocupación de las pacientes sobre la influencia de su estilo de vida, que les hace preguntarse si hay otras medidas que les puedan ayudar a mejorar su pronóstico y reducir el riesgo de recidivas y a mantener la mejor calidad de vida posible.

Son varios los estudios que han demostrado que las mujeres con cáncer de mama inicial que practican un estilo de vida saludable obtienen un beneficio, no obstante, muchas de estas mujeres continúan con malos hábitos de vida tras el diagnóstico^{3,4}.

Un correcto estilo de vida, control del peso, dieta saludable, aumento de la actividad física, e índice de masa corporal (IMC), está relacionado con un menor riesgo de recurrencia y mortalidad en mujeres pre y post menopáusicas con cáncer de mama, estando relacionado con la calidad de vida y supervivencia^{5,6}.

2. PESO CORPORAL Y RIESGO DE RECURRENCIA.

La relación entre el peso corporal en el momento del diagnóstico de cáncer de mama y el riesgo de recurrencia y mortalidad se han evaluado en más de 100 informes en los últimos 40 años. La obesidad es un problema de salud mundial y se estima que cada vez haya más adultos obesos.

Un metaanálisis de 2014 que incluyó 82 estudios y 213.075 mujeres con cáncer de mama en estadio inicial, reportó que la obesidad estaba asociada a una menor supervivencia relacionada con el cáncer de mama tanto en mujeres pre y post menopáusicas⁵.

Con el objetivo de analizar el estilo de vida en pacientes con cáncer de mama, el grupo GEICAM inició el proyecto Epi-Geicam para poder establecer el impacto en el cáncer de mama de diferentes hábitos en la calidad de vida. Se ha observado que el estrés psicológico (angustia, depresión, ansiedad) afecta a más del doble de mujeres que acaban de ser diagnosticadas con CM frente a las que no sufren la enfermedad (54,4% versus 23,6%). El alcohol está asociado a un mayor riesgo de CM, mientras que la dieta mediterránea puede reducir su riesgo. Es importante fomentar una dieta rica en verduras, fruta, aceite de oliva, pescado y legumbres para intentar prevenir la aparición de tumores. En cambio, el sedentarismo, el abandono de una dieta saludable o el sobrepeso son factores de riesgo de CM⁷.

La nutrición es otro campo que desde hace tiempo se ha asociado a una mejora en la supervivencia entre las pacientes con CM. El patrón de las recomendaciones es muy semejante al que se aconseja en la prevención y durante el tratamiento oncológico. Un consumo de alcohol y grasas saturadas tendrían un efecto negativo, en cambio una dieta rica en fibra, legumbres, fruta y verduras tiene un efecto beneficioso.

Varios estudios han informado que el aumento de fibra o la disminución del consumo de grasas pueden reducir las concentraciones de hormonas circulantes. Existen dos estudios que evalúan el impacto de la dieta en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad: The Women's Intervention Nutrition Study⁸ y The Women's Healthy Eating and Living study⁹.

The Women's Intervention Nutrition Study randomizó 2.437 mujeres con cáncer de mama estadio I-III a una dieta hipocalórica versus una dieta normal.

Se observó que la dieta hipocalórica se asociaba a una mejor supervivencia libre de enfermedad en mujeres con cáncer de mama RE negativo⁸.

The Women's Healthy Eating and Living study, con un diseño similar, randomizó 3.088 mujeres con cáncer de mama en estadio I a III a un grupo control de dieta habitual o a una dieta con un aumento de la ingesta de frutas, verduras y fibra y reducir la ingesta de grasas y carnes rojas.

Durante un seguimiento de 7,3 años se observó que no hubo diferencia en las tasas de recurrencia entre ambos grupos⁹.

En los últimos años existe una evidencia creciente que sugiere un papel importante en el control del IMC y el aumento de la actividad física en la prevención y control del cáncer de mama. Pero a pesar de esta evidencia, la obesidad y la inactividad son prevalentes en muchas mujeres supervivientes de un CM. Se requieren estrategias para difundir programas que ayuden a un mejor control del peso y a una mayor actividad física para optimizar el pronóstico del CM.

3. ACTIVIDAD FÍSICA Y DIETA.

Uno de los ensayos randomizados más recientes en estudiar el impacto de la actividad física y la dieta en la supervivencia global y libre de enfermedad es el ensayo SUCCESS-C. Es un ensayo randomizado fase III, en pacientes con cáncer de mama en estadio II y III, se realizó una asignación aleatoria de mujeres con un IMC entre 24 y 40 kg/m² a una intervención por teléfono de pérdida de peso o grupo de control de atención habitual^{10,11}.

La intervención de pérdida de peso se compuso de una dieta baja en grasas y restringida en calorías combinada con una mayor actividad física y se realizó a través de 19 llamadas telefónicas durante el período de intervención de 2 años. El IMC inicial de los participantes del estudio fue de aproximadamente 28 kg/m². Durante el período de intervención de 2 años, las pacientes asignadas al azar a la intervención de pérdida de peso perdieron un promedio de 1 kg frente a un aumento de peso de 0,95 kg en los controles (p <0,001). Más del 50% de los pacientes del grupo de intervención para la pérdida de peso abandonaron el programa, en comparación con el 20% de los controles. No hubo diferencias en la supervivencia general o libre de enfermedad en la intervención de pérdida de peso versus los grupos de control.

Pero un subanálisis sugirió que las pacientes que completaron 2 años de intervención de pérdida de peso tuvieron una mejor supervivencia general y libre de enfermedad.

Dos ensayos adicionales están en curso, el DIANA-5 12 y el The Breast Cancer Weight Loss (BWEL)¹³. El DIANA-5 analiza el impacto del estilo de vida mediterránea en el riesgo de recurrencia en 1214 mujeres italianas con cáncer

de mama I a III. Las participantes son randomizadas a un grupo con dieta mediterránea y ejercicio físico versus a un grupo control. El The Breast Cancer Weight Loss (BWEL) del National Cancer Institute (NCI), evalúa el efecto de una pérdida de peso sobre la recurrencia del cáncer de mama en estadio II y III, entre mujeres con sobrepeso y obesidad en los Estados Unidos y Canadá.

La práctica de una actividad física regular también se ha correlacionado con una mejor supervivencia y una disminución del riesgo relativo de mortalidad por cáncer de mama.

Varios meta-análisis han demostrado que el ejercicio conlleva una mejora del estado físico, capacidad cardiorrespiratoria, reduciendo la ansiedad, depresión, mejorando la calidad de vida^{11,15-17}. Los beneficios más importantes del ejercicio en las pacientes que han tenido cáncer se centran en la prevención y reducción de los diferentes efectos secundarios de los tratamientos oncológicos que, por un lado, afectan a la calidad de vida y, por otro, afectan a su salud a largo plazo. Los principales efectos secundarios que el ejercicio reduce son aquellos relacionados con la disminución de la masa muscular y aumento de la masa grasa. Además, el ejercicio puede ayudar a prevenir y a tratar el linfedema tras una cirugía axilar¹⁷.

4. EDAD REPRODUCTIVA.

Un aspecto que preocupa a las pacientes en edad reproductiva es si pueden tener hijos y si esto tiene impacto en su supervivencia. Un embarazo después de un cáncer de mama, con receptores hormonales positivos o negativos no empeora el pronóstico. Se recomienda a las mujeres que esperen al menos dos años desde el diagnóstico antes de una nueva gestación. La razón principal de esta recomendación es que la mayoría de las recurrencias del cáncer de mama ocurren dentro de los primeros dos años después del diagnóstico y tratamiento iniciales.

Se debe destacar un subgrupo especial que es el conocido como cáncer de mama asociado al embarazo, mujeres diagnosticadas con cáncer de mama dentro de los 2 años posteriores al parto (PP). Estudios recientes catalogan esta asociación como un subgrupo especial que desarrollan un tipo de cáncer de mama con unos marcadores moleculares y un pronóstico clínico determinados¹⁸. Las mujeres ≤ 2 años PP tuvieron una incidencia numéricamente más alta de ganglios linfáticos positivos y enfermedad de alto grado, y significativamente presentaban en mayor porcentaje tumores RE negativos en comparación con el grupo control nulíparas. En cuanto al perfil molecular de los tumores, el grupo de PP ≤ 2 años tuvo una expresión significativamente menor de receptor de andrógeno, una fuerte tendencia hacia una mayor expresión de PDL1 y una mayor expresión de TILs estromales en comparación con las mujeres nulíparas¹⁸.

Se recomienda que una mujer con cáncer de mama debe vivir con un estilo de vida saludable, realizando una dieta mediterránea e hipocalórica, controlando su IMC y practicando ejercicio regular, así como si desea tener hijos, lo más deseable es esperar 2 años.

Tras el diagnóstico de un CM, aproximadamente el 40% de las pacientes realizan un cambio en el estilo de vida y modifican su comportamiento alimentario. Recientemente se ha hecho público los resultados de estudio prospectivo CANTO (Cancer Toxicity) que evalúa el impacto de un estilo de vida saludable en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial.

Definiendo como un mal hábito de vida después de un cáncer de mama si no se cumplen las recomendaciones de: actividad física (≥ 10 horas equivalentes de tareas metabólicas por semana), reducir / abandonar el tabaco o disminuir el consumo de alcohol a menos de una ingesta diaria, o aumentar el peso sustancialmente con el tiempo¹⁹.

La creciente evidencia apoya el papel importante del estilo de vida en el control y prevención del cáncer de mama. Los cambios de conductas saludables tienen el potencial de disminuir el riesgo de cáncer de mama y mejorar el pronóstico, mejorando una amplia gama de parámetros de salud y modulando los efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ Cada vez es más frecuente la preocupación de las pacientes sobre la influencia de su estilo de vida, que les hace preguntarse si hay otras medidas que les puedan ayudar a mejorar su pronóstico y reducir el riesgo de recidivas y a mantener la mejor calidad de vida posible.
- ✓ Un correcto estilo de vida, control del peso, dieta saludable, aumento de la actividad física, e índice de masa corporal (IMC), está relacionado con un menor riesgo de recurrencia y mortalidad en mujeres pre y post menopáusicas con cáncer de mama, estando relacionado con la calidad de vida y supervivencia.
- ✓ Se ha observado que el estrés psicológico (angustia, depresión, ansiedad) afecta a más del doble de mujeres que acaban de ser diagnosticadas con cáncer de mama (CM) frente a las que no sufren la enfermedad (54,4% versus 23,6%). El alcohol está asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama, mientras que la dieta mediterránea puede reducir su riesgo.
- ✓ La obesidad y la inactividad son prevalentes en muchas mujeres supervivientes de un cáncer de mama. Se requieren estrategias para difundir programas que ayuden a un mejor control del peso y a una mayor actividad física para optimizar el pronóstico del cáncer de mama.

Bibliografía:

- [1] Breast Cancer Statistics. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed January 2021. <https://www.cdc.gov/cancer/breast/statistics/index.htm>
- [2] Molina Montes E, Pollan M, Payer T et al. Risk of second primary cancer among women with breast cancer: A population-based study in Granada (Spain). *Gynecol Oncol* 2013;130(2):340-5.
- [3] Ligibel JA, Basen-Engquist K, Bea JW. Weight management and physical activity for breast cancer prevention and control. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:e22-e33.
- [4] Demark-Wahnefried W, Schmitz KH, Alfano CM et al. Weight management and physical activity throughout the cancer care continuum. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:64-89.
- [5] Chan DSM, Vieira AR, Aune D et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1901-14.
- [6] Zhong S, Jiang T, Ma T et al. Association between physical activity and mortality in breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(6):391-404.
- [7] Fernández de Larrea-Baz N, Pérez-Gómez B, Guerrero-Zotano A et al. Primary breast cancer and health related quality of life in Spanish women: The EpiGEICAM case-control study. *Sci Rep* 2020;10(1):7741.
- [8] Chlebowski R, Blackburn G, Hoy M, et al. Survival analyses from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS) evaluating dietary fat reduction and breast cancer outcome. Paper presented at: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Chicago, IL. 2008.
- [9] Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA*. 2007;298(3):289-98.
- [10] Rack B, Andergassen U, Neugebauer J, et al. The German SUCCESS C study—the first European lifestyle study on breast cancer. *Breast Care (Basel)*. 2010;5(6):395-400.
- [11] Janni W, Rack BK, Friedl TW, et al. Lifestyle intervention and effect on disease-free survival in early breast cancer pts: interim analysis from the randomized SUCCESS C study. *Cancer Res*. 2019;79(4). Suppl; abstr G55-03.
- [12] Villarini A, Pasanisi P, Traina A et al. Lifestyle and breast cancer recurrences: the DIANA-5 trial. *Tumori*. 2012;98(1):1-18.
- [13] Ligibel JA, Barry WT, Alfano C, et al. Randomized phase III trial evaluating the role of weight loss in adjuvant treatment of overweight and obese women with early breast cancer (Alliance A011401): study design. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:37.
- [14] Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(7):1409-26.
- [15] Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: an individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treat Rev*. 2017;52:91-104.
- [16] Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD007566.
- [17] Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS et al. The efficacy of exercise in reducing depressive symptoms among cancer survivors: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(1):e30955.
- [18] Jerza KJ, Lipton N, Nofech-Mozes S et al. Clinical outcomes and prognostic biomarkers among pregnant, post-partum and nulliparous women with breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2021;189(3):797-806.
- [19] Di Meglio A, Gbenou AS, Martin E et al. Unhealthy behaviors after breast cancer: Capitalizing on a teachable moment to promote lifestyle improvements. *Cancer* 2021;127(15):2774-87.

► Capítulo 17

Salud Medioambiental y cáncer de mama.

Juan Antonio Ortega-García, Laura T. Cabrera-Rivera.

1. INTRODUCCIÓN. MEDIOAMBIENTE Y CÁNCER DE MAMA: ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO¹.

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente en la mujer. Su incidencia en los países desarrollados es alta, y ha aumentado su frecuencia y presencia a edades más tempranas. La conocida como 'Guerra contra el cáncer de mama' se desarrolla de una forma injusta y desigual en los distintos frentes. Esto explica las tendencias que se observan en la [Figura 17.1](#). Por un lado, gracias a las mejoras del tratamiento y a un diagnóstico cada vez más precoz el número de mujeres que sobrevive a la enfermedad es mayor que nunca, aumentando las cifras de supervivencia y disminuyendo la mortalidad (línea roja). Sin embargo el espectacular incremento de la supervivencia del cáncer de mama contrasta con el escaso avance en la prevención primaria (línea azul, con tendencias crecientes). Sólo cuando la prevención se incorpore al mismo nivel que el esfuerzo en el diagnóstico y tratamiento, la victoria sobre el cáncer de mama comenzará a ser completa y definitiva. Por otro lado, la escasa formación en salud medioambiental (SMA) de los profesionales contribuye a transmitir el mito a las mujeres de que es una enfermedad inevitable. Y además que la única respuesta posible es la detección precoz y el tratamiento. Esto es falso y de forma subyacente también contribuye al aumento de casos (incidencia). Hay 4 factores clave para entender las cifras crecientes de cáncer de mama: el envejecimiento de la población, los insalubres estilos de vida, las mejoras diagnósticas y el incremento de la contaminación medioambiental. Nos centraremos esencialmente en esta última.

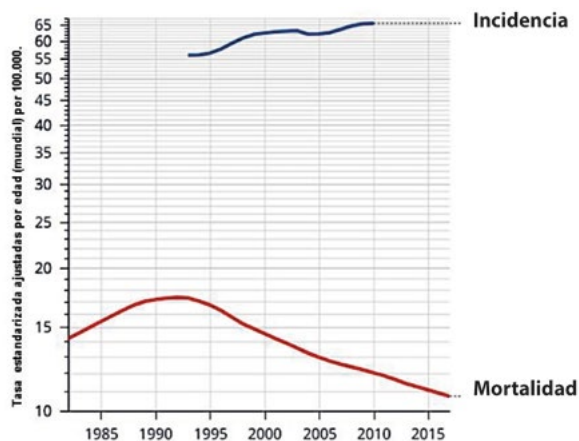


Figura 17.1. Incidencia / Mortalidad. España. Tasa estandarizada ajustadas por edad (mundial) por 100.000².

En este capítulo intentaremos comprender las evidencias científicas de la relación entre medioambiente y cáncer mama, con una mirada de interés para la práctica clínica. Lo dividimos en tres apartados: a) naturaleza del problema, el cáncer como una enfermedad crónica medioambientalmente relacionada; b) la importancia de las exposiciones tempranas durante el embarazo hasta el final de la adolescencia, para el desarrollo del cáncer de mama entregando herramientas para prevenir el cáncer de mama desde la infancia; y c) mostraremos las oportunidades de un programa para supervivientes de cáncer de mama con un enfoque basado en la salud o medicina medioambiental. Es mucho lo que enfermos y familias pueden hacer por ayudar a mejorar los resultados antes, durante y después del diagnóstico. En este capítulo el lector encontrará tareas para las y los pacientes, familias y comunidades.

2. NATURALEZA DEL PROBLEMA. EL CÁNCER DE MAMA COMO UNA ENFERMEDAD CRÓNICA³.

El cáncer de mama es una enfermedad crónica multifactorial resultado de la interacción de dos determinantes: uno interno o genético y otro externo o medioambiental. Esta interacción a lo largo del espacio-tiempo de la vida de las generaciones determina la menor o mayor probabilidad de desarrollar cáncer. El 87 % de los cánceres de mama se relacionan con factores medioambientales. Es mucho lo que ya se sabe sobre los riesgos para que aparezca un cáncer de mama y cómo podemos ayudar para disminuir los nuevos casos y a mejorar la calidad (y cantidad) ambiental y de vida de las y los supervivientes de cáncer de mama.

Los factores de riesgo en los que médicos y científicos están de acuerdo en su relación con el cáncer de mama son los siguientes: predisposición genética (genes de alta penetrancia explicarían un 10% de las enfermas diagnosticadas), antecedentes familiares, aumento de los estrógenos naturales (inicio temprano de la menstruación, aparición tardía de la menopausia, no tener hijos o hacerlo a edad avanzada, no amamantar o hacerlo durante poco tiempo, obesidad y alcohol), fármacos estrogénicos (anticonceptivos, terapia hormonal sustitutiva), sedentarismo y tabaquismo, radiación ionizante de fuentes médicas y exposiciones a ciertos contaminantes medioambientales (CMAs) muchos de ellos disruptores endocrinos (DEs), [Tabla 17.1 véase pág. 111](#). Los mecanismos fisiológicos para explicar los efectos de la exposición a sustancias carcinogénicas y DEs en la salud humana son todavía poco conocidos, y sean sugerido múltiples e inespecíficas vías.

Riesgo	Ejemplo	Impacto
∴ Factores Reproductivos	Edad de la menarquia	El riesgo de CM disminuye un 5% por cada año sin menstruación entre los 11 y 17 años.
	Edad de la menopausia	El riesgo de CM disminuye un 3% por cada año sin menopausia entre los 35 y 55 años.
	Edad del primer parto	El riesgo de CM aumenta en un 3 % antes de la menopausia y en un 5 % después de la menopausia por cada año que se retrasa el primer embarazo a término.
	Cantidad de veces que una mujer ha dado a luz	Cada embarazo a término reduce el riesgo de CM en un 3 % antes de la menopausia y en un 12 % después de la menopausia.
	Lactancia	La lactancia materna reduce el riesgo de CM en un 14 % antes de la menopausia y en un 11 % después de la menopausia.
∴ Hormonas exógenas	Terapia de reemplazo hormonal combinada	El riesgo de CM aumenta en un 60 % durante 1 a 4 años de uso y en un 108 % durante más de 5 años de uso combinado de TRH.
	Anticoncepción hormonal	El riesgo de CM aumenta un 0,7% por cada año de uso de anticonceptivos.
∴ Factores antropométricos	Índice de masa corporal	El riesgo de CM posmenopáusica aumenta en un 40% por cada aumento de 10 puntos en el IMC.
∴ Sexo y Edad	Sexo	Menos del 1% de los CM se desarrollan en hombres.
	Edad	Más del 70% de los CM se diagnostican después de los 50 años.
∴ Densidad mamaria e historia personal del CM	Densidad mamaria	Un aumento del 5% en la densidad mamaria aumenta el riesgo de CM entre un 5 y un 10%.
	Historia personal	Sobrevivir al CM aumenta el riesgo de desarrollar un segundo CM primario en un 74%.
∴ Historia familiar del CM	Antecedentes familiares de primer grado	Historia del CM aumenta el riesgo un 77%; Dos o más antecedentes de CM aumentan el riesgo un 250%.
	Mutación BRCA1	55% de riesgo de CM después de los 70 años.
	Mutación BRCA2	47% de riesgo de CM después de los 70 años.
∴ Estilo de vida	Dieta	El consumo de 120 g al día de carne roja aumenta el riesgo de CM en un 11%.
	Tabaco	El riesgo de CM aumenta un 0,5% por cada año de fumar tabaco.
	Alcohol	Cada unidad de alcohol (10 g de alcohol) que se bebe al día aumenta el riesgo de CM en un 7%. No se conoce nivel seguro.
	Actividad física	El riesgo de CM disminuye un 18% con la práctica de 1 a 3 h de actividad física a la semana y un 21% con más de 7 h a la semana.
∴ Exposiciones laborales	Trabajo de turno nocturno	20 años o más de trabajo rotativo en turnos nocturnos al inicio del estudio doblan en el riesgo de CM. 20 años o más de trabajo en turnos nocturnos rotativos acumulativos aumenta el riesgo de CM en un 40%.
∴ Exposición a radiación	Tratamiento en linfoma de Hodgkin	29% de riesgo de desarrollar CM después de los 55 años de edad para mujeres que recibieron radiación torácica antes de los 25 años de edad.

Tabla 17.I. Factores de riesgo clásicos conocidos en el cáncer de mama¹. TRH: Terapia de Reemplazo Hormonal.

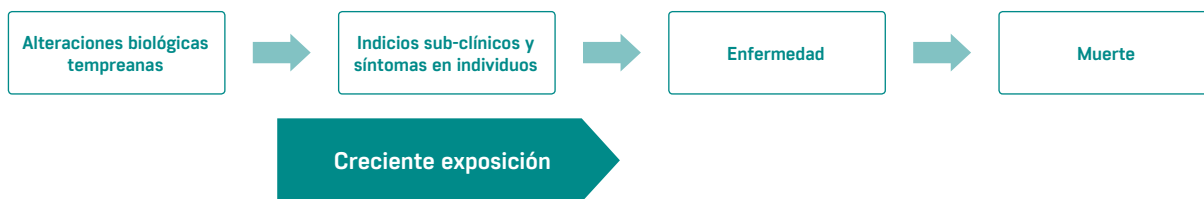


Figura 17.2. Un continuo deterioro.

En el modelo de la SMA, genes y medio ambiente son dos conceptos sinónimos. Los genes son un medio ambiente (secuencia microambiental de nucleótidos que interactúa con el resto de factores ambientales) y viceversa, el medioambiente se transmite de padres a hijos (los alimentos que comemos, el aire que respiramos, el agua que bebemos e incluso las emociones que tengamos durante nuestras vidas interactúan con nuestro ADN y determina el de nuestra descendencia). Preferimos utilizar la palabra castellana “legado” como expresión que resuelve la clásica separación de ambos conceptos. El concepto de “legado” explica la interacción genes-ambiente como elemento fundamental en el desarrollo del cáncer, por ejemplo, los polimorfismos genéticos en las enzimas implicadas en la activación-desactivación de carcinógenos ambientales influye en el nivel de daño cromosómico, alterando por lo tanto el riesgo de desarrollar un cáncer. El legado o interacción genes-ambiente a lo largo del flujer transgeneracional modula el estado de resistencia-vulnerabilidad al desarrollo de cáncer. Y explicaría la aparición a edades más tempranas del cáncer mama en los síndromes heredo-familiares.

Abordar el cáncer de mama como una enfermedad crónica nos brinda una oportunidad extraordinaria para la puesta en marcha de procesos de anticipación y participación que contribuya a mejorar la salud de las supervivientes de cáncer de mama. Sabemos de la presencia de alteraciones biológicas tempranas en una etapa asintomática, en la que en el futuro los biomarcadores de efecto y de exposición a carcinógenos o promotores tumorales ocuparán la diada diagnóstica y de intervención para incluso revertir los procesos [Figura 17.2](#).

Con el nuevo enfoque de la SMA, la prevención (primaria, secundaria y terciaria), etiología y pronóstico se entrelazan. Todo está interconectado. Los factores que contribuyen a la prevención de la enfermedad también mejoran el pronóstico. En este paradigma de “Anticipación” (nunca es tarde, pero cuanto antes mejor) las alteraciones biológicas tempranas e inicios subclínicos del cáncer de mama se podrán corregir en la vida cotidiana, y constituirán en un futuro próximo un foco muy importante del negocio de la industria de la salud (medicina de anticipación), en las regiones más avanzadas del planeta.

La biomonitorización con nuestros relojes y teléfonos será sorprendente. La inteligencia artificial y la computación serán claves.

El envejecimiento de la población también es factor importante. En el antiguo modelo sanitario, el envejecimiento es un declive, en el modelo de la SMA es una adaptación. En gran parte depende de nosotros. La plasticidad de los órganos y sistemas persiste, aunque en menor grado a lo largo de la vida. Y esto también es una oportunidad para reparar y conseguir mitigar o retrasar la metainflamación, y los cambios en el sistema inmune de las enfermedades crónicas como el cáncer. En la [Figura 17.3](#) las líneas discontinuas representan el momento en el que comenzamos ‘a cambiar’ e introducir medidas de prevención en nuestras vidas. Si observa el lector cuanto antes empiece mejor, pero incluso después del diagnóstico y en cualquier momento de nuestras vidas las medidas de la medicina medioambiental y de los estilos de vida van a ser útiles.

Durante las últimas décadas los esfuerzos investigadores se han centrado casi en exclusividad en el control de la proliferación del cáncer a nivel celular mejorando el conocimiento de los mecanismos implicados en el control bioquímico, genético y molecular del cáncer.

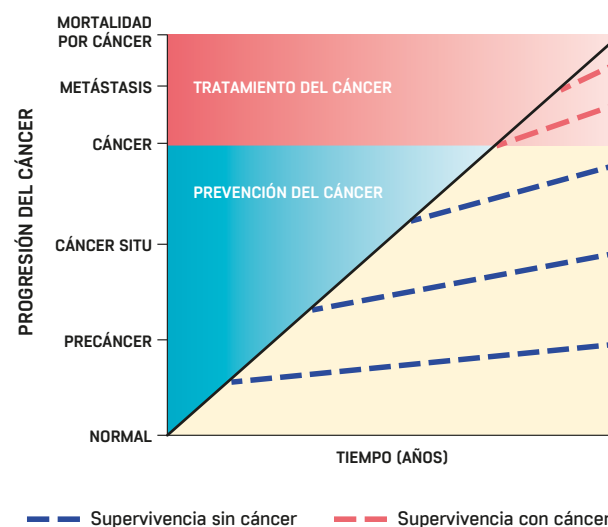


Figura 17.3. Anticipación y eficacia de las medidas de prevención.

Teóricamente, la meta ideal de la prevención primaria consistirá en eliminar o reducir la exposición a los carcinógenos humanos seguros, probables y posibles, según la clasificación de la International Agency for Research on Cancer. Pero la realidad es muy distinta, resultando utópica la propuesta anteriormente descrita por diversas razones: a) existencia de carcinógenos ambientales de forma natural; b) tradiciones seculares con arraigos sociales, culturales y religiosos; c) estilos de vida insanos recientes, basados en criterios económicos empresariales; y d) progresiva e imparable contaminación ambiental generada por las sociedades consumistas sumidas en una cultura de “usar y tirar”, el desarrollo industrial insostenible con múltiples y mezclas de exposiciones, pérdida de biodiversidad y el uso incontrolado de la energía atómica.

Los tejidos y la célula humana tienen una importante capacidad de resistencia al desarrollo del cáncer, mecanismos detoxificadores, reparadores mutacionales o inhibidores de la progresión celulares y moleculares, apoptosis, junto con un sistema de inmunovigilancia humoral y celular contribuyen como mecanismos de protección.

Las mutaciones de los genes responsables de la carcinogénesis pueden ser heredadas o ser adquiridas de novo (o mutaciones somáticas) generalmente producto de la exposición a sustancias del ambiente (carcinógenos) o agentes biológicos (virus oncogénicos). Cuando el sistema inmune o de vigilancia es vulnerable, estas mutaciones iniciadoras o promotoras de tumores logran persistir en una célula y dan origen a un clon tumoral, a nivel de la célula y su microambiente. Esta situación, y la persistencia de la exposición a CMAs facilitan la inestabilidad genómica que favorece la adquisición de nuevas mutaciones y procesos de metainflamación (inflamación de bajo grado). Al proceso de inestabilidad genómica se habrá dedicado suficientes apartados en capítulos previos. Vamos a detenernos en la inflamación de bajo grado y de disrupción endocrina e importancia que tienen para los mecanismos de anticipación tanto antes, durante y después del diagnóstico y tratamiento.

3. METAINFLACIÓN Y DISRUPCIÓN ENDOCRINA: BASES CIENTÍFICAS^{5,6}.

En la mayor parte de la existencia humana la adaptación de sus sistemas y tejidos ha asentado en el contacto con sustancias antiinflamatorias naturales o neutras (frutas y semillas por ejemplo). Durante miles de años hemos evolucionado en contacto con los elementos de una Naturaleza que han provocado una respuesta inmunitaria escasa, mientras que las sustancias químicas antropogénicas de introducción más reciente están provocando una respuesta inmunitaria de bajo grado que no supone una amenaza vital inmediata, pero puede cronificarse si se mantiene la exposición. Los inductores proinflamatorios

y antiinflamatorios guardan relación con cambios importantes en la evolución del ser humano. El hecho de que las enfermedades crónicas como el cáncer de mama, hayan alcanzado notoriedad en las últimas décadas señala a la globalización y la contaminación medioambiental asociada como ‘causa de las causas’.

El descubrimiento de que una inflamación sistémica de bajo grado o metainflamación subyace a la mayoría de las enfermedades crónicas ambientalmente relacionadas, señala e identifica a los determinantes y CMAs creados por el hombre como causa subyacente. La interacción en el espacio y tiempo en un modelo de sistemas multinivel y multitemporal de estos antropógenos, constituyen la base del enfoque y tratamiento de las enfermedades ambientalmente relacionadas a través de la medicina medioambiental. Esta inflamación de bajo grado, o metainflamación como se llamó más tarde, por su relación con el sistema metabólico presenta unas características propias. Los efectos de exposición a estos antropógenos, generalmente en modo de cóctel a bajas o moderadas dosis, provocan un incremento leve de los marcadores proinflamatorios como PCR, IL-6, Fibrinógeno, TNF- α y otros. Es persistente y con efectos sistémicos, se retroalimenta a sí misma y se asocia a una tasa metabólica reducida. Esta inflamación de bajo grado, contribuye a perpetuar la enfermedad crónica.

La metainflamación está en la base de una cascada etiológica espiral que sin abordar la ‘causa de las causas’ que la desencadena será muy difícil mejorar, detener o revertir el cáncer.

Aunque cada uno de estos mecanismos por separado, provocan por sí solos un impacto y se han asociado en la aparición de las enfermedades crónicas como el cáncer de mama, los avances científicos muestran el efecto combinado de un ‘modelo de sistemas’ con complejas interacciones que se potencia en el espacio y a lo largo del tiempo. De tal forma que la mayoría de estos cánceres ambientalmente relacionados comparten muchos factores de riesgo y de protección siendo probable que sean expresión local en un órgano o sistema como canarios en la mina de la “enfermedad del antropoceno”, cuyo origen está en la desconexión de la especie humana del mundo que le sustenta. De esta forma el cáncer de mama se relaciona con la emergencia climática, la contaminación de los ecosistemas, la pérdida de biodiversidad, como expresiones de esa “causa de las causas”. De esta forma la **huella de carbono personal** se convierte en un indicador sencillo y global para monitorizar la salud y la eficacia de nuestras intervenciones en los enfermos de cáncer. La huella de carbono, en inglés “**carbon footprint**”, hace referencia a la cantidad de gases de efecto invernadero (GEI) emitidos de manera directa o indirecta por una persona, producto, empresa u organización. La huella de carbono se expresa en toneladas de CO₂ emitidas.

Una persona en España emite de media 8 toneladas de CO₂eq a la atmósfera al año. La media del planeta es alrededor de 5 toneladas de CO₂eq. Y los compromisos son reducir a 2 toneladas para 2030 y poder evitar la crisis climática y de salud. Su cálculo permite reducir u optimizar el consumo de energía y cambiar tus estilos de vida y hábitos de consumo para minimizar el impacto en el planeta. La metainflamación del estroma y diferentes tejidos se ha asociado a numerosas enfermedades crónicas. Enfermedades como las cardiopatías, la insuficiencia renal crónica, numerosos tipos de cáncer, diabetes, depresión e incluso una mayor susceptibilidad en la respuesta inflamatoria reactiva en la Covid-19. La metainflamación estaría en el origen de una cascada etiológica en la que la aterosclerosis, el estrés oxidativo, resistencia a la insulina y cambios en

el equilibrio de la flora intestinal serían señales intermedias y compartidas que alertan de un problema de mayor calado en un modelo de Salud Planetaria. La presencia de inductores proinflamatorios establece y desencadena reacciones de metainflamación y cambios dismetabólicos que conllevaría a explicar la relación con enfermedades crónicas como el cáncer de mama. La metainflamación está en la base de una cascada etiológica espiral que sin abordar la 'causa de las causas' que la desencadena será muy difícil mejorar, detener o revertir el proceso. Esta teoría de la medicina medioambiental, va más allá de la teoría higiénica o del germen, y permite abordar con mayor solvencia el desafío de la prevención y el tratamiento de las enfermedades crónicas ambientalmente relacionadas como el cáncer de mama a través de una necesaria reconexión con la Naturaleza como después veremos.

Producto	Algunos ejemplos
:: Disruptores endocrinos persistentes	
Dioxinas	Subproductos industriales, procesos térmicos y químicos
Policlorobifenilos (PCBs)	Aceites industriales, procesos de combustión,...
DDT/DDE y otros pesticidas organoclorados	Agricultura
Carga xenoestrogénica	Actividad biológica de mezcla de DEs
:: Pesticidas organofosforados (clorpirifos..)	
	En la agricultura, en la casa y jardín, comunidad
:: Hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPAs) y/o otros contaminantes del aire urbano (PM2.5) /doméstico	
	Tabaco, contaminación atmosférica urbana, emisiones diésel, uso de combustibles fósiles en el hogar. Mujeres que viven en áreas con mayor presencia de metales pesados plomo, mercurio y cadmio en el aire
:: Productos químicos de consumo	
Bisphenol A (BPA)	Industria del plástico, recipientes de policarbonato...
Ftalatos	Industria y derivados del plástico, perfumería, geles...
Nonilfenoles/alquilfenoles	Limpieza, pinturas, detergentes, textiles,...
Tintes de pelo	
Sustancias Per y polialkyl fluorados	Sartenes antiadherentes, productos para el cabello, papeles antigrasa, gorotex, tapicerías...
Retardantes de llama (polibromados)	Plásticos, aparatos eléctricos, alfombras, muebles, (polvo del hogar)...
Contaminación del agua de bebida	Contaminación del agua de bebida
Solventes Orgánicos	Pinturas, limpieza o desengrasado de piezas, fabricación calzado, industria plástico o caucho, industria madera, industria cosmética o farmacéutica, limpieza en seco, laboratorios
:: Exposiciones Laborales a	
• Óxido de etileno	Sanitarios (esterilización de materiales)
• Estireno y 1,3-butadieno	Industria del caucho, plástico y petroquímica
• Aminas aromáticas	Trabajadores del gas, refinerías, caucho, auramina, peluqueras...
• Acrilamida	Tabaco, industria, dieta (patatas fritas, café...)
• Cercanía a algunas Industrias químicas	Industrias derivados del petróleo, algunos metales, imprenta, automóviles

Tabla 17.II. Contaminantes medioambientales asociados al cáncer de mama⁸.

Este enfoque permite crear hipótesis demostrables asociadas a las causas, reconociendo e incorporando a la medicina medioambiental y de los estilos de vida aspectos muy vigentes como el envejecimiento, la contaminación de los ecosistemas y el cambio climático.

De otra parte la creciente exposición a sustancias hormonalmente activas, que han ido sustituyendo y alterando funciones propias de las hormonas endógenas se han asociado al incremento del cáncer mama. Las sustancias químicas disruptoras endocrinas (DEs) son sustancias químicas o mezclas de ellas que interfieren con cualquiera de los aspectos de la acción hormonal. Se ha de mostrado que los DEs contribuyen a la pubertad prematura, infertilidad, endometriosis y se han asociado a síndrome metabólico, obesidad y procesos de carcinogénesis. Muchas de las exposiciones a estas sustancias DEs de origen antropogénico y presentes en el organismo aunque no pueden controlarse con medidas individuales, pero a menudo pueden medirse sus efectos y adoptarse ciertas acciones en los estilos de vida y en el medioambiente cercano para minimizar sus efectos en el cuerpo como veremos más adelante.

En la [Tabla 17.II](#) véase pág. 114 aparece un listado de DEs relacionados con el cáncer de mama. Los mecanismos de acción de los DEs se resumen en seis:

- 1] Modulan la síntesis de hormonas esteroideas alterando la expresión de las enzimas implicadas en el proceso.
- 2] Compiten con las hormonas esteroideas para unirse a sus proteínas transportadoras, aumentando la fracción libre de las hormonas esteroideas.
- 3] Pueden unirse a los receptores (estrógenos, andrógenos y arylhidrocarbonos) y actuar como agonistas o antagonistas.
- 4] El complejo receptor-DEs en el núcleo celular interactúa con el ADN y puede modular la expresión de genes.
- 5] Cambios epigenéticos en la metilación del ADN, histonas así como en la expresión de (ARNm).
- 6] Modular la expresión de enzimas implicadas en el catabolismo de los estrógenos. No solo desde el punto de vista etiológico, sino y especialmente la preocupación es creciente con la exposición a CMA DEs por la implicación en la quimio resistencia y recidivas tumorales.

La ciencia ha reportado efectos a bajas dosis, muy por debajo de los límites legales, por lo que no se han establecido niveles seguros. Una de las dificultades adicionales en los estudios, es que la activación de los receptores hormonales no sigue una curva lineal de dosis-respuesta. Dosis extremadamente bajas son suficientes para conseguir establecer las señales en las rutas endocrinas, incluso ser curvas en U o variables. Además el papel de las mezclas o “cocktail” provoca una interacción difícil de estudiar con los métodos tradicionales.

El Bisfenol A por ejemplo, durante años se admitió una ingesta de tolerable diaria (TDI) de 4 microgramos/Kg/día, en la población general, y recientemente la propia agencia Europea “European Food Safety Authority (EFSA)” ha reevaluado y propone un nuevo TDI de 0,00004 microgramos/kg/día (una dosis 100.000 veces más baja). Un acercamiento cauteloso es necesario, aplicando el mejor juicio científico para errar en la parcela de la precaución. Podríamos afirmar que en muchas de estos contaminantes DEs no existe un nivel seguro. Cuanto menos mejor.

Los desafíos a los que se enfrenta la evaluación de carcinogenicidad de los DEs requiere enfoques audaces, considerando sus variados modos de acción y de efectos sobre la mama, la existencia de una relación dosis-respuesta no-monotónica, la exposición a mezclas, los efectos durante los periodos críticos del desarrollo de la glándula mamaria.

4. SALUD MEDIOAMBIENTAL Y SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA⁷.

Para los Institutos Nacionales del Cáncer de Estados Unidos (INC) desde el mismo momento del diagnóstico una enferma con cáncer de mama comienza a ser superviviente y lo será el resto de su vida. En las últimas 2-3 décadas los progresos del tratamiento multidisciplinario, la creación de unidades de mama de referencia y los estudios cooperativos internacionales, han aumentado espectacularmente la supervivencia a los 5 años, pasando en los últimos 20 años desde el 70% hasta el casi 90%. Con todo, los fallecimientos por cáncer de mama constituyen la causa principal de años potenciales de vida perdidos para el conjunto de pacientes con cáncer entre las edades de 0 a 70 años.

La supervivencia prolongada ha puesto de manifiesto importantes secuelas físicas, psíquicas y sociales, principalmente relacionadas con la edad al diagnóstico, el tumor (tipo, localización y extensión) y con el tipo e intensidad del tratamiento administrado.

Con la mejora de las últimas décadas los supervivientes están alcanzando la segunda y tercera década de vida. Las investigaciones señalan que la curación se ha saldado con un precio relevante. Al mismo tiempo se incrementa de forma importante el riesgo de problemas de salud crónicos relacionados con el tratamiento recibido. Es lo que se conoce como ‘efectos tardíos’ en el argot de la oncología.

Además de la morbilidad, los supervivientes de cáncer presentan una mortalidad superior a la esperada en controles sanos. Entre las causas de mortalidad; recaídas tardías, toxicidad del tratamiento, segundos tumores primarios y otras causas no especificadas. El segundo tumor más frecuente es otro cáncer de mama.

Las supervivientes de cáncer de mama constituyen un subgrupo poblacional con mayor riesgo a desarrollar neoplasias.

La hipótesis más plausible y aceptada es por el efecto combinado de la inmunosupresión inducida por el tratamiento, al efecto carcinogénico del mismo y a factores medioambientales, constitucionales o genéticos.

Reducir y/o eliminar la exposición a sustancias carcinogénicas fácilmente prevenibles constituirá un eje central de los programas de supervivientes de cáncer en 2030. Los efectos tardíos se observan en el ámbito físico (sistema nervioso, cardiovascular, neumológico, musculo esquelético...), psíquico y social. Entre las supervivientes de cáncer de mama casi un 70% desarrolla una enfermedad crónica y un 30%-35% al menos 3 enfermedades crónicas.

La escasa o nula formación en los aspectos relacionados con la SMA de las supervivientes de cáncer mama tanto de oncólogos como de médicos de familia es uno de los desafíos para la próxima década.

El abordaje del cáncer de mama como una enfermedad crónica nos brinda una oportunidad extraordinaria para la puesta en marcha de procesos de anticipación y participación que contribuya a mejorar la salud de las supervivientes de cáncer de mama.

5. PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA DESDE LA INFANCIA⁹.

Es amplia y completa la evidencia científica que implica a los estrógenos con el cáncer de mama. La mayoría de factores de riesgo descritos arriba reflejan la 'dosis acumulativa' de estrógenos a que está expuesto el epitelio

mamario a lo largo de la vida. Un inicio temprano de la menstruación y una menopausia tardía hace que haya muchos más ciclos ovulatorios y mayor cantidad de estrógenos en la mujer.

Además sabemos de la especial sensibilidad y susceptibilidad del tejido mamario a la acción de los carcinógenos durante las etapas de desarrollo fetal e infanto-juvenil. La exposición a sustancias hormonalmente activas (similar a los estrógenos) durante el embarazo incrementa el riesgo de cáncer de mama en la descendencia. Esto se sabe a partir de las hijas de madres tratadas con un fármaco con afinidad por los receptores estrogénicos (diethylstilbestrol) que se utilizó durante décadas. Desde la década de los 40, ha crecido el ritmo de contaminación química por estos alteradores endocrinos y estilos de vida globalizadores (alcohol, tabaco, sedentarismo, dietas hiperproteicas ricas en productos animales...) que incrementan la presencia de sustancias hormonalmente activas de forma exponencial. Muchas se bioacumulan en los tejidos grasos y su concentración aumenta en la cadena trófica de alimentos. De esta forma, los alimentos de origen animal en general tienen las concentraciones mucho más elevadas. Otras no se acumulan pero su exposición es diaria y persistente. La principal fuente de exposición a muchas de estas sustancias es a través de la dieta y los productos de consumo (higiene, limpieza, cosmética, plásticos...).

Algunas de las sustancias químicas de nuestro medio ambiente que tienen propiedades de disruptores estrogénicos: alcohol y tabaco, algunos pesticidas (uso agrícola o para

- :: Planifique el embarazo, evite el consumo de alcohol y tabaco.
- :: Consuma una dieta "más vegetariana", a ser posible de origen ecológico u orgánico de alimentos naturales y frescos.
- :: Reduzca el consumo de grasa y carne roja.
- :: Comience a tomar ácido fólico y polivitamínicos desde el mismo momento que comiencen a buscar el embarazo.
- :: Prolongue la lactancia materna.
- :: No utilice pesticidas para tratar las plagas en el hogar y jardín.
- :: Adopte estilos de vida físicamente activos (camine, evite el ascensor...)
- :: Use siempre recipientes de vidrio o porcelana para beber, almacenar o calentar la comida (leche materna, guisos, queso...). Si puedes utilice sartenes sin teflón. Deseche el plástico de su vida.
- :: Intente disminuir el uso de productos de limpieza en el hogar y de cosméticos incluidos los tintes. Muchos de ellos son innecesarios.
- :: Aumente las medidas de protección laboral durante el embarazo (a pesticidas, derivados del petróleo...).
- :: Una hidratación abundante contribuye a eliminar CMA's hidrosolubles.
- :: Evitar la radiación ionizante de fuentes médicas durante el embarazo y evitar las innecesarias durante la infancia-adolescencia. Exija los protectores de mama para sus hijas cuando vaya hacer una radiografía.
- :: Aumentar la actividad física diaria en las escuelas y evitar el sedentarismo ayuda a retrasar la primera menstruación y facilita la eliminación de Des.

Tabla 17.III. Medidas generales para disminuir la exposición y carga corporal a sustancias químicas DEs en el embarazo e infancia¹⁰.

plagas), policlorobifenilos (aceites industriales), dioxinas (centrales térmicas, industria...), bisfenol-A (utilizado en plásticos y resinas), parabenos (productos de higiene o cosmética), alquilfenoles (plásticos, pinturas, detergentes...).

Las acciones de los gobiernos aumentando el control y prevención que disminuya la presencia de estas sustancias indeseables en el ambiente es más que necesario.

Las evidencias científicas tanto de laboratorio como en humanos respaldan el papel de los CMAs actuando a través de 3 acciones principales: (1) acción genotóxica, (2) alteración del desarrollo de la glándula mamaria o respuesta hormonal y (3) promoción de tumores hormonales.

Muchas de las sustancias químicas que perturban al sistema endocrino conocidas como alteradores o disruptores endocrinos relacionadas con el cáncer de mama, contribuyen también a la infertilidad, pubertad prematura, endometriosis, síndrome metabólico y obesidad. Como si fueran estas enfermedades expresiones en distintos órganos diana de una misma enfermedad: la enfermedad del antropoceno. Exposiciones tempranas a estos CMAs se han asociado a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama y otros tumores o enfermedades hormonalmente dependientes.

En la [Tabla 17.III véase pág. 116](#) aparecen las recomendaciones dirigidas a disminuir o eliminar las exposiciones a DEs para reducir el riesgo de cáncer de mama durante la etapa del embarazo e infanto-juvenil.

6. INTEGRANDO LA SALUD MEDIOAMBIENTAL EN EL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE LAS SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA.

Los programas de seguimiento a largo plazo son esenciales y necesarios atendiendo al mayor y creciente número de supervivientes de cáncer de mama en todas las áreas del planeta. La prevención de factores de riesgo carcinogénico disminuirán los eventos sobre segundos tumores y recaídas. La temprana identificación de complicaciones es crucial para poder disminuir los riesgos asociados al largo seguimiento de los tratamientos curativos en el cáncer.

Actualmente en la Región de Murcia contamos con la experiencia de una de las unidades de largo de seguimiento del cáncer infantojuvenil más sólidas del mundo. Sólo existen unidades de largo seguimiento en centros especializados con alto nivel de innovación. Sociedades científicas nacionales e internacionales ya apuntan en la dirección de asegurar el largo seguimiento de los supervivientes de cualquier tipo de cáncer, y señalan la etapa infanto-juvenil y en los cánceres más prevalentes de mama, próstata y colorrectal los más eficientes para empezar estos programas.

En Murcia, tenemos una Unidad de SMA integrada y pionera en el abordaje de los programas de largo seguimiento de los supervivientes de cáncer infanto-juvenil.

Constituye un pilar de apoyo, y se incorpora transversalmente a la cartera de servicios y la labor de la sección oncología-hematología.

La colaboración previa entre la Unidad de Mama y la Unidad de Medicina Medioambiental permitió entregar 'paquetes de información' a las enfermas diagnósticas con pautas y recomendaciones para mejorar el medio ambiente y los estilos de vida de las supervivientes de cáncer de mama durante 2013-2015.

La asistencia generalmente centralizada en las Unidades de Mama de los Servicio de Oncología facilita la puesta en marcha de este tipo de programas. Este modelo permitirá el desarrollo de una red colaborativa de SMA para el intercambio de conocimiento y creación de capacidades. Como valor añadido, la contribución de la medicina medioambiental contribuirá a mejorar la calidad de la asistencia y apertura a la innovación en los programas de cribado de cáncer familiar /genético.

El poner en marcha un programa centrado en la prevención, creación de ambientes y estilos de vida más saludables, con una transición hacia atención primaria requiere el desarrollo y puesta en marcha de nuevas estructuras de innovación social: Unidades de Medicina Medioambiental.

En la [Tabla 17.IV véase pág. 118](#) parecen los estándares para implantarlas y en la [Figura 17.4](#) la interacción clave entre SMA-Oncología y Atención Primaria.

Environment, Survival and Breast Cancer (ENSUBRECA)



Figura 17.4. Interacción clave entre SMA-Oncología y Atención Primaria.

Estrategia	Enfoque	Efectos en el paciente/familia	Efectos en los profesionales
:: Educación y promoción de ambientes y estilos de vida más saludables para el enfermo, su familia y la comunidad.	Prevención Primaria dirigida Disminuir/eliminar el riesgo carcinogénico y de enfermedades crónicas	Corresponsabilidad Estimula el autocuidado Participación Enraizar Naturalización	Integra en la práctica clínica la prevención primaria 'dirigida' a grupos de alto riesgo
:: Cribado y detección precoz para intervención adecuada de los efectos tardíos.	Prevención Secundaria Disminución de daño.	Corresponsabilidad Estimula el autocuidado	Diagnóstico e intervención precoz

En el programa de Salud Ambiental y Comunitaria de Largo Seguimiento de Supervivientes de Cáncer de Mama trabajamos para conseguir que todas las enfermas/os que son supervivientes de un cáncer mama en la Región de Murcia y en el Mundo, tengan garantizado las mejores opciones diagnósticas, terapéuticas y especialmente preventivas que le ayuden a crecer de forma saludable, alcanzando los más elevados estándares de calidad ambiental y de vida en igualdad de condiciones sin distinción de sexo, raza, creencia o condición económica.

Tabla 17.IV. Líneas estratégicas del programa de Salud Medioambiental y Comunitaria de Largo Seguimiento de la Superviviente de Cáncer de Mama.

7. HISTORIA CLÍNICA MEDIOAMBIENTAL DE LA SUPERVIVIENTE DE CÁNCER DE MAMA.

La Historia Clínica Medioambiental (HCMA) es una herramienta clínica sencilla, económica e innovadora que permite una evaluación de riesgos personalizada y la creación de un plan individualizado de largo seguimiento para cada superviviente con un enfoque ambiental y comunitario. La HCMA contribuye a mejorar el juicio clínico etiológico y pronóstico, mejorando la educación y la promoción de ambientes y estilos de vida más saludables para la superviviente, su familia y la comunidad. Fue reconocida como una buena práctica en la Estrategia Nacional del Cáncer del Sistema Nacional de Salud en 2006 (Ministerio de Sanidad y Consumo 2006).

La HCMA forma parte de la historia clínica estándar de los enfermos. Comprende una serie de preguntas organizadas de forma estructurada que se realizan en diferentes momentos del proceso oncológico, mediante entrevistas "cara a cara" de las supervivientes de cáncer de mama con profesionales de la salud con experiencia en SMA, evaluación y comunicación de riesgos y conocimientos básicos de oncología.

Al inicio del proceso, en los primeros días tras el diagnóstico, se realiza la "Hoja Verde" (Hverde), un cribado de salud medioambiental básico de 5 minutos que incluye: indicador de la huella de carbono personal (Ton CO₂e); datos personales; clasificación tumoral; factores genealógicos; localización geográfica; exposición a humo ambiental de tabaco, alcohol u otras drogas; índice de masa corporal; exposiciones químicas de riesgo en el trabajo; aficiones de riesgo químico; escala de contaminación atmosférica, score de contacto con la Naturaleza; y percepción subjetiva de riesgo etiológico de la enferma (¿A que causa lo atribuye?).

La información temporal y espacial recogida de cada uno de los casos ayudará a la identificación de agrupamientos o clústeres espaciales y/o espacio-temporales generando un sistema de vigilancia medioambiental del cáncer de mama. El estudio de estos agrupamientos ayudará también a la identificación de factores protectores y/o de riesgo relacionados con los distintos tipos tumorales, lo que permitirá realizar estudios posteriores más específicos. La huella de carbono personal se usará como indicador clave de salud global y de eficacia de los programas de largo seguimiento del paciente a lo largo del proceso oncológico.

El siguiente proceso en la HCMA será la "Evaluación de riesgos individualizada" a cada superviviente de cáncer de mama y su entorno, abordando la identificación de factores de protección y de riesgo medioambientales y constitucionales asociados con el cáncer de mama en general y con cada subtipo en particular. Al igual que el resto de las intervenciones de la HCMA, se realiza "cara a cara" por personal sanitario entrenado durante los primeros 4 meses tras el diagnóstico. En esta evaluación de riesgos se exploran cuatro grandes bloques: (a) Bloque genealógico-constitucional, donde se recogen datos de antecedentes personales y familiares oncológicos hasta el tercer grado de consanguinidad, factores genéticos asociados a los tumores infanto-juveniles, enfermedades raras, hereditarias y crónicas y causas de fallecimiento de familiares. (b) Bloque ambiental, donde se exploran datos socioeconómicos, demográficos, exposiciones medioambientales en la vivienda y el barrio, exposiciones ocupacionales y de ocio de los padres y consumo o exposición a drogas legales e ilegales. (c) Bloque clínico, donde se recogen antecedentes de exposición a radiación ionizante en los padres, la historia obstétrica, lactancia materna y antecedentes clínicos previos al diagnóstico. (d) Bloque tumoral, donde se recoge la clasificación, serologías y citogenética.

A medida que progresa en el programa, se realiza la “**Hoja de tránsito o pasaporte verde (hacia Atención Primaria)**”, se trata de un informe personalizado para cada superviviente de cáncer de mama con tres apartados: (a) Clínico: incluye toda la información acerca del diagnóstico, tipos y dosis de los tratamientos utilizados y complicaciones acontecidas durante el tratamiento; (b) Efectos tardíos: identificación individualizada de los potenciales efectos tardíos asociados al tratamiento, así como el seguimiento recomendado y descripción de los posibles efectos tardíos presentes en el momento de realización de la hoja de tránsito en cada superviviente; (c) Medio ambiente y estilos de vida: aborda los factores medioambientales (incluidos los estilos de vida). La meta es prevenir la aparición de enfermedades crónicas y efectos tardíos, y la modalidad

terapéutica más frecuente en este apartado es motivar los cambios en el entorno y los estilos de vida de la enferma. El enfoque es motivar y asegurar cumplimiento de la intervención terapéutica.

A los 3 años de finalizar el tratamiento, el proceso sigue con el “**Largo Seguimiento de Supervivientes de Cáncer de Mama**”, que se continúa a lo largo de toda la vida del superviviente. Con un liderazgo compartido con Atención Primaria garantiza una adecuada transición hacia el primer nivel de salud, realizando un adecuado seguimiento basado en los riesgos individuales de cada superviviente de cáncer de mama. Facilitando un diagnóstico y manejo precoz de los posibles efectos tardíos, centrándose en la promoción y motivación de factores protectores medioambientales, incluidos los estilos de vida, que dis-

En el momento del diagnóstico	HVERDE: cribado ambiental, huella de carbono personal (Ton CO2e), filiación, clasificación, edad, tabaquismo, riesgo químico del trabajo, georreferenciación, otros FRs y percepción de riesgo etiológico.	Explicación del ENSUBRECA e importancia del largo seguimiento. Cribado ambiental básico. Intervenciones específicas.
∴ (≥ 2-3 años) finalizado el tratamiento oncológico y encontrarse libre de enfermedad	HTRANSI (Hoja de Tránsito hacia Atención Primaria).	Hoja de tránsito hacia la consulta de largo seguimiento.
	Factores de riesgo.	Revisar el cuestionario factores de riesgo descritos en la literatura científica (IARC /NPT.US) asociados al cáncer de mama. Incluye factores de riesgo medioambiental y complementa la consulta de genética del cáncer familiar, presencia de enfermedades crónicas, raras y/o causas de muerte.
	Tratamiento.	Resumen detallado del tratamiento, tipos de tratamiento y dosis utilizadas.
	Efectos tardíos.	Identificación de potenciales efectos tardíos sobre la base del tratamiento recibido y seguimiento recomendado.
	Calidad ambiental y de vida.	Cuestionarios salud ambiental (tabaquismo y otras drogas, actividad física, contacto con la naturaleza, alimentación saludable, protección solar, uso de pesticidas y otros productos químicos, riesgo de exposiciones laborales, riesgos sociales, riesgos ambientales en la vivienda/comunidad y protección radiológica). CVRS QL™.
	Plan de largo seguimiento (plan de mejora basado en la identificación personalizada de los riesgos).	Elemento resumen que incluye el seguimiento recomendado para el cribado/seguimiento de efectos tardíos y medidas de prevención específicas.
	Entrega del informe en mano a la superviviente (copia a su médico de atención primaria).	
∴ Seguimiento	Anual o bianual entre consulta de largo seguimiento y AP.	
∴ En cualquier consulta breve	Delimitar y determinar la influencia ambiental sobre la salud, comentar las influencias microambientales sobre la obesidad y otros factores de riesgo.	

Tabla 17.V. Estructura de historia clínica medioambiental (superviviente de cáncer de mama).

minuyan el riesgo de aparición de dichos efectos tardíos, enfermedades crónicas, recaídas y segundos tumores, contribuyendo a mejorar la supervivencia global. A lo largo de todo el proceso de la HCMA, se presta especial atención a la promoción de estilos de vida y entornos más saludables para tratar de mejorar el pronóstico, reducir la aparición de efectos tardíos y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud. En la [Tabla 17.V véase pág. 119](#) aparecen resumidas la estructura de la consulta de la “HCMA” del superviviente de cáncer de mama.

8. ESTÁNDARES PARA IMPLANTAR UNA UNIDAD DE MEDICINA MEDIOAMBIENTAL CENTRADA EN LOS PROGRAMAS DE SUPERVIVIENTES.

Las Unidades de Medicina Ambiental deben reconocer, evaluar los riesgos y enfermedades medioambientales y proporcionar educación, entrenamiento e investigación en salud ambiental. Este tipo de unidades son la respuesta práctica a los desafíos de la SMA, para aplicar el principio de precaución en la práctica clínica. Entre sus objetivos, se encuentran: proporcionar asistencia a personas enfermas y colectivos, formación en SMA para profesionales, investigación clínica en SMA, gestión medioambiental de centros sanitarios, asesoramiento a agencias locales, regionales, nacionales o internacionales y divulgación sobre salud y medio ambiente para la comunidad.

Aprovechar la financiación del plan Nacional de Salud y Medioambiente recientemente aprobado para implantar al menos una Unidad de Medicina Ambiental por cada CCAA ubicada en un área u hospital de referencia, contribuiría a mejorar las capacidades y eficacia de los programas de supervivientes de cáncer de mama, y de control y prevención del cáncer. También contribuirá al desarrollo e incorporación de nuevos perfiles profesionales (médicos y enfermeras medioambientales, terapeutas ambientales...) y creación de nuevas estructuras para la innovación en los Sistemas de Salud.

Tareas para los planes Nacionales de Medioambiente y Salud para:

- ▶ **Desarrollar, financiar y dotar a las Unidades de SMA Clínicas.**
- ▶ **Introducir la SMA en la formación pregrado y postgrado de los profesionales biosanitarios.**
- ▶ **Aumentar los residentes MIR (médico interno residente) y EIR (enfermero interno residente), orientados hacia la SMA.**

Las asociaciones profesionales médicas y de enfermería crearán comités de SMA para desarrollar guías y competencias específicas.

La Asociación Española de Pediatría supervisa los 12 estándares para la acreditación de una Unidad de Medicina Medioambiental Pediátrica [Tabla 17.VI](#) que servirán de guía para implantar estas nuevas estructuras (nivel básico -las 5 primeras-, medio y unidad experta).

- 1] Capacitación: médicos de familia, pediatras, enfermeros, u otros profesionales con al menos 10-12 meses de rotación en alguna Unidad de Salud Medioambiental consolidada de España.
- 2] Ubicación y dotación en un área clínica de referencia para un área y población definida, puede ser zona básica de salud, un área sanitaria, regional o estatal con vocación de referencia internacional. La vinculación universitaria es deseable.
- 3] Colaborar con todas las especialidades, para realizar tanto la HMA como la Hverde, en todas las patologías donde el determinante medioambiental esté presente. Especialmente en las unidades de Oncología, Neuropediatría, Endocrinología, Nefrología, Neumología y Alergología.
- 4] Desarrollar actividades formativas teórico-prácticas en SMA a todos los niveles (desde el pregrado al postgrado). Aumentando la orientación MIR/EIR hacia la medicina o pediatría medioambiental.
- 5] Impulsar actividades de SMA en investigación, desarrollo e innovación.
- 6] Desarrollar protocolos, recomendaciones y guías de práctica clínica.
- 7] Elaborar y coordinar los sistemas de gestión medioambiental contribuyendo a la sostenibilidad de los centros y prácticas sanitarias.
- 8] Elaborar y coordinar experiencias de Salud Medioambiental Comunitaria, trabajando en equipo con las instituciones locales, regionales, comunitarias y nacionales de Salud y Educación.
- 9] Desarrollar la implicación social y comunitaria en los temas de salud y medioambiente a través de la colaboración con empresas, fundaciones, organizaciones sociales u otros grupos de interés.
- 10] Crear herramientas de digitalización, desarrolla capacidades y nuevos perfiles profesionales en SMA para mejorar la calidad de los servicios de salud y fomentar el empoderamiento de la ciudadanía para crear ambientes y estilos de vida más saludables.
- 11] Apoyar los sistemas de información de salud públicas regionales y municipales para su uso en las políticas de planificación, gestión y salud pública.
- 12] Editar una memoria de actividades en el marco del desarrollo de la Responsabilidad Social.

Tabla 17.VI. Los 12 Estándares para implantar una Unidad de Medicina Medioambiental.

9. DESAFÍO GENERAL PARA UN PROGRAMA ENSUBRECA.

Los programas de medioambiente, supervivientes y cáncer de mama (acrónimo inglés de ENSUBRECA “Environment, Survival and Breast Cancer”) tienen como propósito general naturalización de la provisión de salud para las supervivientes de cáncer de mama para mejorar su calidad y cantidad de vida. La estrategia que integra en 4 acciones fundamentales denominada “PACE”:

- A** Participación activa de las enfermas en los procesos (la Salud depende en gran medida de nosotros mismos).
- B** Anticipación (siempre hay una oportunidad, cuanto antes empezamos mejor).
- C** Medicina de Concreción (más allá de los algoritmos están las personas, no todo está dicho).
- A** Medicina para Enraizar (generar arraigo y pertenencia para dar sentido a la vida).

Aprendemos a hacer las cosas, haciéndolas. Predicar con el ejemplo y motivar los cambios serán esenciales para alcanzar los dos principales propósitos.

10. LA NEUTRALIDAD DE LA HUELLA DE CARBONO EN LAS PRÁCTICAS SANITARIAS.

Establecer el registro de la Huella de Carbono de las prácticas sanitarias, compensación y proyectos de absorción de CO₂ en la actividad sanitaria relacionada con las supervivientes de cáncer.

- **Acción 1:** Compensar las emisiones de CO₂ (huella de carbono) de las actividades sanitarias relacionadas con las supervivientes de cáncer de mama mediante programas de absorción de CO₂ de MITECO y preservación de la biodiversidad: por ejemplo creando e incorporando un bosque a la cartera de servicios de la salud.

11. ENRAIZAR LA SMA EN LOS SERVICIOS DE SALUD PARA LAS SUPERVIVIENTES.

Creando nuevas estructuras y capacidades (como las unidades de medicina ambiental y sus profesionales) y promoviendo el intercambio de conocimiento. Superar la actual digitalización binaria que ha desnaturalizado las relaciones médico-enfermo por una digitalización que emule las raíces de las plantas, de inteligencia colaborativa y modular. Aumentar la sensorización de los hogares y de la vida diaria que permitirá tomar mejores decisiones sin desplazarse a los centros sanitarios.

- **Acción 1:** Reducir la huella de carbono personal como marcador de salud global en el seguimiento de los supervivientes de cáncer. Promover y monitorizar la creación de ambientes y estilos de vida más saludables desde el momento del diagnóstico con especial atención a la obesidad, dieta, actividad física, prevención a carcinógenos en el trabajo y contacto con la naturaleza.

Formar a los profesionales de hospital y a Atención Primaria, y a enfermas como líderes educadores de la SMA. Tech-Health: digitalizar y enraizar la historia clínica ambiental de la superviviente. Incluir la historia clínica medioambiental en la toma de decisiones terapéuticas. Monitorizar los cambios.

- **Acción 2:** Eliminar la exposición a humo de tabaco, alcohol y otras drogas en las supervivientes.
- **Acción 3:** Vigilar los efectos adversos a largo plazo relacionados con los tratamientos y pruebas diagnósticas.
- **Acción 4:** Potenciar la participación en ensayos clínicos específicos.
- **Acción 5:** Pasaporte Verde hacia Atención Primaria.

Entre las iniciativas puestas en marcha para disminuir las exposiciones y los efectos asociados a los DEs destacan: reconocimiento del riesgo e incorporación de la historia clínica ambiental a todas las mujeres en riesgo o diagnosticadas de cáncer de mama, reducir las exposiciones detectadas en cada enferma, establecer las medidas correctoras en un plan terapéutico, monitorizar los marcadores de exposición y efectos en el organismo y asesorar a las enfermas y sus familias en las mejores decisiones. Para disminuir la exposición a CMA y DEs es necesario estrategias de nutrición y suplementos, ejercicio y sudoración, y posiblemente medicación se desarrollará en el futuro para facilitar la excreción [Tabla 17.VII véase pág. 122](#). Una exposición precoz a los DEs puede conducir a una disregulación de la inflamación o metainflamación tardía que puede influir en el desarrollo de la enfermedad crónica como el cáncer de mama a largo plazo. De esta forma, es necesario colocar a los afectados de las enfermedades oncológicas, sus familias y las comunidades en el centro para la acción en el desarrollo de las medidas preventivas y en la forma de llevarlas a la práctica.

Huella de carbono personal e historia clínica medioambiental detallada y cuidadosa seguido de medidas de prevención.

:: Incluir la batería de pruebas de medición de CMA y DEs en función de la historia clínica de la paciente, ya disponibles en muchos laboratorios de la red de Salud Pública de la CCAAs.

Algunos ejemplos fácilmente medibles:

- Arsénico, Cadmio y Plomo (ICP-MS)
- Mercurio (Analizador Directo)
- Plaguicidas Organoclorados: CG-MS-MS: HCH (isómeros alfa, beta y gamma), HCB, HC, Aldrin, Dieldrin, Endrin, Metoxiclor y distintas formas 4,4'DDE, 2,4'DDT, 4,4'DDD y 4,4'DDT. Atrazina
- PCBs -CG-MS-MS- (isómeros PCB 28, PCB 52, PCB 101, PCB 138, PCB 153, PCB 180).
- Carga xenoestrogénica
- Biomarcadores de exposición/efecto a HPAs
- Sensores personales de contaminación atmosférica PM2,5

:: Corrección de las anomalías bioquímicas de metainflamación (marcadores de efecto) detectadas mediante pruebas de laboratorio.

:: Una combinación de dieta óptima (más vegetariana y a ser posible de alimentos ecológicos) y suplementos que contribuyan a disminuir la huella de carbono personal y a disminuir la absorción y facilitar la eliminación de DEs.

:: Sudoración regular para facilitar la excreción dérmica.

:: Actividad física diaria.

:: Ventilación del hogar y de superficies (disminuir el polvo doméstico).

:: Intervenciones dirigidas específicas según los factores de riesgo o niveles de CMA's detectados de Laboratorio en la historia clínica medioambiental.

:: En las consultas breves determinar y delimitar las influencias ambientales sobre la salud; Comentar sobre las influencias del microambiente y debatir sobre ellas...

Tabla 17.VII. Enfoque clínico en ocho pasos para reducir las exposiciones y efectos a los DEs.

Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ En un modelo de Salud Global o Planetaria, es mucho lo que enfermos y familias pueden hacer para conocer la causas medioambientales del cáncer de mama, contribuir de forma activa a la prevención y mejora de la calidad y cantidad de vida de los supervivientes.
- ✓ Llevamos décadas humanizando el planeta, y nunca había estado más desnaturalizado. El desafío futuro de los sistemas de Salud en 2030 será la Naturalización.
- ✓ La Medicina Medioambiental en el cáncer mama, contribuye a recuperar un eslabón perdido u olvidado de la práctica clínica. Enraizar a las personas y especialmente los enfermos de cáncer con la salud del planeta dará sentido a la vida y a lo que hacemos. Somos Naturaleza. Todo está interconectado.
- ✓ Serán necesarias prodigiosas mentes para superar los poderosos intereses establecidos, una redistribución sustancial de los recursos para crear nuevas estructuras y nuevos perfiles profesionales de "salud verde" que se incorporarán en los programas de cáncer, y amplios cambios sociales. Ya están en marcha.

Bibliografía:

- [1] Terry MB, Michels KB, Brody JG, et al. Environmental exposures during windows of susceptibility for breast cancer: A Framework for Prevention Research. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1): 96.
- [2] World Health Organization. Cancer over time. Global Cancer Observatory. [cited 2022Aug5]. Available from: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>
- [3] Gray JM, Rasanayagam S, Engel C et al. State of the evidence 2017: An update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health.* 2017;16(1):94.
- [4] Eve L, Fervers B, Le Romancer M et al. Exposure to endocrine disrupting chemicals and risk of breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9139.
- [5] Calaf G, Ponce-Cusi R, Aguayo F et al. Endocrine disruptors from the environment affecting breast cancer (review). *Oncol Lett.* 2020;20(1):19-32.
- [6] Koual M, Tomkiewicz C, Cano-Sancho G et al. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. *Environ Health.* 2020;19(1):117.
- [7] Khan SU, Islam N, Jan Z et al. A novel deep learning based framework for the detection and classification of breast cancer using transfer learning. *Pattern Recognition Letters.* 2019;125:1-6.
- [8] Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA et al. Environmental Chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ Res.* 2018;160:152-82.
- [9] Colditz GA, Bohlke K, Berkey CS. Breast cancer risk accumulation starts early: Prevention must also. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(3):567-79.
- [10] Mackendrick N. More work for mother: Chemical body burdens as a maternal responsibility. *Gender & Society.* 2014;28(5):705-28.

► Capítulo 18

Cosmética, estética y cáncer de mama.

Antonio Tejerina Bernal, Jose Mallent Añón,
Ana de Lara Gonzalez.

El tratamiento del cáncer de mama puede suponer un fuerte impacto en la calidad de vida del paciente, por lo que en la actualidad buscamos, no solo tratar el cáncer sino guiar, asesorar y prevenir aquellos posibles efectos secundarios que se producen durante los tratamientos oncológicos.

Gracias a los avances en las técnicas diagnósticas y a los nuevos tratamientos, el cáncer de mama es actualmente una enfermedad curable en muchos casos, y el cuidado de las “supervivientes” cobra cada día mayor importancia. Por ello, integrar estos cuidados en las Unidades de Mama para ofrecer un apoyo completo desde el primer momento del diagnóstico, es otra de las herramientas básicas y fundamentales que deben conformar el tratamiento del cáncer de mama en la actualidad.

Los antiguos griegos al mirar al cielo por primera vez describieron el universo diciendo que era bello y ordenado, de ahí que lo llamaron “cosmos” (orden, belleza). La palabra “cosmética” está relacionada con la belleza y el orden, siendo el objetivo de los productos cosméticos ofrecer mejoría y cuidado de la piel y el cabello.

Para la gran mayoría de mujeres es importante minimizar las señales externas de los efectos de los tratamientos de quimioterapia y radioterapia. Con este objetivo surgieron los primeros cuidados de estética en pacientes oncológicos y, poco a poco, se han ido estableciendo como un área de especial interés para médicos y pacientes.

El concepto de “estética oncológica” surge para ofrecer tratamientos capaces de frenar el impacto físico y psicológico al que se enfrentan los pacientes con cáncer durante y después de los tratamientos oncológicos.

El enfoque fundamental de la estética oncológica es ofrecer tratamientos para el cuidado de la piel, ayudar a prevenir la caída del cabello y su recuperación, ofrecer cuidados de micro pigmentación de cejas y reconstrucción de la areola-pezones mediante tatuaje en 3D.

1. CUIDADO DE LA PIEL, MUCOSAS Y UÑAS.

La quimioterapia bloquea el crecimiento y elimina las células tumorales para evitar que crezcan y se dividan en más células. Por lo general, las células tumorales se multiplican más rápido que el resto de células, escapando a las defensas del organismo y generando tumores. Esto también las hace más vulnerables al tratamiento con quimioterapia, que las destruye más rápido y con más eficacia que al resto de células¹.

Es importante destacar que, durante la quimioterapia, no todos los pacientes con cáncer de mama experimentan los mismos efectos secundarios ni con el mismo grado de intensidad. Además, éstos se pueden reducir mediante fármacos de apoyo, lo que mejorará su calidad de vida durante el tratamiento.

Cabe destacar que la gran mayoría de los efectos secundarios ocasionados por la quimioterapia son reversibles una vez finalizado el proceso.

Durante el tratamiento oncológico la piel es uno de los órganos que más frecuentemente se puede ver afectada, siendo fundamental prevenir la deshidratación cutánea y protegerse de los rayos solares. La piel sometida a tratamientos oncológicos tiene alterada su función barrera haciéndola más sensible y permeable a determinados ingredientes de los cosméticos, contribuyendo a que se puedan generar efectos indeseables a largo plazo difíciles de revertir.

Los productos de cosmética oncológica son testados previamente y están libres de sustancias potencialmente tóxicas y carcinogénicas^{2,3} como el octamethylcyclotetra-siloxane, nitrosaminas, ácido bórico, ftalatos, formaldehído, etc.; deben de estar libres, igualmente, de sustancias irritantes como ácidos, alcoholes, formaldehidos y parabenos; deben presentar una baja alergenicidad, evitando el uso de fragancias, perfumes, algunos filtros solares, conservantes y colorantes; deben estar libres de disruptores endocrinos como el resorcinol, 4-cloro-metilfenol, camphor, octinoxate, metilparaben, butilparaben, etilparaben, propilparaben, triclosán, homosalate, etc.

Por otro lado hay ciertos principios activos que están especialmente indicados para estos pacientes como alpha-bisabolol, vitamina E, caléndula, manteca de karité, dex-pantenol, niacinamida, aceite de onagra, aceite de rosa mosqueta, alpha-bisabolol, omega 3, omega 6, alantoina, centella asiática, caléndula, niacinamida, vitamina F, aloe vera, ácido hialurónico, urea, etc.

Recomendaciones para la piel:

- ▶ Aumentar la ingesta de líquidos (agua o infusiones).
- ▶ Aplicar cremas hidratantes con ingredientes emolientes (añadir a la crema corporal aceite de rosa mosqueta).
- ▶ Hidratar las uñas y no realizar la manicura permanente.
- ▶ Mantener la piel limpia. Utilizar jabones hipoalergénicos que no contengan alcohol, perfumes o parabenos.
- ▶ Secar la piel sin frotar, dando toques.
- ▶ No exfoliar la piel.
- ▶ Evitar la exposición directa al sol y usar fotoprotectores con alto factor de protección solar.

La mucosa oral también sufre alteraciones durante la quimioterapia, ya que ésta puede producir cambios en los tejidos de la boca y las glándulas que elaboran la saliva. Para reducir estos posibles efectos secundarios es muy importante que antes de empezar el tratamiento con quimioterapia el paciente acuda a su dentista para una revisión, así como una vez finalizado. Realizar una higiene bucal adecuada después de cada comida reduce el riesgo de mucositis oral (inflamación de la mucosa oral que puede producir escozor, hormigueo, hipersensibilidad, úlceras e inflamación de encías). Para ello es recomendable utilizar un cepillo de dientes blando y colutorio sin alcohol. En algunos casos puede producirse xerostomía (sequedad de la boca), si es necesario se puede emplear sustitutivos de la saliva (agua y saliva artificial).

La radioterapia utiliza la radiación para eliminar con las células cancerosas. En general, éstas tienen menos capacidad de recuperación de los daños por radiación que las células normales. La radioterapia en el cáncer tiene como objetivo destruir las células cancerosas utilizando radiación de alta energía a nivel local. Gracias a los importantes avances tecnológicos en el área de la oncología radioterápica se han disminuido los efectos secundarios de la misma. A pesar de ello, en algunos casos, puede producirse radiodermatitis, irritación, sequedad o cambios en la piel de la zona, sensibilidad o hinchazón debido al edema y la acumulación de líquido.

Recomendaciones durante el tratamiento de Radioterapia en el Cáncer de Mama:

- ▶ Evitar usar sujetador siempre que sea posible. En el caso de tener que utilizarlos se aconseja que sean sin aro y de algodón.
- ▶ Aumentar la ingesta de líquidos (agua o infusiones).
- ▶ Utilizar jabones neutros.
- ▶ No usar esponjas para frotar la zona tratada.
- ▶ Secar la piel de la zona sin frotar, dando toques.
- ▶ Mantener la zona de mayor riesgo lo más seca posible.
- ▶ Aplicar crema de base acuosa o leche corporal hidratante.
- ▶ No usar productos químicos en la zona tratada.
- ▶ Evitar la exposición directa al sol y usar fotoprotectores con alto factor de protección solar durante y después del tratamiento.

Foto sensibilidad: La medicación antineoplásica hace que la piel sea más sensible a la exposición solar pudiendo llegar a producir quemaduras con un elevado riesgo de desarrollar hiperpigmentaciones cutáneas. Por tanto es imperativo no exponerse directamente al sol sin la debida protección (vestimenta adecuada y foto protectores tópicos de índice de protección más alto).

Hay que tener en cuenta que la exposición a la luz también incluye la exposición indirecta los días nublados, en la sombra, bajo la sombrilla y a través de los cristales. Los rayos UVA atraviesan las nubes y los cristales pudiendo desencadenar reacciones de foto sensibilidad.

Las uñas son otro de los elementos que se ven alterados, principalmente tras la administración de taxanos⁴ (un tipo de fármacos citostáticos ampliamente utilizados en el cáncer de mama). Es frecuente que se debiliten y cambien de color, así como ser más propensas a las infecciones con la presencia de enrojecimiento, fiebre y pus entre otros, por lo que debemos prestar especial atención para el tratamiento de dichas complicaciones. Es recomendable evitar el uso de esmalte y tratar de llevar las uñas cortas y con bordes rectos además de utilizar cremas ricas en caraminas y aceites que contienen vitamina E.

2. PREVENCIÓN DE LA CAÍDA DEL CABELLO.

La alopecia o caída del pelo, es uno de los efectos secundarios más frecuentes producido por la quimioterapia y que más altera el día a día de las pacientes. Muchas califican la pérdida de cabello como uno de los efectos secundarios más devastadores de la quimioterapia. Es un recordatorio indeseado de la enfermedad que afecta muy negativamente a la imagen personal, la confianza, la sensación general de bienestar y la actitud de una paciente hacia el tratamiento.

A diferencia de otros síntomas derivados de los tratamientos oncológicos como las náuseas o la bajada de las defensas, la caída del cabello aún no se ha podido contrarrestar con ninguna medicación. Existen, por otro lado, sistemas de enfriamiento del cuero cabelludo durante los tratamientos citostáticos que mitigan en gran medida este hecho y lo protegen, consiguiendo en la mayoría de los casos y mediante la bajada de temperatura durante la administración de la quimioterapia, la preservación de hasta un 80% del cabello, así como la protección de las células del folículo piloso lo que garantiza, casi al 100%, la recuperación total, rápida y uniforme de todo el cabello⁵.

Durante el enfriamiento del cuero cabelludo suceden dos cosas que minimizan la pérdida de cabello causada por la quimioterapia:

- 1 **Reducción del flujo sanguíneo: La vasoconstricción localizada limita la cantidad del agente de quimioterapia que llega a ese nivel, (cuero cabelludo y folículos pilosos), lo que limita también los efectos secundarios que produce.**
- 2 **Menor tasa de reacción: Una menor temperatura del cuero cabelludo disminuye el metabolismo, ocasionando que la actividad celular normal en el área localizada disminuya drásticamente. Por lo tanto, las células pilosas absorben menos agentes de quimioterapia y el daño se reduce significativamente.**

El sistema de enfriamiento del cuero cabelludo está aprobado por la FDA para hombres y mujeres con cánceres de tumores sólidos.

El sistema está formado por una unidad de refrigeración y control, un gorro de silicona y un gorro de neopreno adaptado. Desde la unidad de refrigeración se envía un líquido refrigerante a los conductos del gorro, garantizando así una circulación permanente y uniforme a todo el cuero cabelludo que, además, queda registrada a todos los niveles, lo que permite el control de la temperatura en cada sensor consiguiendo una bajada uniforme y mantenida de la temperatura a diferencia de otros sistemas anteriores que no lo conseguían, lo que conllevaba una pérdida muy importante de la efectividad.

Sus efectos secundarios, por otro lado, son muy leves, consistiendo, principalmente, en dolor de cabeza que se controla con la administración de algún antiálgico previo al inicio del proceso.

Debemos tener en cuenta que el cabello de una paciente puede ser una parte importante de su identidad, por lo que su caída genera un fuerte impacto emocional, hasta el punto de que hay pacientes que, ante el hecho de verse calvas, llegan a plantearse renunciar a un tratamiento que puede ser curativo.

Asimismo, mantener el cabello durante el proceso oncológico aumenta la sensación de privacidad y control de la enfermedad durante el tratamiento, ya que será la paciente y no su aspecto físico quien decida con quien compartir su situación, aumentando con ello su calidad de vida y mejorando, significativamente, la autoestima y la percepción de una misma. **Figura 18.1.**



Figura 18.1. Sistema de enfriamiento del cuero cabelludo durante el tratamiento.

En 2015 fue la primera vez que un sistema de enfriamiento del cuero cabelludo recibió la aprobación para su uso en los Estados Unidos. Se concluyó que el sistema de enfriamiento del cuero cabelludo era capaz de prevenir la pérdida de cabello en un 66.3% de las pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia adyuvante, en comparación con un grupo de control donde todas las pacientes sufrieron una pérdida de cabello prácticamente total. El tratamiento de enfriamiento del cuero cabelludo fue bien tolerado y no se observó un aumento del número de metástasis en el cuero cabelludo, respecto al grupo control.

Nuestro interés en investigar esta área nos hizo ser pioneros en España en 2013 con este tratamiento. Gracias a ello, una gran parte de nuestras pacientes en tratamiento con quimioterapia continúa su vida sin tener que pasar por el efecto indeseable de la alopecia. Además, hemos comprobado que el pelo crece tras los tratamientos de manera más rápida y uniforme.

Recomendaciones durante este tratamiento:

- ▶ Lavar el pelo una vez a la semana con un champú suave.
- ▶ Utilizar crema suavizante únicamente en las puntas.
- ▶ No usar secador.
- ▶ No usar tintes ni mechas.
- ▶ No usar coletero y evitar llevar el pelo con tensión.



Figura 18.2. Antes del microblading.



Figura 18.3. Después del microblading.



Figura 18.4. Detalle del microblading.

3. MICROPIGMENTACIÓN Y TATUAJE.

Muchas pacientes sienten que han perdido la expresión al perder el cabello de las cejas y pestañas. El maquillaje es la primera herramienta fundamental para contrarrestar este hecho.

La micropigmentación se utiliza para mejorar la estética de cejas, la reconstrucción de areola y es útil también para el retoque de cicatrices. Su implantación se lleva a cabo en la capa basal de la epidermis, razón por la que los trazos obtenidos son semipermanentes y no definitivos. Estos fenómenos provocan una atenuación progresiva del color y de los trazos en un período que va de uno a tres años, según las personas y la intensidad de los pigmentos.

La técnica del microblading recrea pelo a pelo el contorno de la ceja consiguiendo un resultado muy natural.

Figura 18.2 Figura 18.3 Figura 18.4

Se pueden utilizar para:

- Perfilar los labios
- Perfilar y rellenar las cejas
- Perfilado a ras de los párpados
- Ocultar una cicatriz
- Disimular manchas de despigmentación

Reconstrucción de areola y pezón

Tradicionalmente la reconstrucción de la areola y el pezón se realizaba con colgajos locales e injertos de piel con la incomodidad que suponía para los pacientes pasar por otra intervención quirúrgica.

Las técnicas del tatuaje se han perfeccionado consiguiendo resultados hiperrealistas lo que ha supuesto un gran beneficio para las mujeres a la hora de finalizar su reconstrucción mamaria. El tatuaje con efecto visual en 3D ha supuesto un antes y un después, por lo que cada vez es más aceptado por médicos y pacientes. Ver Figura 18.5.



Figura 18.5. Reconstrucción del complejo areola pezón mediante tatuaje en 3D.

✦ Take-Home messages: Ideas a retener.

- ✓ El concepto de Estética Oncológica surge para ofrecer tratamientos capaces de frenar el impacto físico y psicológico, al que se enfrentan las pacientes con cáncer durante y después de los tratamientos oncológicos.
- ✓ Los productos de cosmética oncológica son testados previamente y están libres de sustancias potencialmente tóxicas y carcinogénicas.
- ✓ La medicación antineoplásica hace que la piel sea más sensible a la exposición solar que puede llegar a producir quemaduras con un elevado riesgo de desarrollar hiperpigmentaciones cutáneas. Por tanto, es imperativo no exponerse directamente al sol sin la debida protección.
- ✓ Los sistemas de enfriamiento del cuero cabelludo durante los tratamientos citostáticos mitigan y protegen, en la mayoría de los casos, mediante la bajada de temperatura durante la administración de la quimioterapia, la preservación de hasta un 80% del cabello, así como la protección de las células del folículo piloso, lo que garantiza, casi al 100%, la recuperación total, rápida y uniforme de todo el cabello.
- ✓ La micropigmentación se utiliza para mejorar la estética de cejas, la reconstrucción de la areola y es útil también para el retoque de cicatrices.

✦ Bibliografía:

- [1] Ghosh Biswal S, Datt Metha R. Cutaneous adverse reactions of chemotherapy in cancer patients. *Indian J Dermatol* 2018; 63(1):41-6.
- [2] Vincent Sibaud, Jean-Pierre Delord, Caroline Robert. *Dermatología de los tratamientos contra el cáncer. Guía práctica.* Editions Privat, 2015.
- [3] Fernández Martín ME et al. Oncological cosmetics: cosmetic selection criteria. *Aesthetic Medicine* 2019. Vol 5.No 2. GEMEON. <https://www.gemeon.org/wp-content/uploads/2020/08/GUIA-COSMETICA-paciente-oncologico.pdf>
- [4] Robert C, Sibaud V, Mateus C et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol* 2015;16(4):e181-9.
- [5] Rugo HS, Klein P, Melin SA et al. Association between use of a scalp cooling device and alopecia after chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 2017;317(6):606-14.

► ANEXO I

Nutrición y cáncer de mama.

Eduard Escrich Escriche.

Las enfermedades y la alimentación son inherentes a los seres vivos. La salud se puede alterar por múltiples causas externas o internas que no se pueden evitar en su gran mayoría y, en cualquier caso, el cuerpo sufre el deterioro del paso del tiempo y envejece. Por otra parte, el ser humano y los animales necesitan materiales con los que construir, mantener o reparar el desgaste y las lesiones de su propio cuerpo y energía para funcionar, siendo cubiertas todas estas necesidades con la alimentación. En consecuencia, la alimentación es indispensable y muchas de las enfermedades son inevitables, aunque puedan ser curables¹.

Los cambios en la expectativa de vida de la población y en los estilos de vida que se vienen dando desde hace bastante tiempo conllevan importantes retos en todos los campos y particularmente en el de las políticas de salud pública. La principal cuestión resulta de las variaciones que se están dando de forma importante en las características demográficas y de estilo de vida de las poblaciones de los países desarrollados. Por un lado, está aumentando considerablemente la expectativa de vida de la población. La edad estimada en el año 2020 para la población española es de 82,3 años; 85,1 para las mujeres y 79,6 para los hombres. Por otro lado, está disminuyendo la natalidad por lo que desde hace tiempo la diferencia entre nacimientos y defunciones viene siendo sistemáticamente negativa, especialmente en los años de la pandemia del SARS-CoV-2, de manera que en 2020 España tuvo el saldo vegetativo más negativo desde que hay datos. En ese mismo año, la variación de nacimientos respecto al mismo período del año anterior fue de - 5,35. Este envejecimiento de la población, asociado a los distintos estilos de vida poco saludables que también se dan en las poblaciones de estos países desarrollados, comporta que los trastornos que ya forman parte de la edad, como son las enfermedades crónicas y las discapacidades, sean aún mucho más frecuentes que las que podrían deducirse considerando sólo el envejecimiento de la población. Es por ese motivo que cuando se considera la expectativa de vida, pero con buena salud, esta sea bastante inferior. En España según la información correspondiente al año 2019, los hombres al nacer viven el 85,8% de sus años de esperanza de vida en condiciones de buena salud frente al 81,7% que suponen los años de esperanza de vida en buena salud de las mujeres respecto a su horizonte total de vida. A los 65 años, los hombres viven el 63,5% de sus años de horizonte de vida en buena salud frente al 52,6% del horizonte de años de las mujeres. El mayor número de años de esperanza de vida a todas las edades de las mujeres va asociado a peores condiciones de salud que los hombres².

Entre los estilos de vida relacionados con la salud destaca el tipo de alimentación y entre las enfermedades crónicas, el cáncer, y particularmente los cánceres de mama, colo-rectal y de próstata. Asimismo, debe tenerse en cuenta que los nutrientes de los alimentos tienen un efecto de baja potencia en comparación con los fármacos, los tóxicos o los carcinógenos, pero que al aumentar la expectativa de vida esa débil acción puede llegar a manifestarse e influir sobre ese tipo de enfermedades. La continua exposición a que se hallan sometidas las personas a los factores de la dieta a través de los hábitos dietéticos, puede acabar influyendo sobre la salud. Si la alimentación es adecuada, en tipo y cantidad, actúa previniendo las enfermedades. En caso contrario, excesiva e inapropiada, las favorece. Los nutrientes influyen en los procesos celulares y moleculares clave que caracterizan el cáncer³.

El cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente a nivel mundial y la neoplasia maligna más frecuente en mujeres^{4,5}. Según registros recientes, cada año se diagnostican 2,3 millones de nuevos casos de ese cáncer⁴. Las diferencias geográficas en las tasas de incidencia sugieren la existencia de factores ambientales y de estilo de vida en la etiología de esta neoplasia⁴. La observación de estas diferencias también revela que es en los países desarrollados donde existe una mayor incidencia de cáncer de mama⁴⁻⁶. Los estilos de vida han suscitado un gran interés ya que son factores modificables que pueden estar relacionados con el cáncer. Algunos de ellos como la dieta, índice de masa corporal y ejercicio han mostrado tener un impacto significativo en esta enfermedad. Por ese motivo, diferentes patrones dietéticos se han asociado con el riesgo de cáncer de mama y los lípidos de la dieta tienen un papel clave en dicho efecto⁷. Los estudios realizados en humanos son controvertidos por las dificultades metodológicas y éticas existentes, entre otros. Sin embargo, los estudios experimentales han proporcionado numerosas evidencias que respaldan un efecto de los lípidos en la dieta sobre el cáncer de mama. Así mismo estos estudios han permitido establecer mecanismos moleculares implicados en esta relación. A continuación se describen las principales conclusiones obtenidas por distintos autores en los estudios en humanos y un resumen de los resultados de los 36 años de investigaciones en “Nutrición y cáncer de mama” del “Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Cáncer de Mama -GMECM-” que el autor ha tenido el honor de crear y dirigir durante ese período de tiempo.

1. EVIDENCIAS EN EL CÁNCER DE MAMA HUMANO.

El impacto de los factores ambientales y en particular de la alimentación sobre el cáncer en general y sobre el de mama en particular es un tema cada vez más estudiado. El número de publicaciones ha crecido continuamente en los últimos años, procedentes fundamentalmente de grupos de investigación europeos. Los principales cánceres estudiados en relación con la nutrición han sido los de mama, colorrectal, gástrico y cabeza y cuello, también el de próstata. El abordaje experimental se ha basado fundamentalmente en estudios epidemiológicos aleatorizados, observacionales, meta-análisis y de intervención⁸.

En general, buena parte de estos estudios concluyen que existe relación entre la obesidad, el sobrepeso o el consumo de alcohol con el riesgo del cáncer de mama y que la actividad física y quizás la ingesta de fibra y de pescado graso, constituyen factores protectores de dicho cáncer. Sin embargo, se han estudiado todo tipo de nutrientes, gran parte de los alimentos y algunas dietas⁹⁻¹¹.

El **alcohol** es el único factor de riesgo dietético establecido que, independientemente del tipo de bebida que lo contenga y del estado de actividad ovárica (pre o post menopáusico), se asocia consistentemente con mayor riesgo de cáncer de mama. El riesgo aumenta con la cantidad y duración del consumo y todavía más cuando se combina con el tabaco. Los resultados revelan que la asociación del etanol con el desarrollo del cáncer de mama se debe a que provoca un aumento en la concentración de estrógenos, a través de diferentes mecanismos fisiológicos entre los que se encuentran el aumento de la actividad aromataza y la dificultad para metabolizar estas hormonas. También a su aporte calórico y relación con la obesidad y a un cierto efecto carcinogénico del etanol; así como al daño hepático que dificulta el metabolismo de carcinógenos y de hormonas como los estrógenos¹²⁻¹⁴.

Con respecto a la **obesidad**, el índice de masa corporal elevado y el aumento de peso están asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama posmenopáusico con receptores hormonales positivos. Los mecanismos implicados incluyen el equilibrio alterado de adipocinas con aumentos de leptina y disminución adipocina y con el aumento de adipocinas inflamatorias tipo Interleuquina-6 (IL-6) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Asimismo, por la presencia de tejido adiposo disfuncional en el que aumenta la síntesis de estrógenos por aromatización local, la señalización desregulada de la insulina y la inflamación crónica. La pérdida de peso y, más específicamente, la pérdida de masa grasa a través del estilo de vida y las intervenciones farmacológicas mejoran los marcadores metabólicos e inflamatorios séricos, los niveles de hormonas sexuales y las medidas de densidad mamaria, lo que sugiere un vínculo con la disminución del riesgo de cáncer de mama¹⁵.

En relación a la **actividad física**, esta ha sido considerada una herramienta protectora contra el cáncer de mama desde los años 80 del siglo pasado, especialmente en la mujer postmenopáusica, habiéndose incrementado notablemente los estudios en los últimos años. Aunque no existe una relación directa entre la actividad física y la reducción del riesgo de cáncer, hay diversos procesos fisiológicos interconectados que se han descrito que participan en la reducción del riesgo de tumorigénesis. Estos incluyen la influencia de la actividad física sobre las hormonas sexuales, la disminución de la adiposidad, niveles y resistencia a la insulina, inflamación, adipoquinas, estrés oxidativo y respuestas inmunológicas¹⁶.

Por otra parte, cuando se investigan los nutrientes o los perfiles dietéticos únicamente se encuentran evidencias limitadas de una asociación entre los principales grupos de alimentos o bebidas dietéticas y el riesgo de cáncer de mama. Conclusiones que coinciden con las del informe de la World Cancer Research Fund¹⁷. Sin embargo, hay algunos trabajos que indican que el consumo total de **grasas** y la ingesta elevada de grasas saturadas, las de procedencia de alimentos de origen animal, parecen estar relacionados con el riesgo de cáncer de mama^{11,18}. Los investigadores indican que la grasa de la dieta supone un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas y de forma más importante en los tumores receptor de estrógenos positivos. Las grasas de la dieta podrían influir en el proceso de carcinogénesis al modular las cascadas de señalización intracelular, entre otros mecanismos¹⁹. En cambio, otros trabajos no encuentran suficiente evidencia para esta relación²⁰. También se ha explorado el posible papel de las grasas insaturadas (monoinsaturadas y poliinsaturadas ω -6 y ω -3) sobre el cáncer mama humano sin encontrar evidencias suficientes de su implicación en este tipo de estudios¹¹.

Otros nutrientes han sido investigados en relación con el cáncer de mama humano no encontrando evidencias sólidas de que pueda existir una relación entre ambos. Así, las investigaciones que han estudiado la ingesta de **carbohidratos**, el índice glucémico o la carga glucémica han obtenido resultados contradictorios y no concluyentes^{11,21}. Resultados que no excluyen que sea aconsejable de manera general la reducción de la ingesta de carbohidratos, especialmente la de los azúcares de absorción rápida, y de la carga glucémica. Las **proteínas** también han sido relacionadas con el cáncer de mama, especialmente las de la soja y de los productos lácteos. Las proteínas de la soja se consideran proteínas de alta calidad por el tipo de aminoácidos esenciales que contienen, pero niveles elevados de estas proteínas incrementan factores de crecimiento tipo IGF-1 (insulin-like growth factor -1) que puede contribuir al desarrollo del cáncer¹⁸. No obstante, la soja es la legumbre de consumo humano con mayor contenido en isoflavonas.

Las **isoflavonas** son fitoestrógenos que tienen una débil acción estrogénica y que, como el estriol, pueden competir con el estradiol y acabar comportándose, por ese motivo, como antiestrógenos. Por tanto, el consumo de isoflavonas puede reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas²², aunque parecen tener un efecto dual, promotor o antitumoral, dependiendo de la dosis²³. Por esa variedad de acciones, en ocasiones contrarias, la ingesta de soja en relación con el cáncer de mama está aún por dilucidar¹⁸. Por otra parte, tampoco pueden sacarse conclusiones de los estudios que han investigado la relación entre los **productos lácteos** y el cáncer de mama. Algunos estudios encuentran una asociación inversa, mientras que otros hallan asociaciones positivas. Las distintas metodologías utilizadas y el distinto papel que puedan tener los diferentes componentes de esos productos, proteínas o varios tipos de grasas, dificultan la obtención de suficiente evidencia epidemiológica que respalde un vínculo significativo entre la ingesta de productos lácteos y el riesgo de cáncer de mama^{11,24}. Algunas **vitaminas** también han sido investigadas por su posible papel protector del cáncer de mama, pero a pesar de que se ha descrito que las vitaminas C, E y B6 tienen efectos protectores contra el inicio o la progresión de dicho cáncer, no hay información suficiente hasta la fecha para confirmar esta propiedad^{9,18}. También han sido implicados algunos **minerales** como el selenio. El selenio es un oligoelemento esencial que por tanto solo puede obtenerse a partir de los alimentos. Debido a su importante papel en los procesos antioxidantes se ha sugerido que este mineral esencial protege contra el cáncer de mama, aunque al parecer su efectividad protectora está relacionada con la existencia de ciertos alelos que contengan determinados polimorfismos de un único nucleótido (SNP)²⁵. Finalmente, existen bastantes trabajos que de forma consistente muestran que la ingesta elevada de **fibra** de la dieta y particularmente la de los vegetales, se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama independientemente del estado de la menopausia, aunque el efecto parece ser más importante en las mujeres premenopáusicas. Se ha descrito que el efecto protector de la fibra podría estar relacionado con sus acciones sobre la mejora de la sensibilidad a la insulina que repercutiría en un mejor control de la glicemia y en la reducción de los niveles de estrógenos^{11,26,27}. Sin embargo, los mismos autores indican que los resultados no demuestran que la fibra reduzca directamente el riesgo de cáncer de mama y que harían falta nuevos estudios que intenten buscar la causalidad para poder afirmar estos posibles efectos de la fibra.

Algunos alimentos y determinados perfiles dietéticos también han sido sometidos a examen para evaluar sus posibles efectos beneficiosos o perjudiciales sobre el cáncer de mama humano. A parte de los productos lácteos y de los efectos de los tipos de grasas que han sido comentados

anteriormente, se ha investigado también si puede existir correlación entre el cáncer de mama y la ingesta de frutas y verduras, carne roja o procesada y los pescados grasos, por ser éstos muy ricos en lípidos que se catalogan de saludables, los poliinsaturados ω -3. En lo que respecta a las dietas, la más estudiada, con diferencia, es la dieta mediterránea.

Existen bastantes trabajos que señalan que un elevado consumo total de **frutas y verduras** parece estar asociado con un riesgo reducido de cáncer de mama. Sin embargo, otros no encuentran esta asociación y en algunas de las evidencias disponibles también se sugiere que se necesitan más estudios para confirmar esta afirmación^{11,18,28}. Por otra parte, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial para la Salud en su comunicado nº 240 “clasificó el consumo de **carne roja** como probablemente carcinógeno para los humanos (Grupo 2A), basado en evidencia limitada de que el consumo de **carne roja** causa cáncer en los humanos y fuerte evidencia mecanicista apoyando un efecto carcinógeno”. Sin embargo, esta asociación se observó principalmente con el cáncer colorrectal, aunque también para los de páncreas y próstata. En relación a la **carne procesada**, el mismo informe la clasifica “como carcinógena para los humanos (Grupo1), basada en evidencia suficiente en humanos de que el consumo de carne procesada causa cáncer colorrectal²⁹. Se ha planteado la hipótesis de que el consumo de carne roja y carne procesada aumenta también el riesgo de cáncer de mama^{30,31}, pero la evidencia es inconsistente^{11,32}. Sin embargo, sí se ha demostrado que la forma de cocinarla puede influir en el desarrollo de cáncer. Además de que los alimentos de origen animal contienen grasas saturadas, cuyo papel en el cáncer de mama ya ha sido comentado anteriormente, cuando la carne roja se cocina a altas temperaturas, aparecen compuestos carcinogénicos tales como aminas heterocíclicas, compuestos N-nitrosos, y se liberan hidrocarburos aromáticos policíclicos, que potencialmente pueden mediar el inicio del cáncer en general y el de mama en particular³². En otros estudios, se indica que en la carne roja procesada aumentan los radicales libres que participan además en la inducción de la peroxidación lipídica³³. Todos ellos mecanismos que podrían incidir en la transformación neoplásica de la glándula mamaria. En cualquier caso, y a pesar de que, tal como ha sido indicado, las evidencias del papel de estos alimentos en el cáncer de mama no son concluyentes, desde el punto de vista general las sugerencias para limitar el consumo de carne roja y procesada y de cocinarlas a una temperatura adecuada son indudablemente bien fundadas. Por último, también se ha estudiado los posibles efectos sobre el cáncer de mama del consumo de **pescado graso**. Este tipo de pescado contiene grandes cantidades de grasas en comparación con los pescados magros. Además, y tal como se ha expuesto, son muy ricos en grasas poliinsaturadas ω -3

que en numerosos estudios han mostrado tener efectos saludables para varios tipos de enfermedades. Los resultados de varias investigaciones concluyen que en general un mayor consumo de pescado graso se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama^{11,34,35}.

En definitiva, hay factores dietéticos y de estilo de vida que **aumentan el riesgo de cáncer de mama**. Las evidencias son elevadas en el caso del consumo de alcohol y también cuando existe obesidad o sobrepeso. También parecen existir evidencias en el caso de las grasas saturadas. Estas son abundantes en los alimentos de origen animal y en algunos aceites como los de palma o de coco. El resto de factores solo han proporcionado evidencias moderadas o insuficientes en distinto grado (ingesta de grasa total, ciertas proteínas de la dieta, carne roja y carne procesada) o evidencias inconsistentes (grasa poliinsaturadas ω -6, carbohidratos, índice glucémico y carga glucémica). En el sentido contrario, hay otros factores dietéticos y de estilo de vida que **disminuyen el riesgo de cáncer de mama**. La actividad física sería el único factor para el que existe una evidencia elevada. Existen también indicios moderados que podrían ser insuficientes, por lo menos con la información actualmente disponible, para la fibra, y las frutas y verduras, también para el pescado graso, isoflavonas y el selenio. Las evidencias inconsistentes se darían en el caso de las grasas monoinsaturadas ω -9 y las Vitaminas C, E y B6.

Además, la realidad no es tan simple y es preciso considerar que los anteriores nutrientes o alimentos no se ingieren de forma aislada, sino integrados en una dieta y en el contexto de un estilo de vida y que estos factores en su conjunto pueden ser los definitivos en los efectos de la alimentación sobre la salud, más que el de uno de sus elementos en particular. Por tanto, es preciso matizar estas afirmaciones e incluirlas en un contexto más amplio conjuntamente y en relación con otros factores que formando también parte del estilo de vida de las personas pueden tener influencia sobre la promoción de la salud, la mejora del bienestar y la prevención de las enfermedades en general y del cáncer de mama en particular. En este sentido, los estudios que investigan las dietas se aproximan más a la realidad que los que estudian los nutrientes o alimentos por separado. Entre todas las dietas más conocidas, la **dieta mediterránea** es la más ampliamente estudiada. Diferentes estudios han encontrado que la adherencia a la dieta mediterránea protege contra el cáncer de mama^{11,36-39}. Sus beneficios podrían ser más importantes en el cáncer de mama posmenopáusico, particularmente en los tumores receptor de estrógeno negativo³⁷. Diversos componentes de esta dieta han mostrado tener alguna evidencia de ser protectores de este cáncer, por lo que su presencia conjunta en la dieta podría quizás ejercer un efecto sinérgico de sus componentes.

El patrón dietético mediterráneo parece tener la capacidad de disminuir la inflamación al reducir los niveles de proteína C reactiva, interleucina-6, homocisteína y fibrinógeno, así como varios otros biomarcadores de inflamación. Además, es rico en antioxidantes, como vitamina C, vitamina E, carotenoides, fenoles y flavonoides. También se ha prestado especial interés a la presencia del aceite de oliva, sobre todo al de los aceites vírgenes, que se hallan muy presentes en dicha dieta. Diversos estudios, sobre todo experimentales, han asociado su consumo con un menor riesgo de cáncer de mama. Los aceites de oliva tienen una composición de ácidos grasos particular, que contiene una alta cantidad de ácido oleico, una cantidad adecuada de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y una proporción de PUFA ω -6/PUFA ω -3 relativamente baja. En el caso de los aceites de oliva vírgenes hay, además, unos 230 compuestos bioactivos, muchos de los cuales han demostrado tener propiedades saludables. Esta composición en ácidos grasos y en compuestos minoritarios parece dotar a los aceites de oliva vírgenes y vírgenes extra de un efecto quimioprotector, por lo que como parte de la dieta mediterránea puede influir en las etapas del proceso de carcinogénesis así como en el sistema inmunitario y el estrés oxidativo, alterar el estado hormonal, modificar la estructura y función de las membranas celulares y modular las vías de señalización celular y la regulación de la expresión génica^{40,41}.

1.1. POSIBLES CAUSAS DE LAS INCONSISTENCIAS, LAS CONTROVERSIAS Y LAS ESCASAS EVIDENCIAS EN LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS EN HUMANOS.

Las enfermedades no transmisibles (como el cáncer, la diabetes, la obesidad y las cardiopatías) son enfermedades multifactoriales, y la dieta, aunque está relacionada, es solo uno de los factores (junto con el estilo de vida, la genética y los factores ambientales) que pueden intervenir en estas patologías. Además, en la investigación nutricional se pueden encontrar varias limitaciones que pueden generar confusión a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, los ensayos clínicos pueden ser útiles para abordar preguntas simples y de corto plazo, pero no para estudiar enfermedades a largo plazo: es muy difícil asignar al azar diferentes dietas a diferentes grupos de personas y seguirlas durante muchos años para establecer si un determinado alimento está relacionado con una determinada enfermedad no transmisible. Los estudios observacionales dan lugar a diseños de estudio más valiosos, pero no están controlados y, por tanto, no prueban la causalidad y la presencia de factores de confusión hace que estas investigaciones sean menos precisas. Los posibles factores de confusión importantes para el cáncer de mama incluyen la edad, la actividad física, el consumo de alcohol, los factores reproductivos (como la edad de la

menarquia, la paridad, la edad del primer parto, el uso de anticonceptivos orales, la edad de la menopausia), el uso de hormonas entre mujeres postmenopáusicas, antecedentes familiares de cáncer de mama, obesidad e ingesta de energía. Otras preocupaciones se relacionan con las encuestas alimentarias. La evaluación nutricional a través de cuestionarios alimentarios estandarizados es el enfoque más común. Tiene el inconveniente de realizarse puntualmente durante el seguimiento, es subjetivo y no valora la implementación del régimen. Además, debe considerarse las distintas respuestas de las personas a los componentes de los alimentos. Diferentes sujetos tienen diferentes respuestas al mismo alimento, debido a influencias como las interacciones entre genes y nutrientes, la composición de la microbiota intestinal, etc. Asimismo, también pueden influir las distintas manipulaciones y el almacenamiento de alimentos como por ejemplo en el caso de las verduras que las frescas llegan a ser químicamente algo diferentes de las verduras procesadas. Las diferencias clave en el diseño de los estudios pueden explicar en parte las inconsistencias, las controversias y las escasas evidencias en los resultados obtenidos por los investigadores para un mismo factor en mismo tipo de cáncer. A pesar de estas limitaciones, se han podido extraer algunas conclusiones sólidas cuando diferentes tipos de estudios (con diferentes entornos, metodologías y sujetos inscritos) han apuntado todos en la misma dirección. En tal caso, pueden dar una muy buena indicación sobre el vínculo entre un nutriente, un alimento o una dieta y un resultado de salud definitivo^{9,34,42,43}.

1.2. UTILIDAD DE LOS FACTORES AMBIENTALES EN EL TRATAMIENTO, RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA DE LAS PACIENTES DE CÁNCER DE MAMA.

La creciente aplicación de la nutrición en el tratamiento del cáncer ha atraído un gran interés para la investigación en las últimas décadas. Las terapias nutricionales, las intervenciones y las evaluaciones se conoce que tienen efectos positivos en la reducción de los efectos secundarios de la terapia contra el cáncer⁸.

Cada vez hay más pruebas de que los factores nutricionales son importantes predictores de resultados después de un diagnóstico de cáncer. La mayoría de las pruebas han sido obtenidas para el cáncer de mama. Además, se han encontrado elevadas asociaciones entre obesidad e inactividad física en el momento del diagnóstico y peores resultados de tratamiento y mayores riesgos de recurrencia y mortalidad^{3,18,42,44,45}.

Por todo ello, el soporte nutricional, la actividad física, el control del peso y el apoyo psicológico pueden considerarse una parte integral del enfoque terapéutico multimodal, del pronóstico del cáncer y de la calidad de vida de las pacientes^{9,17,43,46}.

Tienen un papel importante para limitar los efectos secundarios inducidos por fármacos, especialmente la fatiga relacionada con el cáncer⁴⁷, así como para mejorar la eficacia terapéutica^{9,17,43,46}. Las pacientes con cáncer de mama a menudo tienen sobrepeso u obesidad en el momento del diagnóstico y la obesidad se asocia con una mayor mortalidad general y específica de cáncer de mama. Sin embargo, si bien tener sobrepeso u obesidad en el momento del diagnóstico tiene un impacto perjudicial en el pronóstico del cáncer de mama, no está claro si perder el peso mejora el pronóstico de las mujeres con sobrepeso y obesidad^{9,18}. El World Cancer Research Fund, la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) y otros autores de la literatura recomiendan pautas específicas de ejercicio aeróbico moderado para el fortalecimiento muscular y un patrón dietético saludable. Este último caracterizado por un alto consumo de cereales sin refinar, verduras, frutas, nueces y aceite de oliva y un consumo moderado/bajo de carne roja y procesada, grasas, especialmente las saturadas, alimentos ricos en energía, sal, azúcar y alcohol; así como, no depender de suplementos dietéticos^{9,17,48}.

Una visión general de los resultados anteriores revela que un estilo de vida adecuado y patrones dietéticos saludables caracterizados por una dieta de "alta calidad" como pueden ser los de la dieta mediterránea, la DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) o la denominada dieta prudente pueden asociarse con una mejor respuesta al tratamiento, menor recurrencia de la enfermedad o mejor supervivencia en sobrevivientes de cáncer de mama. Sin embargo, existen algunos estudios que no encuentran esos resultados o incluso que presentan resultados contrarios. Por ese motivo, la mayor parte de los autores también indican que se necesitan más estudios para hacer recomendaciones más específicas. La multifactorialidad del cáncer de mama, las distintas respuestas de las pacientes y las problemáticas de los estudios (factores de confusión, sesgos, cuestionarios, diseños experimentales) serían las causas que estarían nuevamente en la base de estas discrepancias^{43,46}.

2. FUNDAMENTOS CIENTÍFICOS Y MECANISMOS MOLECULARES EN EL CÁNCER DE MAMA EXPERIMENTAL.

Los estudios experimentales se realizan en modelos animales y/o en células *in vitro*. De manera general, los estudios experimentales en modelos animales proporcionan resultados claros y relativamente reproductibles sobre nutrición y cáncer de mama. Tienen la gran ventaja de que el estudio se realiza en las mismas condiciones alimentarias (dieta completa) y fisiológicas (ingestión, digestión, absorción y metabolismo) que se dan en la especie humana. Permiten modificar experimentalmente los factores dietéticos segregando las variables que se desean estudiar y pueden determinarse parámetros típicos de la enfermedad (comportamiento clínico, anatomía patológica, mecanismos moleculares, etc.). Su problema reside en que la distancia evolutiva entre la especie del modelo experimental en estudio y la humana limita la extrapolación directa de los resultados. Los estudios en cultivos celulares presentan la ventaja de poder trabajar con comodidad con células humanas. Sin embargo, tienen el inconveniente de la ausencia de las condiciones fisiológicas mencionadas y la de la pérdida de la arquitectura tisular real, lo cual representa que las importantes influencias entre células y estirpes celulares vecinas (autocrinas, paracrinas, endocrinas y yuxtacrinas) sean muy distintas a las de las células tumorales *in vivo*, modificándose la conducta fisiopatológica de las células en estudio. Otro inconveniente de estos estudios es que en el caso de las líneas celulares son “a propósito de un caso”. En cambio, permiten analizar la respuesta de las vías moleculares a la adición de nutrientes o incluso de algunos alimentos como los aceites. En los estudios experimentales todas las variables están perfectamente controladas y pueden abordarse las relaciones causa-efecto⁴⁹. Con estos modelos se han estudiado todos los tipos de nutrientes, alimentos y algunas dietas. Entre todos los factores nutricionales, los lípidos de la dieta son los que se han hallado más claramente relacionados con el cáncer de mama.

Desde 1984, el “Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Cáncer de Mama -GMECM-” investiga en un modelo de cáncer de mama inducido experimentalmente^{50,51} el efecto que tienen dos dietas experimentales^{52,53}, en cantidades normales o en exceso, sobre dicho cáncer de mama; así como, los diversos y complejos mecanismos de acción molecular a través de los que dichas grasas ejercen tales efectos. Las dietas experimentales se preparan con cantidades controladas de todos sus componentes y se diferencian únicamente en el tipo de grasa que contienen. Por una parte está la que se denominará dieta ω -6 diseñada para estudiar el efecto de los lípidos poliinsaturados ω -6 sobre el cáncer de mama. Esta se consigue incorporando un aceite de semillas (poseen un alto contenido en lípidos poliinsaturados ω -6) como grasa de la dieta.

La segunda dieta experimental tiene las mismas características generales que la anterior pero la grasa a estudio es el aceite de oliva virgen extra -AOVE- (dieta AOVE). Esta última es una grasa muy rica en lípidos monoinsaturados ω -9 (ácido oleico) y además tiene una fracción minoritaria no grasa que contiene más de 230 compuestos bioactivos, algunos de los cuales han demostrado tener propiedades beneficiosas sobre la salud. Ambas grasas forman parte de la alimentación habitual de las poblaciones de muchos países. El AOVE es uno de los 3 alimentos más representativos de los países mediterráneos. Los lípidos ω -6 son muy populares en los países anglosajones pero desde hace unos años se han incorporado de manera importante en nuestro ámbito nutricional⁴¹. A continuación se expone resumidamente los principales resultados obtenidos en las investigaciones del mencionado grupo.

En los ensayos biológicos realizados en ese modelo experimental se ha podido comprobar, de manera reproducible en las 18 series experimentales efectuadas, que las dietas con lípidos ω -6 estimulan la **carcinogénesis** mamaria cuando están en exceso. Los tumores aparecen antes, hay más individuos afectados, mayor contenido tumoral y los tumores son generalmente de mayor volumen. Por el contrario, en los grupos con dietas AOVE estos parámetros son similares a los de los grupos control con dieta normolipídica⁵⁴⁻⁵⁹. Estos mismos resultados se han encontrado en algunas ocasiones con las líneas celulares humanas MCF7 (equivalente al subtipo molecular “Luminal A” del cáncer humano) y MDA-MB-231 (equivalente al subtipo molecular “Triple negativo” del cáncer humano) al ser tratadas con el ácido oleico aislado (18:1 ω 9), el ácido graso mayoritario del AOVE⁶⁰ y con dos tipos distintos de AOVE.

Además, al investigar si los efectos protectores que el AOVE había manifestado en los experimentos anteriores *in vivo* llegaban a producir la **regresión tumoral**, los resultados mostraron que estos no serían suficientemente potentes como para sospechar una acción terapéutica. Su efecto consistiría más bien en un enlentecimiento de la progresión tumoral más que en una regresión, parcial o total, del tumor establecido. Por otra parte, en células humanas *in vitro* (MCF7, MDA-MB-231, SKBR3 -equivalentes respectivamente a los subtipos moleculares “Luminal A”, “Triple negativo” y “HER2/Neu” del cáncer humano-) se ha podido constatar que la administración de **quimioterápicos** (Vincristina - Navelbine, Paclitaxel - Taxol, Docetaxel - Taxotere, Fulvestrant, Faslodex, Trastuzumab - Herceptin) **en combinación con determinados ácidos grasos**, entre ellos el ácido oleico, podía potenciar de forma sinérgica los efectos antitumorales de los fármacos (otros ácidos grasos con el mismo efecto: ác. γ linolénico -18:3 ω 6-, ác. α linolénico -18:3 ω 3-, ác. eicosapentanoico -20:5 ω 3-, ác. docosahexaenoico -22:6 ω 3-) ^{61,62}. Estos resultados son muy preliminares y únicamente obtenidos en células en cultivo, pero abren la perspectiva de que la ingesta de AOVE en la dieta de

las personas que siguen tratamiento contra el cáncer de mama pueda mejorar la respuesta a dicho tratamiento. No obstante, harían falta evidencias científicas más sólidas para poder realizar esta afirmación.

El **estudio anatomopatológico** de los tumores ha revelado que los de crecimiento más indolente presentaban menores grados arquitectural y nuclear, número de mitosis, reacción estromal, infiltrado inflamatorio limfoplasmático y necrosis. En el sentido contrario, los patrones microcribiforme, secretorio y papilar, así como el infiltrado mastocitario están aumentados en estos tumores. Dichos perfiles son característicos de menor malignidad y suelen encontrarse en los tumores de los individuos con dieta AOVE. En cambio, lo que caracteriza a los tumores de los grupos de dieta ω -6 es un crecimiento más acelerado que se corresponde con parámetros anatomopatológicos contrarios a los indicados anteriormente. Asimismo, el grado histológico de malignidad es bajo en los tumores de los grupos de dieta AOVE y más elevado en los de dieta ω -6. También se ha demostrado morfológicamente que los individuos alimentados con dietas AOVE presentan glándulas mamarias con mucha menor densidad que los que lo fueron con dietas control o ω -6, hecho que refleja muy claramente la menor proliferación celular que se da cuando el AOVE es la grasa de la dieta. En el tumor, la actividad mitótica tumoral más elevada se obtiene siempre en los grupos con dieta ω -6, mientras que dicha actividad mitótica es menor y del mismo nivel en los grupos control y AOVE. En consecuencia, los tumores de los grupos de individuos alimentados con dietas cuya grasa es el AOVE son de menor grado histopatológico de malignidad, mientras que los de los aceites de semillas son de alto grado de malignidad. Por otra parte, las células tumorales de los grupos experimentales de dieta con lípidos ω -6 son histopatológicamente más indiferenciadas que las de los grupos control. Por el contrario, los tumores de los individuos alimentados con AOVE como fuente de grasa en la dieta son más diferenciados^{63,64,55}.

2.1. MECANISMOS MOLECULARES DE LAS ACCIONES DE LOS LÍPIDOS DE LA DIETA SOBRE EL CÁNCER DE MAMA.

Para comprender las acciones de estas grasas sobre la proliferación celular tumoral y las características morfológicas de malignidad se han estudiado diversos mecanismos moleculares de acción. Un breve resumen de los más importantes que se han encontrado se muestra a continuación.

El primer estudio molecular de los tumores experimentales fue desarrollado para analizar la **composición y contenido lipídico** de todos los compartimentos de las células tumorales. Los resultados encontrados estuvieron de acuerdo con la proliferación celular aumentada que se da en los individuos alimentados con dieta rica en lípidos poliinsaturados ω -6. Así, los fosfolípidos de las membra-

nas celulares que se han descrito que están implicados en proliferación celular (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina) se encontraron aumentados y su contenido en ácido linoleico (18:2 ω -6) fue mayor y el de ácido oleico (18:1 ω -9) menor. Esta misma composición en ácidos grasos también fue hallada en el citoplasma y en los lípidos neutros de las células tumorales. Todo ello sugirió que los efectos de ese lípido de la dieta podían realizarse, al menos en parte, modificando la composición lipídica de las células de los tumores mamarios y, en consecuencia, alterando el grado de insaturación y la fluidez de membrana, la señalización celular, así como el suministro de substratos energéticos⁵⁴. Hipótesis que fueron abordadas posteriormente. Asimismo, el hecho de que los tumores de mayor grado clínico e histopatológico de malignidad tuvieran menor contenido en ácido oleico sugirió la conveniencia de investigar si los alimentos ricos en ese ácido graso, como es el caso del aceite de oliva, podrían tener un efecto contrario al de los lípidos poliinsaturados ω -6 que estaban en estudio. Por ese motivo, se incorporó dicho aceite en su forma natural (aceite de oliva virgen extra -AOVE-) a los enfoques experimentales (dieta AOVE).

A partir de estos resultados anteriores, el estudio de los mecanismos específicos de la acción moduladora de los lípidos de la dieta en el cáncer de mama se orientó hacia la investigación de posibles efectos sobre la función de genes implicados en vías de señalización celular, centrándose en aquellos genes que participan en los procesos de proliferación y diferenciación. De todas las vías de señalización estudiadas, únicamente se encontraron modificaciones en la vía de señalización cErbB-Ras y sus principales efectores (ERK1/2, PI3K/Akt, RalGDS/Ral) y estas se debieron fundamentalmente a los efectos de la dieta AOVE. En este sentido, en los grupos con dicha dieta disminuye la actividad de esta importante vía de **proliferación** y muy especialmente la actividad del oncogén Ras (de p21Ras unido a GTP). Esta disminución se tradujo en una reducción de la actividad de la vía efectora PI3K/Akt, pero en una estimulación de la vía ERK1/2^{65,66,67,56}. Esta aparente contradicción molecular ya había sido postulada por otros investigadores⁶⁸. Además, ese mismo resultado descrito por el GMECM por efecto de la dieta también había sido encontrado por otros grupos que investigaban con quimioterápicos⁶⁹⁻⁷¹ y condujo a todos los grupos al estudio de la apoptosis que había sido postulada por uno de ellos. Todos demostraron que ese estado de la vía caracterizado por una activación de ERK y la inactivación de Akt mediaba la apoptosis. En el caso de esos otros grupos, inducida por quimioterápicos; en las investigaciones del GMECM, por la dieta AOVE. En estas, las primeras evidencias las proporcionaron la elevada inmunoreactividad de las células tumorales de los grupos de dieta AOVE al analizar la fragmentación del ADN y, por otra parte, las elevaciones notables de la proteína caspasa-3 -ver más adelante-⁶⁵.

Finalmente, en esa misma línea de investigación se encontró que la dieta AOVE se asocia a disminución de PCNA monoubicuitinado, sugiriendo un menor nivel de daño en el ADN. En conjunto, la disminución de actividad de la vía estudiada y el desencadenamiento de la apoptosis se traduce en el freno de la progresión de las células del cáncer de mama. También pudo determinarse que la importante disminución de la actividad de p21Ras por efecto de la dieta AOVE no es debida a cambios en la tasa de mutación del proto-oncogen c-Ha-ras1, que también se había encontrado en el ADN de las células tumorales en el codón 61, ni a cambios en la expresión de enzimas clave de la vía del mevalonato, que proporciona los residuos farnesil necesarios para la modificación post-traduccional de p21Ras⁷². A diferencia de la dieta AOVE, la ω -6 no provoca cambios significativos en la expresión y/o estado de activación de esta vía de proliferación celular⁶⁵.

Las diferencias en el grado histológico y estado de diferenciación de las células tumorales encontradas en el estudio anatomopatológico para ambos tipos de dietas han podido ser ratificadas con el hallazgo de diversas moléculas relacionadas con estos parámetros. En relación al grado, se ha demostrado que p21 Ras estaría relacionada con el **grado histológico de malignidad**, estando el AOVE asociado a un menor grado. Así, carcinomas morfológicamente similares podrían tener un diferente contexto molecular debido a la influencia de un factor ambiental como los lípidos de la dieta, lo cual podría tener consecuencias biológicas y en el comportamiento tumoral⁷³. Por otra parte, en los tumores de los grupos de lípidos ω -6 en la dieta, se ha podido demostrar mediante análisis nutrigenómicos que distintos factores moleculares relacionados con la **diferenciación** de las células están modificados sugiriendo una menor diferenciación ($\uparrow\beta$ -actina, \downarrow PCPH, \downarrow H19, \downarrow VDUP1, $\downarrow\alpha$ -2uglobulina submaxilar, \downarrow EST Rn3238), situación que es compatible con su mayor malignidad. El AOVE no modifica en ningún sentido estos marcadores moleculares de diferenciación^{76,77,74,75,56,59}. Por otra parte, en los tumores las caseínas (proteínas características de la leche) no se hallan modificadas por efecto de ninguna de las dietas indicando que dichas proteínas no serían buenos marcadores de la diferenciación celular en las células malignas, a diferencia de lo que ocurre en la glándula mamaria normal^{78,76}.

Uno de los principales mecanismos encontrados ha sido que el AOVE induce la muerte de las células tumorales por **apoptosis**. Las primeras evidencias ya fueron indicadas anteriormente. Así, los tumores mamarios de los individuos alimentados con dieta AOVE muestran elevada inmunoreactividad en numerosas células tumorales cuando se analiza la fragmentación del ADN e importantes elevaciones de caspasa-3 (marcador destacable de apoptosis por el hecho de encontrarse en la confluencia de las dos principales vías de la apoptosis, la intrínseca o mitocondrial y la extrínseca).

Ambos resultados son compatibles con apoptosis⁶⁵. Más recientemente, se ha descubierto que el ácido oleico que es muy abundante en ese lípido de la dieta produce cambios en los dominios de la membrana plasmática ("Lipid Raft" y "Caveolas" y "membrana soluble") de las células tumorales que llevaría también a la muerte celular por ese mecanismo de apoptosis. Así, se han observado disminuciones en la membrana plasmática de ácidos grasos saturados, caveolina (Cav1) y Caveolas y aumentos de la relación ceramida/esfingomielina y de receptores de muerte (CD95/Fas). "Lipid Rafts" y "Caveolas" son estructuras necesarias para la activación de la proteína Ras y, por tanto, también explicarían la disminución de la actividad de ese oncogén en los grupos de dieta AOVE descrita anteriormente. Al mismo tiempo, en los grupos de esa dieta AOVE aparecen aumentos de las plataformas de ceramida en la membrana que especializan a los "Lipid Rafts" en "Cer-Rafts". Los Cer-Rafts son estructuras para desencadenar la apoptosis. Por el contrario, las dietas con lípidos ω -6 generan mayores contenidos en colesterol, esfingomielina y "Chol-Rafts" que están relacionadas con la proliferación celular. Además, en un estudio transcriptómico se identificó que ciertas proteínas que controlan las vías de proliferación/apoptosis (Sema3A, Stat5, Smad1, Casp3) estaban diferencialmente expresadas sugiriendo también un aumento de la proliferación por la dieta ω -6 y un aumento de la apoptosis por la dieta AOVE. Por otra parte, está todavía por dilucidar cuál es, o son, la vía, o vías, a través de las que el AOVE desencadena la apoptosis. Los resultados *in vivo* indican que podría estar desencadenada principalmente por la vía intrínseca o mitocondrial de la apoptosis (aumento de los niveles de expresión de procaspasa-9 y caspasa-9 activa). Asimismo, en estos estudios dicho aceite también ha demostrado que activa la vía apoptótica caspasa-independiente iniciada por AIF (aumento de los niveles de expresión de la proteína AIF en su forma citosólica activa y de la proteína endonucleasa G) la cual puede estar interconectada con la vía intrínseca caspasa-dependiente. *In vitro* también se han encontrado evidencias de que el AOVE promueve la apoptosis, aunque algunos de los resultados obtenidos hasta el momento actual son controvertidos. En estas investigaciones realizadas en células humanas (MCF7 -equivalente a "Luminal A"- y MDA-MB-231 -equivalente a "Triple negativo"-), los resultados sugieren que el AOVE desencadena la apoptosis a través de todas las vías de la apoptosis: intrínseca o mitocondrial, extrínseca y caspasa independiente. Además, que este mecanismo de apoptosis podría estar también inducido por algunos de sus componentes minoritarios, como el hidroxitiroso, revelando la importancia de la componente no grasa del AOVE^{65,56,59,79,80,81,82,60,83}.

En definitiva, las dietas AOVE han demostrado en estos modelos experimentales que, tanto clínica como molecularmente, frenan la proliferación de las células tumorales

y, a través de considerables evidencias, que inducen la muerte en parte de las células tumorales por apoptosis. Morfológicamente, los tumores son de menor grado de malignidad y expresan más bien moléculas relacionadas con la diferenciación celular. Por el contrario, las dietas ω -6 estimulan la proliferación celular y, como se verá posteriormente, aumentan el daño en el ADN. Los tumores de los individuos alimentados con dietas con esos lípidos son de mayor grado de malignidad y más indiferenciados morfológica y molecularmente.

El estudio funcional del genoma completo (**transcriptoma**) y los análisis de **ontología génica** de la glándula mamaria, fueron desarrollados para caracterizar genómicamente los tumores y para el estudio de la susceptibilidad o resistencia de dicha glándula a la transformación y el desarrollo del cáncer. Estos estudios han puesto de manifiesto que las grasas poliinsaturadas ω -6 disminuyen la expresión de genes relacionados con el sistema inmune y la apoptosis, mientras que el AOVE modifica fundamentalmente genes relacionados con el metabolismo. Estudios posteriores han sugerido un incremento en la proliferación, concomitantemente con una disminución de la apoptosis, en las glándulas de los individuos alimentados con dietas con lípidos ω -6, lo cual estaría influyendo en la susceptibilidad de esta glándula a la transformación neoplásica. Resultados que, como se verá posteriormente, son compatibles con los obtenidos al estudiar los mecanismos de iniciación del cáncer a través de las vías de detoxificación de xenobióticos. Además, estos estudios señalan la relevancia que los hábitos dietéticos en la infancia pueden tener sobre la susceptibilidad o resistencia de la glándula mamaria a la transformación neoplásica^{80,81,84}.

Ciertos resultados obtenidos anteriormente y los que se acaban de describir condujeron al grupo a investigar en la **pubertad** el efecto de la dieta en la susceptibilidad o resistencia de la glándula mamaria al desarrollo del cáncer. Al contrario de lo que ocurre con la mayoría de órganos, la glándula mamaria no está diferenciada en el momento del nacimiento, y una de las etapas más importantes de su desarrollo es la pubertad. Independientemente del efecto que puedan tener los disruptores endocrinos, existen numerosas evidencias de que el estatus nutricional y la masa corporal influyen en la maduración de este tejido y en su transformación neoplásica. En este sentido, los lípidos de la dieta han demostrado que pueden afectar el desarrollo de la glándula mamaria y por tanto la “ventana” de tiempo en la que la glándula es más susceptible a la transformación maligna. El conjunto de los resultados obtenidos indicó un claro avance de la pubertad por efecto de la dieta rica en lípidos ω -6. En cambio, las dietas AOVE, incluso cuando su grasa está en exceso, tiene un efecto más moderado que se relaciona también con el mantenimiento del peso corporal. El avance de la pubertad en los grupos de dieta ω -6 se acompaña de mayores peso y masa corporal, un mayor

número de cuerpos lúteos en el ovario en edad postpuberal, y mayores niveles de KiSS1 (kisspeptina, el primer factor conocido que desencadena el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal de la reproducción) en hipotálamo poco antes del inicio de la pubertad. Sin embargo, los alimentados con dieta AOVE fueron similares a los individuos alimentados con dieta control normolipídica. Por otro lado, ambas dietas indujeron cambios morfológicos en la glándula mamaria, aumentando el número de estructuras epiteliales diferenciadas (alveolos y lóbulos tipos 1, 2 y 3) e indiferenciadas (yemas y ductos terminales) de la glándula mamaria durante la pubertad. Sin embargo, tal como ha sido indicado, en edad adulta los alimentados con dieta rica en lípidos ω -6 presentaron mayor densidad glandular, mientras que las glándulas de los animales alimentados con dieta rica en AOVE fueron las de menor densidad, menor incluso que las de los controles^{78,80}. Estos resultados son de interés ya que la aceleración de la pubertad y el aumento de la densidad glandular son factores de riesgo bien conocidos en el cáncer de mama humano. El efecto moderado de la dieta AOVE sobre la aparición de la pubertad parece efectuarse a través de mecanismos neuro-endocrinos. Así, los metabolitos de los ácidos grasos (anandamida -AEA-, derivada de ácidos grasos ω -6 u oleiletanolamida -OEA-, del ácido oleico del AOVE), tienen propiedades contrarias sobre la regulación de la ingesta y/o el peso corporal. Su análisis ha confirmado que los animales alimentados con la dieta AOVE tienen unos niveles más elevados de OEA a lo largo de las tres porciones del intestino delgado. Dicha etanolamida se asocia con una mayor sensación de saciedad (anorexígeno de intervalo) y se caracteriza como regulador de ingesta a nivel periférico. Por otra parte, la OEA no se halla modificada por la dieta ω -6 y la AEA, tampoco se ha visto afectada por ninguna de las dos dietas. Resultados que son compatibles con los efectos observados. Los aumentos encontrados con las dietas AOVE de anorexígenos clásicos como la oxitocina y la α MSH (hormona estimulante de los melanocitos) en hipotálamo, serían también compatibles con los efectos diferenciales de ambas dietas sobre el peso (ver más adelante) y la maduración sexual⁸⁵. En el mismo sentido, la dieta AOVE produce un aumento de la expresión hepática de la proteína UCP2, especialmente en el momento de la pubertad, que también sugiere una disminución del balance ingesta/gasto. Las proteínas UCP (“Uncoupling protein”) son proteínas mitocondriales que desacoplan la fosforilación oxidativa y, por lo tanto, disipan energía en forma de calor^{80,86}.

El crecimiento, la maduración sexual y el metabolismo energético tienen muchos factores comunes implicados en esas tres funciones y el **peso corporal** está relacionado con este desarrollo. Por otra parte, la obesidad y el sobrepeso están relacionados con el cáncer de mama, tal como ha sido indicado en el apartado anterior de los estudios en humanos. Por esos motivos, el estudio de los efectos de los lípidos de

la dieta sobre esos factores fue un tema de mucho interés, en general y a partir de los resultados encontrados en la pubertad. Los resultados obtenidos fueron tan interesantes como alguno de ellos, sorprendente. Por una parte se han encontrado resultados esperados al comprobar que las dietas ricas en grasas poliinsaturadas ω -6 aumentan el peso y la masa corporal, sobre todo cuando son administradas antes de la pubertad. Asimismo, que al examinar el efecto de la enfermedad sobre el peso, el cáncer disminuye, o evita el aumento, del peso corporal en función del grado de malignidad. El efecto de la dieta ω -6 sobre el aumento de peso se manifiesta más claramente en los individuos sanos que en los que tienen cáncer. Por el contrario, las dietas con AOVE, incluso cuando esta grasa está en exceso, no incrementan el peso corporal que se mantiene en valores normales propios de la edad y similares al de los animales control alimentados con dieta normolipídica. Esta situación se produce tanto en individuos sanos como con cáncer de mama^{80,85,78}. En conclusión, que el AOVE no aumente el peso corporal podría ser debido a dos de los mecanismos descritos anteriormente: anorexígeno y disipador de energía. Por otra parte, el aumento de peso observado con las dietas ω -6 está de acuerdo con el importante aumento de los niveles circulantes de leptina encontrados en los individuos alimentados con tal dieta en comparación con los de la dieta AOVE⁸¹. Esta es una situación característica de la obesidad, tal como ha sido comentado anteriormente en los estudios en humanos, siendo el reflejo de la existencia de un estado de resistencia a esta citoquina.

La mayoría de los datos existentes en relación a la influencia de los nutrientes sobre el cáncer muestran que se produce fundamentalmente sobre la promoción de la carcinogénesis. Es decir, acelerando (los perjudiciales) o retrasando (los beneficiosos) el curso clínico de la enfermedad. Sin embargo, el GMECM ha demostrado experimentalmente que las dietas con los lípidos ω -6, a diferencia de las que contienen AOVE, además de sus acciones promotoras sobre el cáncer de mama, pueden actuar como cocarcinógenos en la **iniciación** de dicho cáncer a través de las vías de detoxificación de xenobióticos. El ser humano está expuesto a una amplia variedad de sustancias químicas extrañas (xenobióticos) presentes en su entorno que son compuestos sintéticos producidos en los laboratorios y que penetran en su interior a través de la piel y pulmones o son ingeridos. Pueden hallarse en alimentos, fármacos y en todo tipo de contaminantes ambientales. Son habituales en operaciones industriales, actividades urbanas y en explotaciones agrícolas, sobre todo en las de explotación intensiva, e incluso en la fabricación, uso y eliminación de explosivos de operaciones militares. Tales compuestos son liposolubles y, por ese motivo no pueden ser excretados en su forma apolar natural. Para su eliminación se requiere una biotransformación o metabolización que se realizará aprovechando que en los seres vivos

existe una vía natural de metabolización de compuestos fisiológicos (vías de detoxificación) para procesar y eliminar moléculas propias, como por ejemplo hormonas esteroideas lipídicas como los estrógenos o la testosterona, entre otras. El principal órgano metabolizador de los xenobióticos es el hígado, pero también puede llevarse a cabo en otros lugares incluida la glándula mamaria. Las vías de detoxificación constan de dos "Fases". La primera comprende principalmente reacciones de hidroxilación catalizadas por especies del citocromo P450, que es una gran y diversa superfamilia de proteínas enzimáticas denominadas CYP. La transformación de los xenobióticos a través de los enzimas CYP de la "Fase 1" produce metabolitos muy activos y altamente energéticos que, en algunos casos, y antes de entrar en la "Fase 2", son capaces de unirse al ADN y producir mutaciones. Siempre que exista descoordinación entre ambas fases con alargamiento de esta situación intermedia habrá mayor riesgo de producir esas mutaciones en el ADN, con el consiguiente peligro de transformación neoplásica de la célula normal. La "Fase 2" consiste en una serie de reacciones de conjugación catalizadas por diversos enzimas (glucoronil transferasa, sulfotransferasa, GSTP1, NQO1 etc.) que acaba produciendo productos inactivos e hidrosolubles que podrán ser eliminados posteriormente por la orina, aunque hay otras vías de excreción de menor importancia cuantitativa (bilis, transpiración y respiración)^{87,88}. Diversos resultados obtenidos anteriormente por el grupo investigador en varias series experimentales sugirieron que en el caso de las dietas ricas en lípidos ω -6 podía existir un efecto sobre la iniciación de la carcinogénesis mamaria experimental. Para contrastar esta hipótesis se abordó el estudio de las vías de detoxificación de xenobióticos y los del daño al ADN. Los resultados obtenidos demuestran que los lípidos ω -6 incrementan notablemente la expresión principalmente de los citocromos P450 de la familia 1 (CYP1), y podrían además reducir la de los enzimas GSTP1 y NQO1 fase II, promoviendo una relación entre fase I y fase II a favor de la primera que sugiere un acúmulo de metabolitos entre ambas fases que al ser altamente energéticos podría explicar el aumento de daño en el ADN, también demostrado en estos estudios. La distinta tasa de formación de compuestos activos durante el metabolismo hepático se pudo asociar con un diferente nivel de daño genómico en la glándula mamaria. Así, los cánceres de mama de los individuos alimentados con dieta rica en lípidos ω -6 fueron los que presentaron un mayor número de aductos carcinógeno-ADN. El mayor grado clínico e histopatológico de los tumores de los grupos de individuos alimentados con la dieta ω -6 en exceso se correlacionó con este diferente patrón de formación de daño genómico⁸⁹⁻⁹¹. La relevancia de estos resultados reside en que sugieren que los lípidos ω -6 cuando están en exceso no solamente aceleran el curso clínico de la enfermedad, si no que pueden favorecer la acción de potenciales carcinógenos en la transformación

neoplásica de la glándula mamaria. Es decir, en esas condiciones los lípidos ω -6 tendrían un papel cocarcinogénico por el hecho de que alargan la fase intermedia de la detoxificación. Tal situación permitiría que otros factores, los procarcinógenos, al convertirse a través de la fase 1 en metabolitos activos (carcinógenos), éstos estén el tiempo suficiente en esa interfase, antes de ser eliminados, como para que lleguen a producir mutaciones en el ADN que llevarían a la aparición del cáncer.

La actividad de las células cancerosas es comparable a la de las células embrionarias. Ambas presentan una elevada actividad de crecimiento y en consecuencia son muy dependientes de energía. La diferencia fundamental consiste en que las células embrionarias tienen un crecimiento y una diferenciación ordenados y bajo control fisiológico normal que se detiene cuando ya no es necesario, mientras que en las cancerosas su crecimiento es constante, indiferenciado, excesivo y aberrante. En cualquier caso, unas y otras precisan de grandes cantidades de energía para su funcionamiento. Para la obtención de energía, una de las características más destacadas de las células tumorales es la **reprogramación metabólica** que permita al tumor la obtención tanto de la mencionada energía como de macromoléculas necesarias para su rápida proliferación. Estas adaptaciones se producen en vías metabólicas de todos los principios inmediatos: glúcidos, lípidos y proteínas. En general, las células tumorales prefieren la utilización de glucosa como sustrato energético (glucólisis), incluso con presencia de oxígeno, lo que es conocido como Efecto Warburg⁹². De hecho, puede decirse que las células tumorales son “adictas” a la glucosa. Las células cancerosas utilizan las grasas de la dieta como fuente adicional de energía, pero estas grasas también pueden participar en mecanismos específicos que utilizan las células tumorales y modificar las vías del **metabolismo** energético. Previamente, se había investigado los efectos **inespecíficos** de las grasas relacionados con el aporte energético que proporcionan. Para ello, y basándose en su influencia, bien establecida en la literatura, en la regulación de la expresión hepática de genes implicados en el metabolismo lipídico, se analizó la expresión de CPT I, HMG-CoA sintasa mitocondrial y PPAR α , así como la influencia del cáncer en la regulación de la expresión de estos genes por los lípidos de la dieta. Los resultados de la expresión, junto con cambios observados en el perfil lipídico y en el peso y masa corporales, sugirieron que el estado canceroso modificaría la regulación normal de la expresión de estos genes por lípidos de la dieta y que cambios en la expresión del ARNm del receptor de los ácidos grasos (PPAR α) podrían contribuir a tales alteraciones. Este efecto estaría relacionado con el grado de agresividad tumoral y sugeriría una redirección preferencial de ácidos grasos de cadena larga hacia rutas energéticas y específicas de las células cancerosas⁹³. Los análisis transcriptómicos realizados con anterioridad ya

habían mostrado que las dietas ricas en grasas tenían un efecto **específico** sobre los perfiles de expresión génica y de las categorías funcionales enriquecidas del metabolismo tumoral, aumentando la expresión de enzimas glucolíticas⁸¹. Los resultados obtenidos al estudiar específicamente el efecto de las grasas ω -6 y AOVE sobre las distintas vías metabólicas de glúcidos, lípidos y proteínas indican que existe un efecto diferencial de las dietas AOVE y ω -6 sobre los niveles de ARNm y proteínas de las enzimas implicados en la captación de glucosa (Glut1), la glucólisis (PFKL -fosfofructoquinasa-) y de la vía pentosa fosfato (G6PDH -glucosa-6-fosfato deshidrogenasa -, PGD -6-fosfogluconato deshidrogenasa-), a la vez que aumentan los niveles de una proteína desacopladora de energía (UCP2 -uncoupling protein 2-) en la mitocondria. Sin embargo, no se hallaron modificaciones en la beta-oxidación, la síntesis de lípidos o el metabolismo de las proteínas. Paradójicamente, no se observó una influencia clara sobre el metabolismo de los lípidos por parte de ninguna de las dos dietas ricas en grasas. Además, estos estudios también han revelado que el momento de la intervención dietética también juega un papel, lo que sugiere la importancia de la plasticidad metabólica y, una vez más, la relación con el estado de la glándula mamaria en el momento de la iniciación del cáncer. Todos estos cambios descritos son compatibles con el grado de malignidad clínica y morfológica observados en los tumores de los individuos alimentados con estas dietas, alto en las ω -6 y bajo en las AOVE^{86,80,82}.

La alteración de los patrones epigenéticos es un cambio importante que ocurre en todos los tipos de cáncer. Las alteraciones se caracterizan por hipometilación global del ADN, hipermetilación del promotor del gen y modificaciones aberrantes de histonas, y pueden ser modificadas por el entorno nutricional⁹⁴. En el **modelo experimental**, al estudiar los lípidos de la dieta sobre el **epigenoma** los resultados mostraron variaciones a lo largo del tiempo en la metilación global del ADN de la glándula mamaria encontrándose disminuciones en la pubertad y con el envejecimiento. Entre los distintos resultados encontrados en esta línea de investigación se destacaría también que las dietas ω -6 aumentan la actividad de la ADN metiltransferasa en glándula mamaria y tumor, lo que resulta en un aumento en la metilación del promotor de genes supresores de tumores, tales como RASSF1A y TIMP3, inactivando su función. En el cáncer de mama **humano**, el GMECM también ha caracterizado las variaciones del epigenoma. Algunos de los factores alterados epigenéticamente serían candidatos a marcadores de riesgo de cáncer de mama. Ciertos factores reproductivos (edad 1ª gestación, menopausia), de estilo de vida (alcohol) y nutricionales (calorías, proteínas, grasas saturadas y totales), se asocian directamente con estas alteraciones o inversamente (actividad física)^{95,96,82}.

2.2. CONCLUSIONES.

La conclusión general que puede extraerse de los estudios del GMECM realizados con las dietas experimentales es que los lípidos ω -6 estimulan claramente el desarrollo del cáncer de mama cuando están en exceso y los tumores que se desarrollan son de alto grado clínico y morfológico de malignidad. Existen también evidencias de un posible papel cocarcinogénico de estos lípidos en la iniciación del cáncer mamario experimental. En cantidades normales no producirían estos perjudiciales efectos. Por otra parte, las dietas con AOVE previenen y frenan la proliferación tumoral mamaria, si no están en exceso, y los tumores que aparecen son de menor grado de malignidad. Estas propiedades son debidas a un efecto inhibidor sobre importantes vías de proliferación celular y al estímulo de la apoptosis. Probablemente también están relacionadas con adaptaciones metabólicas y de mayor inmunovigilancia. Ambas grasas, en cantidades normales son alimentos naturales, pero la incorporación del AOVE a una dieta como la mediterránea, y en el contexto de un estilo de vida saludable, tiene un valor añadido beneficioso sobre la salud. Además, los estudios en el momento de la pubertad señalan la relevancia que los hábitos dietéticos en la infancia pueden tener sobre la susceptibilidad o resistencia de la glándula mamaria a la transformación neoplásica. Por otra parte, es importante tener en cuenta que la caracterización molecular de los cánceres de mama humanos en relación con la historia clínica y nutricional de las pacientes, tal como desarrolla este grupo investigador en los estudios del epigenoma de los tumores humanos, es otra manera de abordar la problemática de este cáncer. Además, este enfoque experimental, no tiene la mayoría de los problemas metodológicos que se presentan en los estudios epidemiológicos. Únicamente, los sesgos que se podrían dar en el empleo de los cuestionarios nutricionales y de actividad física. Asimismo, destacar que el desarrollo previo de las investigaciones utilizando los modelos experimentales constituye una herramienta muy útil para orientar el estudio de los tumores humanos.

En última instancia, todos estos estudios pretenden aportar nuevos datos a la caracterización de la actividad biológica de estos nutrientes habituales en la alimentación humana, que permitan formular opiniones científicas en relación con la salud de la población y la seguridad de los alimentos. En consecuencia, desde el punto de vista de Salud Pública, los mencionados estudios se enmarcarían en el campo de la prevención secundaria, e incluso primaria, del cáncer de mama.

En la [Tabla I](#) véase pág. 140 se detallan, en orden alfabético, las abreviaturas empleadas.

Agradecimientos:

El autor agradece a los 96 investigadores que forman, o han formado parte, del Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Cáncer de Mama (GMECM) sus aportaciones a los descubrimientos de este grupo investigador que ha tenido el honor y el privilegio de generar y de dirigir durante 36 años. En particular, a la Dra. Raquel Moral que ha tomado el relevo en la dirección del GMECM y con la que seguimos colaborando. Asimismo, a los 16 especialistas que colaboran en el proyecto formando parte del grupo (Genetista, Epidemiólogos, Anatomopatóloga, Oncólogos, Nutricionistas, Ginecólogos, Cirujano y Bioestadísticos).

Por otra parte, a todas las Instituciones y Entidades que han subvencionado las investigaciones del GMECM: Comunidad Europea (Programas COST); Gobierno Español (Comisiones Asesoras de Investigación Científica y Técnica, Comisiones Interministeriales de Ciencia y Tecnología -CICYT-, Planes Nacionales de I+D+I, Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino); Generalitat de Catalunya (Comisión Interdepartamental de Investigación e Innovación Tecnológica -CIRIT-, Grupos de Investigación de Calidad -SGR-, Redes Temáticas, Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación, Departamentos de Agricultura, Alimentación y Acción Rural y de Salud); Convenios (Fundación Patrimonio Comunal Olivarero, Organización Interprofesional del Aceite de Oliva Español); Entidades (Obra Social La Caixa, Obra Asistencial Caja de Cataluña, Asociación Española Contra el Cáncer, Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares, Fundación Española de Senología, Instituto de Oncología Corachan (IDOC Centre Mèdic) y Fundación Técnica y Humanismo, Fundación Oncólogos Asociados -ONCAMI-). Los patrocinadores no han tenido ningún papel en el diseño de los estudios, la recogida de los datos ni en el análisis e interpretación de los mismos.

Abreviaturas			
:: AEA	"N-araquidonoiletanolamida"; anandamida	:: MCF7	Línea de células epiteliales aislada del tejido mamario de una paciente con adenocarcinoma metastásico; acrónimo de Michigan Cancer Foundation-7; representativa del subtipo molecular "luminal a"
:: AIF	"Apoptosis-Inducing Factor" (factor inductor de apoptosis)	:: MDA-MB-231	Línea de células epiteliales aislada del tejido mamario de una paciente con adenocarcinoma; acrónimo de MD Anderson-Metastatic Breast-231; representativa del subtipo molecular "triple negativo"
:: Akt	Acrónimo equivalente al de Proteína quinasa B (PKB)	:: NQO1	NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NAD(P)H quinona oxidoreductasa 1)
:: AOVE	Aceite de Oliva Virgen Extra	:: OEA	"Oleylethanolamide" (oleiletanolamida)
:: Cav1	Proteína caveolina 1	:: PCPH	Proto-oncogene Carcinogenic Progression of Hamster embryo cells (progresión cancerígena del protooncogén de células embrionarias de hámster)
:: CD95/Fas	Glicoproteína transmembrana perteneciente a la superfamilia del factor de necrosis tumoral (FNT); es un receptor denominado de muerte celular	:: PFKL	Fosfofructoquinasa
:: cErbB	Familia de receptores tirosin quinasa que incluye a los genes c-erbB-1 (receptor del factor de crecimiento epidérmico, c-erbB-2/HER-2/neu, c-erbB-3/HER-3 y c-erbB-4/HER-4)	:: PGD	6-fosfogluconato deshidrogenasa
:: CPT I	"Carnitine Palmitoyltransferase I" (carnitina palmitoiltransferasa I)	:: PI3K	Fosfatidilinositol 3 quinasa
:: DASH	"Dietary Approaches to Stop Hypertension" (Enfoques Alimentarios para Detener la Hipertensión)	:: PPAR α	Peroxisome proliferator-activated receptor α (receptor activado por proliferador de peroxisoma α)
:: ERK	Acrónimo equivalente al de MAP ("mitogen-activated protein kinases" proteínas quinasas activadas por mitógenos-)	:: PUFA	"Poly-Unsaturated Fatty Acids" (ácidos grasos poliinsaturados)
:: ESPEN	"European Society for Clinical Nutrition and Metabolism" (Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo)	:: Ral	Proteínas relacionadas con el protooncogen Ras; la familia incluye dos miembros, RalA y RalB
:: EST Rn3238	"Expressed sequence tag Rn3238" (región Rn3238 de secuencia expresada)	:: RALGDS	Estimulador de disociación de nucleótidos de guanina Ral
:: G6PDH	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	:: Ras	Protooncogen que participa en vías de señalización celular que controlan la multiplicación y destrucción de las células; la forma mutada es el oncogen Ras; los miembros de la familia de genes RAS incluyen Ki-RAS, Ha-RAS y N-RAS
:: Glut1	Proteína transportadora de glucosa 1	:: RASSF1A	Ras-association domain family 1, isoform A (Familia de dominios de asociación Ras 1, isoforma A); gen supresor de tumores
:: GMECM	Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Cáncer de Mama	:: SARS-CoV-2	"Severe Acute Respiratory Syndrome" (Síndrome respiratorio agudo severo)
:: GSTP1	Glutathione S-transferase P-1 (Glutatión S-transferasa P-1)	:: SKBR3:	Línea de células cancerosas aislada de células de derrame pleural de una paciente con adenocarcinoma por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; representativa del subtipo molecular "HER2/Neu"
:: H19:	Gen paternalmente improntado que actúa como un ribo-regulador probablemente en etapas de desarrollo, especialmente durante el inicio de diferenciación	:: SNP	"Single Nucleotide Polymorphism" (polimorfismos de un único nucleótido)
:: HMG-CoA	Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase (3-hidroxil-3-metilglutaril-CoA sintasa mitocondrial)	:: TIMP3	Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (Inhibidor tisular de metaloproteínasa-3); gen supresor de tumores
:: IGF-1	"Insulin-like growth factor -1" (factor de crecimiento similar a la insulina -1)	:: TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
:: IL-6	Interleuquina-6	:: UCP	"Uncoupling protein" (proteína desacopladora)
:: KiSS1	Proteína kisspeptina; denominación adoptada por los «besitos» (kisses) de chocolate Hershey, famosos en la localidad donde se descubrió	:: VDUP1	"Vitamin D3-Upregulated protein 1" (proteína 1 sobrerregulada por vitamina D3)

Anexo I - Tabla I. Abreviaturas empleadas.

Bibliografía:

- [1] Nutrición, Diagnóstico y Tratamiento. S. Scott-Stump. Wolters Kluwer. 8ª Ed. 2018. p 95,96,82.
- [2] Instituto Nacional de Estadística. 2021. Indicadores Demográficos Básicos. <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1414&L=0>
Estadística de nacimientos. Movimiento natural de la población. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=ultiDatos&idp=1254735573002
Esperanza de vida en buena salud. https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926378861&p=%5C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=1259924822888
(último acceso a los enlaces: mayo 2022).
- [3] Wiseman MJ. Nutrition and cancer: prevention and survival. *Br J Nutr*. 2019;122(5):481-7. doi: 10.1017/S0007114518002222. PMID: 30213279.
- [4] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3): 209-49.
- [5] Cancer Today-International Agency for Research on Cancer: World Health Organisation Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Global Cancer Observatory. Cancer Today-International Agency for Research on Cancer: World Health Organisation. 2018. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/home> (último acceso mayo 2022).
- [6] Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(S3):43-6.
- [7] Albuquerque RC, Baltar VT, Marchioni DM. Breast cancer and dietary patterns: A systematic review. *Nutr. Rev*. 2014;72(1):1-17.
- [8] Youn BY, Lee SY, Cho W, Bae KR, Ko SG, Cheon C. Global trends of nutrition in cancer research: A bibliometric and visualized analysis study over the past 10 years. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):4165. doi: 10.3390/ijerph19074165. PMID: 35409847.
- [9] De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and breast cancer: A literature review on prevention, treatment and recurrence. *Nutrients*. 2019;11(7):1514. doi: 10.3390/nu11071514. PMID: 31277273.
- [10] Assi N, Rinaldi S, Viallon V, Dashti SG, Dossus L, Fournier A et al Cervenka I, Kvaszoff M, Turzanski-Fortner R, Bergmann M, Boeing H, Panico S, Ricceri F, Palli D, Tumino R, Grioni S, Sánchez Pérez MJ, Chirilaque MD, Bonet C, Gurrea AB, Amiano Etxezarreta P, Merino S, Bueno de Mesquita HB, van Gils CH, Onland-Moret C, Tjønneland A, Overvad K, Trichopoulou A, Martimianaki G, Karakatsani A, Key T, Christakoudi S, Ellingjord-Dale M, Tsilidis K, Riboli E, Kaaks R, Gunter MJ, Ferrari P. Mediation analysis of the alcohol-postmenopausal breast cancer relationship by sex hormones in the EPIC Cohort. *Int. J. Cancer* 2020;146(3):759-68. doi: 10.1002/ijc.32324. PMID: 30968961.
- [11] Ubago-Guisado E, Rodríguez-Barranco M, Ching-López A, Petrova D, Molina-Montes E, Amiano P et al. Barricarte-Gurrea A, Chirilaque MD, Agudo A, Sánchez MJ. Evidence update on the relationship between diet and the most common cancers from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) Study: A systematic review. *Nutrients*. 2021;13(10):3582. doi: 10.3390/nu13103582. PMID: 34684583.
- [12] McDonald JA, Goyal A, Terry MB. Alcohol intake and breast cancer risk: Weighing the overall evidence. *Curr Breast Cancer Rep*. 2013;5(3): 10.1007/s12609-013-0114-z. doi: 10.1007/s12609-013-0114-z. PMID: 24265860.
- [13] Zeinomar N, Knight JA, Genkinger JM, Phillips KA, Daly MB, Milne RL et al. Dite GS, Kehm RD, Liao Y, Southey MC, Chung WK, Giles GG, McLachlan SA, Friedlander ML, Weideman PC, Glendon G, Nesci S; kConFab Investigators, Andrulis IL, Buys SS, John EM, MacInnis RJ, Hopper JL, Terry MB. Alcohol consumption, cigarette smoking, and familial breast cancer risk: findings from the Prospective Family Study Cohort (ProF-SC). *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):128. doi: 10.1186/s13058-019-1213-1. PMID: 31779655.
- [14] Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: A look at the evidence. *Women's Health* 2015;11(1):65-77. doi: 10.2217/WHE.14.62. PMID: 25581056 PMCID: PMC4299758.
- [15] Naaman S, Shen S, Zeytinoglu M, Iyengar NM. Obesity and breast cancer risk: the oncogenic implications of metabolic dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;dgac241. doi: 10.1210/clinem/dgac241. PMID: 35453151.
- [16] Hong BS, Lee KP. A systematic review of the biological mechanisms linking physical activity and breast cancer. *Phys Act Nutr* 2020;24(3):25-31. doi: 10.20463/pan.2020.0018. PMID: 33108715.
- [17] World Cancer Research Fund, Third Expert Report on "Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective". Available online: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer> (último acceso mayo 2022).
- [18] Jia T, Liu Y, Fan Y, Wang L, Jiang E. Association of healthy diet and physical activity with breast cancer: Lifestyle interventions and oncology education. *front public health*. 2022;10:797794. doi: 10.3389/fpubh.2022.797794. PMID: 35400043.
- [19] Dydjow-Bendek D, Zagodzón P. Total dietary fats, fatty acids, and omega-3/omega-6 ratio as risk factors of breast cancer in the Polish population—a case-control study. *In Vivo* 2020;34(1):423-31. doi: 10.21873/invivo.11791. PMID: 31882509. PMCID: PMC6984116.
- [20] Cao Y, Hou L, Wang W. Dietary total fat and fatty acids intake, serum fatty acids and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2016;138(8):1894-904. doi: 10.1002/ijc.29938. PMID: 26595162.
- [21] Farvid MS, Tamimi RM, Poole EM, Chen WY, Rosner BA, Willett WC, et al. Postdiagnostic dietary glycemic index, glycemic load, dietary insulin index, and insulin load and breast cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021; 30(2):335-43. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0764. PMID: 33219162.
- [22] Boutas I, Kontogeorgi A, Dimitrakakis C, Kalantaridou SN. Soy isoflavones and breast cancer risk: A meta-analysis. *In Vivo* 2022;36(2):556-62. doi: 10.21873/invivo.12737. PMID: 35241506.
- [23] Hatono M, Ikeda H, Suzuki Y, Kajiwara Y, Kawada K, Tsukioki T et al. Kochi M, Suzawa K, Iwamoto T, Yamamoto H, Shien T, Yamane M, Taira N, Doihara H, Toyooka S. Effect of isoflavones on breast cancer cell development and their impact on breast cancer treatments. *Breast Cancer Res Treat* 2021;185(2):307-16. doi: 10.1007/s10549-020-05957-z. PMID: 33034801.
- [24] García EV, Sala-Serra M, Continente-García X, Serral Cano G, Puigpinós-Riera R. The association between breast cancer and consumption of dairy products: a systematic review. *Nutr Hosp* 2020;34(3):589-98. doi: 10.20960/nh.02649. PMID: 32379469.
- [25] Sandsveden M, Bengtsson Y, Melander O, Rosendahl AH, Manjer J. Genetic variation interacts with selenium exposure regarding breast cancer risk: Assessing dietary intake, serum levels and genetically elevated selenium levels. *Nutrients* 2022;14(4):826. doi: 10.3390/nu14040826. PMID: 35215475.
- [26] Ferrari P, Rinaldi S, Jenab M, Lukanova A, Olsen A, Tjønneland A et al. Overvad K, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Touillaud M, Kaaks R, von Rüsten A, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Benetou V, Grioni S, Panico S, Masala G, Tumino R, Polidoro S, Bakker MF, van Gils CH, Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Krum-Hansen S, Engeset D, Skeie G, Pilar A, Sánchez MJ, Buckland G, Ardanaz E, Chirilaque D, Rodríguez L, Travis R, Key T, Khaw KT, Wareham NJ, Sund M, Lenner P, Slimani N, Norat T, Aune D, Riboli E, Romieu I. Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97(2):344-53. doi: 10.3945/ajcn.112.034025. PMID: 23269820.
- [27] Farvid MS, Spence ND, Holmes MD, Barnett JB. Fiber consumption and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancer* 2020;126(13):3061-75. doi: 10.1002/cncr.32816. PMID: 32249416.
- [28] Farvid MS, Barnett JB, Spence ND. Fruit and vegetable consumption and incident breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer*. 2021;125(2):284-98. doi: 10.1038/s41416-021-01373-2. PMID: 34006925.

- [29] Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. Organización Mundial para la Salud. Comunicado n° 240. Octubre, 2015. (último acceso mayo 2022). https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/pr240_S.pdf
- [30] Farvid MS, Sidahmed E, Spence ND, Mante Angua K, Rosner BA, Barnett JB. Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(9):937-51. doi: 10.1007/s10654-021-00741-9. PMID: 34455534.
- [31] Boldo E, Castelló A, Aragonés N, Amiano P, Pérez-Gómez B, Castaño-Vinyals G et al. Martín V, Guevara M, Urtiaga C, Dierssen-Sotos T, Fernández-Tardón G, Moreno V, Solans M, Peiró R, Capelo R, Gómez-Acebo I, Castilla J, Molina AJ, Castells X, Altzibar JM, Lope V, Kogevinas M, Romieu I, Pollán. Meat intake, methods and degrees of cooking and breast cancer risk in the MCC-Spain study. *Maturitas*. 2018;110:62-70. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.01.020. PMID: 29563037.
- [32] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Red Meat and Processed Meat. Lyon: International Agency for Research on Cancer (2018). PMID: 29949327 Bookshelf ID: NBK507971. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507971/> (último acceso mayo 2022).
- [33] Czerwonka M, Tokarz A. Iron in red meat-friend or foe. *Meat Sci*. 2017;123:157-65. doi: 10.1016/j.meatsci.2016.09.012. PMID: 27744145.
- [34] Nindrea ND, Aryandono T, Lazuardi L, Dwiprahasto I. Protective effect of omega-3 fatty acids in fish consumption against breast cancer in asian patients: A meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(2):327-32. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.2.327. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.2.327. PMID: 30803190. PNCID: PMC6897018.
- [35] Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ*. 2013;346:f3706. doi: 10.1136/bmj.f3706. PMID: 23814120.
- [36] Laudisio D, Castellucci B, Barrea L, Pugliese G, Savastano S, Colao A et al Muscogiuri G. Mediterranean diet and breast cancer risk: a narrative review. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2021;46(4):441-52. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03266-6. PMID: 32969630.
- [37] Coughlin SS, Stewart J, Williams LB. A review of adherence to the Mediterranean diet and breast cancer risk according to estrogen- and progesterone-receptor status and HER2 oncogene expression. *Ann Epidemiol Public Health*. 2018;1:1002. doi: 10.33582/2639-4391/1002. PMID: 31008451.
- [38] Dilnaz F, Zafar F, Afroz T, Zakia UB, Chowdhury T, Swarna SS et al. Fathma S, Tasmin R, Sakibuzzaman M, Fariza TT, Eshan SH. Mediterranean Diet and physical activity: two imperative components in breast cancer prevention. *Cureus*. 2021;13(8):e17306. doi: 10.7759/cureus.17306. PMID: 34567862.
- [39] Turati F, Carioli G, Bravi F, Ferraroni M, Serraino D, Montella M et al. Giacosa A, Toffolutti F, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Mediterranean diet and breast cancer risk. *Nutrients*. 2018;10(3):326. doi: 10.3390/nu10030326. PMID: 29518016.
- [40] Mourouti N, Panagiotakos DB. The beneficial effect of a Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil in the primary prevention of breast cancer among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED Trial. *Evid Based Nurs*. 2016;19(3):71. doi: 10.1136/ebnurs-2016-102303. PMID: 27161276.
- [41] Aceites de oliva y salud. Beneficios de los aceites de oliva vírgenes. Editor: E. Escrich. Editorial: Grupo Nova Àgora. 2022. ISBN: 978-84-124510-2-3. Depósito Legal: B 11413-2022.
- [42] Maumy L, Harrissart G, Dewaele P, Aljaber A, Bonneau C, Rouzier R et al. Eliès A. Impact of nutrition on breast cancer mortality and risk of recurrence, a review of the evidence. *Bull Cancer*. 2020;107(1):61-71. doi: 10.1016/j.bulcan.2019.08.009. PMID: 31564476.
- [43] Castro-Espín C, Agudo A. The role of diet in prognosis among cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and diet interventions. *Nutrients*. 2022;14(2):348. doi: 10.3390/nu14020348. PMID: 35057525.
- [44] Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005;293(20):2479-86. doi: 10.1001/jama.293.20.2479. PMID: 15914748.
- [45] Chen X, Lu W, Zheng W, Gu K, Chen Z, Zheng Y et al. Shu XO. Obesity and weight change in relation to breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(3):823-33. doi: 10.1007/s10549-009-0708-3. PMID: 20058068.
- [46] Cava E, Marzullo P, Farinelli D, Gennari A, Saggia C, Riso S et al. Prodam F. Breast Cancer Diet "BCD": A review of healthy dietary patterns to prevent breast cancer recurrence and reduce mortality. *Nutrients*. 2022;14(3):476. doi: 10.3390/nu14030476. PMID: 35276833.
- [47] Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D et al. Cleeland C, Dotan E, Eisenberger MA, Escalante CP, Jacobsen PB, Jankowski C, LeBlanc T, Ligibel JA, Loggers ET, Mandrell B, Murphy BA, Palesh O, Pirl WF, Plaxe SC, Riba MB, Rugo HS, Salvador C, Wagner LI, Wagner-Johnston ND, Zachariah FJ, Bergman MA, Smith C; National comprehensive cancer network. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(8):1012-39. doi: 10.6004/jnccn.2015.0122. PMID: 26285247.
- [48] Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F et al. Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11-48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015. PMID: 27637832.
- [49] Escrich E. Investigar en aceite de oliva virgen extra y cáncer de mama. Reflexiones, idiosincrasia y principales aportaciones del "Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Cáncer de Mama". *Mercacei* 2017;90,148-154.
- [50] Escrich E. Mammary cancer model induced by dimethylbenz(a)anthracene: A good experimental tool for the study of tumour markers. *Int J Biol Markers* 1987;2(2):10919. PMID: 3132515.
- [51] Escrich E. Validity of The DMBA-Induced Mammary Cancer Model For The Study of Human Breast Cancer. *Int J Biol Markers* 1987;2(3):197206. PMID: 3131452.
- [52] Escrich E, Solanas M, Segura R. Experimental diets for the study of lipid influence on the induced mammary carcinoma in rats: I- Diet definition. *In vivo*. 1994;8(6):1099-106. PMID: 7772745.
- [53] Escrich E, Solanas M, Segura R. Experimental Diets for the Study of Lipid Influence on the Induced Mammary Carcinoma in Rats: II- Suitability of the Diets. *Int J In Vivo Res* 1994;8(6):1099-105. PMID: 7772746.
- [54] Escrich E, Solanas M, Soler M, Ruiz de Villa MC, Sánchez JA, Segura R. dietary polyunsaturated n-6 lipids effects on the growth and fatty acid composition of rat mammary tumors. *J Nutr Biochem* 2001;12(9):536-49. doi: 10.1016/s0955-2863(01)00172-3. PMID: 11834214.
- [55] Costa I, Moral R, Solanas M, Escrich E. High-fat corn oil diet promotes the development of high histologic grade rat DMBA-induced mammary adenocarcinomas, while high olive oil diet does not. *Breast Cancer Res Treat* 2004;86(3):225-35. doi: 10.1023/B:BREA.0000036896.75548.0c. PMID: 15567939.
- [56] Escrich E, M. Solanas, R. Moral. Olive oil, and other dietary lipids, in cancer: experimental approaches. En "Olive Oil and Health". Editores: J.L. Quiles, M.C. Ramírez-Tortosa, P.Yaqoob. Ed. CABI Publishing, Oxford -UK-, 317-374, 2006. ISBN-10: 1-84593-068-1; ISBN-13: 978-1-84593-068-4.
- [57] Escrich E, Solanas M, Moral R, Escrich R. Modulatory effects and molecular mechanisms of olive oil and other dietary lipids in breast cancer. *Curr Pharm Des* 2011;17(8):813-30. doi: 10.2174/138161211795428902. PMID: 21443482.
- [58] Escrich E, Moral R, Solanas M. Olive oil, an essential component of the mediterranean diet, and breast cancer. *Public Health Nutr* 2011;14:2323-32. doi: 10.1017/S1368980011002588. PMID: 22166191.
- [59] Escrich E, Solanas M, Moral R. Olive oil and other dietary lipids in breast cancer. *Cancer Treat Res* 2014;159:289-309. doi: 10.1007/978-3-642-38007-5_17. PMID: 24114487.
- [60] Garcia-Guasch M, Medrano M, Costa I, Vela E, Grau M, Escrich E et al. Moral R. Extra-virgin olive oil and its minor compounds influence apoptosis in experimental mammary tumors and human breast cancer cell lines. *Cancers (Basel)* 2022;14(4):905. doi: 10.3390/cancers14040905. PMID: 35205652. PNCID: PMC8870719.
- [61] Menéndez JA, Barbacid MM, Montero S, Sevilla E, Escrich E, Solanas M et al. Cortés-Funes H, Colomer R. Effect of gamma-linolenic acid and oleic acid on paclitaxel cytotoxicity in human breast cancer cells. *Europ J Cancer* 2001;37(3):402-13. doi: 10.1016/s0959-8049(00)00408-1. PMID: 11239764.
- [62] Menéndez JA, Ropero S, Barbacid MM, Montero S, Solanas M. Escrich E et al. Cortés-Funes H, Colomer R. Synergistic interaction between vinorelbine and gamma-linolenic acid in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72(3):203-219. doi: 10.1023/a:1014968415759. PMID: 12058962.

- [63] Costa I, Solanas M, Escrich E. Histopathologic characterization of mammary neoplastic lesions induced with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in the rat. a comparative analysis with human breast tumours. *Arch Pathol Lab Med* 2002 ;126(8):915-27. doi: 10.5858/2002-126-0915-HCOMNL. PMID: 12171489.
- [64] Solanas M, Hurtado A, Costa I, Moral R, Menéndez JA, Colomer R et al. Escrich E. Effects of a high olive oil diet on the clinical behavior and histopathological features of rat DMBA-induced mammary tumors compared with a high corn oil diet. *Int J Oncol* 2002;21(4):745-53. PMID: 12239612.
- [65] Solanas M, Grau L, Moral R, Vela E, Escrich R, Escrich E. Dietary olive oil and corn oil differentially affect experimental breast cancer through distinct modulation of the p21ras signaling and the proliferation-apoptosis balance. *Carcinogenesis* 2010;31(5):871-9. doi: 10.1093/carcin/bgp243. PMID: 19825967.
- [66] Solanas M, Moral R, Escrich E. The stimulating effect of a high-fat n-6 polyunsaturated diet on rat DMBA-induced mammary tumors is not related to changes in c-Ha-ras1 mRNA tumor expression. *Nutr Res* 2001;21:1261-73.
- [67] Moral R, Solanas M, García G, Colomer R, Escrich E. Modulation of EGFR and neu expression by n-6 and n-9 high-fat diets in experimental mammary adenocarcinomas. *Oncol Rep* 2003;10(5):1417-24. PMID: 12883717
- [68] Kauffmann-Zeh A, Rodriguez-Viciana P, Ulrich E, Gilbert C, Coffey P et al. Downward J, Evan G. Suppression of c-Myc-induced apoptosis by Ras signalling through PI(3)K and PKB. *Nature* 1997;385(6616):544-8. doi: 10.1038/385544a0. PMID: 9020362.
- [69] Chang GC, Hsu SL, Tsai JR, Wu WJ, Chen CY, Sheu GT. Extracellular signal-regulated kinase activation and Bcl-2 downregulation mediate apoptosis after gemcitabine treatment partly via a p53-independent pathway. *Eur J Pharmacol* 2004;502(3):169-83. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.09.006. PMID: 15476743.
- [70] Guan TJ, Qin FJ, Du JH, Geng L, Zhang YY, Li M. AICAR inhibits proliferation and induced S-phase arrest, and promotes apoptosis in CaSki cells. *Acta Pharmacol Sin* 2007;28(12):1984-90. doi: 10.1111/j.1745-7254.2007.00675.x. PMID: 18031613.
- [71] Karmakar S, Banik NL, Ray SK. Combination of all-trans retinoic acid and paclitaxel-induced differentiation and apoptosis in human glioblastoma U87MG xenografts in nude mice. *Cancer* 2008;112(3):596-607. doi: 10.1002/cncr.23223. PMID: 18098270.
- [72] Solanas M, Escrich E. Ha-ras in normal and tumoral tissues: Structure, function and regulation. *J Physiol Biochem* 1996;52(3):173-92. Tot coincideix, menys la revista, que em surt *Rev Esp Fisiol* PMID: 8974153B.
- [73] Costa I, Moral R, Solanas M, Andreu FJ, Ruiz de Villa MC, Escrich E. High corn oil and extra virgin olive oil diets and experimental mammary carcinogenesis: clinicopathological and immuno-histochemical p21Ha-ras expression study. *Virchows Arch* 2011;458(2):141-51. doi: 10.1007/s00428-010-1036-z. PMID: 21240614.
- [74] Rouzaut A, Solanas M, Escrich E, Notario V. Alteraciones frecuentes en la expresión del oncogén PCPH en sistemas experimentales de cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar* 2001;14(1):3-7.
- [75] Solanas M, Escrich E, Rouzaut A, Costa I, Martínez A, Notario V. Deregulated expression of the PCPH proto-oncogene in rat mammary tumors induced with 7,12-dimethylbenz(a) anthracene. *Mol Carcinog* 2002;33(4):219-27. doi: 10.1002/mc.10039. PMID: 11933075.
- [76] Moral R, Solanas M, García G, Grau L, Vela E, Escrich R et al. Escrich E. High corn oil and high extra virgin olive oil diets have different effects on the expression of differentiation-related genes in experimental mammary tumors. *Oncol Rep* 2008;20(2):429-35. PMID: 18636208.
- [77] Escrich E, Moral R, García, G, Costa I, Sánchez JA, Solanas M. Identification of novel differentially expressed genes by the effect of a high-fat n-6 diet in experimental breast cancer. *Mol Carcinog* 2004;40(2):73-8. doi: 10.1002/mc.20028. PMID: 15170812.
- [78] Moral R, Escrich R, Solanas M, Vela E, Costa I, de Villa MC et al. Escrich E. Diets high in corn oil or extra-virgin olive oil provided from weaning advance sexual maturation and differentially modify susceptibility to mammary carcinogenesis in female rats. *Nutr Cancer* 2011;63(3):410-20. doi: 10.1080/01635581.2011.535956. PMID: 21391126.
- [79] Escrich E, Moral R, Grau L, Costa I, Solanas M. Molecular mechanisms of the effects of olive oil and other dietary lipids on cancer. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(10):1279-92. doi: 10.1002/mnfr.200700213. PMID: 17879998.
- [80] Moral R, Escrich R, Solanas M, Vela E, Ruiz de Villa MC, Escrich E. Diets high in corn oil or extra virgin olive oil differentially modify the gene expression profile of the mammary gland and influence experimental breast cancer susceptibility. *Eur J Nutr* 2016;55(4):1397-409. doi: 10.1007/s00394-015-0958-2. Epub 2015 Jun 20. PMID: 26091908. PMCID: PMC4875377.
- [81] Escrich R, Costa I, Moreno M, Cubedo M, Vela E, Escrich E et al. Moral R. A high corn oil diet strongly stimulates mammary carcinogenesis, while a high extra virgin olive oil diet has a weak effect, through changes in metabolism, immune system function, and proliferation / apoptosis pathways. *J Nutr Biochem* 2019;64:218-27. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.11.001. PMID: 30572269.
- [82] Moral R, Escrich E. Influence of olive oil and its components on breast cancer: molecular mechanisms. *Molecules* 2022;27(2):477. doi: 10.3390/molecules27020477. PMID: 35056792. PMCID: PMC8780060.
- [83] Pelicano M, Solanas M, Escrich E. Changes in the membrane composition of tumor cells as a mechanism of the differential modulating effects of extra virgin olive and corn oils in experimental breast carcinogenesis. (En fase de publicación)
- [84] Escrich R, Cubedo M, Escrich E, Moral R. Gene ontology analysis of transcriptome data from DMBA-induced mammary tumors of rats fed a high-corn oil and a high-extra virgin olive oil diet. *Data Brief* 2018;22:104-8. doi: 10.1016/j.dib.2018.11.135. PMID: 30581912.
- [85] Sospedra I, Moral R, Escrich R, Solanas M, Vela E, Escrich E. Effect of high fat diets on body mass, oleyethanolamide plasma levels and oxytocin expression in growing rats. *J Food Sci* 2015;80(6):H1425-31. doi: 10.1111/1750-3841.12890. PMID: 25976631.
- [86] García-Guasch M, Navarro L, Rivero V, Costa I, Escrich E, Moral R. A high extra-virgin olive oil diet induces changes in metabolic pathways of experimental mammary tumors. *J Nutr Biochem* 2022;99:108833. doi: 10.1016/j.jnutbio.2021.108833. PMID: 34339818.
- [87] Liska DJ. The detoxification enzyme systems. *Altern Med Rev* 1998;3(3):187-98. PMID: 9630736.
- [88] Grant DM. Detoxification pathways in the liver. *J Inherit Metab Dis* 1991;14(4):421-30. doi: 10.1007/BF01797915. PMID: 1749210.
- [89] Manzanares MA, Solanas M, Moral R, Escrich R, Vela E, Escrich E. Ontogeny of the major xenobiotic-metabolizing enzymes expression and the dietary lipids modulatory effect in the rat dimethylbenz(a)anthracene-induced breast cancer model. *J Biochem Mol Toxicol* 2014;28(12):539-48. doi: 10.1002/jbt.21596. PMID: 25164943.
- [90] Manzanares MA, Solanas M, Moral R, Escrich R, Vela E, Costa I et al. Escrich E. Dietary extra-virgin olive oil and corn oil differentially modulate the mRNA expression of xenobiotic-metabolizing enzymes in the liver and in the mammary gland in a rat chemically induced breast cancer model. *Eur J Cancer Prev* 2015;24(3):215-22. doi: 10.1097/CEJ.000000000000032. PMID: 24722539.
- [91] Manzanares MA, de Miguel C, Ruiz de Villa MC, Santella RM, Escrich E, Solanas M. Dietary lipids differentially modulate the initiation of experimental breast carcinogenesis through their influence on hepatic xenobiotic metabolism and DNA damage in the mammary gland. *J Nutr Biochem* 2017;43:68-77. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.01.016. PMID: 28264783.
- [92] Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect: How does it benefit cancer cells? *Trends Biochem Sci* 2016;41(3):211-218. doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.001. PMID: 26778478.
- [93] Moral R, Solanas M, Manzanares EM, Haro D, Escrich E. Influence of DMBA-induced mammary cancer on the liver CPT 1, mit HMG-CoA synthase and PPARalpha mRNA expression in rats fed a low or high corn oil diet. *Int J Mol Med* 2004;14(2):283-7. PMID: 15254779.
- [94] Moral R, Escrich E. Epigenética en cáncer de mama. En: *Manual de Práctica Clínica en Senología*. 4ª ed. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria, 2019. p 48-56. ISBN: 978-84-19-13675-9.
- [95] Rodríguez-Miguel C, Moral R, Escrich R, Vela E, Solanas M, Escrich E. The role of dietary extra virgin olive oil and corn oil on the alteration of epigenetic patterns in the rat DMBA-induced breast cancer model. *PLoS One* 2015;10(9): e0138980. doi: 10.1371/journal.pone.0138980. PMID: 26401660.
- [96] Moral R, Escrich E. Extra virgin olive oil and corn oil and epigenetic patterns in breast cancer. Eds Patel V, Preedy V. *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics*. Ed Springer International Publishing AG 2017. doi 10.1007/978-3-319-31143-2_15-1.

► ANEXO II

The St. Gallen International Consensus Guidelines for The Primary Therapy of Early Breast Cancer 2021.

Teresa Checa Ruiz, Josep Isern Verdum, Gemma Ferrandis Salvador, Màxim Izquierdo Sanz

1. INTRODUCCIÓN.

Desde la conferencia de Consenso en 2019, se ha constatado la importancia del diagnóstico precoz y de la orientación inicial para un tratamiento óptimo.

Los cambios significativos con respecto a la edición anterior incluyen el manejo de la axila tras el tratamiento neoadyuvante (TNA), la utilización de radioterapia hipofraccionada, la omisión de quimioterapia (QT) en mujeres postmenopáusicas con 1-3 ganglios axilares positivos y firmas genómicas de bajo riesgo, el tratamiento adyuvante del cáncer de mama (CM) oligometastático y los avances en los cuidados de apoyo y supervivencia, que mejoren los efectos secundarios y calidad de vida de las pacientes.

2. ASPECTOS RELEVANTES.

- El cáncer de mama asociado a mutación BRCA1/2 puede beneficiarse del tratamiento con Olaparib.
- Las plataformas genómicas pueden identificar tumores receptor de estrógeno (RE) positivo y ganglios positivos que no requieren quimioterapia.
- La supresión de la función ovárica (SFO) puede explicar gran parte del beneficio de la quimioterapia en mujeres premenopáusicas con CM RE positivos.
- La radioterapia hipofraccionada debe considerarse el tratamiento estándar.
- La presencia de mutaciones genéticas hereditarias con diferente penetrancia deben impulsar diferentes enfoques de vigilancia y profilaxis.
- Se abordó el manejo del CM oligometastático y el tratamiento de las recidivas ipsilaterales o segundos cánceres.

Penetrancia	Alta	Moderada	Baja			
Odds Ratio desarrollo cáncer de mama	> 3	2 a 3	1 a 2			
Genes	BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53	BARD1, CHEK2, CDH1, STK11	ATM, BRIP1, NF1, RAD51C, RAD51D, FANCC			
Recomendaciones	Mastectomía Profiláctica	Seguimiento*	Mastectomía Profiláctica	Seguimiento*	Mastectomía Profiláctica	Seguimiento*
Edad 40 años (%)	85	15	13	87	0	100
Edad 60 años (%)	46	54	4	96	0	100

* Incluye mamografía y resonancia magnética de mama, con o sin prevención antiestrogénica.

Anexo II - Tabla I. Porcentaje de panelistas que recomiendan mastectomía o seguimiento para los síndromes de cáncer de mama hereditario en función de la edad o de las mutaciones genéticas.

3. PRUEBAS GENÉTICAS Y TRATAMIENTO DE CÁNCERES Y SÍNDROMES DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIOS.

Las mutaciones hereditarias representan del 8 al 10% de todos los cánceres de mama. Las mutaciones BRCA 1/2 están presentes en la mitad de los casos de CM hereditarios.

Se recomendó el asesoramiento genético y pruebas genéticas en pacientes jóvenes, antecedentes familiares de CM de mama u otros cánceres, presencia de CM masculinos y según el subtipo de tumor. Ver [Tabla I véase pág. 144](#).

4. PATOLOGÍA Y SUBTIPOS MOLECULARES.

En la práctica, el CM en estadio inicial se divide en tres subtipos según la expresión del receptor de estrógeno (RE) positivo o negativo, receptor de progesterona (RP) positivo o negativo y amplificación de HER2 (positivo o negativo).

❖ Expresión de receptor de estrógenos.

El umbral del 1% de expresión de RE que justifica el tratamiento hormonal sigue siendo controvertido.

La expresión de RE del 1 al 9% en la tinción inmunohistoquímica (IHQ) (representa < 2% los RE positivos), tiene un pronóstico menos favorable que los RE positivos con > 10% de expresión, y a menudo tienen una firma genética similar a la basal respondiendo a la quimioterapia neoadyuvante de forma similar a los tumores Triple Negativo (TN).

Estudios retrospectivos sugieren que los tumores con una expresión de RE del 1 al 9% son intermedio entre los RE negativos y RE positivos > 10%. El Panel se dividió una vez más sobre el umbral de RE óptimo para el inicio de la hormonoterapia.

❖ Grado de proliferación (Ki67) y firmas genéticas.

Ayudan a caracterizar la heterogeneidad de los cánceres RE positivos en estadio inicial. Sirven como marcadores de pronóstico para el riesgo de recurrencia. Se recomienda que tumores con Ki67 del 5% o menos no reciban quimioterapia y tumores con Ki67 del 30% o más reciban quimioterapia.

Los datos de los estudios prospectivos, MINDACT, ADAPT, TAILORx y RxPonder, para el uso de las firmas genéticas en cánceres RE+ positivos y HER2 negativos, independientemente del grado o estado menopáusico (incluyendo cáncer de mama en el varón) con uno a tres ganglios positivos, refrendan la utilidad de las plataformas genéticas para la decisión del tratamiento con QT.

Como las firmas de expresión genética no son universalmente accesibles, Ki67 sirve como valor subrogado para definir la proliferación y el riesgo biológico.

❖ Linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) .

Los TILs sirven como marcador pronóstico para la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, pero los datos no se consideran adecuados para elegir regímenes o suspender el tratamiento de quimioterapia

❖ Expresión de PD1 / PDL1.

Son marcadores de pronóstico en TN en estadio inicial o tardío, PDL1 es un marcador predictivo para el beneficio de los inhibidores del punto de control en TN avanzado. El Panel no los respalda en estadio inicial de TN.

5. TRATAMIENTO LOCO-REGIONAL: CIRUGÍA.

- **Márgenes quirúrgicos:** La resección quirúrgica para lograr márgenes “sin tinta en el tumor”, es el estándar, independientemente de la histología, el grado del tumor, o de la edad del paciente.
- **Ganglio centinela (GC) negativo no requiere más cirugía axilar.**
- **ACOSOG AZ0011 (T1-T2, clínicamente ganglios negativos, cirugía conservadora de mama, con 1 o 2 GC positivos, el ensayo EORTC 10981-22023 y el estudio AMAROS - conservación de mama o mastectomía, con GC positivos, con radiación de mama planificada tras la cirugía conservadora o la radiación axilar después de la mastectomía -), demuestran que no es necesario cirugía axilar adicional en la mayoría de los casos.**
- **La disección axilar completa sigue siendo estándar para mujeres con más de dos GC afectados.**
- **Imagen y cirugía mamaria:** En cirugía conservadora no se recomienda la mamografía posterior a la escisión, siempre que las radiografías de las muestras confirmen la extracción completa de las microcalcificaciones o lesión sospechosa.

6. TRATAMIENTO LOCO-REGIONAL: RADIOTERAPIA.

- Recomendación de radioterapia hipofraccionada, de 15 o 16 sesiones, como estándar, independientemente del subtipo de tumor o la edad del paciente.
- Respaldo del uso de hipofraccionamiento posmastectomía y / o irradiación ganglionar regional, independientemente de la edad o el subtipo de tumor, y en reconstrucciones tras mastectomía.
- El tratamiento de ciclo ultracorto (5 fracciones), no se aprobó como tratamiento estándar.
- La irradiación parcial no se recomienda en tumores lobulillares o cuando hay invasión linfovascular, en menores de 40 años, y en síndromes de cáncer hereditario.
- La irradiación ganglionar regional (RNI) no se debe realizar en tumores T2N0, independientemente del subtipo de tumor, incluso cuando las pacientes están recibiendo irradiación posquirúrgica de la mama o de la pared torácica. No se recomendó RNI en tumores TN o HER2 positivos, en T2 con axila clínicamente negativa, que logra una respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante (TNA). Sin embargo, RNI se debe realizar en axila clínicamente positiva de inicio aunque se consiga una respuesta patológica completa (RPC) con neoadyuvancia.
- Se debe realizar sobre impresión (Boost) en casos de cánceres de alto grado, componente intraductal extenso o subtipos positivos para tumores TN o HER2, y en menores de 50 años.
- En mayores de 70 años se debe valorar la indicación de radioterapia caso a caso.

7. TRATAMIENTO SISTÉMICO: TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

- Tratamiento neoadyuvante o Terapia sistémica preoperatoria: En estadios II y III ofrece ventajas clínicas (reducción del estadio que puede afectar las opciones quirúrgicas en la mama o axila).
- Posibilita la personalización del tratamiento en función del grado de respuesta, que sirve como marcador pronóstico y puede identificar a las mujeres con cáncer residual que pueden requerir terapia sistémica adyuvante adicional.
- El TNA también es estándar para CM inflamatorio, pudiendo plantearse mastectomía si es operable después del tratamiento de inducción, y en otras presentaciones de CM localmente avanzado inoperable de inicio.
- Los regímenes neoadyuvantes preferidos para tumores HER2 positivos son anti HER2 (trastuzumab y pertuzumab), con QT con taxanos y antraciclina o platino.

En cáncer de mama (TN) (QT basada en antraciclina y taxanos de dosis densa), no se modificaron desde 2019. Ver [Tabla II](#) véase pág. 147.

- Terapia endocrina neoadyuvante (TEN) en tumores de bajo grado y / o bajo riesgo genético. Una disminución a corto plazo de Ki67 durante la TEN es un hallazgo de pronóstico favorable, que identifica una cohorte de pacientes con tumores endocrino sensibles, que es poco probable que se beneficien de la quimioterapia neo / adyuvante (Estudio POETIC).
- Terapia sistémica tras TNA :
 - › Pacientes que logran RPC después de la TNA se benefician de la terapia adyuvante estándar.
 - › Pacientes con enfermedad residual: Recomendación de capecitabina adyuvante para pacientes con cáncer de mama TN residual y en HER2 + residual trastuzumab emtansina (incluidos cánceres residuales de menos de 5 mm y ganglios negativos).
- La mayoría de las mujeres con cáncer RE positivo deben recibir hormonoterapia adyuvante independientemente de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.
- Mujeres con mayor carga de cáncer residual después de la hormonoterapia neoadyuvante (tumor > 5 cm, ganglios linfáticos positivos residuales), con características biológicas adversas (mayor grado, puntuaciones de mayor riesgo genético), o con progresión del tumor durante el tratamiento endocrino neoadyuvante, se recomienda QT adyuvante.

8. MANEJO AXILAR DESPUÉS DE LA TNA.

- Las pacientes con ganglios linfáticos axilares clínicamente positivos después del TNA requieren disección ganglionar, mientras las que presentan una axila N1 clínica y que se convierten en una axila negativa (cN0) después TNA, son candidatas potenciales para biopsia de ganglio centinela.
- Cuando se muestrean inicialmente y se resecan al menos 3 ganglios centinela, sin enfermedad residual no se requiere disección axilar.
- En enfermedad residual ganglionar, incluidas las micrometástasis hay un mayor riesgo de metástasis ganglionares adicionales.
- Se recomienda disección axilar completa en pacientes con macrometástasis.
- Hubo controversia en caso de micrometástasis en uno de los 3 ganglios centinela, o células tumorales aisladas (ITC). La radiación axilar podría ser una alternativa a la disección axilar en tales situaciones.

Estadio Anatómico	Subtipo tumoral		
		HER2+	Triple negativo
Estadio I ∴ Terapia adyuvante	T1a T1b T1c	TH caso a caso TH TH	QT caso por caso TC AC/T
Estadio II ∴ Preferentemente terapia neoadyuvante		AC/TH o TCH con P sí neoadyuvancia y/o ganglios positivos	AC/T**
Estadio III ∴ Preferentemente terapia neoadyuvante		AC/THP o TCHP*	AC/T**
Cáncer residual invasivo tras terapia neoadyuvante		Trastuzumab emtansina	Capecitabina

A: antraciclinas, doxorubicina o epirubicina; C: ciclofosfamida; H: trastuzumab; P: pertuzumab; T: taxano; TN: cáncer de mama triple negativo; HER2:

*Considerar la adición de neratinib si el tumor es RE+ y > 4 ganglios positivos.

** Algunos panelistas favorecieron la inclusión de carboplatino en la terapia neoadyuvante para triple negativo.

Anexo II - Tabla II. Terapia sistémica para cáncer de mama HER2 positivo o triple negativo.

Estadio Anatómico	Tipo y duración terapia endocrina	Supresión ovárica	Quimioterapia		
			Premenopausia	Postmenopausia	
Estadio I	T1ab N0	AI o Tam 5 años	No SFO	No	No
	T1c N0	AI o Tam 5 años	Considerar SFO y AI/Tam en alto riesgo*	Considerar en tumores con biología favorable** si no realizan SFO. Sí en biología menos favorable	Sí en tumores con biología menos favorable
Estadio II	N0	Considerar terapia extendida** Especialmente tras 5 años de Tam.	SFO y IA/Tam en alto riesgo*	Considerar en tumores con biología favorable si no realizan SFO***. Sí en biología menos favorable	Sí en tumores con biología menos favorable***
	N1 (1-3 ganglios positivos)	Terapia extendida**	SFO y IA/Tam	Considerar en tumores con biología favorable***. Sí en biología menos favorable	Sí en tumores con biología menos favorable***
Estadio III		Terapia extendida**	SFO y IA/Tam	Sí	Sí

* Históricamente, el Panel de St Gallen ha favorecido la terapia basada en IA en tumores de mayor riesgo definidos por T, N, grado y Ki67.

** La terapia extendida implica 10 años de tratamiento aunque algunos estudios indican que 10 años pueden no ofrecen beneficios más allá de los observados con 7.5 - 8 años de terapia endocrina.

*** Estratificación del riesgo:

Biología favorable: firma genómica de bajo riesgo o 16 a 25 (ganglios negativos), o firma de 70 genes baja; RE muy positivos con grado bajo o intermedio, y/o Ki67 inicial bajo o disminución de Ki67 con la exposición preoperatoria a la terapia endocrina.

Biología menos favorable: firma genómica de mayor riesgo, expresión RE baja, alto grado o intermedio y/o Ki67 inicial alto, o falta de disminución de Ki67 con exposición preoperatoria a hormonas endocrinas.

Anexo II - Tabla III. Terapia sistémica para cáncer de mama RE positivo-HER2 negativo.

9. TRATAMIENTO SISTÉMICO: TRATAMIENTO ADYUVANTE.

❖ Tumores HER2 positivo y TN.

El umbral para recomendar quimioterapia adyuvante en cáncer de mama TN, o quimioterapia más anti-HER2 en HER2 positivo, es de 5 mm. La mitad de los panelistas recomendaron quimioterapia y terapia anti-HER 2 en tumores <5 mm.

- Se prefiere el TNA en los estadios II o III. Las recomendaciones de esquemas de tratamiento adyuvante para TN o HER2 positivo no presentan cambios desde 2019. Ver [Tabla II véase pág. 147](#).
- Para los TN, regímenes basados en taxanos y antraciclinas de dosis densas.
- Se recomendó el uso de paclitaxel / trastuzumab para el cáncer de mama en estadio I HER2 positivo y en estadios II y III. Los panelistas se dividieron entre antraciclina, taxanos y regímenes anti-HER2 de taxano-carboplatino y anti-HER2. Pertuzumab fue recomendado para TNA estadio II y III o en tratamiento adyuvante con ganglios positivos

❖ Tratamiento Hormonal (TH).

- Se recomienda TH para tumores RE positivos, incluso microinvasores o de 1 mm para reducir la recurrencia a distancia, la recidiva locoregional y segundos CM.
- El Panel favorece 5 años de tratamiento basado en tamoxifeno o inhibidor de aromatasa (IA) en estadio I, RE positivos.
- En afectación ganglionar se recomienda la terapia prolongada de 10 años por el riesgo de recurrencia.
- En premenopáusicas que han recibido inicialmente 5 años de supresión de la función ovárica (SFO) y tamoxifeno por cánceres de alto riesgo, se recomienda el tratamiento prolongado con tamoxifeno o un IA (si la mujer es postmenopáusica o con OFS en curso), para completar de 10 años de tratamiento, aunque el beneficio es insignificantes de más allá de 7.5 a 8 años.
- No se recomienda el uso de diagnósticos moleculares para decidir si se debe extender la extensión de la terapia endocrina adyuvante.
- SOFT y TEXT muestran beneficios persistentes para la SFO en mujeres premenopáusicas con CM RE positivo. Se recomienda la SFO en mujeres más jóvenes, valorando las preferencias de las pacientes. Se recomienda SFO en estadio II o mayor, particularmente entre las mujeres menores de 40 años y aquellas con firmas genéticas de alto riesgo, Ki67 elevado. Para mujeres premenopáusicas que cumplen con los criterios para quimioterapia adyuvante para cánceres RE positivos, el panel también recomendó la SFO.

- Los estudios PALLAS y PENELOPE-B con palbociclib no mostraron una mejoría en la SLE, mientras que MONARCH-E con abemaciclib sí mostró mejoría.

❖ Quimioterapia adyuvante para el CM RE positivo.

- El Panel no recomendó el uso rutinario de QT adyuvante en mujeres postmenopáusicas en estadio I - II (incluidos 1 a 3 ganglios linfáticos positivos), CM mama con firmas genéticas de bajo riesgo.
- Las mujeres premenopáusicas obtienen beneficios con la quimioterapia, aunque algunos panelistas creen que la SFO podría sustituirla.
- La evidencia sugiere que los efectos de SFO pueden explicar parte del beneficio de la quimioterapia.
- La SFO lograda a través de GnRH. análogos u ooforectomía, muestra un beneficio clínico y permite la terapia basada en IA en mujeres premenopáusicas, como muestran los ensayos SOFT y TEXT.
- En mujeres premenopáusicas con ganglios negativos y RS de 16 a 25, u otras firmas genómicas de bajo riesgo, el Panel mayoritariamente recomendó hormonoterapia, incluyendo la mitad que favoreció la supresión ovárica, mientras que solo una cuarta parte estuvo a favor de la QT y la terapia endocrina. Para mujeres premenopáusicas con 1 a 3 ganglios axilares positivos y puntuación de recurrencia < 25 u otras firmas genómicas de bajo riesgo, el Panel estuvo dividido entre la SFO y hormonoterapia versus la quimioterapia y hormonoterapia. No se han podido cargar todos los resultados
- Todavía no hay datos para el uso de firmas genómicas para definir el papel de la QT adyuvante en cánceres de mama RE positivos, en estadio III. El Panel favoreció el uso de QT adyuvante en cánceres en estadio III, incluidos el CM lobulillar.

❖ Carcinoma Ductal in Situ (CDIS) .

La radioterapia después de la cirugía conservadora de mama reduce el riesgo de recurrencia de DCIS o cáncer invasivo ipsilateral.

Los esquemas de tratamiento moderadamente hipofraccionados son tan efectivos como los programas de tratamiento de fraccionamiento estándar en el manejo de DCIS. La adición de boost reduce las tasas de recurrencia en casos de CDIS de riesgo moderado y alto.

El Panel recomendó boost en casos con grandes áreas de DCIS u otros factores asociados a mayor riesgo de recurrencia, incluidos márgenes <2 mm y presencia de comedonecrosis, pero no en casos de bajo riesgo.

Al igual que con el tratamiento del CM invasivo en mujeres mayores, el Panel apoyó la omisión de la radioterapia en mujeres mayores de 70 años con CDIS de bajo riesgo.

La hormonoterapia adyuvante puede reducir el riesgo de recurrencia en DCIS tratados con conservación de la mama y radioterapia, además de prevenir la enfermedad contralateral.

❖ Recurrencia del cáncer de mama homolateral.

Las recurrencias aisladas se presentan en el 5 al 15% en CM en estadio inicial. Algunas pacientes desarrollan un segundo cáncer en la mama ipsilateral. Tradicionalmente, el tratamiento recomendado era la mastectomía. Experiencias limitadas de un solo centro han sugerido que repetir la cirugía conservadora de la mama podría ser una opción efectiva para mujeres con recurrencias aisladas en la mama. En la votación de consenso de 2021, repetir la conservación de la mama se favoreció en el contexto de bajo riesgo (tumor pequeño, tipo de cáncer de mama luminal A), presumiblemente cuando es posible que no se requiera radioterapia adicional.

La conservación de la mama con reirradiación podría ser una opción en lugar de mastectomía para algunas mujeres con recidiva homolateral o un segundo CM después de 5 años del tratamiento conservador y la radioterapia. Sin embargo, el panel se dividió 50/50 para ofrecer segundos intentos de conservación de la mama cuando la reirradiación no era una opción clínica. En cualquier caso, la mastectomía ya no necesita ser considerada absolutamente obligatoria en la recurrencia mamaria ipsilateral.

Después de la recidiva mamaria homolateral, generalmente es estándar la terapia adyuvante adicional basada en el tratamiento previo y la biología del tumor.

Se espera un seguimiento a más largo plazo de estos ensayos para resolver esta cuestión.

❖ Cáncer de mama oligometastático.

Los ensayos aleatorizados han comparado la terapia sistémica óptima con o sin cirugía de mama en las pacientes diagnosticadas con metástasis de inicio. La cirugía de mama en el contexto del cáncer de mama en estadio IV no mejora la supervivencia general, aunque todavía se usa ampliamente.

En ocasiones, las mujeres con CM en el diagnóstico inicial presentan cáncer oligometastático, definido como tener una, o dos localizaciones metastásicas.

Para las pacientes en las que se identificaron más localizaciones de cáncer metastásico, el panel favoreció los tratamientos estándar y la posibilidad de terapia local.

❖ Supervivencia.

Se respalda el uso de gorros fríos enfriando el cuero cabelludo para reducir la alopecia.

Se aprobó el ejercicio aeróbico como una forma estándar de abordar una variedad de efectos adversos que incluyen fatiga y alteraciones del sueño. Los síntomas de atrofia vaginal son comunes en mujeres con hormonoterapia adyuvante. Si bien estos síntomas pueden aliviarse con la administración tópica vaginal de estrógenos, existe la preocupación de que puedan causar aumentos transitorios clínicamente relevantes en niveles de estrógenos sistémicos.

Se cree que es poco probable que cierto consumo de alcohol después del diagnóstico de CM afecte la recurrencia; la mayoría de los panelistas sugirió limitar el consumo a un promedio de una bebida por día o menos; ninguno sugirió que la abstinencia fuera necesaria.

📖 Bibliografía:

- [1] H.J. Burstein, G. Curigliano, B. Thürlimann, W.P. Weber, P. Poortmans, M. Regan, H.J. Senn, E.P. Winer, M. Gnant, Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021(10):1216-35.doi:10.1016/j.ammonc.2021.06.023.

Nuevos estudios en cáncer de mama	
Genética y cáncer de mama hereditario	Los grandes estudios basados en la población definen la penetrancia y los riesgos de los genes hereditarios más comunes asociados con el cáncer de mama.
	TBCRC048 muestra que el inhibidor de PARP, olaparib, tiene un efecto sustancial en el CM metastásico para los tumores con mutaciones hereditarias PALB2 o mutaciones somáticas BRCA1/2.
	El ensayo OlympiA demuestra que la terapia adyuvante con olaparib reduce la recurrencia en el cáncer de mama asociado a BRCA1/2.
	Los estudios de población sugieren que los criterios de edad y antecedentes familiares pueden pasar por alto muchos casos de cáncer de mama hereditario.
Cuidados, apoyo	Oxybutynin demostró ser eficaz para los síntomas climatéricos en pacientes con cáncer de mama.
	Los estudios de calidad de vida demuestran los efectos de la supresión ovárica sobre la salud ósea y la salud sexual en mujeres premenopáusicas.
Pandemia de COVID-19	La pandemia interrumpió el manejo rutinario de los pacientes e impulsó la revisión de las guías para priorizar las necesidades de tratamiento en la epidemia.
	Las tasas de mamografías de detección se desplomaron a raíz de la pandemia.
Terapia de radiación	Eficacia del hipofraccionamiento para la radiación posmastectomía.
	Eficacia del hipofraccionamiento para el cáncer de mama invasivo y el CDIS después de la cirugía conservadora de la mama.
	Uso de programas de radiación ultrahipofraccionada después de la cirugía de conservación de la mama.
	Esfuerzos para estandarizar las variaciones en la práctica y el acceso a la radioterapia. Actualizaciones parciales de irradiación mamaria.
	El seguimiento a largo plazo del estudio PRIME2 confirma la ausencia de beneficio en la supervivencia, pero la reducción de la recurrencia local de la radiación post-tumorectomía en mujeres mayores.
CDIS	'Boost' después de la radioterapia reduce la recurrencia en la mama. El hipofraccionamiento es tan efectivo como los tratamientos 25 Fx para CDIS después de una cirugía conservadora.
Cirugía	E2108, un ensayo aleatorizado de cirugía en mujeres con cáncer de mama en estadio IV de novo, mostró que la cirugía de mama no mejora la supervivencia general, lo que contradice los resultados de múltiples estudios observacionales, mientras que los ensayos aleatorizados previos han proporcionado datos contradictorios.
	BOMET MF 14-01: El momento de la cirugía de mama primaria, ya sea en el momento del diagnóstico o después de la terapia sistémica, proporcionó un beneficio de supervivencia similar al tratamiento sistémico solo en pacientes de novo que sólo tienen una metástasis óseas con BOM BC en estadio IV. Este es el estudio de seguimiento de su ensayo aleatorio.
	Varias series de un solo centro demostraron tasas bajas de falla ganglionar en pacientes con cáncer de mama clínicamente positivo con ganglios positivos por biopsia que se sometieron a cirugía de ganglio linfático centinela sin disección axilar, a pesar de una tasa considerable de falsos negativos después de la quimioterapia neoadyuvante.
	SenTa, un estudio prospectivo multicéntrico, mostró que la disección axilar dirigida minimiza la tasa de falsos negativos de cirugía del ganglio linfático centinela después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos, pero la tasa de detección de ganglios linfáticos marcados fue solo del 86,9%.
	El Oncoplastic Breast Consortium clasificó el tipo y el momento óptimos de reconstrucción en el contexto de la radioterapia posmastectomía como el más importante de una lista de 38 lagunas de conocimiento en el campo de la cirugía oncoplastica de la mama.
	The Lucerne Toolbox: Consenso y pauta que resume la cirugía después de TNA.

• Continúa en la página siguiente

Cáncer de mama ER positivo inicial	Los primeros informes de los inhibidores adyuvantes de CDK4 / 6 muestran resultados mixtos.
	El ensayo MONARCH-E mostró que el abemaciclib adyuvante redujo la recurrencia en el cáncer de mama ER + de alto riesgo.
	El ensayo PALLAS mostró que palbociclib adyuvante no redujo la recurrencia en el cáncer de mama ER + de alto riesgo.
	El ensayo PENELOPE-b mostró que el palbociclib adyuvante no redujo la recurrencia en el cáncer de mama ER + de alto riesgo.
	Los datos de ABCSG 16 sugieren que la terapia endocrina adyuvante de duración prolongada más allá de 7/8 años no mejora los resultados.
	Los datos de NSABP B-42 sugieren que 5 años de terapia con IA después de 5 años iniciales de terapia endocrina pueden reducir la recurrencia del cáncer de mama.
	El seguimiento continuo de los ensayos SOFT y TEXT confirma la importancia del estadio y el grado del tumor como factores pronósticos en el cáncer de mama premenopáusico.
	El seguimiento a largo plazo de los ensayos TAILORx y MINDACT muestra que la quimioterapia no tiene ningún beneficio en mujeres postmenopáusicas con tumores con puntuaciones genómicas de bajo riesgo, pero que la quimioterapia puede reducir el riesgo de recurrencia en mujeres premenopáusicas, probablemente debido a la quimioterapia y a la amenorrea inducida.
Cáncer de mama ER positivo traslacional	El estudio RxPonder muestra que no hay beneficio de la quimioterapia en mujeres postmenopáusicas con tumores con ganglios positivos y puntuaciones genómicas de bajo riesgo, pero que la quimioterapia puede reducir el riesgo de recurrencia en mujeres premenopáusicas, posiblemente debido a amenorrea inducida por quimioterapia.
	Endopredict® y respuesta a TNA (quimioterapia y neoadyuvante: para preguntas sobre expresión génica y neoadyuvante).
	Validación independiente de la puntuación quimioendocrina basada en PAM50 en cáncer de mama HER2 positivo con receptor hormonal positivo tratado con terapia neoadyuvante, también para el uso de la expresión génica antes de las preguntas sobre neoadyuvante.
	Ensayo ADAPT: utiliza oncotype y ki-67 para quimioterapia versus no quimioterapia.
	Subtipo enriquecido con HER2 y respuesta patológica completa en el cáncer de mama HER2 positivo: una revisión sistemática y un metanálisis.
	Una puntuación de pronóstico multivariable para guiar la terapia sistémica en el cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano: un estudio retrospectivo con una evaluación externa.
	Cáncer de mama lobular y Endopredict®: la mayor cohorte de lobulares de fase III analizada: lobular no es diferente del ductal invasivo.
	Índice de cáncer de mama y predicción del beneficio de la terapia endocrina prolongada en pacientes con cáncer de mama tratadas con el tamoxifeno adyuvante: ¿ofrecer más? (ensayo aTTom).
	Estudios correlativos del índice de cáncer de mama (HOXB13 / IL17BR) y la relación RE, RP, RA, RA / RE y Ki67 para la predicción del beneficio endocrino extendido: un estudio Trans-aTTom.
	Un análisis de los resultados de la quimioterapia neoadyuvante sugiere que los tumores con baja expresión de ER <10% tienen resultados similares a los de triple negativo.
Cáncer de mama ER positivo avanzado	El seguimiento a largo plazo de los ensayos de inhibidores de CDK4 / 6 muestra un beneficio de supervivencia.
	El ensayo nextMONARCH muestra que el uso tardío de tamoxifeno se suma a los efectos de abemaciclib en cáncer de mama metastásico.
	El inhibidor de la quinasa PIK3CA, alpelisib, mejora la SLP en el cáncer de mama RE + mutado en PIK3CA.
	Entinostat, un inhibidor de HDAC, no mejora los resultados en el cáncer de mama avanzado.

• Continúa en la página siguiente

Cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano	El seguimiento a largo plazo del ensayo APHINITY muestra un beneficio en la SG del pertuzumab en el cáncer de mama con ganglios positivos pero no con ganglios negativos.
	El estudio ATEMPT muestra un control tumoral a largo plazo equivalente con trastuzumab emtansina en comparación con trastuzumab + paclitaxel para el cáncer de mama en estadio I pero sin beneficios de seguridad.
	El seguimiento a largo plazo del estudio ExteNet sugiere un beneficio del neratinib adyuvante en mujeres con cáncer de mama RE + HER2 +.
	El estudio KRISTINE mostró que el TCHP se asoció con una mejor supervivencia libre de enfermedad en comparación con pertuzumab + trastuzumab emtansina debido a diferencias en la recurrencia loco-regional.
Cáncer de mama HER2 positivo en estadio avanzado	El ensayo HER2CLIMB demuestra que agregar tucatinib a capecitabina más trastuzumab mejora la SG en el cáncer de mama avanzado.
	El ensayo DESTINY muestra altas tasas de respuesta para trastuzumab deruxtecan en cáncer de mama avanzado.
	El estudio NALA muestra que neratinib + capecitabina mejoran la SLP pero no la SG en comparación con lapatinib + capecitabina.
Cáncer de mama triple negativo en estadio temprano	El ensayo SYSUCC muestra que la capecitabina adyuvante metronómica reduce el riesgo de recurrencia.
	El ensayo CBCSG-10 mostró que agregar capecitabina a la quimioterapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia.
	El estudio Keynote-522 mostró que agregar pembrolizumab neoadyuvante a AC / paclitaxel más quimioterapia con carboplatino mejora la tasa de pCR y puede reducir el riesgo de recurrencia.
	El estudio IMPASSION031 mostró que agregar atezolizumab neoadyuvante a nab-paclitaxel y quimioterapia con antraciclinas mejora la tasa de pCR.
	El estudio NeoTrip mostró que agregar atezolizumab neoadyuvante a nab-paclitaxel y quimioterapia con carboplatino no mejoró la tasa de pCR.
Cáncer de mama triple negativo en estadio avanzado	El ensayo KEYNOTE-199 mostró que la inhibición del punto de control con un solo agente no mejoró la SG en comparación con la quimioterapia.
	A diferencia del estudio IMPASSION130 de nab-paclitaxel ± atezolizumab, el ensayo IMPASSION131 no mostró beneficio de agregar atezolizumab a paclitaxel en la terapia de primera línea para el cáncer de mama PD-L1 positivo.
	El ensayo KEYNOTE-355 mostró que agregar pembrolizumab a la quimioterapia mejoró los resultados en la terapia de primera línea para tumores con puntaje de CPS > 10%.
	El ensayo ASCENT mostró que sacituzumab govitecan mejoró la SLP y la SG en comparación con la quimioterapia estándar en el TNBC refractario.
Patología	Un comité de consenso internacional aprobó los umbrales de Ki67 5% y 30% para rechazar o recomendar quimioterapia adyuvante en ER + cáncer de mama temprano

AC, doxorubicina / ciclofosfamida; IA, inhibidor de la aromatasa; AR, receptor de andrógenos; BOM BC, cáncer de mama metastásico solo óseo; CDK4 / 6, quinasa dependiente de ciclina 4 o 6; CPS, puntuación positiva combinada; DCIS, carcinoma ductal in situ; ER, receptor de estrógenos; HDAC, histona desacetilasa; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; MBC, cáncer de mama metastásico; SG: supervivencia global; PARP, poli (ADP-ribosa) polimerasa; pCR, respuesta patológica completa; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; SLP: supervivencia libre de progresión; PIK3CA, fosfatidilinositol 3-quinasa alfa; PR, receptor de progesterona; ST, terapia sistémica; TCHP, docetaxel / carboplatino / trastuzumab / pertuzumab; TNBC, cáncer de mama triple negativo.

Anexo II - Tabla IV. Nuevos estudios en cáncer de mama desde St Gallen 2019.



Sociedad Española
de Senología y Patología Mamaria