

Metabolismo de los estrógenos endógenos y cáncer de mama

Dres. Francisco Cóppola, José Nader†, Rafael Aguirre‡*

Unidad de Climaterio del Hospital de la Mujer. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Clínicas Ginecotológicas "A" y "C". Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

Resumen

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres de los países desarrollados occidentales. Si bien Uruguay no integra este grupo de países, el cáncer de mama presenta cifras similares a estos, con tasas de incidencia y mortalidad extremadamente altas. La tasa de mortalidad ajustada por edad, en el período de 1993 a 1997, en Uruguay es de 25,1 cada 100.000 mujeres por año, una de las más altas a nivel mundial. Esto ha llevado a que el cáncer de mama sea un grave problema de salud pública en nuestro país.

La relación del cáncer de mama con el uso de hormonoterapia de reemplazo está firmemente establecida. Diversos estudios, en especial el estudio WHI (Women's Health Initiative), han confirmado el mayor riesgo con el aporte exógeno de estrógenos. Esto, junto a los mayores riesgos cardiovasculares de la terapia estrogénica para los trastornos climatéricos, ha llevado a la drástica reducción de sus indicaciones y uso a nivel mundial.

Sin embargo, el rol de estas hormonas en la patogénesis del cáncer de mama no se reduce a su administración exógena. Los estrógenos endógenos tienen un papel preponderante en la génesis de este cáncer, y distintas situaciones dependientes del ambiente y los hábitos de vida pueden modificar el riesgo de cáncer de mama mediado por estrógenos endógenos. El presente artículo realiza una revisión sobre el metabolismo de los estrógenos y su relación con el cáncer de mama, dado que los distintos metabolitos de los estrógenos tienen acciones biológicas diferentes y una incidencia opuesta en el riesgo de este cáncer. La ruta de metabolización hacia la 2-alfa hydroxyestrone se asocia a una reducción de 40% de desarrollar cáncer de mama. Se analiza la influencia de los cambios dietéticos en la ruta de metabolización de los estrógenos y se plantea la hipótesis de aplicar el cambio de la dieta como una de las estrategias para abatir la incidencia del cáncer de mama.

Palabras clave: CÁNCER DE MAMA.
ESTRÓGENOS - metabolismo.
DIETA.

* Prof. Adj. Clínica Ginecotológica "C". Centro Hospitalario Pereira Rossell. Ex Asistente de Cátedra de Endocrinología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

† Ex Asistente de Clínica Ginecotológica "C". Docente Honorario Clínica Ginecotológica "C". Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

‡ Ex Asistente de Clínica Ginecotológica "C". Docente Honora-

rio Clínica Ginecotológica "C". Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dr. Rafael Aguirre. Santiago Gadea 3056/601. CP 11600. Montevideo, Uruguay. E-mail: climater@mednet.org.uy — raguirre@chasque.apc.org

Recibido: 16/3/04.

Aceptado: 25/11/04.

Introducción

El cáncer de mama es un grave problema sanitario a nivel nacional. Las neoplasias constituyen la segunda causa de muerte en la población uruguaya; el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente de la mujer uruguaya y su primera causa de muerte por cáncer⁽¹⁻³⁾. Se presenta en nuestro país con una incidencia de 76,1 casos por 100.000 mujeres*, comprobándose un incremento de la misma de 100% en el período de 1960 a 1990. En el bienio 1996-1997 ocurrieron 1.730 nuevos casos anuales (cinco nuevos cánceres de mama por día).

Uruguay es, además, el primer país en América Latina y el sexto en el mundo en muerte por cáncer de mama (25 muertes cada 100.000 mujeres por año**)⁽¹⁻³⁾. La mortalidad por cáncer de mama es cuatro veces superior a la de cáncer de cérvix y, luego de un incremento hasta 1992, ha mostrado una leve declinación⁽¹⁻³⁾. En el abatimiento de esta alta mortalidad hay mucho por hacer. El diagnóstico precoz, el tratamiento adecuado y las nuevas opciones terapéuticas permitirán en el futuro abatir la mortalidad de este cáncer.

Sin embargo, en la disminución de la incidencia de este cáncer existen grandes dificultades. No existe una prevención primaria y la quimiopprofilaxis está en investigación. Así pues, la prevención del cáncer de mama se debe enfocar en la corrección de aquellos factores de riesgo modificables. La relación del cáncer de mama con los estrógenos está claramente establecida. Los estrógenos, junto a la predisposición genética, constituyen los elementos de mayor peso en la génesis de este cáncer.

El mayor riesgo de cáncer de mama con el uso de estrógenos exógenos, en especial los utilizados en la terapia hormonal de reemplazo (THR), ha sido establecido hace muchos años y se ha visto reafirmado por los últimos estudios, en especial el estudio WHI (Women's Health Initiative) y el estudio del Million Women Study Collaborators^(4,5). Esto, junto con la confirmación del mayor riesgo cardiovascular asociado, ha llevado a replantear el riesgo-beneficio de la THR y con ello a una drástica reducción de sus indicaciones y uso a nivel mundial.

Sin embargo, el rol de estas hormonas en la patogénesis del cáncer de mama no se reduce al riesgo de su administración exógena. Como veremos, los estrógenos endógenos y sus metabolitos también tienen influencia en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Nuestro país presenta cifras de prevalencia y mortalidad similares a las de

los países desarrollados occidentales, grupo que no integra⁽³⁾. Esto está probablemente en relación con estilos de vida y patrones alimenticios similares al de estos países. Muchos elementos del ambiente y la dieta pueden explicar esta alta prevalencia del cáncer de mama y tienen relación con el metabolismo de los estrógenos endógenos⁽⁶⁻¹¹⁾.

El objetivo de la presente revisión es analizar el metabolismo de los estrógenos, las acciones biológicas de sus principales metabolitos (2-alfa-hidroxyestrone y 16-alfa-hidroxyestrone), la influencia de los hábitos dietéticos en la ruta de metabolización de los estrógenos y en el riesgo de cáncer de mama. Se concluye planteando la hipótesis de si la intervención nutricional (y de qué forma) es capaz no sólo de modificar el metabolismo, sino también de prevenir el cáncer de mama.

Síntesis y metabolismo de los estrógenos

Los estrógenos son sintetizados a partir de precursores andrónicos, a saber, testosterona (T) y androstenediona (A). Las enzimas que intervienen en su conversión a estrógenos constituyen un grupo de aromatasas: el grupo enzimático de los citocromos p450 (CYP). Estas enzimas se encuentran en la granulosa del ovario, el tejido adiposo, los fibroblastos de la piel, la placenta y el cerebro. El ovario es el sitio de mayor concentración y su síntesis es estimulada por la hormona folículo estimulante (FSH)⁽¹²⁾. En la posmenopausia, los sitios de metabolización extraovárico cobran importancia, fundamentalmente el tejido adiposo y la piel, por lo que la aromatización de los andrógenos está directamente relacionada al volumen de tejido adiposo presente en cada mujer⁽¹³⁾. En este período (transición menopáusica) hay un cambio desde un mecanismo de producción endócrino (estrógenos de producción ovárica) a uno parácrino (síntesis tisular de estrógenos) y la fuente de los precursores andrónicos necesarios es compartida entre el ovario y la suprarrenal. La aromatasas tisular, responsable de este último proceso, a diferencia de la ovárica no es regulada por la FSH sino por citoquinas, factores de crecimiento y glucocorticoides^(14,15).

Algunos tumores (benignos o malignos) estrógeno dependientes comparten la característica de presentar una mayor expresión de esta enzima, siendo el caso de los miomas⁽¹⁶⁾, la endometriosis⁽¹⁷⁾ y especialmente el cáncer de mama⁽¹⁸⁻²¹⁾. Esto ha llevado a que los inhibidores de la aromatasas son estudiados y ya utilizados en forma experimental para el tratamiento de estas enfermedades⁽²²⁻²⁴⁾.

Además la aromatasas es, como veremos, una enzima capaz de ser modulada por la dieta. Las vías de metabolización de los estrógenos son similares en las mujeres pre y posmenopáusicas. El estradiol (E_2) se transforma en estrone (E_1) y esta, o directamente el estradiol, en sus metabolitos. La oxidación hacia la producción de hidroxy-

* Tasas ajustadas por edad. Uruguay 1996-1997. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. MSP. Uruguay.

** Tasas ajustadas por edad. Uruguay 1989-1998. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. MSP. Uruguay.

derivados es el principal camino de metabolización. El hidroxilo puede ser ubicado en la posición 2, 4, o 16, siendo la enzima responsable el citocromo p450 (CYP). La función de esta enzima puede ser influenciada por diversos agentes ambientales. Los metabolitos hidroxilados serán: 2-hydroxy-estradiol (2 OH E1), 2-hydroxy-estrone (2 OH E2), 4-hydroxy-estradiol (4 OH ER1), 4-hydroxy-estrone (4 OH E2), 16-alfa-hydroxy-estradiol (16 alfa OH E1) y 16-alfa-hydroxy-estrone (16 alfa OH E2). Estos metabolitos son excretados por la orina, estando los metabolitos hidroxilados en la posición C-4 presentes en pocas cantidades. Finalmente, estos hidroxiderivados son metilados y conjugados a glucoronato o sulfato por acción de la enzima COMT (catecol-o-metil-transferasa). Parte de estos metabolitos tiene circulación enterohepática. La metabolización predominante en sujetos normales es hacia los 2 hidroxiderivados, siendo la metabolización hacia los 16-hidroxiderivados no mayor a 10%⁽²⁵⁾.

La dirección que toma la metabolización depende de la expresión predominante de una u otra isoenzima: la que dirige la misma a los 2-hydroxyderivados, o la que la dirige a 16 hydroxyderivados. La isoenzima que metaboliza los estrógenos a 2-hydroxyderivados, a diferencia de otras isoenzimas, es capaz de ser modulada por la dieta⁽²⁶⁾.

Relación entre estrógenos endógenos y cáncer de mama

La evidencia epidemiológica indica que los principales factores de riesgo asociados al cáncer de mama se vinculan a la mayor exposición a ciclos ovulatorios: menarca temprana y menopausia tardía, esterilidad, nuliparidad y la lactancia escasa o nula⁽²⁷⁾. Así mismo, las pacientes con ooforectomía precoz o bajo tratamiento con medicación con efecto antiestrógeno (tamoxifeno) presentan una reducción del riesgo de este cáncer. Este mismo efecto se observa en las pacientes con anovulación vinculada al ejercicio y con anovulación de origen hipotalámico⁽²⁷⁻³³⁾. Desde hace años está establecido que la resección de los ovarios en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama mejora su pronóstico⁽³⁴⁾. Estos factores epidemiológicos sugieren una clara relación entre el cáncer de mama y el estatus hormonal estrogénico. De igual forma los estudios en células, a nivel experimental, han comprobado que los estrógenos promueven el crecimiento de tumores mamarios en animales e incrementan la proliferación de células cancerosas humanas in vitro^(7,8). Además, se ha correlacionado el desarrollo del cáncer de mama con niveles elevados de estrógenos sanguíneos⁽³⁵⁾.

Los complejos factores que se asocian al desarrollo del cáncer de mama se pueden categorizar en los que producen daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) (genotóxicos) y los que estimulan la proliferación, desarrollo y

crecimiento tumoral (mitogénico). En relación con los estrógenos, en un primer momento se aceptó el segundo mecanismo ya que estos estimulan la división celular y cuanto más se divida una célula más son las posibilidades de que se exprese una mutación oncogénica o que se desarrolle una nueva⁽²⁶⁾. Sin embargo, recientemente se demostró que los estrógenos son también genotóxicos⁽¹¹⁾. Es de destacar que los factores estrógeno-dependientes no son los únicos relacionados en la génesis del cáncer de mama, existen otros mecanismos muy importantes, como lo son los oncogenes (BRCA-1, BRCA-2)⁽³⁶⁻³⁹⁾, hecho cuyo análisis escapa al objetivo de la presente revisión.

Metabolismo de los estrógenos y cáncer mamario

El estudio de los metabolitos de los estrógenos se ha incrementado en busca de determinar su papel en el cáncer. Existe un punto de sumo interés: los 2 alfa hydroxy derivados tienen acciones biológicas opuestas a los 16 alfa hydroxy derivados. Los primeros son inhibidores de la proliferación celular con acción antiestrogénica in vivo⁽⁴⁰⁾, en cambio los segundos estimulan la mitosis, de tal forma que si estos estrógenos se metabolizan en 2-alfa hydroxyestrone pierden gran parte de su potencia estrogénica y con ello su capacidad proliferativa y eventualmente carcinogénica.

Paralelamente se observó que aquellas pacientes con alta tasa de metabolización de sus estrógenos a 2-hydroxyestrone, tienen una disminución de 40% del riesgo de cáncer de mama⁽⁴¹⁾. En cambio la investigación sugiere fuertemente que en las mujeres que metabolizan una proporción predominante de sus estrógenos por el camino 16-alfa hydroxyestrone, en comparación con el camino 2-alfa hydroxyestrone, presentan un riesgo elevado de cáncer de mama. Se ha podido demostrar que los estrógenos metabolizados a 16-alfa hydroxyestrone presentan efectos genotóxicos directos sobre las células blanco⁽⁴²⁾.

Se postulan mecanismos bioquímicos específicos para explicar la potencia estrogénica de estimulación de los 16-alfa derivados en contraposición con los otros^(43,44). Estas diferencias de estimulación de los metabolitos estrogénicos se han encontrado tanto para células normales como tumorales⁽⁴⁵⁾. Un seguimiento a largo plazo de pacientes con más de 35 años (5.000 pacientes - 9,5 años de seguimiento promedio), pudo definir una asociación entre el perfil de metabolización de estrógenos (expresada como relación 2/16 alfa) y la aparición de cáncer de mama⁽⁴⁶⁾. Otro estudio de más de 10.000 pacientes de entre 35 y 64 años (5,5 años de seguimiento) relacionó también un cociente alto de 2/16 alfa con bajo riesgo de cáncer de mama⁽⁴⁷⁾.

En un mismo sentido se encuentra el hallazgo de una baja relación 2/16 alfa en un estudio de casos y controles realizado en un grupo de mujeres posmenopáusicas con

cáncer de mama⁽⁴²⁾. Otro estudio señaló un incremento de 50% de la vía 16 alfa hydroxyestrone en pacientes que padecen de cáncer de mama⁽⁴⁸⁾.

De esta forma, hay un conjunto de evidencias que sugieren que la forma de metabolizar los estrógenos está estrechamente relacionada al cáncer de mama. La actividad estrogénica de los distintos metabolitos es diferente y la actividad estrogénica más fuerte puede aumentar el riesgo de cáncer de mama, cáncer de endometrio y otros cánceres.

¿Es posible modificar la forma de metabolizar los estrógenos mediante la dieta?

Las investigaciones realizadas en diversas poblaciones muestran enormes diferencias en la concentración de estradiol circulante y la forma en que es metabolizado. La mortalidad actual para cáncer de mama es aproximadamente el cuádruple en el mundo occidental con respecto a los países asiáticos⁽⁴⁹⁾. La adquisición de los patrones epidemiológicos de las poblaciones occidentales por parte de los inmigrantes asiáticos en Estados Unidos de Norteamérica hace pensar que factores ambientales, más que genéticos, y específicamente estos se han vinculado a la dieta⁽⁵⁰⁻⁵³⁾.

La reciente adopción de una dieta con caracteres más occidentales se relaciona a una mayor incidencia de cáncer de mama en las áreas urbanas de Japón, Singapur y China^(54,55). En realidad, los estudios interpoblacionales que investigan el metabolismo de los estrógenos en poblaciones asiáticas identifican una menor concentración de estrógenos circulantes en dichas poblaciones⁽⁵⁶⁾, y un patrón de metabolización de estrógenos hacia los derivados 2-alfa-hydroxylados: una vía con un efecto de protección, como ya fue analizado⁽⁵⁷⁾. Esta evidencia es la que sustenta las investigaciones que buscan valorar si inciden, y en qué forma, los cambios dietéticos en alguna de las etapas del metabolismo de los estrógenos.

Diversos estudios buscan valorar si es posible modificar la forma de metabolización de los estrógenos mediante la dieta. Las líneas de investigación se refieren fundamentalmente a tres moléculas: indol 3 carbinol, derivados de la soja, y los lignanos (semillas de lino).

Indol 3 carbinol (I3C): es una molécula muy estudiada que se encuentra en los vegetales del grupo *Cruciferous Vegetables*, los más comunes para nosotros son el coliflor, el brócoli y el repollo de Bruselas. Se ha propuesto que esta molécula y su principal metabolito tienen efecto antiestrogénico y citostático⁽⁵⁸⁾. El I3C y su principal metabolito tiene efecto antitumorigénico a nivel mamario en animales⁽⁵⁹⁾. Aparentemente, el I3C induce la actividad de una isoforma de CYP (CYP 450 1A1) que lleva hacia la

metabolización de 2 alfa hydroxyestrone⁽⁶⁰⁻⁶³⁾. Existen datos obtenidos en estudios de cultivo de células de humanos que parecen contribuir con esta hipótesis⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾.

El hábito de fumar tiene un conocido efecto protector para el desarrollo de cáncer de mama y otros tumores estrogénicos dependientes. Esto se halla vinculado al mecanismo de inducción enzimática (CYP 450 1A1) que determina un metabolismo estrogénico más favorable⁽⁶⁸⁾. La "inducibilidad" de esa enzima por factores externos varía en las distintas poblaciones (polimorfismo en la expresión genética), pero aumenta con la ingestión de I3C en todas ellas (independientemente del polimorfismo), siendo el efecto más marcado en la población caucásica⁽⁶⁹⁾.

La ingesta mínima recomendada es de 100 gramos de brócoli dos veces a la semana⁽⁷⁰⁾.

Derivados de la soja: el primer alimento candidato estudiado para explicar las diferencias interpoblacionales son los derivados de la soja. Se trata de un alimento de alto consumo en los países asiáticos, principalmente en Japón, en donde la incidencia de cáncer de mama es baja. Investigaciones realizadas en mujeres pre y posmenopáusicas demostraron que la ingesta de alimentos ricos en isoflavonas (por ejemplo, soja) aumentan la metabolización de los estrógenos a C-2-hydroxyestrone, reduciendo la concentración de C-16-hydroxyestrone. El efecto final es un aumento del cociente C-2 / C-16 y con ello una reducción del riesgo de cáncer mediado por estrógenos. Este efecto sería dosis dependiente y está determinado por el consumo moderado (promedialmente 10 mg de isoflavonas) y no por un consumo más alto^(71,72). Sin embargo, otros mecanismos pueden contribuir a reducir el riesgo. La ingesta de isoflavonas es capaz de reducir los niveles circulantes de estradiol (ya mencionamos la relación de este con el cáncer de mama), efecto que se ha demostrado únicamente para pacientes premenopáusicas y que es biológicamente lógico⁽⁷³⁾. Por otra parte, los componentes de la soja capaces de ligarse al receptor estrogénico son la datzeína y genisteína. Se conocen dos isoformas de receptores estrogénicos: alfa y beta. Es el receptor alfa el que se relaciona generalmente con acciones proliferativas en mama y endometrio, en cambio el receptor beta se relaciona más frecuentemente con acciones antiproliferativas. Las isoflavonas tienen afinidad principalmente por el receptor beta, lo cual da otra posibilidad biológica al efecto protector⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾. De todas formas, la actividad estrogénica de las isoflavonas es débil, 50 veces menor que el estradiol⁽⁷⁸⁾.

Otras acciones protectoras adicionales pueden estar relacionadas con cambios en la proteína que transporta esteroides sexuales en la sangre (globulina transportadora de esteroides sexuales - SHBG)^(79,80). Este y otros fitoquímicos podrían inhibir la aromatasas y agregar otros efec-

tos no esteroideos eventualmente positivos, como inducir apoptosis en células cancerosas mamarias, aun en poblaciones celulares con receptores de estrógeno negativos⁽⁸¹⁾. De todas formas, este último efecto estudiado in vitro es poco probable que se logre in vivo por las concentraciones requeridas para ello^(82,83). In vitro tienen una acción sinérgica con el tamoxifeno^(78,84).

A pesar de esta evidencia los estudios clínicos prospectivos en adultos han fallado en demostrar protección del cáncer de mama con este suplemento dietético⁽⁸⁵⁾. Otros metaanálisis y estudios de casos y controles no han podido demostrar esta protección cuando es usado en la posmenopausia⁽⁸⁶⁾. Se ha postulado que para que se determine protección mamaria, la mama debe estar expuesta a estos factores en el período de desarrollo, es decir en la adolescencia, o incluso en el período del recién nacido (ya que pueden detectarse niveles significativos de flavonoides en la leche materna de mujeres asiáticas)^(87,88).

*Lignan*os - *semillas de lino*: compuesto fundamentalmente por lignanos, se metaboliza en el intestino a enterolactona y enterodiol. Se ha postulado que poseen varios efectos protectores: inhibe la aromatasas y el crecimiento de células tumorales in vitro⁽⁸⁹⁾, aumenta la SHBG y, por lo tanto, los esteroides sexuales libres y actúa por retención intestinal reduciendo la circulación enterohepática de los estrógenos y sus metabolitos. El consumo de 10 gramos diarios mejora la relación 2-alfa-hydroxyestrone / 16 alfa hydroxyestrone, hacia un coeficiente acorde a un efecto de protección^(90,91).

Aplicación clínica

La forma más fiel de cuantificar los metabolitos de estrógenos es por el método ELISA, siendo más fiable y mejor validado en orina que en suero^(92,93). Una relación igual o mayor de 2 se ha establecido como un patrón de metabolización 2 OH E/ 16 OH E, que se relaciona con una reducción del riesgo de cáncer de mama^(47,94).

En nuestro país no existen kits de diagnóstico disponibles y hasta el presente trabajo no ha sido planteado el problema. Se trata de un estudio simple, no invasivo y que lleva a plantear una intervención sin ningún riesgo iatrogénico (únicamente nutricional).

Conclusiones

El cáncer de mama es un grave problema de salud pública. No existen dudas de que con una misma carga genética hay una dependencia ambiental indiscutida. En este contexto la implicancia de la dieta es una de las puntas de la madeja a investigar. Se ha difundido poco en nuestro país la relación entre las variantes en la síntesis y metaboliza-

ción de los estrógenos con el cáncer de mama. Se ha aportado un conjunto de evidencia que señala que este es un aspecto a estudiar y que no sólo se relaciona al cáncer de mama, sino que es influenciado a su vez por la dieta. Queda por determinar si la intervención nutricional (y de qué forma) es capaz no sólo de modificar el metabolismo sino de prevenir el cáncer de mama. En nuestro país, con la incidencia y mortalidad del cáncer de mama existente en la actualidad, amerita sobradamente considerar y profundizar en estos aspectos.

Summary

Breast cancer is the most frequent cancer in development countries women. Although Uruguay does not belong to these countries, breast cancer incidence and mortality are extremely high. Age adjusted mortality rate from 1993 to 1997 was 25.1 per 100,000 women/year, one of the highest worldwide, thus breast cancer is a serious public health problem in Uruguay.

Association between breast cancer and replacement hormonotherapy is well-known. Many studies, especially the WHI (Women's Health Initiative), have proved a higher risk due to use of estrogens.

Overworld use and indication have diminish since cardiovascular risks of strogenic therapy in climateric disfunctions were added to breast cancer risk.

Hormone-associated breast cancer pathogenesis do not only include external administration hormones: endogenous estrogens play an important role in causing that cancer and everyday life situations where breast cancer risk factors are associated with endogenous estrogens.

The paper reviews estrogen metabolism and breast cancer association since estrogen metabolites have different biological reactions and opposite incidence in cancer risk. 2-alfa hydroxyestrone production is associated with a 40% decrease of developing breast cancer. The association diet change-estrogen production is analysed, diet changes are suggested to reduce breast cancer incidence.

Résumé

Le cancer du sein est le plus fréquent chez les femmes du monde occidental développé. Même si l'Uruguay ne fait pas partie de ce monde, le cancer du sein présente des chiffres semblables, avec des taux de mortalité et d'incidence très élevés. En Uruguay, le taux de mortalité ajusté selon l'âge, durant la période 1993-97, est de 25,1 pour 100.000 femmes par an, un des plus élevés du monde. Voilà pourquoi le cancer du sein est un problème de santé publique chez nous.

Le rapport du cancer du sein et l'emploi d'hormonothérapie substitutive est fermement établie. Plusieurs études, dont l'étude WHI (Women's Health Initiative), ont confirmé l'augmentation de ce risque avec l'emploi exogène d'estrogènes. Cela, avec les risques cardiovasculaires de la thérapie oestrogénique pour les troubles climateriques, a mené à une réduction drastique de leur utilisation dans le monde.

Cependant, le rôle de ces hormones dans la pathogenèse du cancer du sein ne se limite pas à son indication exogène. Les estrogènes endogènes ont un rôle prépondérant dans la genèse de ce cancer et les différentes situations dépendantes du style de vie et de l'environnement peuvent modifier le risque de cancer du sein. Cet article fait une révision du métabolisme des estrogènes et leur rapport avec le cancer du sein, étant donné que les différents métabolites des estrogènes ont des actions biologiques différentes et une incidence opposée dans le risque de ce cancer. La voie de métabolisation vers la 2-alpha hydroxyestrone est associée à une réduction de 40% de présence de cancer du sein. On analyse aussi l'influence des changements diététiques dans la voie de métabolisation des estrogènes et on fait l'hypothèse d'appliquer le changement de diète comme une des stratégies visant à abattre l'incidence du cancer du sein.

Bibliografía

1. **Barríos E, Ronco A, Fierro L, De Stéfani E, Vassallo J.** Tendencias de la mortalidad por cáncer en Uruguay 1953-1997. *Rev Med Uruguay* 2002; 18: 167-74.
2. **Ministerio de Salud Pública (Uruguay). División Estadística.** Mortalidad clasificada por causa, sexo y edad. Montevideo. Montevideo: MSP, 1998.
3. **De Stéfani E, Fierro L, Barríos E, Ronco A.** Cancer Mortality Trends in Uruguay, 1953-91. *Int J Cancer* 1994; 56(5): 634-9.
4. **Writing Group for the Woman Health Initiative Investigators.** Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Woman. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321-33.
5. **Million Women Study Collaborators.** Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003, 2(362): 419-27.
6. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.** Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative re analysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350(9084): 1047-59.
7. **International Agency for Research on Cancer.** Sex hormones (II). In: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. 1976 Vol 21. Lyon, France. Last updated: 6 April 1998. Obtenido de: <http://monographs.iarc.fr/htdocs/indexes/vol21index.html>. Fecha acceso: septiembre de 2004.
8. **Clemons M, Goss P.** Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(23): 276-85.
9. **Fuchs-Young R, Glasebrook AL, Short LL, Draper MW, Rippy MK, Cole HW, et al.** Raloxifene is a tissue-selective agonist/antagonist that functions through the estrogen receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 761: 355-60.
10. **Russo J, Lareef MH, Tahin Q, Hu YF, Slater C, Ao X, et al.** 17 Beta-estradiol is carcinogenic in human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80(2): 149-62.
11. **Liehr JG.** Genotoxicity of the steroidal oestrogens oestrone and oestradiol: possible mechanism of uterine and mammary cancer development. *Hum Reprod Update* 2001; 7(3): 273-81.
12. **Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, et al.** Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 1994; 15: 342-55.
13. **Dunn LJ, Bradbury JT.** Endocrine factors in endometrial carcinoma: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97: 465-71.
14. **Ackerman GE, Smith ME, Mendelson CR, MacDonald PC, Simpson ER.** Aromatization of androstenedione by human adipose tissue stromal cells in monolayer culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 412-7.
15. **Simpson ER, Rubin G, Clyne C, Robertson K, O'Donnell L, Jones M, et al.** The role of local estrogen biosynthesis in males and females. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 184-8.
16. **Bulun SE, Simpson ER, Word RA.** Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human leiomyoma tissues and cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 736-43.
17. **Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE.** Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 174-9.
18. **Bulun SE, Price TM, Mahendroo MS, Aitken J, Simpson ER.** A link between breast cancer and local estrogen biosynthesis suggested by quantification of breast adipose tissue aromatase cytochrome P450 transcripts using competitive polymerase chain reaction after reverse transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1622-8.
19. **Yue W, Wang JP, Hamilton CJ, Demers LM, Santen RJ.** In situ aromatization enhances breast tumor estradiol levels and cellular proliferation. *Cancer Res* 1998; 58: 927-32.
20. **Haynes GJ, Dowsett AG, Lonning PE.** Influence of letrozole (Femera) and anastrozole (Arimidex) on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized cross-over study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 751-7.
21. **Bajetta E, Zilembo N, Bichisao E, Martinetti A, Buzzoni R, Pozzi P, et al.** Tumor response and estrogen suppression in breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2000; 11: 1017-22.
22. **Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE.** Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with petrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004; 81(2): 290-6.
23. **Shozu M, Murakami K, Segawa T, Kasai T, Inoue M.** Successful treatment of symptomatic uterine leiomyoma with a non-steroidal aromatase inhibitor in a perimenopausal woman. *Fertil Steril* 2003; 79: 628-31.
24. **Ellis MJ, Jaenicke F, Llombart-Cussac L.** A randomized double-blind multicentre study of preoperative tamoxifen versus Femara (letrozole) for postmenopausal women with ER and/or PgR positive breast cancer ineligible for breast conserving surgery -correlation of clinical response with tumour gene expression and proliferation. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 29.

25. **Fishman J, Bradlow HL, Schneider J, Anderson KE, Kappas A.** Radiometric analysis of biological oxidations in man: sex differences in estradiol metabolism. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 4957-60.
26. **Fishman J, Osborne MP, Telang NT.** The role of estrogen in mammary carcinogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1995; 768: 91-100.
27. **Hulka BS, Stark AT.** Breast cancer: cause and prevention. *Lancet* 1995; 346(8979): 883-7.
28. **Kreiger N, Sloan M, Cotterchis M, Kirch V.** The risk of breast cancer following reproductive surgery. *Eur J Cancer* 1999; 35: 97-101.
29. **Broocks A, Pirke KM, Schweiger U, Tuschl RJ, Laessle RG, Strowitzki T, et al.** Cyclic ovarian function in recreational athletes. *J Appl Physiol* 1990; (68): 2083-6.
30. **Bullen BA, Skrinar GS, Beitins IZ, Von Mering G, Turnbull BA, McArthur JW.** Induction of menstrual disorders by strenuous exercise in untrained women. *N Engl J Med* 1985; 312(21): 1349-53.
31. **Feicht CB, Johnson TS, Martin BJ, Sparkes KE, Wagner WJr.** Secondary amenorrhea in athletes. *Lancet* 1978; 2(8100): 1145-6.
32. **Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK.** Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(18): 1403-8.
33. **Thune I, Brenn T, Lunde E, Gaard M.** Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336(18): 1269-75.
34. **Beatson G.** On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104-7.
35. **Thomas HV, Reeves GK, Key TJ.** Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 922-8.
36. **Feigelson HS, Ross RK, Yu MC, Coetzee GA, Reichardt JK, Henderson BE.** Genetic susceptibility to cancer from exogenous and endogenous exposures. *J Cell Biochem Suppl* 1996; 25: 15-22.
37. **Sager R.** Tumor-suppressor genes: The puzzle and the promise. *Science* 1989; 246(4936): 1406-12.
38. **Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Hershmann K, Tavtigian S, et al.** A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266(5182): 66-71.
39. **Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al.** Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378(6559): 789-92.
40. **Bradlow HL.** Nutrient modulation of female hormone metabolism: Modifying breast cancer risk. In: *Functional Medicine Approaches to Endocrine Disturbances of Aging*. Vancouver: British Columbia: Institute of Functional Medicine Proceedings, 2001: 100-14.
41. **Bolton JL, Pisha E, Zhang F, Qiu S.** Role of quinoids in estrogen carcinogenesis. *Chem Res Toxicol* 1998; 11(10): 1113-27.
42. **Kabat GC, Chang CJ, Sparano JA, Sepkovic DW, Hu XP, Khalil A, et al.** Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6(7): 505-9.
43. **Davis DL, Telang NT, Osborne MP, Bradlow HL.** Medical hypothesis: bifunctional genetic hormonal pathways to breast cancer. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 571-6.
44. **Swanek GE, Fishman J.** Covalent binding of the endogenous estrogen 16 alpha-hydroxyestrone to estradiol receptor in human breast cancer cells: characterization and intranuclear localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 7831-5.
45. **Lustig R, Kendrick-Parker C, Jordan V.** Effects of 16alpha-hydroxyestrone on MCF-7 cell proliferation and estrogen receptor regulation in vitro. *Endocr Soc Proc* 1994; 75: 317-20.
46. **Meilahn EN, De Stavola B, Allen DS, Fentiman I, Bradlow HL, Sepkovic DW, et al.** Do urinary oestrogen metabolites predict breast cancer? Guernsey III cohort follow-up. *Br J Cancer* 1998; 78: 1250-5.
47. **Muti P, Bradlow HL, Micheli A, Krogh V, Freudenheim JL, Schunemann HJ, et al.** Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16alpha-hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology* 2000; 11: 635-40.
48. **Schneider J, Kinne D, Fracchia A, Pierce V, Anderson KE, Bradlow HL, et al.** Abnormal oxidative metabolism of estradiol in women with breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 3047-51.
49. **Messina MJ.** Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(3 Suppl): 439S-450S.
50. **Barnes S.** Phytoestrogens and cancer. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 559-79.
51. **Lamartiniere CA.** Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(6 Suppl): 1705S-1707S.
52. **Adlercreutz H.** Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 201: 3-21.
53. **Dai Q, Shu X-O, Jin F, Potter JD, Kushi LH, Teas J, et al.** Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai. *Br J Cancer* 2001; 85: 372-87.
54. **Wu AH, Ziegler RG, Nomura AMY, West DW, Kolonel LN, Horn-Ross PL, et al.** Soy intake and risk of breast cancer in Asians and Asian Americans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(6 Suppl): 1437S-1443S.
55. **Hadfield P.** Japanese swallow Western diseases. *New Scientist* 1995; 2: 5-7.
56. **Bernstein L, Yuan JM, Ross RK, Pike MC, Hanisch R, Lobo R, et al.** Serum hormone levels in pre-menopausal Chinese women in Shanghai and white women in Los Angeles: results form two breast cancer case-control studies. *Cancer Causes Control* 1990; 1(1): 51-8.
57. **MacMahon B, Cole P, Brown JB, Lin TM, Morgan RW, Woo NC.** Urine oestrogen profiles of Asian and North American women. *Int J Cancer* 1974; 14(2): 161-7.
58. **Chang YC, Riby J, Chang GH, Peng BC, Firestone G, Bjeldanes LF.** Cytostatic and antiestrogenic effects of 2-(indol-3-ylmethyl)-3,3'-diindolylmethane, a major in vivo product of dietary indole-3-carbinol. *Biochem Pharmacol* 1999; 58(5): 825-34.
59. **Mori M, Tominaga T, Tamaoki BI.** Steroid metabolism in normal mammary gland and in the dimethylbenzanthracene-induced mammary tumor of rats. *Endocrinology*. 1978; 102: 1387-97.
60. **Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP.** Indole-3-carbinol. A novel approach to breast cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 768: 180-200.
61. **Bradfield CA, Bjeldanes LF.** Structure-activity relationships of dietary indoles: a proposed mechanism of action as modifiers of xenobiotic metabolism. *J Toxicol Environ Health* 1987; 21: 311-23.
62. **Michnovicz JJ, Bradlow HL.** Induction of estradiol metabolism by dietary indole-3-carbinol in humans. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 947-9.
63. **Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP.** Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as

- an antitumor agent. *Ann NY Acad Sci* 1999; 889: 204-13.
64. **Wong GY, Bradlow L, Sepkovic D, Mehl S, Mailman J, Osborne MP.** Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention. *J Cell Biochem Suppl* 1997; 29: 111-6.
 65. **Cover CM, Hsieh SJ, Cram EJ, Hong C, Riby JE, Bjeldanes LF, et al.** Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1999; 59: 1244-51.
 66. **Michnovicz JJ.** Increased estrogen 2-hydroxylation in obese women using oral indole-3-carbinol. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 227-9.
 67. **Terry P, Wolk A, Persson I, Magnusson C.** Brassica vegetables and breast cancer risk. *JAMA* 2001; 285: 2975-7.
 68. **Michnovicz JJ, Naganuma H, Hershcopf RJ, Bradlow HL, Fishman J.** Increased urinary catechol estrogen excretion in female smokers. *Steroids* 1988; 52: 69-83.
 69. **Taioli E, Bradlow HL, Garbers SV, Sepkovic DW, Osborne MP, Trachman J, et al.** Role of estradiol metabolism and CYP1A1 polymorphisms in breast cancer risk. *Cancer Detect* 1999; 23: 232-7.
 70. **Bradlow HL, Telang NT, Sepkovic DW, Osborne MP.** 2-hydroxyestrone: the 'good' estrogen. *J Endocrinol* 1996; 150 Suppl: S259-S265.
 71. **Xu X, Duncan AM, Merz BE, Kurzer MS.** Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(12): 1101-8.
 72. **Xu X, Duncan AM, Wangen KE, Kurzer MS.** Soy consumption alters endogenous estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(8): 781-6.
 73. **Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M.** Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 63-70.
 74. **Burow ME, Boue SM, Collins-Burow BM, Melnik LI, Duong BN, Carter-Wientjes CH, et al.** Phytochemical glyceollins, isolated from soy, mediate hormonal effects through estrogen receptor α and β . *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1750-8.
 75. **Morito K, Aomori T, Hirose T, Kinjo J, Hasegawa J, Ogawa S, et al.** Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors α and β (II). *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 48-52.
 76. **An J, Tzagarakis-Foster C, Scharschmidt TC, Lomri N, Leitman DC.** Estrogen receptor β -selective transcriptional activity and recruitment of coregulators by phytoestrogens. *J Biol Chem* 2001; 276: 17808-14.
 77. **Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breemen RB, Bhat KPL, et al.** Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 2472-9.
 78. **Fioravanti L, Cappelletti V, Miodini P, Ronchi E, Brivio M, Di Fronzo G.** Genistein in the control of breast cancer cell growth: insights into the mechanism of action in vitro. *Cancer Lett* 1998; 130: 143-52.
 79. **Frairia R, Fortunati N, Fazzari A, Fissore F, Comba A, Becchis M, et al.** Sex steroid binding protein is a negative modulator of estrogen-induced breast cancer cell growth. *Ann NY Acad Sci* 1996; 784: 362-9.
 80. **Martin ME, Haourigui M, Pelissero C, Benassayag C, Nunez EA.** Interactions between phytoestrogens and human sex steroid binding protein. *Life Sci* 1996; 58: 429-36.
 81. **Grube BJ, Eng ET, Kao Y-C, Kwon A, Chen S.** White button mushroom phytochemicals inhibit aromatase activity and breast cancer cell proliferation. *J Nutr* 2001; 131: 3288-93.
 82. **Leung LK, Wang TT.** BCL-2 is not reduced in the death of MCF-7 cells at low genistein concentration. *J Nutr* 2000; 130: 2922-6.
 83. **Pozo-Guisado E, Álvarez-Barrientos A, Mulero-Navarro S, Santiago- Josefat B, Fernández-Salguero PM.** The antiproliferative activity of resveratrol results in apoptosis in MCF-7 but not in MDA-MB-231 human breast cancer cells: cell-specific alterations of the cell cycle. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 1375-86.
 84. **Tanos V, Brzezinski A, Drize O, Strauss N, Peretz T.** Synergistic inhibitory effects of genistein and tamoxifen on human dysplastic and malignant epithelial breast cells in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 188-94.
 85. **Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, Beral V, Goodman MT, Soda M, et al.** Soy foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br J Cancer* 1999; 81: 1248-56.
 86. **Trock BJ, White BL, Clarke R, Hilakivi-Clarke L.** Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Nutr* 2000; 130: 653S-680S.
 87. **Franke AA, Custer LJ, Tanaka Y.** Isoflavones in human breast milk and other biological fluids. *Am J Clin Nutr* 1998; Suppl: 1466S-1473S.
 88. **Lamartiniere CA.** Timing of exposure and mammary cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7(1):67-76.
 89. **Mousavi Y, Adlercreutz H.** Enterolactone and estradiol inhibit each other's proliferative effect on MCF-7 breast cancer cells in culture. *J Steroid Biochem Mol Biol Mar* 1992; 41(3-8): 615-9.
 90. **Haggans CJ, Hutchins AM, Olson BA, Thomas W, Martini MC, Slavin JL.** Effect of flaxseed consumption on urinary estrogen metabolites in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 1999; 33(2): 188-95.
 91. **Haggans CJ, Travelli EJ, Thomas W, Martini MC, Slavin JL.** The effect of flaxseed and wheat bran consumption on urinary estrogen metabolites in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 719-25.
 92. **Spierto FW, Gardner F, Smith SJ.** Evaluation of an EIA method for measuring serum levels of the estrogen metabolite 2-hydroxyestrone in adults. *Steroids* 2001; 66: 59-62.
 93. **Ziegler RG, Rossi SC, Fears TR, Bradlow HL, Adlercreutz H, Sepkovic D, et al.** Quantifying estrogen metabolism: an evaluation of the reproducibility and validity of enzyme immunoassays for 2-hydroxyestrone and 16 α -hydroxyestrone in urine. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 607-14.
 94. **Kabat GC, Chang CJ, Sparano JA, Sepkovic DW, Hu XP, Khalil A, et al.** Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 505-9.