

Fitoestrógenos y cáncer de mama

Alfonso Fernández-Cid Fenollera¹
María Fernández-Cid Villasenín²

¹Ginecólogo
Miembro de Honor
de la Sociedad
Española de Senología
y Patología Mamaria
²Medicina de Familia
y Comunitaria

Se está escribiendo mucho en los últimos tiempos sobre la acción de los fitoestrógenos y el cáncer de mama, por ello creo de interés hacer unas reflexiones sobre el tema, destacando aquellos aspectos que puedan ser de mayor utilidad práctica, a saber:

- El cáncer de mama *incide en España* con 40-50 casos por cada 100.000 mujeres y aumenta con la edad¹. Con la edad surgen problemas en la postmenopausia, que se intentan corregir con tratamientos hormonales sustitutivos (THS).
- La THS generalizada en la menopausia se pone en cuarentena por el aumento del riesgo relativo (R.R.) de padecer cáncer de mama².
- Se plantea por ello la *prevención y las medidas alternativas* más adecuadas para reducir en lo posible dicho riesgo.
- Las *menores tasas de cáncer de mama* en Asia que en Occidente, seis veces menores, se asocian al *consumo de soja, alimento rico en fitoestrógenos*³.
- Los *fitoestrógenos inhiben el crecimiento celular* (acción antiproliferativa) en la mama⁴⁻⁶.
- Se ha demostrado que, cuando la *tasa de fitoestrógenos* que se excretan por la orina es *baja, hay mayor riesgo de cáncer de mama*, y que cuando la *tasa es alta el riesgo es menor*.
- Se sabe que los fitoestrógenos tienen apetencia por los receptores hormonales de estrógenos (RE), pero mucho más por los beta, que por los alfa, y la mama es rica en RE alfa y pobre en RE beta, por ello las acciones hormonales derivadas de la unión con los RE en la mama son de menor importancia, si bien:
 - *En presencia de estradiol disminuyen o modulan su acción (antagonistas)* al competir con él por un receptor (RE) que estimulan débilmente. Esto explicaría el *beneficio postulado en el Síndrome premenstrual*.
 - *En ausencia de estradiol la acción será siempre positiva*, (agonistas) aunque débil, y pre-

dominantemente "beta", lo que explicaría los *beneficios encontrados en la postmenopausia, incluso acompañando a la THS*⁷⁻¹⁰.

- Los RE alfa se encuentran especialmente en útero, mama, hígado y riñón. Los RE beta en hueso, cerebro, tracto urinario, próstata, aparato cardiovascular, hipófisis, ovarios y testículos.
- Podemos decir que *los fitoestrógenos son verdaderos SERMS* (Modulares Selectivos de los Receptores Hormonales) actuando sobre los órganos diana señalados.

*La acción protectora para el riesgo de padecer cáncer de mama viene dada, además del efecto hormonal, porque los fitoestrógenos tienen las siguientes acciones*¹¹⁻¹⁶:

- *Inhibición de la Tirosin-Kinasa* con lo que se *frena el crecimiento celular*.
- *Estimulación de la apoptosis* (muerte celular programada) de las células malignas.
- *Protección frente a mutaciones genéticas* por su *acción antioxidante*, al captar radicales libres de oxígeno con alta capacidad mutágena.
- *Inhibición de la neoangiogénesis* (imprescindible para el desarrollo tumoral).
- *Induce al aumento de Síntesis de Globulina Transportadora de Esteroides Sexuales* (SHBG), *limitando con ello el estrógeno libre*, que es el que puede actuar con efecto proliferativo.
- Estas acciones por tanto *inhiben la proliferación celular, y no dependen de la unión en el RE*.
- De todo ello se deduce que:

Los fitoestrógenos tienen acciones que van mucho más allá de los efectos hormonales, esas acciones son antiproliferativas, y tienen mucha más importancia en la prevención del cáncer de mama que las derivadas de la modulación estrogénica.

- *Complementando la dieta normal con fitoestrógenos antes de la menopausia se mejoran*

Correspondencia:
Alfonso Fernández-Cid
Ganduxer 134, 2º 2ª
08022 Barcelona
E-mail:
alfonsofcid@yahoo.es

las tasas de incidencia del cáncer de mama¹⁷. Debe ser estudiado su efecto en la postmenopausia, si bien no hay contraindicación en la bibliografía. Los estudios experimentales en ratas son contradictorios¹⁸⁻²⁰.

- No hay evidencia de que el consumo de fitoestrógenos en niveles de alimentación normal sea dañino²¹. Tampoco lo hay sobre los efectos a largo plazo o en altas dosis (suplementos).
- La evidencia de los *beneficios de los fitoestrógenos está en aumento*^{12,22-24}.
- Queda abierta la investigación para conocer mejor: dosis, duración, frecuencia y tipo de fitoestrógenos, para obtener los mejores beneficios y evitar los posibles efectos adversos.

Indicaciones:

- Enriquecer la alimentación con soja es difícil, dados los hábitos alimenticios en Occidente. Por ello la medida más plausible sea *enriquecer la dieta con preparados de concentrados de isoflavonas*²⁵.
- *En toda mujer antes de la menopausia*, por su efecto inhibidor frente al riesgo de cáncer de mama, y, en general, especialmente en casos de *síndrome premenstrual*⁴.
- *No se recomienda la THS en mujeres posmenopáusicas asintomáticas*², luego los fitoestrógenos tampoco.
- *En mujeres post-menopausicas con síntomas*, incluso estando bajo THS, por la acción antiproliferativa conjunta (estrógeno-fitoestrógeno), y, en general, si no toleran o no desean *la THS*¹⁹.
- *La fitomedicina gana terreno como alternativa*²⁶.

Sigue siendo la *mejor prevención un buen estilo de vida* desde la infancia, y ello implica:

- Alimentación rica en frutas, verduras, cereales y fibra, suplementada con soja, y bajo consumo de grasas animales.
- Ejercicio físico controlado y soleamiento moderado.
- No hábitos tóxicos (alcohol, tabaco y otras drogas)^{27,28}.

Debe recomendarse a toda mujer que *consulte periódicamente* con su médico para procurar un *buen estilo y calidad de vida*, muy especialmente si tiene algún factor de riesgo (cáncer de mama personal o familiar, hipertensión, obesidad, etc.).

Lo mejor siempre es: *individualizar cada caso*, calculando *riesgos y beneficios conjuntamente con la interesada*.

Bibliografía

1. Fernández-Cid, *et al. Mastología* 2ªed. Barcelona: Ed. Masson, 2000.
2. Guinot M, Calaf J. Últimos resultados en THS. Análisis del Women's Health Initiative. *Gin y Obst Clínica* 2003;4(4):195-203.
3. Messina M, Barnes S. The role of soy products in reducing risk of cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83: 541-6.
4. Barnes S. The chemopreventive properties of soy isoflavonoides in animal models of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;46:169-79.
5. Adlercreutz H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect* 1995;103(suppl 7):103112.10...
6. Wilcox G. The effect of soy on menopausal symptoms. Progress in the Management of Menopause. En: *Wren BG* (Ed), New York: Parthenon, 1997;268-76.
7. Sánchez R, Ribes M, Cuadros M. En: Palacios S. *Fitoestrógenos. Tipos. Mecanismo de acción*. Cap 2:9-28 de Fitoestrógenos. Madrid: Ediciones Harcourt, 2001.
8. Murkies A, Wilcox G, Davis SR. Phyto-estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:297-303.
9. Cassidy A, Bingham S, Stechell K. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:333-40.
10. Cassidy, *et al.* Biological effects of plant estrogens in premenopausal women. *FASEB J* 1993;A866.
11. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, *et al.* Cohort studies of fat intake and risk of breast cancer a pooled analysis. *N Eng J Med* 1996;334(6):365-1.
12. Rose DP, Boyer AP, Winder EL. International comparison of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon per capita fast consumption. *Cancer* 1986; 58:2363-71.
13. Baghurst P, Rohan T. High fiber diet and reduced risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1994;56:173-6.
14. Adlercreutz H. Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50:3-23.
15. Ingram D, Sanders K, Kolibaba M, *et al.* Case-control study of phyto-estrogen and breast cancer. *Lancet* 1997;350:990-4.
16. Zheng W, Dai Q, Custer LJ, *et al.* Urinary excretion of isoflavonoids and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(1):35-40.
17. Lee HP, Guorley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *Lancet* 1995;337:1197-200.
18. Hsieh, Santell RC, Haslam SZ and Helferich WG. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen

- receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Research* 1998;Vol 58: Issue 17:3833-8.
19. Li Y, Upadhyay S, Bhuiyan M and Sarkar FH. Induction of apoptosis in breast cancer cells MDA-MB-231 by genistein. *Oncogene* 1999;18:3166-72.
 20. Constantinou AL, Krigier AE, Metha RR. Genistein induces maturation of cultured human breast cancer cells and prevents tumor growth in nude mice. *Am J Clin Nutr* 1998;S68:1426S-1430S.
 21. Vincent A, Fitzpatrick LA. Soy Isoflavones: Are They Useful in Menopause?. *Mayo Clin Proc* 2000;75(11): 1174-84.
 22. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
 23. Sathyamoorthy N, Wang TTY. Differential effects of dietary phyro-estrogens daidzeine and equol on human breast cancer MCF7 cells. *Eur J Cancer* 1997;33:2384-9.
 24. Wu AH, Ziegler RG, Horn-Ross PL, *et al*. Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:901-6.
 25. Bris JM. En: Fitoestrógenos. S. Palacios. Alimentos y fitoestrógenos. Cap 8:89-100. Madrid: Ediciones Harcourt, 2001.
 26. Martín MJ, Goy E. Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Madrid, 1999;23(2):33-44.
 27. Benvenuto R, Garay J. Los fitoestrógenos. ¿Alternativa a la THS en el climaterio?. *Fronteras en Obst y Ginecol* 2002;2(1):49-60.
 28. This P. Fitoestrógenos y cáncer de mama. *Rev Gin Obst* 2001;2(4):159-167.