

Fitoestrógenos y riesgo de cáncer mamario: un estudio caso-control.

Dres. Álvaro Ronco¹, Eduardo De Stefani²

Resumen

El cáncer de mama es el sitio tumoral más frecuente en las mujeres uruguayas con tasa ajustada de 92,6 casos por 100.000 mujeres. Esta elevada frecuencia coloca a las mujeres uruguayas en el primer sitio en las poblaciones latinoamericanas y en el sexto en el mundo. En el período comprendido entre mayo de 1994 y diciembre de 1997, se realizó un estudio epidemiológico caso-control sobre factores de riesgo en el cáncer de mama.

Objetivos. El objetivo primordial de este estudio radicó en determinar si la ingestión elevada de alimentos ricos en fitoestrógenos (estrógenos débiles originados en las plantas) se asoció con una reducción significativa en el riesgo de cáncer mamario.

Material y método. Trescientos sesenta y cinco (365) casos incidentes e histológicamente verificados de cáncer mamario y 397 controles afectados por enfermedades no neoplásicas y no vinculadas con la dieta fueron sometidas a un cuestionario detallado que incluía información sobre 64 puntos alimentarios, representativos de la dieta uruguaya.

Resultados. Utilizando modelos multivariados que incluían variables relevantes para cáncer de mama, se observó que los grupos de alimentos fuente de fitoestrógenos (vegetales, cereales, frutas, leguminosas, tubérculos y fibra dietaria) se asociaron con reducciones de riesgo significativas. Cuando se examinaron los fitoestrógenos individuales (enterolactona, enterodiol, lignanos totales e isoflavonas), se observó un efecto protector significativo, que fue más evidente para los lignanos totales y para el enterodiol.

Conclusiones. De confirmarse estos resultados, la ingestión frecuente de alimentos ricos en fitoestrógenos podría contribuir en forma importante a una disminución en la incidencia de cáncer de mama. Dada la importancia de la prevención primaria y la relativa facilidad de implementar modificaciones dietarias en la población uruguaya, nuevos estudios que permitan confirmar estos resultados son de importancia primordial para la salud pública en Uruguay.

Palabras clave: Neoplasmas de la mama – prevención y control

Fitoestrógenos

Lignanos

Isoflavonas

Estudios de casos y controles

Uruguay

1. Asistente del Registro Nacional de Cáncer, Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay.

2. Director del Registro Nacional de Cáncer, Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay.

Presentado: 3/11/98

Aceptado: 29/12/98

Correspondencia: Dr. Álvaro Ronco. Registro Nacional de Cáncer, Bvar. Artigas 1705/501, E-mail: alronco@redfacil.com.uy. Montevideo, Uruguay.

Con el apoyo económico de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer.

Introducción

El cáncer de mama constituye el sitio tumoral más frecuente en las mujeres uruguayas^(1,2). De acuerdo con los datos del Registro Nacional de Cáncer, el cáncer mamario presenta una tasa ajustada de 92,6 por 100.000 mujeres en el departamento de Montevideo⁽¹⁾. La tasa correspondiente al interior del país es menor con una reducción de riesgo de 40%⁽²⁾. Cuando la tasa de Montevideo es comparada con los 149 registros de cáncer existentes en el mundo, la misma ocupa el sexto lugar en magnitud (tabla 1). Este dudoso privilegio es acentuado cuando la tasa de Uruguay es comparada con las presentadas en los otros países o registros latinoamericanos (tabla 2). En resumen, la magnitud del cáncer mamario en Uruguay ocupa el sexto lugar en el mundo y el primer lugar entre las poblaciones latinoamericanas.

Esta frecuencia extremadamente elevada ha sido motivo de preocupación en administradores de salud e investigadores de nuestro país. Como resultado de la misma se han realizado varias publicaciones epidemiológicas con la finalidad de establecer los factores de riesgo o protección en la población uruguaya femenina⁽³⁻⁵⁾. De acuerdo con dichos estudios, el rol de la grasa dietaria, de la carne roja y de sustancias químicas presentes en la carne frita o asada es asociado con un aumento de riesgo para esta enfermedad maligna. Por otra parte, la ingestión de alimentos ricos en fibra se ha visto asociada con una reducción en el riesgo del neoplasma de mama⁽⁵⁾. Recientemente, se ha sugerido que sustancias químicas con actividad estrogénica débil, presentes en las plantas (fitoestrógenos), podrían estar asociadas con una reducción importante en el riesgo de cáncer mamario⁽⁶⁾. Los fitoestrógenos presentan una actividad similar a la del tamoxifeno, sustancia empleada en el tratamiento y quimioprevención del cáncer mamario. Dada la necesidad de poseer sustancias efectivas en la prevención primaria del cáncer mamario, los autores han considerado que un estudio caso-control que permita estimar los efectos resultantes de la ingestión de fitoestrógenos constituye una prioridad en una comunidad como la uruguaya, que presenta tasas extremadamente elevadas de cáncer mamario. Por consiguiente, en este estudio se comunican los resultados obtenidos en este estudio caso-control sobre fitoestrógenos y riesgo de cáncer de mama.

Revisión de la literatura

Los fitoestrógenos son estrógenos débiles de origen principalmente vegetal. También los cereales y la fibra dietaria constituyen una fuente importante de lignanos. Los principales fitoestrógenos son las isoflavonas (daidzeína, genisteína), los coumestanos y los lignanos (enterolactona

Tabla 1. Frecuencia del cáncer de mama en las 20 poblaciones con tasas ajustadas por edad de mayor magnitud en el mundo

<i>Registro</i>	<i>Tasa ajustada</i>
Zimbabwe, Harare, europeas	127,7
EE.UU., Los Ángeles, blancas	103,7
EE.UU., San Francisco, blancas	103,3
EE.UU., Hawaii, blancas	96,5
EE.UU., Connecticut, blancas	93,3
Uruguay, Montevideo	92,6
EE.UU., Seattle, blancas	92,5
EE.UU., Detroit, blancas	91,9
EE.UU., SEER, blancas	90,7
Israel, nacidas en Israel	90,5
EE.UU., Atlanta, blancas	89,9
Israel, nacidas en América	87,9
EE.UU., Nueva Orleans, blancas	87,0
EE.UU., Nuevo México, blancas	86,3
EE.UU., California Central, blancas	86,2
Francia, Isere	85,9
EE.UU., Iowa, blancas	85,3
EE.UU., Nueva Orleans, negras	84,9
EE.UU., Connecticut, negras	84,5
Canadá, British Columbia	84,3

Datos tomados Parkin DM et al⁽¹⁾.

Tabla 2. Frecuencia del cáncer de mama en las poblaciones de América Latina

<i>Registro</i>	<i>Tasa ajustada</i>	<i>Razón de tasas</i>
Uruguay, Montevideo	92,6	1,00
Brasil, Porto Alegre	61,9	0,62
Argentina, Concordia	60,2	0,66
EE.UU., Puerto Rico	45,7	0,47
Brasil, Goiania	40,4	0,44
Colombia, Cali	38,8	0,38
Perú, Lima	32,3	0,33
Brasil, Belem	30,2	0,30
Perú, Trujillo	29,7	0,31
Costa Rica	28,8	0,31
Ecuador, Quito	26,8	0,28

Datos tomados Parkin DM et al⁽¹⁾.

y enterodiol). Los principales alimentos fuentes de lignanos se encuentran representados en la tabla 3⁽⁷⁾. Se destaca el alto contenido de lignanos en cereales y leguminosas.

La presencia de sustancias no esteroideas con actividad estrogénica en ciertas plantas fue reconocida desde

los años 40⁽⁸⁾. En esa fecha, estudios conducidos en Australia occidental⁽⁹⁾ identificaron trastornos reproductivos en ovejas alimentadas con un vegetal subterráneo. Las hembras experimentaban esterilidad y la causa de la misma fue atribuida a la ingesta de ciertas sustancias estrogénicas en el trébol. Desde entonces se ha reconocido que varios cientos de plantas contenían compuestos que manifestaban cierto grado de actividad estrogénica^(10,11). Desde entonces hasta el momento actual, el conocimiento sobre la estructura química, fuentes alimentarias y efectos fisiológicos de los fitoestrógenos han crecido considerablemente^(6-8,12).

Material y método

Este estudio caso-control de base hospitalaria sobre cáncer de mama fue llevado a cabo en Montevideo entre mayo de 1994 y diciembre de 1997.

Selección de casos.

Los casos fueron mujeres con cáncer de mama incidente (es decir, diagnosticados dentro del año en curso) e histológicamente confirmado, admitidas a los cinco hospitales principales del sistema público (Hospital de Clínicas, Hospital Pasteur, Hospital Maciel, Instituto Nacional de Oncología, Hospital Pereira Rossell). Un total de 390 casos fueron considerados elegibles para su inclusión en el estudio. De los mismos, 365 pacientes (tasa de respuestas 93,6%) estuvieron de acuerdo en participar y fueron exitosamente entrevistadas.

Selección de controles.

Las mujeres del grupo control fueron seleccionadas en los mismos hospitales que los casos. Las mismas fueron apareadas con los casos en edad (en períodos de diez años) y residencia (Montevideo y otros departamentos del país). Pacientes admitidas por enfermedades ginecológicas, hormonales, nutricionales, digestivas o neoplásicas no fueron seleccionables para este estudio. A partir de un número inicial de 410 pacientes, 397 aceptaron participar (tasa de respuestas 96,8%). Las enfermedades más frecuentes entre las pacientes control se muestran en la tabla 4.

Cuestionario.

Casos y controles fueron entrevistadas con un cuestionario detallado que incluyendo secciones sobre demografía, historia de consumo de tabaco, consumo de alcohol (discriminado en cerveza, vino y bebidas destiladas), historia familiar de cáncer de mama, variables antropométricas, historia ocupacional, variables reproductivas (edad en la

Tabla 3. Principales alimentos fuente de fitoestrógenos de la categoría de los lignanos (microgramos por 100 gramos)

<i>Alimento</i>	<i>Enterolactona</i>	<i>Enterodiol</i>
Avena	265	386
Maíz	168	480
Trigo	269	298
Arroz	134	47
Sorgo	199	56
Ajo	81	326
Zapallo	271	110
Zanahoria	284	62
Boniato	240	55
Coliflor	68	77
Lechuga	58	63
Papa	33	50
Repollo	30	34
Tomate	11	10
Lenteja	789	998
Poroto	329	232
Pera	112	69
Banana	55	14
Naranja	27	12
Manzana	34	1

Datos tomados de Thompson LU et al⁽⁷⁾.

Tabla 4. Distribución de los controles según principales categorías diagnósticas (CIE-9)

<i>Categoría</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Hernia inguinal	92	23,2
Fracturas	70	17,6
Trastornos oculares	59	14,9
Várices	40	10,1
Apendicitis aguda	33	8,3
Quiste hidático	29	7,3

menarca, edad en la menopausia, número de hijos, número de abortos, edad en el primer parto, edad en el último parto, número de meses de lactancia, administración de estrógenos exógenos, administración de anticonceptivos) y un cuestionario de frecuencia alimentaria sobre 64 productos. Este cuestionario fue previamente estudiado acerca de su reproducibilidad y permitió la estimación de la ingesta total de energía (calorías). Todas las participantes (casos y controles) fueron entrevistadas personalmente en el hospital.

Tabla 5. Distribución de casos y controles de acuerdo a variables sociodemográficas, antropométricas y reproductivas

Variable	Categoría	Casos		Controles	
		Nº	%	Nº	%
Edad (años)	30-39	38	10,4	52	13,1
	40-49	54	14,8	61	15,4
	50-59	89	24,4	90	22,7
	60-69	87	23,8	89	22,4
	70-79	82	22,5	89	22,4
	80-89	15	4,1	16	4,0
Residencia	Montevideo	188	51,5	205	51,6
	Interior	177	48,5	192	48,4
Urbano/rural	Urbana	302	82,7	340	85,6
	Rural	63	17,3	57	14,4
Educación (años)	0-5	184	50,4	209	52,6
	6+	181	49,6	188	47,4
Ingreso mensual (dólares)	≤ 149	125	34,2	131	33,0
	≥ 150	119	32,6	129	32,5
	Desconocido	121	33,2	137	34,5
Historia familiar	No	278	76,2	357	89,9
	Sí	87	23,8	40	10,1
Menarca (años)	≥ 15	33	9,0	66	16,6
	12-14	246	67,1	270	69,3
	≤ 11	88	24,1	61	15,4
Paridad	0-1	131	35,2	106	26,4
	2-3	147	40,9	147	36,4
	≥ 4	87	23,8	144	37,2
Número de pacientes		365	100	397	100

Cálculo de nutrientes.

La composición en nutrientes de cada alimento interrogado fue estimada a partir de tablas regionales⁽¹³⁾. La ingesta total de cada nutriente fue calculada como la suma de los productos de la frecuencia ponderada y el contenido en nutrientes de cada alimento. En particular, valores para proteína, carbohidratos, grasas, colesterol, fibra dietaria, folato, vitamina C, carotenoides, flavonoides, isoflavonas y lignanos fueron calculados para este estudio. Los nutrientes fueron ajustados por calorías de acuerdo con el método de los residuales de Willett y Stampfer⁽¹⁴⁾.

Análisis estadístico.

Cada nutriente fue categorizado en cuartiles sobre la base de la distribución de la frecuencia de los controles. Los riesgos relativos (RR) crudos y ajustados fueron estimados mediante regresión logística incondicional⁽¹⁵⁾. Las variables de confusión potenciales fueron incluidas en los modelos multivariados. Las decisiones sobre cuáles co-

variables deberían ser incluidas en el modelo final se basaron en: 1) la plausibilidad biológica; 2) si la covariable entraba en el modelo a un nivel de significación de 0,10, y 3) si la covariable actuaba como un factor de confusión de la asociación primaria de interés para el estudio (fitoestrógenos). Se consideró que existía confusión si el coeficiente de regresión de la variable independiente primaria (fitoestrógenos) cambiaba más de 10% luego de la adición de la variable de potencial confusión en el modelo. Los modelos finales incluyeron edad, residencia, estatus urbano/rural, historia familiar de cáncer de mama, masa corporal relativa (índice de Quetelet), edad en la menarca, paridad, estatus menopáusico, consumo total de alcohol, e ingesta total de energía (calorías). Todos los cálculos fueron llevados a cabo utilizando el programa de computación GLIM⁽¹⁶⁾.

Resultados

La distribución de los casos y controles por variables sociodemográficas y reproductivas se muestra en la tabla 5.

Tabla 6. Riesgos relativos de cáncer de mama para alimentos fuente de fitoestrógenos

Alimento	Categoría	Casos / Controles	RR	IC al 95%
Cereales (a)	≤494	86 / 106	1,0	—
	495-651	93 / 111	0,44	0,26-0,75
	652-885	86 / 93	0,36	0,19-0,65
	≥886	104 / 88	0,27	0,12-0,59
			valor p para linealidad	0,002
Vegetales (a)	≤298	108 / 86	1,0	—
	299-454	88 / 105	0,59	0,39-0,92
	455-656	86 / 103	0,54	0,35-0,83
	≥657	87 / 104	0,47	0,30-0,73
			valor p para linealidad	<0,001
Tubérculos (a)	≤128	70 / 84	1,0	—
	129-182	134 / 144	0,94	0,61-1,45
	183-234	79 / 89	0,85	0,52-1,36
	≥235	86 / 81	0,91	0,56-1,51
			valor p para linealidad	0,64
Leguminosas (a)	≤12	113 / 114	1,0	—
	13-24	107 / 100	0,96	0,64-1,44
	25-96	70 / 72	0,92	0,58-1,46
	≥97	79 / 112	0,53	0,35-0,81
			valor p para linealidad	0,004
Fibra dietaria (b)	≤11,0	88 / 109	1,0	—
	11,1-14,5	94 / 95	0,53	0,34-0,82
	14,6-18,5	95 / 96	0,36	0,23-0,57
	≥18,6	92 / 98	0,29	0,19-0,46
			valor p para linealidad	<0,001
Frutas (a)	≤182	88 / 109	1,0	—
	183-262	94 / 95	1,04	0,67-1,60
	263-390	95 / 96	0,93	0,60-1,43
	≥391	92 / 98	0,70	0,45-1,09
			valor p para linealidad	0,11

(a) Porciones por año.

(b) Gramos por día.

(c) Modelo que incluye los siguientes términos: edad, residencia, estatus urbano/rural, educación, edad en la menarca, paridad, estatus menopáusico, ingestión de alcohol, calorías totales.

RR: riesgo relativo / IC al 95%: Intervalo de confianza al 95%

La distribución por edad, residencia, estatus urbano/rural y educación fue muy similar en ambas series. El porcentaje de historia familiar de cáncer de mama fue mucho más elevado en los casos, comparados con los controles. También la proporción de casos con menarca temprana fue mucho más elevada, comparados con los controles, y las múltiparas fueron más frecuentes en los controles.

Los riesgos relativos de cáncer mamario para alimentos o grupos de alimentos que constituyen una fuente importante de fitoestrógenos se presentan en la tabla 6. La ingestión de cereales reveló una fuerte asociación inversa (protectora) con un riesgo de 0,27 (Intervalos de Confianza [IC] al 95% = 0,12-0,58) para el nivel más elevado

de consumo. También el consumo de vegetales se asoció con una reducción de riesgo de 53% (IC al 95% = 0,30-0,73), mientras que los tubérculos (papas y boniatos) no se asociaron con una tendencia protectora. La ingesta de leguminosas se asoció con una reducción significativa de cáncer mamario vecina a 47% (IC al 95% 0,35-0,81). La fibra dietaria se asoció con una importante reducción en el riesgo de cáncer mamario (RR 0,29, al 95% 0,19-0,46). Finalmente, el consumo elevado de frutas reveló una reducción no significativa en el riesgo de cáncer mamario (RR 0,70, IC al 95% 0,45-1,09).

Los riesgos relativos de cáncer mamario para el consumo de fitoestrógenos están presentados en la tabla 7. El

Tabla 7. Riesgos relativos de cáncer de mama para consumo de fitoestrógenos

Fitoestrógeno	Categoría	Casos / Controles	RR	IC al 95%
Enterolactona (a)	≤922	103 / 89	1,0	—
	923-1154	105 / 87	0,87	0,56-1,35
	1155-1461	80 / 111	0,53	0,33-0,81
	≥1462	81 / 111	0,55	0,36-0,85
			valor p para linealidad	0,001
Enterodiol (a)	≤748	112 / 80	1,0	—
	749-942	97 / 95	0,53	0,34-0,83
	943-1166	87 / 104	0,48	0,31-0,75
	≥1167	73 / 119	0,43	0,27-0,66
			valor p para linealidad	<0,001
Lignanos totales (a)	≤1656	108 / 84	1,0	—
	1657-2136	98 / 94	0,61	0,39-0,96
	2137-2645	90 / 101	0,56	0,36-0,86
	≥2646	73 / 119	0,43	0,27-0,67
			valor p para linealidad	<0,001
Isoflavonas (b)	≤13	100 / 92	1,0	—
	14-62	95 / 97	1,15	0,73-1,81
	63-114	96 / 95	1,23	0,79-1,92
	≥115	78 / 114	0,62	0,40-0,95
			valor p para linealidad	0,07

(a) Microgramos por 100 gramos.

(b) Miligramos por 100 gramos.

RR: riesgo relativo / IC al 95%: Intervalo de confianza al 95%

consumo elevado de enterodiol se asoció con un efecto protector de 57% (IC al 95% 0,27-0,66). También la enterolactona y los lignanos totales mostraron una reducción de riesgo significativa que para los lignanos totales fue de similar magnitud al observado para el enterodiol. Finalmente, la genisteína mostró una reducción de riesgo sólo evidenciable para el cuartil más elevado de consumo (RR 0,62, IC al 95% 0,40-0,95).

Los riesgos relativos de cáncer de mama para la exposición a fitoestrógenos según estado menopáusico están presentados en la tabla 8. El efecto protector de los fitoestrógenos fue más acentuado para las pacientes posmenopáusicas, aunque debe tenerse en cuenta que la muestra de pacientes premenopáusicas fue sensiblemente menor, lo cual impide ser más estrictos en la interpretación de los resultados.

Discusión

Los resultados del estudio presente mostraron consistentemente un efecto protector, tanto de los fitoestrógenos como de los alimentos que dieron origen a estas sustan-

cias. Este efecto protector fue independiente del efecto de otras variables. Estudios previos⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ comunicaron un efecto protector del consumo de soja, alimento que constituye una fuente importante de fitoestrógenos. Por otra parte, en ninguno de dichos estudios se intentó estimar cuantitativamente la ingestión de fitoestrógenos. Varios estudios examinaron la relación entre la ingestión de fibra y el riesgo de cáncer mamario^(5,20-25). Es conocido que la fibra dietaria es una fuente de fitoestrógenos, en particular de lignanos⁽²⁶⁾. Los resultados de dichos estudios mostraron consistentemente una disminución en el riesgo de cáncer de mama. En ninguno de los dichos se estimó el aporte de fitoestrógenos por medio de la ingestión de fibra. En este sentido, el presente estudio constituye, para nuestro conocimiento, el primer intento de cuantificar el riesgo asociado al consumo de fitoestrógenos específicos en el cáncer mamario.

Los fitoestrógenos pueden afectar el riesgo de cáncer mamario a través de varios mecanismos, incluyendo sus efectos en el metabolismo hormonal y los receptores de estrógenos^(27,28). Las dietas con elevado contenido de fitoestrógenos se han visto asociadas con una elevación

Tabla 8. Riesgos relativos de cáncer de mama para consumo de fitoestrógenos según estado menopáusico

Fitoestrógeno	Premenopáusicas		Postmenopáusicas	
	RR	IC al 95%	RR	IC al 95%
Enterolactona	1,0	—	1,0	—
	0,84	0,32-2,18	0,96	0,59-1,58
	0,58	0,23-1,43	0,54	0,32-0,89
	0,74	0,26-2,09	0,55	0,34-0,89
Enterodiol	1,0	—	1,0	—
	0,87	0,35-2,21	0,53	0,32-0,88
	0,42	0,15-1,19	0,51	0,31-0,82
	0,61	0,23-1,63	0,40	0,25-0,66
Lignanós totales	1,0	—	1,0	—
	1,18	0,47-3,00	0,57	0,34-0,93
	0,45	0,17-1,16	0,64	0,39-1,06
	0,91	0,32-2,58	0,38	0,23-0,61
Isoflavonas	1,0	—	1,0	—
	1,79	0,68-4,68	1,04	0,62-1,74
	1,57	0,58-4,22	1,11	0,67-1,84
	1,12	0,43-2,90	0,51	0,31-0,85

de los niveles plasmáticos de la globulina ligada a las hormonas sexuales (SHBG)^(6,8). Finalmente, los fitoestrógenos se unen competitivamente a los receptores de estrógenos en células cancerosas mamarias. Esta unión competitiva puede bloquear la unión celular de estrógenos endógenos como el estradiol^(29,30), resultando en un efecto antiestrogénico que puede inhibir el crecimiento y proliferación de las células cancerosas hormonodependientes.

Como todos los estudios caso-control de base hospitalaria, este estudio presenta limitaciones y ventajas, en comparación con otros diseños epidemiológicos. Una limitación común a todos los estudios retrospectivos radica en que la información brindada por las pacientes (casos y controles) depende del recuerdo de la dieta pasada, aunque la misma sea la dieta consumida en el año anterior, como sucede en el presente estudio. La posibilidad de un sesgo del recuerdo puede afectar en forma diferencial o no diferencial a los casos y controles. Dada la naturaleza hospitalaria de los controles, es presumible que cualquier sesgo del recuerdo introducido en este estudio sea de naturaleza no diferencial. Esto se debe a que los controles hospitalizados tienen una propensión similar a los casos a recordar con razonable precisión eventos pasados⁽³¹⁾. De existir un sesgo de clasificación no diferencial, el mismo resultaría en una atenuación de los riesgos observados hacia la nulidad; en otros términos, los resultados serían menos significativos que los obtenibles sin sesgo de clasificación. Otra limitación radica en la posi-

bilidad de que los casos y controles difieran en forma significativa en atributos de importancia como resultado de una selección impropia (sesgo de selección). El análisis del efecto de los fitoestrógenos estratificado por historia familiar no mostró resultados diferenciales entre ambos grupos de pacientes. Los sesgos mencionados parecen poco probables en nuestro estudio, dado que tanto casos como controles provienen de los mismos hospitales, son similares en residencia y en edad y fueron entrevistados por los mismos encuestadores en el mismo período de tiempo. Dicho en otros términos, tanto casos como controles parecen provenir de la misma base poblacional. Dentro de las ventajas del estudio debe mencionarse el poder estadístico del mismo, que permite detectar como significativa una reducción en el riesgo de 30% (RR 0,70). Otra ventaja del estudio radica en la tasa de respuestas elevada tanto en casos como controles, que permite suponer que los rechazos a las entrevistas (menores de 10% en casos y controles), no influyeron en forma importante en la representatividad de la población de estudio.

En resumen, este estudio caso-control sugiere que los principios bioactivos conocidos como fitoestrógenos se asocian con una reducción en el riesgo de cáncer mamario de 50%. Extrapolando estos riesgos a la población general, un consumo elevado de fitoestrógenos (o de sus alimentos de origen) podría resultar en una disminución significativa en la incidencia de cáncer mamario. Por consiguiente, nuevos estudios que permitan confirmar nuestros

hallazgos, posibilitarían implementar medidas de prevención primaria en el cáncer más importante que afecta a la población femenina de Uruguay.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer que suministró apoyo económico para la realización de este estudio. Sin el mismo su realización hubiera sido imposible. También a la doctora Martha Guidobono, quien colaboró en forma invalorable para la realización del mismo.

Summary

Background. Breast cancer is the most frequent kind of tumor among Uruguayan women, with adjusted rate of 92.6 cases per 100.00 women. This high frequency puts Uruguayan women in the first place among Latin-American populations and in the sixth place among the whole world. An epidemiological case-control study was conducted between May 1994 and December 1997 to estimate risk factors of breast cancer.

Objective. The primal objective of this study was to establish whether intake of food rich in phytoestrogens (weak estrogens originated from vegetables) could be associated with a significant reduction in breast cancer risk.

Methods. Three hundred and sixty-five incidental and histologically proved carriers of breast cancer and 397 patients with non neoplastic diseases, non associated with the diet underwent a questionnaire including 64 nutritional items representative of Uruguayan diet.

Results. Using multivaried models including relevant variables for breast cancer, we observed that food rich in phyestrogens (vegetables, cereals, fruits, leguminous, tubers and fiber diet) was associated with a significant decrease in breast cancer risk. A significant protective effect (that was more evident for total lignan and enterodiol) was shown when isolated phytoestrogens (enterolacton, enterodiol, total lignan and isoflavonoid) were examined.

Conclusions. If these results were confirmed, frequent intake of food rich in phyestrogens could contribute in a relevant decrease in the incidence of breast cancer. Due the importance of primary prevention and the easiness of modifying diets in Uruguayan population, ongoing studies are primal for Uruguayan public health in order to corroborate these findings.

Résumé

Le cancer de sein est l'endroit tumoral le plus fréquent chez les femmes uruguayennes à taux ajusté de 92,6 cas

sur 100.000 femmes. Cette fréquence élevée situe les femmes uruguayennes à la première place parmi les populations latinoaméricaines et à la sixième dans le monde. Dans la période comprise entre mai 1994 et décembre 1997, on a fait une étude épidémiologique de cas-contrôle sur les facteurs de risque au cancer de sein.

Objectifs: déterminer si l'ingestion élevée d'aliments riches en phytoestrogènes (estrogènes faibles originaires des plantes) est associée à la diminution repérée au risque de cancer de sein.

Matériel et méthode: 365 cas incidents et histologiquement vérifiés de cancer de sein et 397 contrôles de maladies pas néoplasiques et pas liés à la diète, ont été soumis à un questionnaire détaillé qui comprenait de l'information sur 64 points alimentaires, représentatifs de la diète uruguayenne.

Résultats: En se servant de modèles variés qui comprenaient des variantes rélevantes pour le cancer de sein, on a observé que les groupes d'aliments 'phytoestrogènes (végétaux, céréales, fruits, légumineuses, tubercules et fibre diététique) sont associés à des réductions du risque importantes. Lorsqu'on a examiné les phytoestrogènes individuels (entérolactone, entérodiol, lignanes totaux et isoflavones), on a constaté un effet protecteur important, qui a été encore plus significatif pour les lignanes totaux et pour l'entérodiol.

Conclusions: Si ces résultats sont confirmés, l'ingestion fréquente d'aliments riches en phytoestrogènes pourrait contribuer de manière importante à une diminution à l'incidence de cancer de sein. Vue l'importance de la prévention primaire et la relative facilité de promouvoir des changements alimentaires des uruguayennes, il est primordial pour la santé publique en Uruguay, de mettre en marche de nouvelles études qui permettent de confirmer ces résultats.

Bibliografía

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII. IARC Scientific Publications N° 143, Lyon: IARC, 1997.
2. Vassallo JA, De Stefani E, Barrios E, Ronco A. Incidencia del cáncer en Uruguay, 1991. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 1996.
3. Ronco A, De Stefani E, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Meat, fat and risk of breast cancer: A case-control study from Uruguay. Int J Cancer 1996; 65:328-31.
4. De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M, Guidobono M, Deneo-Pellegrini H. Meat intake, heterocyclic amines, and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6: 573-81.
5. De Stefani E, Correa P, Ronco A, Mendilaharsu M, Guidobono M, Deneo-Pellegrini H. Dietary fiber and risk of breast cancer. Nutr Cancer 1997; 28:14-9.
6. Horn-Ross PL. Phytoestrogens, body composition, and breast cancer. Cancer Causes Control 1995; 6:567-73.
7. Thompson LU, Robb P, Serrano M, Cheung F. Mammalian

- lignan production from various foods. *Nutr Cancer* 1991; 16:43-52.
8. **Griffiths K, Adlercreutz H, Boyle P, Denis L, Nicholson RI, Morton MS.** Nutrition and cancer. ISIS Medical Media, 1996.
9. **Bennets HW, Underwood EJ, Sheir FL.** A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Aust Vet J* 1946; 22:2-12.
10. **Bradbury RB, White DC.** Oestrogens and related substances in plants. *Vitam Horm* 1954; 12:207-33.
11. **Farnsworth NR, Bingel AS, Cordell GA, Crane FA, Fong HSS.** Potential value of plants as sources of new anti fertility agents. *J Pharm Sci* 1975; 64:717-54.
12. **Reinli K, Block G.** Phytoestrogen content of foods-A compendium of literature values. *Nutr Cancer* 1996; 26:123-48.
13. **Mazzei ME, Puchulu MR.** Tabla de composición química de los alimentos. Buenos Aires: Cenexa, 1991.
14. **Willett WC, Stampfer MJ.** Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986; 124:17-27.
15. **Breslow NE, Day NE.** Statistical methods in cancer research. Vol I - The analysis of case-control studies. IARC scientific publications No. 32. Lyon: IARC, 1980.
16. **Baker RJ, Nelder JA.** The GLIM system: release 3.77. Oxford: Numerical Algorithms Group, 1985.
17. **Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE.** Risk factors for breast cancer by age and menopausal status: a case-control study in Singapore. *Cancer Causes Control* 1992; 3:313-22.
18. **Wu AH, Ziegler RG, Horn-Ross PL, Nomura AMY, West DW, Kolonel LN et al.** Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:901-6.
19. **Yuan JM, Wang QS, Ross RK, Henderson BE, Yu MC.** Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. *Br J Cancer* 1995; 71:1353-8.
20. **La Vecchia C, Ferraroni M, Franceschi S, Mezzetti M, Decarli A, Negri E.** Fibers and breast cancer risk. *Nutr Cancer* 1997; 28:264-9.
21. **Lubin F, Wax Y, Modan B.** Role of fat, animal protein, and dietary fiber in breast cancer etiology. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77:605-12.
22. **Baghurst PA, Rohan TE.** High-fiber diets and reduced risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1994; 56:173-6.
23. **Van't Veer P, Kolb CM, Verhoef P, Kok FJ, Schouten EG, Hermus RJJ et al.** Dietary fiber, beta-carotene and breast cancer: results from a case-control study. *Int J Cancer* 1990; 45:825-8.
24. **Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, Laughlin R, Brasure JR, Swanson MK et al.** Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:340-8.
25. **Rohan TE, Howe GR, Friedenreich CM, Jain M, Miller AB.** Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 1993; 4:29-37.
26. **Birt DF, Markin RS, Blackwood D, Harvell DME, Shull JD, Pennington KL.** Dietary lignin, an insoluble fiber, enhanced uterine cancer but did not influence mammary cancer induced by N-Methyl-N-Nitrosourea in rats. *Nutr Cancer* 1998; 31:24-30.
27. **Messina MJ, Barnes S.** The role of soy products in reducing risk of cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:541-5.
28. **Barnes S, Peterson TG.** Biochemical targets of the isoflavone genistein in tumor cell lines. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; 208:103-8.
29. **Adlercreutz, Mousavi Y, Clark J.** Dietary phytoestrogens and cancer: in vivo and in vitro studies. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1992; 41:331-7.
30. **Rose DP.** Dietary fiber, phytoestrogens, and breast cancer. *Nutrition* 1992; 8:47-51.
31. **Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD.** Methods in observational epidemiology. 2nd ed. Oxford: Oxford University, 1996.

CDIC

El CENTRO DE DOCUMENTACION E INFORMACION EN CANCER realiza periódicamente talleres de recuperación de información por procesos automatizados. Los mismos se desarrollan en CDIC y en el LUGAR DE TRABAJO, en Montevideo y en el interior del país.

Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer
Centro de Documentación e Información en Cáncer
Brandzen 1961 ap. 1107 Tel 402 08 07 ó 09 int. 114 Fax 401 91 89
e-mail: cdic@urucan.org.uy

COMISION
HONORARIA DE LUCHA
CONTRA EL CANCER

