

4.11 Mama

El cáncer de mama es, en las mujeres, el cáncer más común en términos de incidencia y de causa de muerte por cáncer; es, entre todos, el tercer cáncer más común en el mundo. En 1996, se estimó que se produjeron 910.000 casos, lo que constituye el 9% de todos los nuevos casos de cáncer.

En general, la incidencia y la mortalidad por este cáncer son crecientes en todo el mundo, sobre todo en las sociedades desarrolladas.

El panel ha llegado a las siguientes conclusiones:

Es probable que algunos factores que afectan al riesgo de cáncer de mama actúen en las primeras etapas de la vida. En particular, las pruebas de que el crecimiento rápido en las etapas tempranas de la vida y la talla más elevada en el adulto aumentan el riesgo son convincentes.

Además, las dietas con alto contenido en hortalizas y frutas probablemente disminuyan el riesgo de cáncer de mama, y consumo el alcohol y el aumento de peso durante la etapa adulta probablemente incrementen el riesgo, así como la masa corporal elevada después de la menopausia.

ALIMENTOS, NUTRICIÓN Y CÁNCER DE MAMA

A juicio del panel, los constituyentes alimentarios y factores relacionados y los alimentos y bebidas enumerados en este cuadro modifican el riesgo del cáncer de mama, o no tienen relación con él. Los riesgos se establecen de acuerdo con la solidez de las pruebas.

PRUEBA	DISMINUYE EL RIESGO	NO HAY RELACIÓN	AUMENTA EL RIESGO
Convincente		Café	Crecimiento rápido y mayor talla en adultos ^b
Probable	Hortalizas y frutas ^a	Colesterol	Masa corporal elevada ^c Aumento de peso en la etapa adulta
Posible	Actividad física Polisacáridos sin almidón/fibra Carotenoides	Grasa monoinsaturada Grasa poliinsaturada Retinol Vitamina E Aves Té negro	Alcohol Grasa total Grasa animal/grasas saturadas Carnes
Insuficiente	Vitamina C Isoflavonas y lignanos Pescado		Proteína de origen animal Residuos de DDT

Para una explicación de los términos utilizados en la matriz, véase el capítulo 3.

^a En particular, la prueba es más abundante y consistente para hortalizas, y particularmente verduras

^b Sobre la base de estudios respecto de la edad de la menarquia y de la talla

^c Posmenopáusica

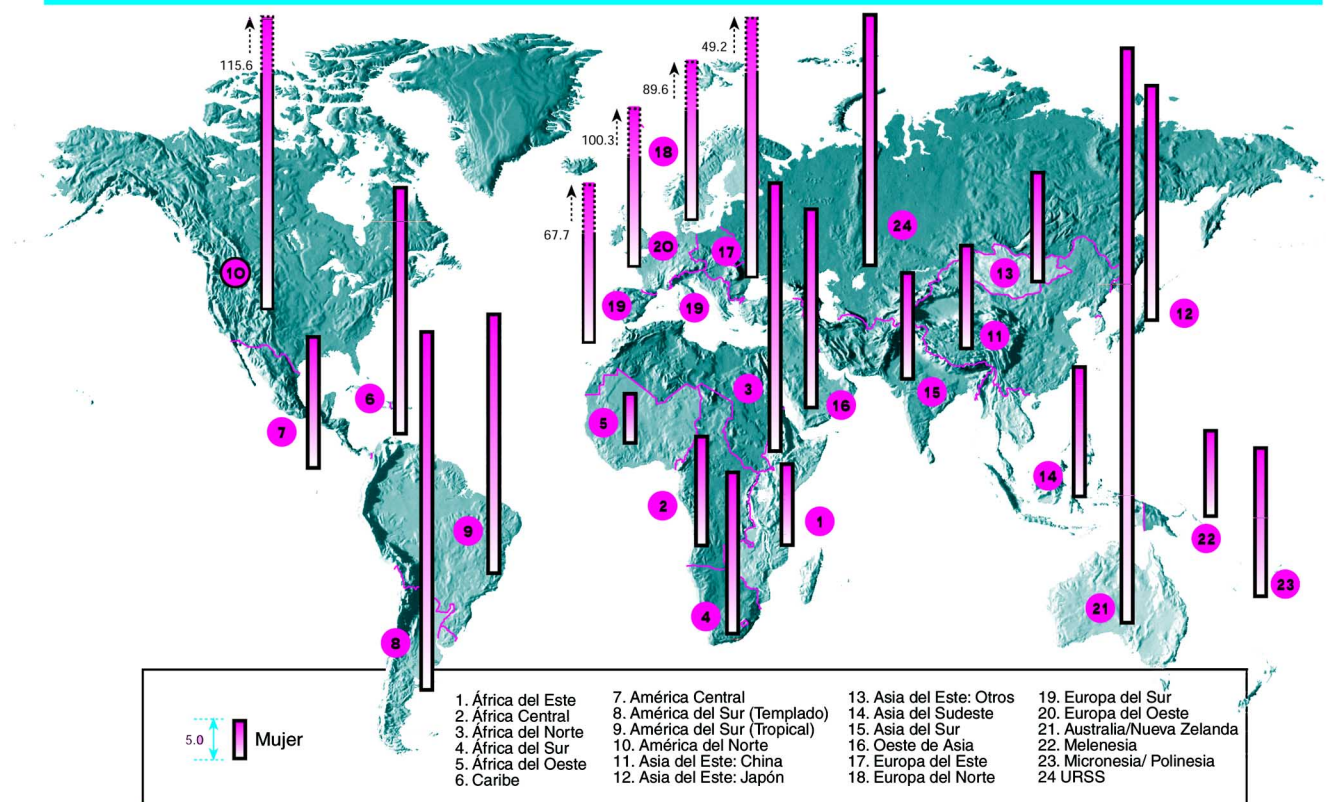
El panel señala que los polisacáridos sin almidón (fibras), la actividad física regular y los carotenoides posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de mama, y que las dietas con alto contenido en carnes rojas, grasa total y grasas de origen animal o saturadas, posiblemente lo eleven.

Las pruebas de que el consumo regular de café no afecta al riesgo de cáncer de mama son convincentes.

Las causas no alimentarias establecidas de cáncer de mama incluyen la nuliparidad, el primer embarazo tardío, la menopausia tardía, las radiaciones ionizantes y la herencia de anomalías genéticas específicas.

Los medios alimentarios más efectivos para la prevención del cáncer de mama son consumir dietas ricas en hortalizas y frutas, evitar el consumo de alcohol, y mantener el peso corporal dentro de los niveles recomendados con el consumo de dietas apropiadas y la realización de actividad física regular a lo largo de toda la vida.

CÁNCER DE MAMA tasas estimadas de incidencia del cáncer por sexo y área



RECUADRO 4.11.1 FACTORES NO ALIMENTARIOS ESTABLECIDOS Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Los siguientes factores aumentan el riesgo de cáncer de mama:

- Nuliparidad
- Primer embarazo tardío
- Menopausia natural tardía
- Radiaciones ionizantes
- Herencia de mutaciones en genes específicos, incluidos *BRCA-1*, *BRCA-2* y *ATM*.

INTRODUCCIÓN

PATRONES DE INCIDENCIA

El cáncer de mama es el tercer cáncer más común en el mundo. En 1996, se estimó que se diagnosticaron 910.000 nuevos casos en todo el mundo (OMS, 1997), lo que constituye el 9% de todos los nuevos cánceres. El cáncer de mama es el más común en mujeres.

El mundo desarrollado tiene más del 50% (494.000 casos en 1996) de la incidencia de cáncer de mama. Europa y América del Norte son zonas de alto riesgo; en conjunto, tuvieron 400.000 casos en 1996. Las tasas más bajas se encuentran en África y Asia. Sin embargo, el cáncer de mama está creciendo en la mayoría de los países, particularmente en zonas que previamente tenían promedios bajos, aunque parte de este aumento se debe a la detección precoz de los casos por medio de programas de tamizaje (Doll y cols., 1994).

Las poblaciones que migran de países de baja incidencia a los de alta incidencia desarrollan tasas de cáncer de mama que se aproximan a las del país receptor, aunque la rapidez con que esto ocurre es variable.

De todos los casos diagnosticados, aproximadamente el 50% sobrevivirá por un período mayor de cinco años si reciben el tratamiento apropiado. En 1996, la mortalidad atribuible al cáncer de mama se estimó en 390.000 personas, lo que constituye el 5,5% de todas las muertes por cáncer (OMS, 1997).

PATOGENÉESIS

Si bien se han identificado algunos factores de riesgo epidemiológicos para el cáncer de mama, los eventos y/o factores que son responsables de la iniciación y la transformación de las células epiteliales mamarias no están claros. Numerosos estudios realizados en animales han identificado algunos carcinógenos químicos que producen tumores mamarios en roedores, pero no se conoce que se haya establecido, de forma clara, la existencia de carcinógenos en humanos. No obstante, hay algunas sugerencias de que la exposición al humo del tabaco –tanto en forma activa como pasiva– puede ser

de importancia (Morabia y cols., 1996; Smith y cols., 1994).

En todo caso, muchos carcinógenos químicos son sustancias lipofílicas, y pueden estar almacenados en el tejido adiposo de la mama (Obana, 1981; Morris, 1992). El trabajo de Petrakis y colaboradores mostró que, en una prueba de Ames Salmonella, el aspirado de líquido de los pezones tenía actividad mutagénica que era sensible a las aminas aromáticas (Petrakis, 1980). Al administrar aminas heterocíclicas a ratas madres lactantes se encontró la presencia de altos niveles de dichas aminas en el tejido mamario, y se demostró que estas se excretaron por la leche (Ghoshal, 1993). En dos estudios recientes se detectaron residuos aromáticos (metabolitos reactivos de compuestos relacionados con el hábito de fumar unidos al ADN) en el tejido mamario de los casos y los controles; los niveles de estos residuos eran significativamente mayores entre pacientes con cáncer (Perera, 1995; Li, 1996). Así, es probable que los carcinógenos químicos lleguen a las mamas. El análisis del espectro de mutaciones en el gen *p53* apoya también el papel de los carcinógenos químicos. El patrón de las mutaciones en el cáncer de mama es bastante similar al del cáncer de pulmón, y en este último se conoce la relación etiológica con los carcinógenos químicos (Biggs, 1993).

Hasta el presente, los factores de riesgo más evidentes para el cáncer de mama son los asociados con los

RECUADRO 4.11.2 FACTORES DE RIESGO NO ALIMENTARIOS

Se ha establecido un grupo de factores de riesgo para el cáncer de mama, la mayoría de los cuales se relaciona con eventos reproductivos. El riesgo se eleva por: menarquia precoz, nuliparidad, primer parto en edad tardía y menopausia natural tardía (Lilienfeld, 1956; MacMahon y cols., 1970; Trichopoulos y cols., 1972; White, 1987; Kamperts y cols., 1988). En resumen, la mayor duración de la etapa reproductiva con pocos partos tardíos produce un aumento en las tasas de cáncer de mama. En estas observaciones se consideran a las hormonas endógenas, particularmente los estrógenos, como determinantes biológicos subyacentes de la incidencia del cáncer de mama (Pike y cols., 1983).

La historia familiar del cáncer de mama se asocia con un aumento global de la incidencia de alrededor del doble, pero el riesgo es aun mayor si está afectado más de un familiar cercano o si el cáncer de mama de uno de los miembros de la familia se ha producido en edad temprana (Claus y Thompson, 1990). Se han identificado mutaciones heredadas de los genes *BRAC-1*, *BRAC-2* y *ATM*, que conllevan un riesgo muy alto de cáncer de mama para la pequeña cantidad de mujeres afectadas. Sin embargo, estos casos constituirían quizá solo el 5% de todos los cánceres de mama (Easton, 1994; Miki y cols., 1994).

Las radiaciones ionizantes aumentan el riesgo de cáncer de mama, particularmente cuando la exposición ocurre antes de los 40 años (McGregor y cols., 1977; Boice y Monson, 1997); es probable que este factor represente una pequeña contribución a las tasas totales de cáncer de mama.

RECUADRO 4.11.3 LACTANCIA Y CÁNCER DE MAMA

Durante muchos años se ha debatido si la lactancia materna reduce en la mujer el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Parte de la confusión radica en la distinción entre el papel de la maternidad, que disminuye claramente el riesgo del cáncer de mama durante toda la vida cuando el primer embarazo a término ocurre antes de los 30 años de edad, y el de la lactancia materna en sí misma.

Aunque no todos los estudios han sido consistentes, el conjunto de las pruebas indica ahora que la lactancia materna reduce modestamente el riesgo de cáncer de mama, especialmente en la etapa premenopáusica (Newcombe y cols., 1994). La reducción del riesgo antes de la menopausia parece ser del orden del 20-30% para mujeres que lactaron durante aproximadamente dos años en total. Se han observado reducciones mayores en países en desarrollo, donde las mujeres pueden llegar a tener una experiencia acumulada de lactancia durante toda la vida de hasta diez años debido a que paren muchos niños y a que los amamantan durante mucho tiempo (Henderson y cols., 1982).

factores hormonales y reproductivos; sin embargo, no se ha aclarado la forma en que estos pueden afectar a la carcinogénesis mamaria. Se considera que las hormonas juegan un papel promotor en la carcinogénesis de la mama, al estimular la división mitótica de las células iniciadas. Cada vez es más evidente que ciertos oncogenes y genes supresores de tumores están involucrados en la progresión del cáncer de mama. Se estima que el gen *p53* se encuentra mutado en el 20-40% de estos tumores. Investigaciones recientes han demostrado que las anomalías del gen *p53* afectan a la inestabilidad del genoma y parecen facilitar la amplificación del oncogén *erbB2*, el cual se piensa que funciona como receptor de un factor de crecimiento y se asocia con un pronóstico desfavorable (Eyfjord y cols., 1995). *Hras* y *myc* también tienen, con frecuencia, mutaciones en las células tumorales. Existe un fuerte componente familiar en el cáncer de mama, y la identificación de los “genes hereditarios del cáncer de mama”, *BRCA-1* y *BRCA-2* y del gen de la Ataxia Telangiectásica (*ATM*), podría dilucidar otros factores responsables de los tumores, relacionados o no con las mutaciones específicas heredadas.

EVALUACIÓN DE OTROS INFORMES

El informe de la Academia Nacional de Ciencias, *Diet, Nutrition and Cancer* (NAS, 1982) concluyó que el cáncer de mama puede asociarse con dietas ricas en calorías; los datos tienen mayor solidez respecto de las dietas con alto contenido en grasas. Sin embargo, se pensó que la asociación es indirecta, o sea, que la dieta “posiblemente ejerza una influencia sobre el riesgo de cáncer debido a sus efectos sobre las hormonas”. Esto

se repitió en el informe, *Diet and Health* (NAS, 1989), el cual planteó adicionalmente que el consumo de alcohol podía ser también un factor de riesgo.

El informe de la OMS, *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases* (OMS, 1990), concluyó que los estudios experimentales y la mayoría de los epidemiológicos mostraron aumento del riesgo de cáncer de mama con un mayor consumo de grasa total y saturada. Señaló también que el alcohol podría ser un factor de riesgo, pero las pruebas epidemiológicas fueron inconsistentes.

REVISIÓN

4.11.1 CONSTITUYENTES ALIMENTARIOS

4.11.1.1 Energía y factores relacionados

Crecimiento y menarquia

Dentro del margen de variación del potencial genético, los primeros factores nutricionales determinan, en parte, el ritmo de crecimiento en las primeras etapas de la vida y el desarrollo en las hembras. Un crecimiento rápido lleva a que la pubertad se produzca a una edad más temprana, hecho que constituye un factor de riesgo establecido para el cáncer de mama en el curso la vida (véase más adelante). El crecimiento y el desarrollo rápidos se manifiestan por una talla mayor, tanto en la infancia como en la etapa adulta; por lo tanto, los estudios sobre la talla aportan datos relevantes sobre el papel del crecimiento rápido en el cáncer de mama. Por supuesto, la talla y probablemente la edad de la menarquia están, en parte, determinadas genéticamente.

Tres estudios prospectivos han examinado los factores nutricionales en niñas como predictores potenciales de la edad de la menarquia. Dos estudios, realizados en los Estados Unidos y el Canadá, no han encontrado asociaciones materiales entre los factores alimentarios antes del inicio de la menarquia y la edad en que esta se produce (Moisan y cols., 1990; Maclure y cols., 1991). Ambos estudios examinaron los consumos de energía, grasa total, grasas saturadas, proteínas y otros nutrientes; el último examinó también los consumos de grupos de alimentos, como leche, carnes, legumbres, hortalizas y otros. En el estudio realizado en los Estados Unidos, se ajustaron las estimaciones de riesgo en función de la talla y del índice de masa corporal. En el tercer estudio, realizado en Alemania, se estableció una asociación entre el consumo mayor de grasas y la menarquia más temprana, con un RR ajustado en función de la energía de 2,1 (1,1-4,0, $p = 0,03$ para la tendencia) para el cuartil superior luego de tomar en cuenta la actividad física y la grasa corporal

(Merzenich y cols., 1993). Estos tres estudios indicaron de modo consistente que la talla, el peso y la grasa corporal (determinada por el índice de masa corporal, varias mediciones del grosor de los pliegues cutáneos, o la medición de varias circunferencias) se asociaban

fuertemente con el desarrollo precoz de la menarquia. El estudio llevado a cabo en Alemania notificó, además, acerca de los niveles de actividad física y encontró que las niñas que realizaban más actividad deportiva tenían la menarquia más tardíamente (Cuadro 4.11.1).

CUADRO 4.11.1 DIETA, FACTORES ANTROPOMÉTRICOS Y ACTIVIDAD FÍSICA EN RELACIÓN CON LA EDAD DE LA MENARQUIA: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	VARIABLE	COMPARACIÓN ^a	ESTIMACIONES RELATIVAS (IC 95%) PARA EDAD TEMPRANA DE MENARQUIA ^b
Kissinger y Sánchez, 1987, California, EUA	230 niñas premenárquicas entre 9 y 15 años; seguidas durante 44 meses	Energía en la dieta	n	No asoc. ^m
		Grasa en la dieta	n	No asoc. ^m
		Proteína en la dieta	n	No asoc. ^m
		Consumo de carne	o	Asoc. positiva ^m
		Consumo de análogos farináceos	p	Asoc. protectora ^m
		Consumo de granos	p	Asoc. protectora ^m
Moisan y cols., 1990, Quebec, Canadá	2.299 niñas premenárquicas en quinto grado; seguidas durante un promedio de 17 meses	Consumo de frijoles	p	Asoc. protectora ^m
		Energía en la dieta	Cuartil S vs I	1,1 (0,9-1,4) ^j
		Grasa en la dieta	Cuartil S vs I	1,1 (0,9-1,4) ^j
		Proteína en la dieta	Cuartil S vs I	1,1 (0,9-1,4) ^j
		Peso corporal	Cuartil S vs I	5,8 (4,7-7,2) ^j
		Índice de masa corporal	Cuartil S vs I	3,4 (2,8-4,2) ^j
Maclure y cols., 1991, Massachusetts, EUA	213 niñas premenárquicas de 10 años (\pm 9 meses); seguidas durante 4 años	Talla	Cuartil S vs I	4,5 (3,7-5,6) ^j
		Energía en la dieta	> 12.500 vs < 7.500 kJ/d	0,9 (0,5-1,8) * ^{ek}
		Grasa en la dieta	> 100 vs < 70 g/día	0,6 (0,3-1,3) * ^{el}
		Proteína en la dieta	> 110 vs < 70 g/día	1,5 (0,6-3,8) * ^{el}
		Peso corporal	> 40 vs < 25 kg	2,5 (1,0-6,2) *
		Índice de Quetelet	> 19 vs < 15 kg/m ²	2,1 (1,1-3,8) *
Merzenich y cols., 1993, República Federal de Alemania	167 niñas premenárquicas entre 8 y 12 años; seguidas durante 2 años	Talla	> 150 vs < 130 cm	2,0 (1,1-3,8) *
		Grasa en la dieta	Cuartil S vs I	2,1 (1,1-4,0) * ^{cd}
		Peso corporal	Cuartil S vs I	3,0 (1,8-5,3) *
		Índice de masa corporal	Cuartil S vs I	2,5 (1,5-4,3) *
		% grasa en el cuerpo	Cuartil S vs I	4,0 (2,1-7,5) * ^g
		Actividad física	Cuartil S vs I	0,3 (0,1-0,5) * ^{dh}

* p \leq 0,05 para la tendencia
 ** p > 0,05 para la tendencia
^a cm = centímetros; g = gramos; S = superior; kg = kilogramos; kJ = kilojoules; I = inferior; m = metros
^b Estimaciones de riesgo para la menarquia precoz definida como sigue en diferentes estudios:
 Kissinger y Sánchez: edad media de la menarquia comparada para niñas en los cuartiles superior e inferior de consumo de nutrientes y grupos de alimentos. Asociación positiva = edad más temprana de la menarquia con consumos superiores. Asociación protectora = edad tardía de la menarquia con consumos superiores
 Moisan y cols.: densidad de incidencia promedio para la aparición de la menarquia durante el período de seguimiento de 17 meses
 Maclure y cols.: riesgo relativo de aparición de la menarquia antes de los 12,5 años de edad
 Merzenich y cols.: riesgo relativo de aparición de la menarquia durante el período de seguimiento de 2 años
^c Ajustado en función del consumo de energía, la actividad física y el porcentaje de grasa corporal
^d Medido por los alimentos de 7 días o por el registro de actividad
^e Medido por cuestionario
^f Calculado a partir de datos obtenidos por cuestionario
^g Ajustado en función del consumo de grasa, la energía y la actividad física
^h Ajustado en función del consumo de grasa, la energía y el porcentaje de grasa corporal
ⁱ Medido por el registro de alimentos durante 3 días
^j Ajustado en función de la edad de aparición de la menarquia y la edad de menarquia de la madre
^k Ajustado en función de la talla y el índice de Quetelet
^l Ajustado en función del consumo de energía, la talla y el índice de Quetelet
^m Medido por recuentos de 24 horas repetidos por un período de 1 año
ⁿ Diferencia estadísticamente no significativa entre la edad promedio de la menarquia en niñas en el cuartil superior de consumo comparadas con las del cuartil inferior
^o Edad media de la menarquia inferior para niñas en el cuartil superior de consumos comparadas con las del inferior (149 vs 156 meses) (p < 0,025)
^p Edad media de la menarquia superior para niñas en el cuartil superior de consumos comparadas con las del inferior (159 vs 149 meses para análogos de farináceos; 157 vs 151 meses para cereales; 157 vs 152 meses para frijoles (todos p < 0,025)

Antes de que se realizaran estos tres estudios de cohortes tan bien diseñados, existían pocos datos sobre la relación entre dieta y edad de la menarquia. Un estudio previo de una cohorte, que utilizó el método de recuento de 24 horas para evaluar la dieta, encontró que el mayor consumo de carnes se asociaba con una menarquia más temprana (Kissinger y Sánchez, 1987). Otro estudio de una cohorte, con menos participantes que los tres descritos anteriormente, observó asociación entre el consumo elevado de energía y la edad más temprana de la menarquia, luego de efectuar ajustes en función del peso (Meyer y cols., 1987).

Los estudios ecológicos han mostrado que las dietas ricas en proteínas (Kralj-Cercek, 1956) o bajas en fibras alimentarias (Hughes y Jones, 1985) se correlacionaban con una menarquia precoz. Otro estudio ecológico mostró que las niñas vegetarianas tuvieron su menarquia más tardíamente (Sánchez y cols., 1981). En países desarrollados, el promedio de edad de la menarquia ha descendido a lo largo del siglo veinte, a la vez que creció el consumo de grasas (véase Maclure y cols., 1991).

Aunque algunos estudios sugieren que la energía – dietas densas en proteínas o grasas – desempeña un papel en la producción más temprana de la menarquia, los dos principales estudios de cohortes, si bien mostraron claramente su incidencia en el ritmo de crecimiento, no detectaron una asociación directa con la dieta como tal. En la medida en que la energía total o el consumo de grasas contribuye a aumentar la obesidad, ello podría afectar a la edad de aparición de la menarquia. Como se observa (Willett, 1990), en una población que vive en libertad, la falta de asociación directa entre el consumo de energía y la edad de la menarquia no es sorprendente, ya que el consumo de energía está determinado, en gran medida, por la actividad física. Para medir la diferencia entre la energía consumida y la energía gastada por la actividad física, que constituye el exceso de energía que podría llevar al crecimiento acelerado o al sobrepeso, se requerirían niveles de precisión en la medición que no son factibles en los estudios típicos. También, es posible que los consumos de proteína, y quizás de otros nutrientes, por debajo de los observados en América del Norte, reduzcan el ritmo de crecimiento y retrasar así la aparición de la menarquia.

En una revisión de las pruebas que observaron la relación entre los factores reproductivos y el riesgo de cáncer de mama, Kelsey y cols. (1993) concluyeron, al realizar el análisis de quince estudios, que “mientras más temprana sea la edad de la menarquia en la mujer, mayor es el riesgo de cáncer de mama”. También se

estableció que, aun cuando algunos estudios indicaban que la menarquia a edad temprana era un factor de riesgo más fuerte para el cáncer de mama antes de los 50 años de edad, la mayoría de las pruebas sugería que era un factor de riesgo para cualquier edad.

Aunque los riesgos relativos asociados con la menarquia temprana han sido a menudo modestos, probablemente esto se deba a que, dentro de una población determinada, el margen de variación de la edad de la menarquia es limitado. Por ejemplo, en los Estados Unidos, la edad promedio es entre 12 y 13 años (Wyshak y Frisch, 1982), pero en la China rural la edad típica es aproximadamente a los 17-18 años (Chen y cols., 1987). La fortaleza de la asociación podría muy bien ser mayor si se compararan las edades extremas de la menarquia dentro de un solo estudio. En seis estudios de casos y controles que compararon la edad de 11 o 12 años o menor con la edad 17 o 18 o mayor, se observaron razones de posibilidades de 1,3, 1,4, 1,7, 2,0, 2,0 y 5,0, que fueron estadísticamente significativas para edades tempranas de menarquia. Estos estudios se realizaron en Eslovenia, Grecia, China, Japón, China (Shanghai) y Rusia (Valaoras y cols., 1969; Yuasa y MacMahon, 1970; Ravnihar y cols., 1971; Yuan y cols., 1988; Zaridze y cols., 1991; Wang y cols., 1992).

La edad promedio de la menarquia ha ido descendiendo en el mundo en los últimos 200 años; por consiguiente, el crecimiento de las tasas de cáncer de mama, que tuvo lugar de modo general con la industrialización, se correlaciona con la disminución promedio de la edad de la menarquia.

El fundamento para plantear un efecto protector de la restricción nutricional durante el inicio de la adolescencia proviene de un análisis reciente de las tasas de mortalidad por cáncer de mama en una cohorte en Noruega, que había padecido desnutrición durante la Segunda Guerra Mundial (Tretli y Gaard, 1996). Las mujeres que nacieron entre 1930 y 1932, y estuvieron expuestas a la hambruna alrededor de la edad de la menarquia, tuvieron un riesgo global 13% menor de muerte por cáncer de mama. Esta reducción se manifestó en todas las edades, ya que dichas mujeres pasaron posteriormente por la menopausia. Estos hallazgos aportan un potente fundamento para plantear el importante papel de la dieta durante el período de la maduración sexual, pero no pueden diferenciar entre los efectos de la energía total, las grasas, las carnes, u otros aspectos de la dieta, ya que todos se alteraron grandemente durante la hambruna.

Los mecanismos biológicos por los cuales la menarquia temprana lleva al aumento del riesgo de cáncer de mama probablemente incluyan la exposición temprana, y más

prolongada, al medio hormonal que acompaña a los ciclos menstruales regulares. Además, algunos estudios han sugerido que las mujeres que experimentan la menarquia en etapas más tempranas tienen niveles de estrógenos superiores durante varios años después de la menarquia, y probablemente durante toda su vida reproductiva (Kelsey y cols., 1993).

Los ocho estudios prospectivos de cohortes mostraron, de forma consistente, una asociación modesta entre la talla y el riesgo de cáncer de mama. En un seguimiento de 7.259 mujeres posmenopáusicas, llevado a cabo en los Países Bajos, de Ward y Byers-van Halewijn (1974) observaron un aumento mayor del doble en el riesgo con una diferencia de 15 cm en la talla. En el seguimiento de una población realizado en la primera Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES-1), donde hubo una sobremuestra de las mujeres en riesgo de malnutrición, Swanson y cols. (1988) encontraron un incremento similar del riesgo. Entre las mujeres participantes en el Estudio de Salud de las Enfermeras se halló una asociación positiva significativa entre la talla y el cáncer de mama para mujeres posmenopáusicas, pero no para premenopáusicas (London y cols., 1989). Se han realizado varios estudios con grandes cohortes en Escandinavia; en todos ellos se observaron asociaciones significativas con RR que oscilaron entre 1,1 (para un aumento de 5 cm) y 2,0 (para un aumento de > 8 cm) (Tornberg y cols., 1988; Tretli, 1989; Vatten y Kvinnsland, 1990, 1992). En los estudios de Vatten y Kvinnsland (1990, 1992), la tendencia positiva entre talla y riesgo de cáncer de mama fue más lineal en la cohorte de mujeres que habían nacido entre 1929-1932 y que vivieron su período prepuberal durante la Segunda Guerra Mundial, época en que la comida era escasa y el promedio de crecimiento reducido. El Estudio de la Cohorte de los Países Bajos encontró una duplicación del riesgo en mujeres con una talla de > 175 cm, al compararlas con las de < 155 cm, y una tendencia significativa ($p < 0,001$) (Van der Brandt y cols., 1997).

En el estudio NHANES-1, la talla se asoció positivamente con la menarquia tardía (asociada a su vez con una disminución del riesgo de cáncer de mama). El primer parto a edad tardía, la baja paridad, el nivel socioeconómico elevado y el consumo de alcohol elevaron el riesgo de cáncer de mama, lo que sugiere que la asociación con la talla podría confundirse con otros factores de la enfermedad (Swanson y cols., 1988). Sin embargo, el control de estas variables en el análisis multivariado (algunas de las cuales podrían ser reflejo de la dieta) tuvo poca influencia sobre la asociación entre talla y cáncer de mama.

La mayoría de los estudios de casos y controles ofreció pruebas de una modesta asociación positiva entre la talla y el riesgo de cáncer de mama. Esta asociación no se limitó a los países donde se esperaba que hubiese restricción del consumo de energía durante el período de crecimiento; en realidad, los dos aumentos mayores del riesgo se observaron en estudios realizados en los Estados Unidos (Kalish, 1984; Whithead y cols., 1985). Sin embargo, en tres estudios realizados en Europa occidental no se notó elevación del riesgo (Toti y cols., 1986; Ewertz, 1988; Bouchardy y Hill, 1990).

Cuatro estudios han aportado datos para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas por separado; en todos se observó una mayor influencia de la talla sobre el riesgo de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas que en las premenopáusicas (Hislop y cols., 1986; Ewertz, 1988; London y cols., 1989; Hsieh y cols., 1990). Como estos datos podrían ser consistentes con un efecto de la cohorte (es más probable que las mujeres posmenopáusicas, al tener más edad, hayan estado expuestas a un bajo aporte de energía durante el crecimiento que las mujeres más jóvenes), se necesitan más datos para evaluar si esta asociación difiere en función del estado menopáusico.

Los experimentos realizados en animales han dado un fuerte fundamento a la existencia del efecto protector de la restricción de la energía y del crecimiento sobre el riesgo del cáncer de mama en humanos. En una gran variedad de modelos tumorales, la reducción del consumo de energía disminuyó, de forma consistente y sustancial, la aparición de tumores mamarios (véanse las revisiones de Welsh, 1994, y Freedman, 1992). Esta reducción fue independiente del consumo de grasas. Por ejemplo, en el estudio de Boissonneault y cols. (1986), la restricción de energía redujo la incidencia de tumores mamarios en 90%, aun cuando la composición de grasas de la dieta permaneció constante. Los mecanismos por los cuales la restricción de energía reduce los cánceres mamarios probablemente incluyan otros factores, y no solo el retraso de la menstruación, ya que la reducción se observa también en la incidencia de una gran variedad de tumores.

Es de utilidad señalar el argumento teleológico de que existen mayores ventajas en la supervivencia cuando el comienzo de la etapa fértil no ocurre antes que se alcance el tamaño corporal adecuado para llevar un embarazo a término. El incremento del riesgo de cáncer de mama mucho más tardíamente en la vida, asociado al comienzo precoz de la etapa fértil, aportará poca o ninguna presión selectiva.

Las pruebas de que el crecimiento rápido lleva a que la menarquia se produzca a edades más tempranas, lo que

es un factor de riesgo establecido para el cáncer de mama, y que una talla mayor aumenta el riesgo de este tumor son convincentes. Sobre esta base, el panel ha concluido que las pruebas de que el crecimiento rápido aumenta el riesgo de cáncer de mama son también convincentes.

Masa corporal

Varios estudios han examinado la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y el cáncer de mama.

Los datos de los estudios prospectivos disponibles son algo anómalos; el índice de masa corporal no se relacionó de forma apreciable con el riesgo de cáncer en mujeres posmenopáusicas, mientras que se asoció significativamente de forma inversa entre mujeres premenopáusicas. En el mayor de estos estudios (Tretli, 1989), se observó un riesgo relativo significativo con un valor de solo 1,2 para una elevación de 10 unidades del índice de masa corporal (que correspondería a un aumento de peso del 50% para una mujer delgada), lo que sugiere que, si existe una asociación positiva, esta es débil. En el gran Estudio de Salud de las Enfermeras, los IMC más elevados a la edad de 18 años se asociaron con riesgo disminuido de cáncer de mama, tanto para mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas, mientras que los IMC que eran altos en el momento del estudio (actualizados cada 2 años) se asociaron con un riesgo disminuido para el cáncer premenopáusico, pero incrementado para el cáncer posmenopáusico, particularmente en mujeres que no habían seguido un tratamiento de reemplazo con estrógenos (Huang y cols., 1996). En el Estudio de Mujeres de Iowa, se observó una asociación protectora para IMC elevados a edades tempranas también entre mujeres posmenopáusicas. No obstante, los índices elevados de masa corporal y el aumento de peso fueron potentes predictores de muchos de los cánceres de mama posmenopáusicos (Barnes-Josiah y cols., 1995). Los investigadores de la cohorte de Iowa informaron también que la obesidad de tipo central se asociaba con un aumento del riesgo de cáncer de mama, pero solo en mujeres con historia familiar de esta enfermedad (Sellers y cols., 1992).

Una gran cantidad de estudios de casos y controles han examinado la masa corporal en relación con el riesgo de cáncer de mama (Cuadros 4.11.2, 4.11.3). Cuando estos datos se desagregaron según el estado menopáusico, la mayoría de los estudios de casos y controles mostró una asociación entre la obesidad y el aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas: alrededor de 20 estudios de casos y controles han encontrado asociación entre el riesgo de

cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y el IMC o peso corporal relativo elevado, mientras que solo tres estudios han encontrado asociación con el aumento del riesgo de cáncer de mama tanto premenopáusico como posmenopáusico. De modo que los datos disponibles sugieren una interacción entre el índice de masa corporal y el estado menopáusico.

Los datos de estos estudios de casos y controles de mujeres posmenopáusicas podrían indicar un riesgo relativo mayor para mujeres obesas que los que se observaron en los estudios prospectivos. La asociación inversa, relativamente consistente, entre el índice de masa corporal y el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas podría deberse a un retraso en la detección del cáncer entre mujeres obesas, aunque los análisis que evalúan el retraso en la detección sugieren que esto es improbable (London y cols., 1989).

También se ha planteado la hipótesis de que la asociación inversa entre el IMC y el cáncer premenopáusico de mama podría estar relacionada con el efecto que tiene la obesidad sobre los ciclos anovulatorios. La menor cantidad de ciclos ovulatorios podría asociarse con la disminución del riesgo de cáncer de mama (Henderson y cols., 1985; Pike 1990), y la obesidad puede producir anovulación frecuente (Sherman y cols., 1981). Entre las mujeres posmenopáusicas, la obesidad puede aumentar el riesgo de cáncer de mama al afectar a los niveles de estrógenos endógenos, debido a la conversión de androstendiona a estrógenos en el tejido adiposo.

Una masa corporal elevada probablemente aumente el riesgo de cáncer de mama después de la menopausia.

Aumento de peso en adultos

En el estudio de una cohorte de mujeres posmenopáusicas en Iowa, Estados Unidos, el aumento de peso entre los 18 y 50 años se asoció con mayor riesgo de cáncer de mama (Barnes-Josiah y cols., 1995). Este aumento fue evidente para mujeres con masa corporal tanto baja como con alta a los 18 años de edad, con RR de 1,9 (1,5-2,5) y 1,6 (1,2-2,1) (ambos $p < 0,001$ para la tendencia), respectivamente. En el Estudio de Salud de las Enfermeras en los Estados Unidos, que es el mayor estudio realizado hasta la fecha y en el que participaron 1.000 casos premenopáusicos y 1.517 posmenopáusicos, el aumento de peso a partir de los 18 años se asoció con una disminución del riesgo para los cánceres de mama premenopáusicos, pero con un aumento para los posmenopáusicos, particularmente en mujeres que nunca habían hecho tratamiento de reemplazo con estrógenos. Se observó un RR de 2,1 ($p < 0,0001$

CUADRO 4.11.2 PESO CORPORAL Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	MEDICIÓN	COMPARACIÓN	RAZÓN DE POSIBILIDADES (IC 95%)	EDAD	AJUSTADOS SEGÚN		
						HISTORIA REPRODUCTIVA	PREDISPOSICIÓN FAMILIAR	OTRAS VARIABLES ^a
Paffenbarger y cols., 1980, San Francisco, EUA	374	Quetelet	³ 24,5% vs < 21,5%	0,7* (nd)	Si	Si	No	Si
Helmrich y cols., 1983, EUA, Canadá, Israel	465	IMC	> 40vs < 30	0,5* (0,4-0,7)	Si	Si	Si	Si
Taiamini y cols., 1984, Italia septentrional	89	IMC	> 30vs < 25	1,3 (0,5-3,7)	Si	Si	No	Si
Hislop y cols., 1986, Columbia Británica, Canadá	306	Obesidad	³ 27vs £ 21	0,8 (0,5-1,4)	Si	Nd	nd	nd
Toti y cols., 1986, Italia	446	Quetelet	³ 27 vs £ 22	1,2* (0,8-1,7)	Si	Si	Si	Si
La Vecchia y cols., 1987, Italia septentrional	456	IMC	³ 30 vs < 20	1,9* (1,0-3,7)	Si	Si	Si	Si
Ewertz, 1988, Dinamarca	650	IMC	³ 32 vs < 20	1,3 (0,6-2,5)	Si	No	No	Si
Marubini y cols., 1988, Milán, Italia	106	Quetelet	> 28vs < 20	0,6 (0,2-1,8)	nd	nd	nd	nd
Pryor y cols., 1988, Utah, EUA	99 mujeres blancas ^b	IMC	³ 24,7 vs < 20,5	0,4 (0,2-1,0)	Si	Si	No	Si
Rosenberg y cols., 1990, Toronto, Canadá	270	IMC	³ 26 vs < 21	0,8 (0,5-1,2)	Si	Si	Si	Si
Hsieh y cols., 1990, Multinacional	3.993 ^c	Obesidad	+ 4 kg/m ² dif.	1,0 (1,0-1,1)	Si	Si	No	Si
Chu y cols., 1991, EUA	2.053	IMC	³ 32,3 vs < 20	1,3* (0,9-2,0)	Si	Si	Si	Si
Kato y cols., 1992, Japón	459	IMC	³ 24,1 vs £ 20,2	1,8 (1,2-2,7)	nd	nd	nd	nd
Radimer y cols., 1993, Brisbane, Australia	135	Peso relativo	³ 35,9 vs £ 25,1	0,9 (0,4-2,0)	Si	Si	Si	Si

* p £ 0,05 para la tendencia o comparación con la categoría inferior
nd no disponible
^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: raza, consumo de alcohol y alimentos, estado civil, educación, ocupación, anticonceptivos orales, historia de hábito de fumar, consumo de metilxantina oral, residencia, religión, consumo de grasas en la dieta, centro de estudio, historia de enfermedad benigna de mama, zona geográfica, nivel socioeconómico
^b Parte del Estudio sobre Cáncer y Hormonas Esteroides
^c Incluye casos posmenopáusicos

para la tendencia) para aumentos de peso de más de 25 kg, comparado con 2 kg o menos, en mujeres que nunca habían seguido un tratamiento de reemplazo con estrógenos (Huang y cols., 1996). En otro estudio de cohorte, se observó un riesgo inferior, estadísticamente significativo, para mujeres cuyo índice de masa corporal había disminuido por debajo de la media en un período de 30 años, aunque esto se cumplió solo para la cohorte de mayor edad de las tres y la cantidad de mujeres fue menor (Le Marchand y cols., 1988). Una ventaja adicional de este último estudio es que se basó en mediciones de talla y peso en la adolescencia y, por tanto, no depende de la memoria.

Un estudio de casos y controles encontró un riesgo 80% mayor en mujeres que tenían bajo índice de masa corporal a los 18 años, pero que tenían sobrepeso cuando adultas (Chu y cols., 1991). Otro estudio de casos y controles, realizado en Australia, notificó riesgos superiores en mujeres cuyo peso a los 25 años estaba por debajo de la mediana, y luego experimentaron gran aumento de peso (Radimer y cols., 1993).

Así, tres estudios de cohortes y dos de casos y controles han mostrado consistentemente que hay mayor riesgo con un gran aumento de peso en la etapa adulta, particularmente en mujeres con índice de masa

CUADRO 4.11.3 PESO CORPORAL Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	MEDICIÓN	COMPARACIÓN	RAZÓN DE POSIBILIDADES (IC 95%)	EDAD	AJUSTADOS SEGÚN		
						HISTORIA REPRODUCTIVA	PREDISPOSICIÓN FAMILIAR	OTRAS VARIABLES ^a
Lin y cols., 1971, Taiwan	84 (50 o + años)	Peso	> 60 kg vs < 45 kg	2,8 (nd)	nd	nd	nd	nd
Paffenbarger y cols., 1980, San Francisco, EUA	1.029	IMC	% > 24,5 vs % < 21,4	1,39* (nd)	Si	Si	No	Si
Helmrich y cols., 1983, EUA, Canadá, Israel	693	IMC	> 40 vs < 30	1,3 (1,0-1,8)	Si	Si	Si	Si
Talamini y cols., 1984, Italia	275	IMC	> 30 vs < 25	1,9 (1,1-3,3)	Si	Si	No	Si
Lubin y cols., 1985, Israel	699	IMC	> 27,1 vs < 19	2,38 ^c (nd) 2,53 ^d (nd)	Si	Si	Si	Si
Hislop y cols., 1986, Columbia Británica, Canadá	517	IMC	> 27 vs < 21	0,88 (0,59-1,32)	Si	nd	nd	nd
Toti y cols., 1986, Italia	1.107	IMC	> 27 vs < 22	1,50 (1,15-1,95)	Si	Si	Si	nd
La Vecchia y cols., 1987, Italia	646	IMC	> 30 vs < 20	1,43 (0,90-2,27)	Si	Si	Si	Si
Ewertz, 1988, Dinamarca	489	IMC	> 32 vs < 20	1,28 (0,62-2,65)	Si	nd	nd	Si
Marubini y cols., 1988, Milán, Italia	107	IMC	> 28 vs < 20	1,5 (0,5-4,4)	Si	nd	nd	nd
Pryor y cols., 1989, Utah, EUA	70	IMC	> 24,7 vs < 20,5	0,7 (0,3-2,2)	Si	Si	No	Si
Hsieh y cols., 1990, Atenas, Boston, Glamorgan, São Paulo, Eslovenia, Taipei, Tokio	3.993	IMC	+ 4 kg/m ²	1,11 (1,07-1,16)	Si	Si	No	Si
Rosenberg y cols., 1990, Toronto, Canadá	329	IMC	> 26 vs < 21	1,2 (0,8-1,7)	Si	Si	Si	Si
Chu y cols., 1991 ^b , EUA	547	IMC	> 32,6 vs < 20	2,7* (1,4-5,4)	Si	Si	Si	Si
Graham y cols., 1991, Oeste de Nueva York, EUA	439	IMC	> 29 vs < 22	1,80* (1,23-2,63)	Si	Si	Si	Si
Kato y cols., 1992, Japón	446	IMC	> 24,1 vs < 20,2	1,63* (1,11-2,40)	nd	nd	nd	nd
Radimer y cols., 1993 Brisbane, Australia	185	Peso relativo ^e	> 36,8 vs < 25,61	0,9 (0,5-1,7)	Si	Si	Si	Si
van den Brandt y cols., 1993, Países Bajos	448	IMC	> 27 vs < 22	0,90 (0,67-1,20)	nd	nd	nd	nd
Toniolo y cols., 1994,	98	IMC	> 26,6 vs < 21,7	2,10** (1,05-4,17)	Si	Si	Si	Si

*p ≤ 0,05 para la tendencia

** tendencia log lineal p < 0,005

nd no disponible

^a Ajustados también en función de uno o más de los aspectos siguientes: etnia, religión, educación, zona, dieta, ocupación, hábito de fumar, clase socioeconómica, centro de estudio, consumo de grasas, historia quirúrgica, historia de enfermedad benigna de mama^b Datos del Estudio sobre Cáncer y Hormonas Esteroides^c Pacientes de cáncer de mama comparados con controles quirúrgicos^d Pacientes de cáncer de mama comparados con controles de la vecindad^e Peso relativo calculado como peso (kg)/talla (m)^f Datos del Estudio de Salud de las Mujeres de la Universidad de Nueva York

corporal bajo durante la juventud. Otro estudio ha mostrado que la pérdida de peso se asocia con la disminución del riesgo.

El aumento de peso en la edad adulta probablemente aumente el riesgo de cáncer de mama.

Actividad física

Al menos tres estudios de cohortes han examinado algunos aspectos de la actividad física en relación con el cáncer de mama.

Frisch y cols. (1985) hicieron el seguimiento de 2.622 mujeres que habían sido atletas en la universidad y de 2.776 no atletas para evaluar el riesgo posterior de cáncer de mama. Los autores notificaron que en el análisis multivariado las no atletas tenían una prevalencia 86% mayor (0-347%) de cáncer de mama que las atletas. Aunque las mujeres que habían sido atletas eran más altas y delgadas, la asociación con la actividad física permaneció luego de ajustar en función del IMC. Otro estudio, realizado con alumnas universitarias, no encontró asociación entre la participación en actividades deportivas y el riesgo posterior de cáncer de mama; en este estudio no hubo desagregación según el estado menopáusico (Paffenbarger y cols., 1987). El estudio de seguimiento de la cohorte NHANES-1, en los Estados Unidos, mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con ocupaciones de baja actividad física, con un riesgo relativo de 1,7 (0,8-2,9) (Albanes y cols., 1989).

Al menos dos estudios de casos y controles han examinado la actividad física. En uno de ellos, se asoció la mayor actividad física con disminución del riesgo de cáncer de mama; se notificó una RP (ajustada en función de varios factores que potencialmente inducen a error) de 0,42 (0,27-0,64) para 3,8 horas o más de actividad física semanal, al comparar con mujeres inactivas; también fue evidente una relación dosis-respuesta (Bernstein y cols., 1994). Entre mujeres con hijos, la asociación protectora con la actividad física parece ser más fuerte, RP = 0,28 (0,6-0,50). Otro estudio de casos y controles llevado a cabo en Nueva York (Estados Unidos), en el que se utilizó la descripción de la ocupación en el certificado de defunción como indicador del nivel de actividad física, mostró asociación entre la disminución del riesgo de cáncer de mama y las ocupaciones con altos niveles de actividad física (Vena y cols., 1987).

Los estudios experimentales en animales han demostrado también los efectos protectores del ejercicio contra el cáncer mamario (Cohen y cols., 1992; Thompson, 1992).

La actividad física parece estar relacionada con factores reproductivos, como la edad de la menarquia y la menopausia, posiblemente debido a que la actividad física lleva a la disminución en la producción de estrógenos (Bernstein, 1987). Así, la actividad física puede actuar contra el desarrollo del cáncer de mama, a través de una vía biológica que comprende la disminución de los niveles de estrógenos.

En resumen, dos de tres estudios de cohortes, los dos estudios de casos y controles, y todos los escasos estudios realizados en animales han encontrado pruebas del efecto protector de la actividad física contra el cáncer de mama. Dos estudios epidemiológicos han sugerido que este efecto es más fuerte en mujeres que han parido. Los estudios han sugerido efectos protectores, tanto de la actividad física atlética como de la ocupacional. Se ha identificado una posible vía biológica.

La actividad física posiblemente disminuya el riesgo de cáncer de mama, particularmente el posmenopáusico.

4.11.1.2 Carbohidratos

Almidón

Tres estudios de casos y controles han investigado la asociación entre el riesgo de cáncer de mama y el consumo de almidones. Dos de ellos encontraron poca variación en el riesgo en relación con el consumo de almidón (Rohan y cols., 1988; Katsouyanni y cols., 1994). Sin embargo, en un gran estudio reciente de casos y controles realizado en una población italiana, el consumo elevado de almidón se asoció con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de cáncer de mama (Franceschi y cols., 1996). En este estudio, la razón de posibilidades para el quintil superior de consumo de almidón (> 191 g/día) fue 1,4, luego de ajustar en función de posibles factores que inducen a error como la edad, y el consumo de energía y alcohol. Los autores de este estudio no proporcionaron una explicación para el aumento del riesgo, aunque resaltaron que en Italia el almidón se consume predominantemente en productos refinados, como el pan blanco y las pastas.

Los estudios ecológicos han mostrado correlaciones negativas entre las tasas de mortalidad por cáncer de mama y el consumo per cápita de almidón (Hems y Stuart, 1975; Hems, 1978).

Los alimentos feculentos, a diferencia del almidón como tal, se han asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama en un estudio de cohorte (Rohan y cols., 1993) y en dos estudios de casos y controles (Iscovich y cols., 1989; Levi y cols., 1993b), y con disminución del riesgo en otro estudio de casos y controles (van 't Veer y cols., 1990).

Las pruebas referidas al almidón y el cáncer de mama son inconsistentes. Dos de los tres estudios de casos y controles no muestran relación con el almidón, y el tercero, aumento del riesgo; el estudio de una cohorte y dos de tres estudios de casos y controles que examinaron los “alimentos feculentos” indican que hay aumento del riesgo con consumos elevados; los estudios ecológicos demuestran asociaciones protectoras.

Las pruebas que relacionan al consumo de almidón y el riesgo de cáncer de mama son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

Polisacáridos sin almidón/fibra alimentaria

Se ha planteado la hipótesis de que las dietas con alto contenido en fibras pueden proteger contra el cáncer de mama, aunque relativamente pocos estudios epidemiológicos han examinado dicha asociación.

Tres estudios prospectivos de cohortes de cáncer de mama han analizado el consumo de fibras. En el estudio mayor, el Estudio de Salud de las Enfermeras (1.439 casos), la asociación entre el consumo total de fibras en la dieta y la incidencia posterior de cáncer de mama fue muy cercana a cero (Willet y cols., 1992). Otro estudio, realizado en Nueva York, con 344 casos, tampoco encontró una asociación estadísticamente significativa (Graham y cols., 1992). El tercero, realizado en el Canadá, con 519 casos, notificó una asociación protectora: $RR = 0,7$ (0,5-1,0) para el quintil superior de consumo de fibras en la dieta (Rohan y cols., 1993).

En un metanálisis de diez estudios de casos y controles de cáncer de mama con datos sobre el consumo de fibras en la dieta, Howe y cols. (1990) revelaron que había una débil asociación protectora, pero estadísticamente significativa ($RP = 0,85$ para un incremento de fibra alimentaria de 20 g/día). Varios estudios recientes, no incluidos en este metanálisis, notificaron, de forma similar, asociaciones protectoras para diversos componentes relacionados con las fibras. Un gran estudio de casos y controles, con 451 casos, describió grandes reducciones del riesgo, estadísticamente significativas, con el aumento del consumo de un número de componentes de la fibra alimentaria; por ejemplo, la razón de posibilidades para el quintil superior de consumo total de polisacáridos no feculentos fue 0,46 ($p < 0,05$ para la tendencia). Otros estudios de casos y controles han encontrado asociaciones protectoras estadísticamente significativas con la celulosa (Zaridze y cols., 1991), la fibra cruda (Yuan y cols., 1995) y la fibra de hortalizas y frutas, pero no con la de cereales (Freudenheim y cols., 1996). Un gran estudio realizado en Italia, sin embargo, no mostró ninguna relación para la fibra alimentaria total (Franchesci y cols., 1996).

En todos los estudios llevados a cabo en países occidentales, el consumo de fibra alimentaria es muy bajo (aproximadamente 5-20 g/día), cuando se compara con los niveles muy altos, 70-80 g/día, consumidos en algunas partes del mundo como en las zonas rurales de China (Chen y cols., 1991). Esto podría reducir la probabilidad de encontrar una asociación.

Un estudio experimental reciente, realizado en animales (Cohen y cols., 1991), mostró que la dieta con alto contenido en fibras se asociaba con la reducción de la incidencia de cáncer mamario inducido químicamente.

Se han propuesto varios mecanismos biológicos por medio de los cuales las fibras pueden ayudar a prevenir el cáncer de mama. La fibra alimentaria contiene componentes insolubles que se excretan prácticamente sin ser alterados, y muchas de las fracciones solubles de la fibra tienen varios efectos biológicos. La fibra puede reducir la reabsorción intestinal de los estrógenos que se excretan a través del sistema biliar (Goldin y cols., 1982). En un estudio experimental en voluntarios, una dieta baja en grasa y rica en fibras produjo niveles de sulfato de estrona en suero 36% menores que la comparación con una “dieta Occidental” (Woods y cols., 1989).

Las fibras pueden actuar también indirectamente por la producción de los efectos beneficiosos que se logran al reducir la obesidad o la sensibilidad a la insulina (Stoll, 1996), cada una de las cuales juega un papel en la etiología del cáncer de mama. También se ha reconocido que otros componentes bioactivos de los alimentos ricos en fibras, como carotenoides, isoflavonas o lignanos, pueden explicar parcialmente las asociaciones epidemiológicas entre las fibras y el riesgo de cáncer de mama.

Sobre la base de las pruebas epidemiológicas disponibles y del admisible potencial biológico, los polisacáridos sin almidón/fibras alimentarias posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de mama.

Azúcar

Los resultados de nueve estudios de casos y controles de cáncer de mama que examinaron el consumo de azúcar han sido inconsistentes. Un extenso estudio de casos y controles notificó un aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con el consumo de azúcar y confituras (luego de ajustar en función del consumo de energía) (Franchesci y cols., 1995); otros estudios han descrito aumentos del riesgo estadísticamente no significativos (Katsouyanni y cols., 1988; Toniolo y cols., 1989), no asociación (Rohan y cols., 1988; Iscovich y

cols., 1989; Ewertz y Gill, 1990; Ingram y cols., 1991; Franceschi y cols., 1996), o bien relaciones protectoras (Zaridze y cols., 1991).

Los estudios ecológicos internacionales han encontrado correlaciones directas entre las tasas de mortalidad de cáncer de mama y el consumo per cápita de sucrosa y glucosa (Hems y Gtuart, 1975; Seely y Horrobin, 1983).

Se ha sugerido que la insulina puede participar en el desarrollo del cáncer de mama (Bruning y cols., 1992; Yam, 1992; Kazer, 1995). Se ha indicado que los altos niveles de insulina se asociaban con el aumento del riesgo de cáncer de mama (independientemente del peso corporal o de la distribución de la grasa) (Luceri y cols., 1996b) y se ha mostrado que la inhibición de la secreción o de la acción de la insulina reduce el crecimiento de los tumores mamarios en animales de experimentación (Yam, 1992).

Las pruebas que relacionan el azúcar con el cáncer de mama son en la actualidad inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.11.1.3 Grasas y colesterol

Grasa total

La principal hipótesis alimentaria en relación con este cáncer ha sido que las dietas con alto contenido en grasas aumentan el riesgo de cáncer de mama. Esta hipótesis se generó, originalmente, al observar las potentes correlaciones estadísticas que mostraban los estudios ecológicos internacionales basados en datos sobre desaparición de alimentos ($r = 0,7-0,9$) (Armstrong y Doll, 1975; Rose y cols., 1986; Hursting y cols., 1990). La hipótesis de que la grasa de la dieta juega un papel en el cáncer de mama ha sido el origen de mucha controversia y debate científico en las décadas de 1980 y 1990.

En los Cuadros 4.11.4 y 4.11.5 se muestran once estudios prospectivos de cohortes y 23 de casos y controles de cáncer de mama que han examinado la relación con el consumo de grasas y/o colesterol.

Diez de los once estudios prospectivos de cohortes analizaron el consumo total de grasas; ninguno de estos reveló un aumento estadísticamente significativo en el riesgo aunque, en un estudio con 99 casos, se observó una disminución del riesgo estadísticamente significativa para el cuartil inferior de consumo de grasas (Jones y cols., 1987). En los nueve estudios restantes, los riesgos relativos oscilaron entre 0,9 y 1,7 para los terciles, cuartiles o quintiles superiores de consumo de grasa total, pero no fueron estadísticamente significativos (Knekt y cols., 1990; Howe y cols., 1991; Byrne y

cols., 1992; Graham y cols., 1992; Kushi y cols., 1992; Willett y cols., 1992; van den Brandt y cols., 1993; Toniolo y cols., 1994; Gaard y cols., 1995). En un resumen de las estimaciones de riesgo relativo para el nivel de consumo más elevado de grasa total, presentadas en estos diez estudios (sin considerar la significación estadística), cinco riesgos relativos estaban entre 0,8 y 1,2, cuatro entre 1,3 y 1,5, uno fue 1,7 y otro 0,3. Todos estos estudios se realizaron en países occidentales, entre los que se incluyen Estados Unidos, Países Bajos, Finlandia, Noruega y Canadá, en los que el consumo promedio de grasas está, típicamente, bien por encima del 30% de la energía total. Alrededor de la mitad de los estudios prospectivos ajustó en función de la historia reproductiva y la predisposición familiar al cáncer de mama, casi todos ajustaron en función de otros factores, como educación, masa corporal o consumo de alcohol.

En el mayor de estos estudios, en el que participaron 1.439 casos de cáncer de mama en los Estados Unidos, se observaron riesgos relativos de 1,0 (0,7-1,3) y 0,9 (0,7-1,1) para el decil superior de consumo, para el cáncer de mama premenopáusico y posmenopáusico, respectivamente (Willett y cols., 1992).

Hunter y cols. (1996) realizaron un metanálisis de siete de estos estudios prospectivos. En total se incluyeron 4.980 casos, provenientes de estudios en los que participaron 337.819 mujeres. El análisis combinado no indicó aumento en el riesgo de cáncer de mama con los mayores consumos de grasa total; el riesgo relativo ajustado en función de la energía para el quintil superior de consumo de grasas fue 1,1 (0,9-1,2). Aunque todos estos siete estudios se realizaron en sociedades occidentales, la gran cantidad de casos del análisis combinado permitió a los autores determinar que no había pruebas de disminución del riesgo de cáncer de mama con consumos tan bajos como < 20% de la energía total en forma de grasas.

Diecinueve de los 23 estudios de casos y controles que se muestran en el Cuadro 4.11.5 examinaron el consumo total de grasas; los resultados fueron inconsistentes. Dos de estos estudios, realizados en los Países Bajos y en Dinamarca, mostraron aumentos del riesgo estadísticamente significativos para los cuantiles de consumo superiores (Ewertz y Gill, 1990; Van't Veer y cols., 1990); los restantes mostraron asociaciones estadísticamente no significativas. En un análisis de las 26 asociaciones halladas en los 19 estudios, sin considerar la significación estadística, diez razones de posibilidades para los niveles de consumo superior estuvieron entre 0,8 y 1,2, lo que indica que no hay asociación;

CUADRO 4.11.4 GRASA EN LA DIETA Y CONSUMO DE COLESTEROL Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	TIPO DE GRASA	COMPARACIÓN	RIESGO	AJUSTADOS SEGÚN			
			(CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RELATIVO (IC 95%)	EDAD	HISTORIA REPRODUCTIVA	PREDISPOSICIÓN FAMILIAR	OTRAS VARIABLES ^a
Jones y cols., 1987, EUA	5.485 ^b : 99	Grasa total	Cuartil S vs I	0,3* (0,2-0,7)	Si	Si	Si	Si
		Grasa saturada	Cuartil S vs I	0,3* (0,1-0,7)	Si	Si	Si	Si
		Poliinsaturada	Cuartil S vs I	0,7 (0,4-1,4)	Si	Si	Si	Si
		Monoinsaturada	Cuartil S vs I	0,6 (0,3-1,1)	Si	Si	Si	Si
		Colesterol	Cuartil S vs I	0,7 (0,4-1,4)	Si	Si	Si	Si
Miles y cols., 1989, California, EUA	20.341 ^c : 215	Grasa animal	Cuartil S vs I	1,2 (0,8-1,8)	Si	Si	Si	Si
Knekt y cols., 1990, Finlandia	3.988: 54	Grasa total	Tercil S vs I	1,7 (0,6-4,8)	Si	No	No	Si
		Grasa saturada	Tercil S vs I	1,4 (0,5-3,7)	Si	No	No	Si
		Monoinsaturada	Tercil S vs I	2,7* (1,0-7,4)	Si	No	No	Si
		Poliinsaturada	Tercil S vs I	1,2 (0,6-2,8)	Si	No	No	Si
		Colesterol	Tercil S vs I	2,2 (1,0-5,0)	Si	No	No	Si
Howe y cols., 1991	56.837 ^d : 519	Grasa total	Cuartil S vs I	1,3 (0,9-1,9)	nd	nd	nd	Si
		Grasa saturada	Cuartil S vs I	1,1 (0,7-1,6)	nd	nd	nd	Si
		Monoinsaturada	Cuartil S vs I	1,2* (0,8-1,9)	nd	nd	nd	Si
		Poliinsaturada	Cuartil S vs I	1,3 (0,9-1,8)	nd	nd	nd	Si
Kushi y cols., 1992, Iowa, EUA	34.388 ^e : 459	Grasa total	Cuartil S vs I	1,4 (0,9-2,2)	Si	Si	Si	Si
		Grasa saturada	Cuartil S vs I	1,1 (0,7-1,7)	Si	Si	Si	Si
		Monoinsaturada	Cuartil S vs I	1,1 (0,7-1,7)	Si	Si	Si	Si
		Poliinsaturada	Cuartil S vs I	1,5* (1,0-2,2)	Si	Si	Si	Si
Byrne y cols., 1992, EUA	6.122: 53	Grasa total	Cuartil S vs I	1,0 (0,5-2,1)	No	No	No	No
Graham y col., 1992, Nueva York, EUA	18.586 ^e : 395	Grasa total	Quintil S vs I	1,0 (0,7-1,4)	Si	No	No	Si
		Grasa animal	Quintil S vs I	1,1 (0,8-1,6)	Si	No	No	Si
		Grasa vegetal	Quintil S vs I	1,1 (0,8-1,5)	Si	No	No	Si
Willett y cols., 1992, EUA	89.494 ^f : 1.439	Grasa total	Quintil S vs I	1,0 (0,7-1,3) ^g	Si	Si	Si	Si
		Grasa saturada	Quintil S vs I	0,9 (0,7-1,2) ^g	Si	Si	Si	Si
		Monoinsaturada	Quintil S vs I	1,0 (0,8-1,4) ^g	Si	Si	Si	Si
		Colesterol	Quintil S vs I	1,2 (0,9-1,6) ^g	Si	Si	Si	Si
		Grasa total	Quintil S vs I	0,9 (0,7-1,1) ^e	Si	Si	Si	Si
		Grasa saturada	Quintil S vs I	0,9 (0,7-1,1) ^e	Si	Si	Si	Si
		Monoinsaturada	Quintil S vs I	0,9 (0,7-1,8) ^e	Si	Si	Si	Si
		Colesterol	Quintil S vs I	0,9 (0,7-1,2) ^e	Si	Si	Si	Si
van den Brandt y cols., 1993, Holanda	62.573 ^g : 471	Grasa total	Quintil S vs I	1,1 (0,7-1,6)	Si	Si	Si	Si
		Grasa saturada	Quintil S vs I	1,4* (0,9-2,1)	Si	Si	Si	Si
		Monoinsaturada	Quintil S vs I	0,8 (0,5-1,1)	Si	Si	Si	Si
		Poliinsaturada	Quintil S vs I	1,0 (0,6-1,4)	Si	Si	Si	Si
		Colesterol	Quintil S vs I	1,1 (0,7-1,6)	Si	Si	Si	Si
Toniolo y cols., 1994, Ciudad de Nueva York, EUA	14.291 ^h : 180	Grasa total	Quintil S vs I	1,5 (0,9-2,5)	Si	Si	Si	Si
		Grasa saturada	Quintil S vs I	1,5 (0,9-2,5)	No	No	No	Si
Gaard y cols., 1995, Noruega	25.892	Grasa total	Cuartil S vs I	1,3 (0,9-1,8)	Si	Si	No	Si
		Grasa saturada	Cuartil S vs I	1,0 (0,8-1,6)	Si	Si	No	Si
		Monoinsaturada	Cuartil S vs I	1,7* (1,2-2,5)	Si	Si	No	Si
		Poliinsaturada	nd	No asoc.	Si	Si	No	Si
		Colesterol	nd	No asoc.	Si	Si	No	Si

* $p \leq 0,05$ para la tendencia o comparada con el nivel de consumo inferior
nd no disponible

^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: promedio del índice de pobreza, índice de masa corporal, historia de enfermedad benigna de mama, educación, energía, otras fuentes de calorías, relación cintura-cadera, consumo de alcohol, consumo de vitamina A, período de tiempo, anticonceptivos orales, índice de Quetelet, historia de hábito de fumar

^b Estudio de seguimiento epidemiológico de la encuesta del examen nacional de nutrición y salud, *The National Healthy Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow Up Study*

^c Adventistas del Séptimo Día (principalmente posmenopáusicas)

^d Estudio de Tamizaje de Cáncer de Mama en el Canadá

^e Mujeres posmenopáusicas

^f Estudio de Salud de las Enfermeras

^g Mujeres premenopáusicas

^h Estudio de Salud de las Mujeres de la Universidad de Nueva York

CUADRO 4.11.5 GRASA EN LA DIETA Y CONSUMO DE COLESTEROL Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE GRASA	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	EDAD	AJUSTADOS SEGÚN		
						HISTORIA REPRODUCTIVA	PREDISPOSICIÓN FAMILIAR	OTRAS VARIABLES ^a
Miller y cols., 1978	400	Grasa total	Tercil S vs I	1,1 (nd) ^b	Si	No	No	Si
		Grasa saturada	Tercil S vs I	1,6 (nd) ^b	Si	No	No	Si
		Colesterol	Tercil S vs I	1,3 (nd) ^b	Si	No	No	Si
		Grasa total	Tercil S vs I	1,8 (nd) ^c	Si	No	No	Si
		Grasa saturada	Tercil S vs I	1,2 (nd) ^c	Si	No	No	Si
		Colesterol	Tercil S vs I	1,2 (nd) ^c	Si	No	No	Si
Lubin y cols., 1981, North Alberta, Canadá	577	Grasa animal	Cuartil S vs I	1,8* (nd)	Si	No	No	No
Graham y cols., 1982, Buffalo, EUA	2.024	Colesterol	Cuartil S vs I	1,2 (nd)	Si	No	No	No
La Vecchia y cols., 1987, Italia septentrional	animal 1.108	Grasas combinadas	Cuartil S vs I	0,9 (nd)	nd	nd	nd	nd
Hirohata y cols., 1987, Hawai, EUA	183 japo- nesas	Grasa total	Tercil S vs I	1,3* (1,0-1,6)	Si	Si	Si	Si
		Grasa saturada	Cuartil S vs I	1,3 (0,6-2,7) ^d	Si	Si	Si	Si
		Grasa total	Cuartil S vs I	1,3 (0,6-2,7) ^d	Si	Si	Si	Si
		Grasa saturada	Cuartil S vs I	1,5 (0,8-2,9) ^e	Si	Si	Si	Si
		Grasa saturada	Cuartil S vs I	2,2 (1,1-4,4) ^e	Si	Si	Si	Si
		Grasa total	Cuartil S vs I	0,8 (0,4-1,7) ^d	Si	Si	Si	Si
		Grasa saturada	Cuartil S vs I	1,0 (0,5-1,9) ^e	Si	Si	Si	Si
		Grasa total	Cuartil S vs I	1,3 (0,6-2,6) ^e	Si	Si	Si	Si
		Grasa saturada	Cuartil S vs I	2,0 (0,9-4,1) ^e	Si	Si	Si	Si
		Grasa total	Cuartil S vs I	1,4 (0,7-2,7) ^f	Si	Si	Si	Si
Katsouyanni y cols., 1988, Atenas, Grecia	120	Grasa saturada	Centil 90 vs 10	1,0 (0,5-2,2) ^f	Si	Si	No	Si
		Monoinsaturada	Centil 90 vs 10	1,5 (0,8-2,8) ^f	Si	Si	No	Si
		Poliinsaturada	Centil 90 vs 10	1,1 (0,7-1,9) ^f	Si	Si	No	Si
		Colesterol	Centil 90 vs 10	1,2 (0,7-2,1)	Si	Si	No	Si
		Grasa total	Tercil S vs I	1,0 (0,5-1,9) ^b	Si	No	No	No
		Grasa saturada	Tercil S vs I	1,0 (0,5-1,9) ^b	Si	No	No	No
Rohan y cols., 1988, Adelaida, Australia	451	Monoinsaturada	Tercil S vs I	0,9 (0,5-1,8) ^b	Si	No	No	No
		Poliinsaturada	Tercil S vs I	0,8 (0,4-1,5) ^b	Si	No	No	No
		Colesterol	Tercil S vs I	2,1* (1,0-4,2) ^b	Si	No	No	No
		Grasa total	Quintil S vs I	1,1 (0,6-1,9) ^c	Si	No	No	No
		Grasa total	Cuartil S vs I	0,7 (0,2-2,1) ^b	Si	Si	No	Si
		Grasa saturada	Cuartil S vs I	1,8 (nd)	Si	No	No	No
Pryor y cols., 1989, Utah, EUA	172 mujeres blancas ^g	Monoinsaturada	Cuartil S vs I	2,8* (nd)	Si	No	No	No
Toniolo y cols., 1989, Vercelli, Italia	250	Colesterol	Cuartil S vs I	1,3 (nd)	Si	No	No	No
Iscovich y cols., 1989, La Plata, Argentina	150	Grasa total	Cuartil S vs I	0,9 (nd)	Si	No	No	No
		Grasa animal	Cuartil S vs I	3,6* (nd) ^d	Si	No	No	No
		Grasa animal	Cuartil S vs I	2,6* (nd) ^e	Si	No	No	No
Metzger y cols., 1990, Colorado, EUA	125	Grasa total	nd	0,8 (0,4-1,5)	Si	No	No	Si
Van't Veer y cols., 1990, Holanda	133	Grasa total	Quintil S vs I	3,5* (1,6-7,6)	Si	Si	Si	Si
Shun-Zhang y cols., 1990, Shangai	186	Grasa total	Quintil S vs I	1,7 (1,0-2,1)*	No	No	No	Si
		Grasa saturada	Quintil S vs I	0,9 (0,5-1,4)	No	No	No	Si
		Monoinsaturada	Quintil S vs I	1,9 (1,1-3,2)*	No	No	No	Si
		Poliinsaturada	Quintil S vs I	1,2 (0,8-2,1)	No	No	No	Si
Ewert y Gill, 1990, Dinamarca	1.474	Grasa total	Cuartil S vs I	1,5* (1,2-1,8)	Si	No	No	Si
Zaridze y cols., 1991, Moscú, Rusia	139	Grasa total	Cuartil S vs I	0,5 (0,0-7,0) ^c	Si	Si	No	Si
Ferraroni y cols., 1991, Milán, Italia	214	Grasa saturada	Cuartil S vs I	1,7 (0,2-11,8) ^c	Si	Si	No	Si
		Monoinsaturada	Cuartil S vs I	1,8 (0,2-16,7) ^c	Si	Si	No	Si
		Poliinsaturada	Cuartil S vs I	0,1* (0,0-0,7) ^c	Si	Si	No	Si
		Colesterol	Cuartil S vs I	0,5 (0,2-2,0) ^c	Si	Si	No	Si
		Grasa animal	Quintil S vs I	1,1 (0,5-2,4)	Si	Si	Si	Si
		Grasa vegetal	Quintil S vs I	0,8 (0,3-1,7)	Si	Si	Si	Si
		Grasa saturada	Quintil S vs I	1,1 (0,4-2,8)	Si	Si	Si	Si
		Monoinsaturada	Quintil S vs I	1,1 (0,5-2,8)	Si	Si	Si	Si
		Poliinsaturada	Quintil S vs I	1,3 (0,6-2,8)	Si	Si	Si	Si

CUADRO 4.11.5 (CONTINUACIÓN)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE GRASA	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN			
					EDAD	HISTORIA REPRODUCTIVA	PREDISPOSICIÓN FAMILIAR	OTRAS VARIABLES ^a
Miller y cols., Graham y cols., 1991, Oeste de Nueva York, EUA	400 439	Grasa total Grasa total Grasa saturada	Tercil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I	1,1 (nd) ^b 0,9 (0,6-1,4) ^c 1,0 (0,7-1,5) ^c	Sí Sí Sí	No Sí Sí	No Sí Sí	Sí Sí Sí
Richardson y cols., 1991, Montpellier, Francia	409	Grasa total Grasa animal Saturada Monoinsaturada	Tercil S vs I Tercil S vs I Tercil S vs I Tercil S vs I	1,8 (1,0-3,3) ^b 1,8 (1,0-3,5) ^b 1,7 (0,9-3,2) ^b 2,0* (1,1-3,7) ^b				
Lee y cols., 1991, Singapur	200	Grasa total Saturada Monoinsaturada Poliinsaturada Colesterol	Tercil S vs I Tercil S vs I Tercil S vs I Tercil S vs I Tercil S vs I	0,8 (0,4-1,4) ^b 0,9 (0,5-1,7) ^b 1,0 (0,5-1,8) ^b 0,4* (0,2-0,7) ^b 0,9 (0,5-1,6) ^b	Sí Sí Sí Sí Sí	Sí Sí Sí Sí Sí	No No No No No	No No No No No
Ingram y cols., 1991 Perth, Australia	99	Grasa total Saturada Monoinsaturada Poliinsaturada	Consumo medio Consumo medio Consumo medio Consumo medio	1,4 (0,8-2,5) 1,0 (0,6-1,8) 1,6 (0,9-2,9) 0,9 (0,4-1,7)	nd nd nd nd	nd nd nd nd	nd nd nd nd	
Friedenreich y cols., 1991, Canadá	325 ^b	Grasa total Saturada Colesterol	Unidad 75 g Unidad 32 g Unidad 320 mg	1,1 (0,8-1,7) 0,9 (0,6-1,5) 1,1 (0,8-1,7)	nd nd nd	nd nd nd	nd nd nd	nd nd nd
Levi y cols., 1993, Vaud, Suiza	107 ^f	Grasa total	Tercil S vs I	1,5 (nd)	Sí	No	No	No
Holmberg y cols., 1994, Suecia	265	Grasa total Saturada Poliinsaturada	Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I	1,3 (nd) 1,3 (nd) 1,0 (nd)	Sí Sí Sí	No No No	No No No	Sí Sí Sí
Martín-Moreno y cols., 1994, España	762	Grasa total Saturada Monoinsaturada Poliinsaturada Grasa total Saturada Monoinsaturada Poliinsaturada	Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I	0,9 (0,5-1,4) ^b 0,8 (0,4-1,6) ^b 0,7 (0,4-1,4) ^b 1,6 (0,9-2,7) ^b 1,1 (0,8-1,5) ^c 1,5 (0,9-2,6) ^c 1,0 (0,6-1,6) ^c 1,1 (0,7-1,6) ^c	Sí Sí Sí Sí Sí Sí Sí Sí	No No No No No No No No	No No No No No No No No	Sí Sí Sí Sí Sí Sí Sí Sí

* p ≤ 0,05 para la tendencia o comparada con el nivel de consumo inferior

nd no disponible

^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: estado civil, residencia, zona geográfica, nivel socioeconómico, educación historia de enfermedad benigna de mama, índice de masa corporal, anticonceptivos orales, consumo total de fibras, historia de hábito de fumar, consumo de alcohol, índice de Quetelet, consumo calórico total, mes de mamografía

^b Mujeres premenopáusicas

^c Mujeres posmenopáusicas

^d Comparación con controles hospitalarios

^e Comparación con controles de la vecindad

^f Intervalo de confianza de 90%

^g Consumo de grasa en la adolescencia

^h Estudio anidado de casos y controles dentro del Estudio de Tamizaje de Cáncer de Mama en el Canadá

ⁱ Parte del Programa SEARCH del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer

tres fueron de 0,7 o inferiores; nueve estuvieron entre 1,3 y 1,5; tres entre 1,6 y 1,9, y una fue de 3,5. Así, mientras que varios estudios sugieren aumentos del riesgo de débiles a moderados, en general, no se observaron asociaciones potentes y la mayoría de los estudios indicó asociación nula. Varios de estos 19 estudios se ajustaron en función de factores de riesgo reproductivos para el cáncer de mama, unos pocos en función de la predisposición familiar, y muchos en función de diversos factores, como nivel socioeconómico, educación,

índice de masa corporal, historia de enfermedad benigna de mama o consumo de alcohol.

Howe y cols. (1990) llevaron a cabo un meta-análisis de doce estudios de casos y controles de cáncer de mama en el que participaron 4.312 casos y 5.978 controles. En resumen, para la grasa total, se observaron asociaciones positivas, estadísticamente significativas, en cuatro estudios; asociaciones positivas estadísticamente no significativas en seis, y asociaciones protectoras en dos. Cuando los datos se reunieron, se

observó un aumento significativo del riesgo para el consumo elevado de grasa total (RP = 1,35, $p < 0,0001$ para un aumento de 100 g en el consumo diario de grasas). Cuando se examinaron por separado, la asociación fue más fuerte para el cáncer de mama posmenopáusico que para el premenopáusico (RP = 1,48, $p < 0,0001$, y RP = 1,1, ns, respectivamente). Estos autores propusieron que, en América del Norte, una reducción en la grasa total, de una magnitud del 25-30% de la energía total, llevaría a reducciones en la incidencia de cáncer de mama de 24% y 16% en mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas, respectivamente; estos cálculos se basaron en la presunción de que las asociaciones observadas en el metanálisis fueron causales. La conclusión es claramente diferente de la que se derivó de los estudios prospectivos.

Otro metanálisis acerca de la relación entre las grasas en la dieta y el cáncer de mama, realizado en 1993, consideró 23 estudios epidemiológicos, que incluían siete estudios de cohortes y dieciséis de casos y controles (Boyd y cols., 1993). En contraste con el metanálisis de Hunter y cols. y Howe y cols., el estudio de Boyd no utilizó los datos originales de cada estudio individual, sino los promedios de los riesgos relativos para el nivel superior de consumo de cada uno de los estudios. Este metanálisis incluyó nueve de los doce estudios de casos y controles incluidos en el análisis de Howe y cols. El resumen del riesgo relativo con un valor de 1,12 (1,04-1,21) para la grasa total, que proviene de aproximadamente 3.000 casos, significó un aumento débil, pero estadísticamente significativo, en el riesgo con consumos elevados. El resumen por separado de los riesgos relativos para cohortes y estudios de casos y controles fue 1,01 (0,90-1,13) y 1,21 (1,10-1,34), respectivamente. Cuando se incluyeron solo los estudios que ajustaron en función del consumo de energía y de los factores de riesgo de cáncer de mama, el resumen del riesgo relativo fue ligeramente más potente. Cuando el análisis se restringió a once estudios que cumplieron el 90% o más de los criterios predeterminados de diseño, el resumen del riesgo relativo fue 1,15 (1,05-1,27), es decir, similar al resumen global. Cuando los estudios se separaron por localización geográfica, los estudios europeos tendieron a mostrar asociaciones más fuertes que los de América del Norte u otros, con resúmenes de riesgos relativos de 1,45 (1,26-1,67), 1,00 (0,90-1,11) y 1,01 (0,85-1,20), respectivamente. Los autores sugirieron que esta diferencia geográfica podría atribuirse a la mayor variación en el consumo de grasas en Europa.

El patrón de “no relación” observado para la grasa de la dieta en el análisis combinado de estudios de cohortes, en oposición al riesgo elevado indicado en el

análisis combinado de los estudios de casos y controles, ha sido el centro de considerables debates entre los epidemiólogos. Se han realizado dos estudios específicos para evaluar la posibilidad de que el sesgo introducido por la memoria de las mujeres que ya tenían cáncer de mama llevase a sobrestimar el consumo de grasa por parte de los casos en los estudios de casos y controles; esto podría haber producido una falsa asociación en el sentido de un mayor riesgo. En estos estudios metodológicos participaron dos grandes cohortes, en las que los datos de la dieta se tomaron a partir de las propias mujeres, tanto antes como después que se les diagnosticara el cáncer de mama. Un estudio demostró un claro sesgo en el método de los casos y controles, según el cual se observó un aumento en el riesgo con mayor consumo de grasa total en los casos y controles, pero no en las cohortes; las razones de posibilidades resultantes y los riesgos relativos fueron 1,4 y 1,0, respectivamente (Giovannucci y cols., 1993). El otro estudio, sin embargo, no mostró diferencias entre las asociaciones generadas por el diseño diferente de los dos estudios (Friedenreich y cols., 1993).

Se ha sugerido que la ausencia de asociaciones positivas, estadísticamente significativas, entre el consumo de grasa de la dieta y el cáncer de mama en estudios de cohortes puede deberse a una mala clasificación no diferenciada del consumo de grasas de la dieta, lo que produce un sesgo que tiende a cero. Sin embargo, Willett y cols. (1992) aportaron una estimación de dicho sesgo, al calcular el riesgo relativo en el Estudio de Salud de las Enfermeras para un aumento de 24 g/día (un aumento de 30% a 44% de energía total por la grasa), y encontraron que el error de medición no podía ser la causa de que no se hallara una fuerte asociación positiva.

Ni los estudios de cohortes ni los de casos y controles han registrado el consumo de grasas en la niñez o la adolescencia, lo que puede promover un crecimiento corporal más rápido y una menarquia más temprana, que son factores de riesgo conocidos para el desarrollo posterior del cáncer de mama. Sin embargo, como ya se señaló, en dos de los tres estudios sobre dieta y edad de la menarquia, no hubo relación con la composición de grasas de la dieta (véase el Cuadro 4.11.1).

Como ya se mencionó, el consumo internacional de grasas (basado en los datos sobre desaparición de alimentos) se correlaciona altamente con las tasas de cáncer de mama. Se ha demostrado que esta correlación permanece estadísticamente significativa después de ajustar en función del producto nacional bruto (PNB) per cápita y la edad promedio de la menarquia, que son otros dos factores relacionados con el cáncer de mama

en el nivel poblacional (Prentice y cols., 1988). Sin embargo, otros importantes factores de riesgo para el cáncer de mama, como son el primer parto a edad tardía, la baja paridad, y la masa corporal y la talla elevadas, son también más comunes en las sociedades ricas y podrían tender a confundir la asociación ecológica entre la grasa de la dieta y el cáncer de mama.

En un estudio ecológico reciente realizado en 65 provincias en China, en el que se evaluó la dieta en muestras de población utilizando un cuestionario normalizado, y donde el consumo de grasa per cápita osciló entre 6% y 25% de la energía total, o sea, niveles muy inferiores a los de las culturas occidentales, se notificó una correlación más débil, estadísticamente no significativa, entre el consumo de grasas y las tasas de cáncer de mama ($r = 0,4$, $p < 0,10$) (Marshall y cols., 1992).

En este siglo, las tasas de cáncer de mama en el Japón han aumentado considerablemente, al igual que el consumo de grasas (Hirayama, 1978). Sin embargo, este aumento podría explicarse por la mayor prevalencia de los factores de riesgo reproductivos, como el primer parto tardío y la disminución de la paridad, así como otros cambios alimentarios y de salud pública asociados con ritmos de crecimiento más rápidos y un gran incremento en la talla promedio del adulto. Los aumentos en las tasas de mortalidad por cáncer de mama en el Japón muestran un efecto en la cohorte por fecha de nacimiento; hubo poco aumento entre las mujeres que nacieron antes de 1925 (Aoki y cols., 1992), lo que sugiere que el consumo de grasas en los adultos no influye sustancialmente sobre el riesgo de cáncer de mama. Aunque podría argumentarse que las mujeres más viejas no han cambiado ni su estilo de vida ni su dieta, los llamativos aumentos en la mortalidad debido al cáncer de colon en todas las edades sugieren que esta explicación es improbable (Aoki y cols., 1992).

Hace alrededor de 50 años, Tannenbaum (1942) mostró que las dietas con alto contenido en grasas aumentaban la aparición de tumores mamarios en roedores. Desde ese informe, muchos laboratorios han comprobado el efecto estimulador de las dietas ricas en grasas sobre la tumorigénesis mamaria en ratas y ratones, utilizando diferentes tipos de modelos de tumores mamarios en roedores: inducidos por carcinógenos, trasplantables, espontáneos y metastásicos (Welsch, 1992).

La mayoría de los estudios experimentales ha utilizado grasas poliinsaturadas derivadas de productos vegetales (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de alazor, etc.). Sin embargo, algunos estudios han comprobado que había aumento de la tumorigénesis mamaria con

cantidades crecientes de grasas saturadas, como grasa bovina y manteca de cerdo. En general, los aceites vegetales no saturados son más potentes y consistentes que las grasas saturadas en la promoción de los tumores, pero también existen datos que sugieren que el crecimiento de los tumores en ratas que reciben dietas que contienen grasas saturadas puede haberse limitado por el consumo marginal de ácidos grasos esenciales. Los datos de una cantidad de estudios experimentales que examinaron niveles alimentarios elevados de grasas monoinsaturadas (por ejemplo, aceite de oliva) han sido inconsistentes. Varios grupos han notificado que las dietas con alto contenido de aceites de pescado no aumentan los tumores mamarios.

Debe señalarse que el efecto estimulador de las dietas elevadas en grasas en roedores ha sido demostrado consistentemente solo cuando las dietas con muy alto contenido en grasas (20-25% de grasa por peso) se han comparado con dietas extremadamente bajas en grasas (0,5-5,0% por peso). Las dietas ricas en grasas no afectan a la iniciación, pero actúan sobre la promoción de la tumorigénesis mamaria.

Quizás el aspecto más polémico de la relación entre las grasas de la dieta y la tumorigénesis mamaria en animales experimentales es la relativa importancia del consumo de energía. Como la grasa es el macronutriente de mayor densidad energética, las dietas con alto contenido en grasas producen mayor consumo de energía a menos que se ponga cuidado en mantener constante la energía. Si bien la gran mayoría de los estudios que han indicado que la tumorigénesis mamaria aumenta con las dietas ricas en grasas utiliza diseños isocalóricos, la cuestión acerca de si tales dietas son, en realidad, isocalóricas sigue siendo discutible (Welsch, 1994). En un estudio diseñado específicamente para separar los efectos de los consumos de grasa y de energía sobre la tumorigénesis mamaria en ratas, Ip y cols. (1991) encontraron una asociación considerablemente fuerte con el consumo de energía. De forma similar, Beth y cols. (1992) hallaron que la restricción de calorías produce un fuerte efecto sobre la reducción de la tumorigénesis mamaria en ratas, pero no hubo un efecto independiente de las grasas sobre el aumento de peso o la incidencia de tumores.

En un metanálisis de los experimentos realizados en ratones sobre la relación entre dieta y tumores mamarios, Albanes (1987) observó una fuerte relación positiva con el consumo de energía total, mientras que la composición de grasas, ajustada en función de la energía, no se asoció, o hubo una asociación inversa débil, con la incidencia de tumores mamarios. En otro metanálisis de estudios en animales, sin embargo,

Freedman y cols. (1992) informaron un efecto positivo de las grasas, independiente de un fuerte efecto de la energía. No está claro cómo resolver la evidente contradicción, pero sí se destaca que, aun en la bibliografía, la asociación entre grasa y tumores mamarios no es clara.

La mayoría de los investigadores ha aceptado que la observación de cualquier efecto de estimulación tumoral que se derive de la grasa de la dieta necesita ser ajustado experimentalmente en función del consumo de energía. Sin embargo, esto no es exactamente así porque un cambio en la composición de las grasas de la dieta puede causar una alteración en el consumo de energía en humanos, al igual que en animales experimentales. Por lo tanto, un aumento del consumo de energía, como respuesta a cambios en la composición de las grasas, puede considerarse como uno de los mecanismos por los cuales la grasa de la dieta afecta al desarrollo tumoral.

La grasa de la dieta puede también jugar un papel en el desarrollo del cáncer de mama por medio de sus efectos sobre el metabolismo hormonal. Aunque las pruebas empíricas son limitadas, se piensa que los niveles endógenos de estrógenos están relacionados con el riesgo de cáncer de mama. El aumento de la exposición a hormonas sexuales, particularmente los estrógenos, puede llevar a un incremento del riesgo de cáncer de mama por medio de los efectos sobre la proliferación mamaria. Las mujeres vegetarianas, que consumen cantidades mayores de fibras y menores cantidades de grasa que las no vegetarianas, muestran niveles sanguíneos inferiores y una reducción de la excreción urinaria de estrógenos, evidentemente debido al incremento de la excreción fecal. (Véanse también Goldin y cols., 1982; Woods y cols., 1989; Prentice y cols., 1990; Fondo Mundial para la Investigación sobre el Cáncer, Panel de Expertos, 1994.)

Alternativamente, podrían existir mecanismos menos directos para explicar el papel de las grasas en la dieta en el desarrollo del cáncer de mama. Por ejemplo, dietas con alto contenido en grasas pueden llevar a mayor masa corporal u obesidad, probable factor de riesgo para el cáncer de mama posmenopáusico. Además, el mayor consumo de grasa en la infancia o la adolescencia puede promover un crecimiento más rápido y un desarrollo precoz de la menarquia, ambos factores de riesgo establecidos para el cáncer de mama, pero tal relación no ha sido confirmada. Si el consumo de grasas alimentarias en las primeras etapas de la vida fuera lo más importante, esto podría explicar los resultados inconsistentes de los estudios epidemiológicos en donde solo se midió la dieta de personas adultas. En algu-

nos grupos poblacionales, los hábitos alimentarios pueden haber sido relativamente constantes a lo largo de toda la vida, mientras que en otros es posible que hayan ocurrido cambios sustanciales.

Los estudios epidemiológicos analíticos realizados desde el informe de la NAS en 1989 (que consideró que los datos que relacionan el cáncer de mama con la grasa de la dieta son convincentes) no sustentan un vínculo etiológico entre el consumo elevado de grasas en la dieta en la etapa adulta y el cáncer de mama. La mayoría de los estudios prospectivos no muestra una relación entre el consumo de grasas y el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de los estudios de casos y controles son algo inconsistentes, pero indican un aumento de ligero a moderado en el riesgo con consumos superiores. Si bien se han demostrado correlaciones fuertes entre el consumo de grasas y el cáncer de mama en comparaciones internacionales, esto puede ser igualmente atribuible a factores diferentes del consumo de grasas.

En experimentos realizados en animales se observa un aumento del riesgo y se han propuesto los posibles mecanismos biológicos directos e indirectos.

Las dietas con alto contenido de grasa total posiblemente aumenten el riesgo de cáncer de mama.

Grasa saturada o grasa animal

En el análisis combinado de siete estudios de cohortes de cáncer de mama, no se observaron asociaciones materiales para grasas animales o saturadas; los riesgos relativos ajustados en función de la energía para los quintiles superiores de consumo fueron 1,1 (1,0-1,2) y 1,0 (ns), respectivamente (Hunter y cols., 1996).

Por otra parte, el análisis combinado de doce estudios de casos y controles encontró un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas asociado con un consumo elevado de grasas saturadas, con una RP conjunta de 1,57 ($p < 0,0001$) para el quintil de consumo superior; esta estimación se ajustó en función del consumo de grasa total, el cual se asoció también con un aumento del riesgo (Howe y cols., 1990).

El análisis combinado que realizaron Boyd y cols. (1993), basado en seis estudios de cohortes y doce de casos y controles, no mostró aumento material del riesgo con los consumos más elevados de grasas saturadas (RR resumen = 1,10, 1,00-1,21). Se observó un incremento ligeramente mayor del riesgo para los estudios de casos y controles cuando se analizaron por separado, pero no se encontró ninguna asociación en los estudios de cohortes; los RR resúmenes correspondientes fueron 1,36 (1,17-1,58) y 0,95 (0,84-1,08).

Nueve de los estudios prospectivos que aparecen en el Cuadro 4.11.4 y diecisiete de los estudios de casos y controles del Cuadro 4.11.5 examinaron el consumo de grasas saturadas o de origen animal. Siete de los estudios prospectivos mostraron una asociación estadísticamente no significativa, con riesgos relativos que oscilaron entre 0,9 y 1,7 para los terciles, cuartiles o quintiles superiores. Un estudio realizado en los Estados Unidos observó una disminución en tres veces del riesgo, estadísticamente significativa, con consumos elevados (Jones y cols., 1987), y otro, en los Países Bajos, mostró un débil aumento del riesgo para los quintiles superiores de consumo, con una tendencia estadísticamente significativa de dosis-respuesta (Van den Brandt y cols., 1993).

Cinco de los diecisiete estudios de casos y controles que examinaron el consumo de grasas saturadas o de origen animal, en el Cuadro 4.11.6, notificaron un aumento estadísticamente significativo del riesgo para el nivel de consumo superior o una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa; las razones de posibilidades oscilaron entre 1,8 y 3,6 para los niveles de consumo superiores examinados; estos estudios se realizaron en Canadá, Hawai, Italia, Argentina y Francia (Lubin y cols., 1981; Hirohata y cols., 1987; Iscovich y cols., 1989; Toniolo y cols., 1989; Richardson y cols., 1991). De un total de 27 asociaciones para las grasas saturadas o de origen animal (sin considerar la significación estadística), de los 17 estudios de casos y controles que se presentan en el Cuadro 4.11.6, doce razones de posibilidades están entre 0,8 y 1,2, cuatro entre 1,3 y 1,5, cinco entre 1,6 y 1,9, y seis tienen un valor de 2,0 o mayor. Así, al comparar con los datos sobre la grasa total, se observa que es mayor la proporción de los datos sobre las grasas saturadas o de origen animal que sugieren, en los casos y controles, un gran aumento del riesgo. Ningún estudio de casos y controles indicó una asociación protectora.

Los estudios ecológicos internacionales han notificado correlaciones positivas entre el consumo de grasa de origen animal y el cáncer de mama ($r = 0,6-0,8$) (Rose y cols., 1986; Hursting y cols., 1990).

Varios estudios han examinado la relación de los alimentos con alto contenido en grasas saturadas, como las carnes y los productos lácteos, con el cáncer de mama. Algunos estudios han mostrado que los consumos elevados de carne se asocian con un aumento del riesgo de cáncer de mama, pero otros no. Sobre la base de todas las pruebas disponibles, el panel ha concluido que el consumo de carne posiblemente aumente el riesgo de cáncer de mama. Podría ser que las asociaciones

observadas para las grasas saturadas en algunos estudios sean, de hecho, un marcador para un verdadero aumento del riesgo con consumos elevados de carnes, debido a algún componente de la carne diferente de la grasa saturada, o debido a alguno de los métodos de preparación; por otra parte, las asociaciones observadas para el consumo de carnes podrían reflejar el verdadero efecto de las grasas saturadas. Los datos sobre la relación entre el consumo de leche y productos lácteos y el riesgo de cáncer de mama se han mezclado, y el panel ha concluido que posiblemente no exista relación.

En resumen, las pruebas sobre la relación entre el consumo de grasas saturadas y el riesgo de cáncer de mama son algo inconsistentes, por lo que es difícil establecer alguna conclusión. Si se da mayor peso a los estudios prospectivos, en los que un metanálisis no demuestra ninguna asociación, se podría sugerir que no hay relación entre el consumo de grasas saturadas y el riesgo de cáncer de mama, al menos no independiente de la grasa total. Por otra parte, los datos, en síntesis, no parecen muy diferentes del patrón visto en asociación con la grasa total.

Las dietas con alto contenido de grasas saturadas posiblemente aumenten el riesgo de cáncer de mama.

Grasas monoinsaturadas

En un análisis combinado de siete estudios de cohortes de cáncer de mama no se encontró relación con el consumo de grasas monoinsaturadas; el riesgo relativo combinado ajustado en función de la energía para el quintil de consumo superior fue 1,0 (estadísticamente no significativo) (Hunter y cols., 1996).

Por otra parte, el análisis combinado de doce estudios de casos y controles notificó un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con consumos superiores de grasas monoinsaturadas (RP = 1,41, 1,19-1,67 por 45 g/día de mayor consumo); esta estimación no se ajustó en función del consumo total de energía (Howe y cols., 1990).

El análisis combinado de los estudios de cohortes y de casos y controles que realizaron Boyd y cols. (1993) mostró un resumen del riesgo relativo de 1,09 (0,99-1,21) para grasas monoinsaturadas. Se observó mayor aumento del riesgo en los estudios de casos y controles cuando se analizaron por separado (RR = 1,42, 1,19-1,69).

Siete de los estudios prospectivos del Cuadro 4.11.4 examinaron el consumo de grasas monoinsaturadas. Tres de ellos encontraron un aumento del riesgo estadísticamente significativo para el mayor nivel de consumo examinado, o una tendencia dosis-respuesta estadísticamente significativa; en ninguno se observó

una disminución del riesgo estadísticamente significativa (Knekt y cols., 1990; Howe y cols., 1991; Gaard y cols., 1995). En el conjunto de las ocho asociaciones presentadas en el Cuadro 4.11.4 para grasas monoinsaturadas, una fue menor de 0,75, cinco están entre 0,75 y 1,5, y dos son mayores de 1,5.

Uno de los nueve estudios de casos y controles del Cuadro 4.11.5, que examinó el consumo de grasas monoinsaturadas, observó un aumento del riesgo estadísticamente significativo para el tercil de consumo superior (Richardson y cols., 1991); ninguno de los otros notificó alguna asociación estadísticamente significativa. En el conjunto de las once asociaciones presentadas en el Cuadro 4.11.5 para grasas monoinsaturadas, una es menor de 0,75, siete están entre 0,75 y 1,5, y tres son mayores de 1,5.

Un estudio ecológico internacional no encontró correlación entre el consumo de grasas monoinsaturadas y la incidencia de cáncer de mama ($r = 0,0$) (Hursting y cols., 1990).

Los estudios ecológicos y de casos y controles que han examinado al aceite de oliva, producto en el que la grasa es casi totalmente ácido oleico monoinsaturado, han demostrado asociaciones protectoras; véase el Recuadro 4.11.4 sobre el aceite de oliva.

Los resultados de los estudios experimentales son inconsistentes con relación al consumo de grasas monoinsaturadas; algunos estudios han encontrado que esta grasa protege contra los tumores mamarios, en relación con otros tipos de grasas (Welsch, 1992).

RECUADRO 4.11.4 ACEITE DE OLIVA

El cáncer de mama es menos común en el Mediterráneo que en América del Norte y en los países del Europa septentrional, y debido a esta diferencia se formuló la hipótesis de que ello era consecuencia del consumo más frecuente de aceite de oliva en los países del Mediterráneo (Rose y cols., 1986). Tres estudios de casos y controles han notificado riesgos significativamente reducidos asociados con el consumo elevado de aceite de oliva (Martín-Moreno y cols., 1994; La Vecchia y cols., 1995; Trichopoulos y cols., 1995); estos hallazgos son consistentes con la investigación en animales experimentales (Welsch, 1992).

El aceite de oliva es una rica fuente de ácidos grasos monoinsaturados. El panel ha concluido que posiblemente estos ácidos no estén relacionados con el riesgo de cáncer de mama. También se ha sugerido que los antioxidantes presentes en el aceite de oliva, entre los que se encuentra la vitamina E, son constituyentes protectores (Martín-Moreno y cols., 1994), aunque no hay pruebas directas para este planteamiento. El panel ha concluido que el consumo de vitamina E posiblemente no tenga relación con el riesgo de cáncer de mama (véase la sección 4.11.1.7 sobre la vitamina E). Es de importancia señalar que hay otros antioxidantes sobre los que no se ha establecido ni su naturaleza ni su relación con el riesgo de cáncer de mama. Podría ser que, si existe un efecto protector del aceite de oliva, este sea producido por el reemplazo de otras grasas que pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama.

En resumen, las pruebas con relación al consumo de grasas monoinsaturadas y el riesgo de cáncer de mama son variables, pues el análisis combinado de los estudios de cohorte no muestra relación, pero el análisis combinado de los estudios de casos y controles revela un aumento del riesgo, aunque los resultados no se ajustaron en función del consumo de energía. La mayoría de los estudios epidemiológicos individuales no sugiere que haya relación. Las comparaciones ecológicas internacionales no sugieren tampoco relación, mientras que los estudios epidemiológicos sobre el aceite de oliva, fuente concentrada de grasas monoinsaturadas, muestran una disminución del riesgo con consumos elevados.

Las dietas con alto contenido en grasas monoinsaturadas por sí mismas posiblemente no tengan relación con el riesgo de cáncer de mama, al margen del consumo de grasa total.

Sin embargo, el consumo elevado de aceite de oliva posiblemente disminuya el riesgo de cáncer de mama, quizás por mecanismos no relacionados con las grasas monoinsaturadas.

Grasas poliinsaturadas

En un análisis combinado de siete estudios de cohortes de cáncer de mama no se encontró relación con el consumo de grasas poliinsaturadas o de origen vegetal; los riesgos relativos combinados para los quintiles de consumo superiores, ajustados en función de la energía, fueron 1,1 (1,0-1,2) y 1,0 (ns), respectivamente (Hunter y cols., 1996).

Un análisis combinado de doce estudios de casos y controles no indicó que hubiera una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y el consumo de grasas poliinsaturadas (RP = 1,25, 0,91-1,71, por 45 g/día de aumento del consumo) (Howe y cols., 1990). Esta estimación no se ajustó en función del consumo de energía, pero cuando se ajustó en función de los consumos de los otros dos tipos de grasas, la razón de posibilidades fue 0,78 (0,51-1,17).

El análisis combinado de estudios de cohortes y de casos y controles realizado por Boyd y cols. (1993) no mostró ninguna asociación para grasas poliinsaturadas, con un resumen del riesgo relativo de 0,97 (0,88-1,07); esta falta de asociación fue evidente tanto para estudios de cohortes como de casos y controles cuando se analizaron por separado.

De los siete estudios prospectivos del Cuadro 4.11.4 que examinaron el consumo de grasas poliinsaturadas o de origen vegetal, un estudio informó que había una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa,

lo que indica aumento del riesgo con consumos crecientes (Kushi y cols., 1992); los estudios restantes no observaron asociaciones estadísticamente significativas, con razones de posibilidades que oscilaron entre 0,7 y 1,3. Nueve estudios de casos y controles del Cuadro 4.11.5 examinaron el consumo de grasas poliinsaturadas o de origen vegetal; dos de ellos, que incluyen un estudio de mujeres posmenopáusicas en Moscú (Rusia) y uno de mujeres premenopáusicas en Singapur, observaron una potente asociación protectora, estadísticamente significativa; ninguno halló asociaciones estadísticamente significativas para cualquier tipo de grasa o para la grasa total (Lee y cols., 1991; Zaridze y cols., 1991). No se notificaron asociaciones estadísticamente significativas en otros siete estudios; las razones de posibilidades oscilaron entre 0,8 y 1,3.

Un estudio ecológico internacional encontró una correlación positiva entre el consumo de grasas poliinsaturadas y la incidencia de cáncer de mama ($r = 0,5$, $p < 0,05$) (Hursting y cols., 1990), mientras que otro no mostró ninguna asociación sustancial entre el consumo de grasa vegetal y la mortalidad por cáncer de mama ($r = 0,2$) (Rose y cols., 1986).

En numerosos experimentos animales se ha observado un efecto promotor de tumor de las grasas poliinsaturadas de la serie omega-6; el efecto se ha visto primariamente con dietas con muy altos contenidos de grasas (alrededor de 45% de la energía total) (Hopkins y Carroll, 1979; Hopkins y cols., 1981). Si bien estos resultados obtenidos en animales son de importancia para el hombre, debe señalarse que los metanálisis no examinaron la asociación para grasas poliinsaturadas en diversos niveles de consumo de grasa total.

Se ha descrito que un derivado del ácido linoleico conjugado con dienoico, una mezcla de isómeros del ácido linoleico que es una sustancia natural en los alimentos y que está presente en mayores concentraciones en productos de origen animal, es efectivo en la inhibición del desarrollo de los tumores mamarios inducidos por el dimetilbenzantraceno en ratas; se observó una protección dosis-dependiente con niveles de ácido linoleico conjugado con dienoico de 1% y menores (Ip y cols., 1991).

En resumen, el metanálisis de siete estudios de cohortes no muestra relación entre el consumo de grasas poliinsaturadas o de origen vegetal y el riesgo de cáncer de mama; un análisis combinado de doce estudios de casos y controles tampoco encontró una relación estadísticamente significativa para las grasas poliinsaturadas; la mayoría de los estudios

epidemiológicos individuales tampoco sugiere que haya alguna relación. Los estudios ecológicos indican que no hay relación, o bien que hay aumento del riesgo con consumos elevados.

Las dietas con alto contenido de grasas poliinsaturadas o de origen vegetal posiblemente no tengan relación con el riesgo de cáncer de mama, al margen de cualquier contribución al consumo de grasa total.

Ácidos grasos omega-3

Un estudio ecológico internacional ha mostrado una débil correlación protectora entre el consumo de ácidos grasos omega-3 del pescado y la incidencia de cáncer de mama ($r = -0,3$, ns) (Hursting y cols., 1990).

Aunque ciertos estudios epidemiológicos no analíticos del cáncer de mama han examinado el consumo en sí mismo de ácidos grasos omega-3, los que analizaron el consumo de pescado encontraron tanto disminución del riesgo como ausencia de relación con consumos elevados; el panel ha concluido que el consumo de pescado puede disminuir el riesgo de cáncer de mama, pero las pruebas aún son insuficientes.

Un estudio experimental ha demostrado que las dietas con alto contenido en grasas y a la vez en ácidos grasos omega-3 suprimen el crecimiento celular de los cánceres de mama humanos, así como las metástasis pulmonares en ratas hembras sin timo luego de inyectarles células de cáncer de mama humanas en su grasa mamaria (Rose y Connolly, 1993).

Los trabajos experimentales que utilizan roedores como modelo sustentan, de manera general, el papel protector del aceite de pescado en la tumorigénesis mamaria.

Las pruebas que relacionan los ácidos grasos omega-3 y el cáncer de mama son muy dispersas; no es posible establecer ninguna conclusión.

Ácidos grasos *trans*

El estudio de una cohorte de cáncer de mama en los Estados Unidos examinó el consumo de ácidos grasos *trans* y no notificó ninguna asociación; el riesgo relativo para los quintiles superiores de consumo fue 0,9 (ns) (Stampfer y cols., 1987).

Sobre la base de un solo estudio, no es posible establecer ninguna conclusión.

Colesterol

Cinco de los estudios prospectivos de mama que se presentan en el Cuadro 4.11.4 han examinado la relación con el consumo de colesterol. Ninguno de ellos

mostró una asociación estadísticamente significativa; en cuatro de estos estudios los riesgos relativos estuvieron entre 0,7 y 1,2 para los niveles de consumo superiores; en el estudio restante se observó un riesgo relativo de 2,2 para el tercil superior (Knekt y cols., 1990).

El análisis combinado de los siete estudios de cohortes de cáncer de mama, realizado por Hunter y cols. (1996), no mostró asociación material con el consumo de colesterol; el riesgo relativo combinado ajustado en función de la energía para el quintil de consumo superior fue 1,08 (0,97-1,21). El grado de heterogeneidad en los estudios no fue estadísticamente significativo, con riesgos relativos de los estudios individuales que oscilaron de 0,97 a 1,12 por 100 mg de aumento en el consumo de colesterol.

De los siete estudios de casos y controles que se presentan en el Cuadro 4.11.5 y que examinaron el consumo de colesterol, uno, llevado a cabo en Australia, notificó un incremento estadísticamente significativo, de aproximadamente el doble del riesgo, con un consumo mayor (Rohan y cols., 1988). Los estudios restantes no observaron asociaciones estadísticamente significativas, con razones de posibilidades que oscilaron entre 0,5 y 1,3 para los niveles de consumo superiores.

Los estudios prospectivos y de casos y controles que han notificado la inexistencia de una asociación material entre el consumo de colesterol y el riesgo de cáncer de mama han sido bastante consistentes.

Las dietas con alto contenido en colesterol probablemente no tengan relación con el riesgo de cáncer de mama.

4.11.1.4 Proteínas

Proteína total

Debido a la importancia que se le dio al consumo de grasas, los estudios de casos y controles y de cohortes de cáncer de mama no han indicado generalmente los datos sobre el consumo de proteínas, aun cuando es posible que existan estos datos. Un reciente estudio prospectivo de una cohorte (Toniolo y cols., 1994), que notificó un aumento del riesgo con el incremento del consumo de carnes, no mostró ningún efecto del consumo de proteínas luego de ajustar en función del consumo de energía. Un análisis combinado de 12 estudios de casos y controles, realizado en 1990, tampoco mostró efectos del consumo de proteína total sobre el riesgo de cáncer de mama con una razón de posibilidades combinada de 0,97 (estadísticamente no significativa); esta estimación se ajustó en función de la ingestión total de grasa (Howe y cols., 1990).

Como sucede con la grasa de la dieta, se han observado fuertes correlaciones ecológicas positivas entre el consumo de proteína total y animal y las tasas nacionales de mortalidad por cáncer de mama ($r = 0,6$ y $0,9$, respectivamente) (Armstrong y Doll, 1975). El Estudio de Salud de China no encontró correlación entre las tasas de cáncer de mama y el consumo de proteínas (Chen y cols., 1990). Los niveles de consumo en las 65 provincias incluidas en este estudio fueron generalmente inferiores a los de las culturas occidentales; así, si existiera un efecto umbral, de manera que solo los consumos que estén por encima de un nivel relativamente elevado afectasen al riesgo, entonces la asociación verdadera podría no ser detectable en la población estudiada en China.

Debido a que es posible que existan diferencias entre las proteínas de origen animal y vegetal y sus fuentes alimentarias, el panel ha decidido no establecer ninguna conclusión sobre las proteínas totales.

Proteína de origen animal

Al menos cuatro estudios de casos y controles de cáncer de mama han examinado el consumo de proteína animal. Un estudio realizado en Italia encontró un fuerte aumento del riesgo con consumos elevados, con una RP ajustada en función de la energía de 2,9 ($p < 0,001$) para el cuartil superior; esta asociación fue evidente para el cáncer de mama premenopáusico y posmenopáusico, y continuó siendo fuerte luego de ajustar en función del consumo de grasas saturadas (Toniolo y cols., 1989). Un estudio realizado en Hawái indicó también que había aumento del riesgo ($RP = 1,6$, $1,0-2,6$, $p = 0,06$ para la tendencia del cuartil superior); esta asociación fue evidente entre japonesas, pero no en mujeres blancas, y entre mujeres con menopausia temprana (antes de los 48 años), pero no con menopausia tardía (Goodman y cols., 1992). Un estudio realizado en Singapur no mostró asociación con la cantidad absoluta de proteína en la dieta, aunque describió un fuerte incremento del riesgo para la proteína animal como proporción de la proteína total en mujeres premenopáusicas, pero no en posmenopáusicas ($RP = 2,7$, $1,5-4,9$, $p < 0,002$ para la tendencia) (Lee y cols., 1991). El cuarto estudio, realizado en el Japón, no observó relación con la proteína animal ($RP = 1,1$, $0,7-1,9$ para el cuartil superior comparado con el inferior). Un análisis restringido a casos posmenopáusicos tampoco mostró asociación (Hirohata y cols., 1985); además, el consumo de proteína animal proveniente de diferentes fuentes, entre las que se incluyen carnes, aves, huevos y productos lácteos, fue similar para casos y controles.

Se han notificado correlaciones internacionales entre el consumo de proteína animal y la incidencia de cáncer de mama y la mortalidad por este cáncer, así como de otros cánceres relacionados con las hormonas, como el ovárico, el endometrial y el prostático (Armstrong y Doll, 1975).

En una serie de estudios en los que se alimentaron ratas hembras con cantidades variables de proteínas de origen animal (caseína, principal proteína de la leche de vaca), se observó un aumento en los resultados con el incremento de la proteína animal en la dieta suministrada tanto a la madre antes de la concepción como a sus recién nacidos (Hawrylewicz, 1986). Al alimentar con caseína, en una proporción de 8% (por peso), los ritmos de crecimiento corporal se redujeron, la madurez sexual se retrasó y la incidencia tumoral disminuyó, cuando se comparó con 19,5% de caseína que es el nivel más tradicional. El efecto promotor de tumor de la proteína animal en la dieta parece ser más pronunciado durante las primeras etapas de la vida, especialmente durante la maduración sexual y el desarrollo de las glándulas mamarias, cuando la actividad hormonal es de particular importancia (Huang y cols., 1982).

Hay posibles mecanismos biológicos que relacionan los efectos de las proteínas sobre el metabolismo endógeno de las hormonas. En los estudios experimentales mencionados previamente, la elevación preestrua de las hormonas prolactina, estrógenos y progesterona se inhibía notablemente en los animales alimentados con los niveles más bajos de proteína animal (Hawrylewicz, 1986). El hallazgo de una asociación directa entre los niveles circulantes de ciertas hormonas reproductivas y la incidencia de tumores mamarios en animales es razonablemente consistente con algunas (Key y cols., 1980; Goldin y cols., 1986), pero no todas (Hayward y cols., 1978), las comparaciones internacionales realizadas de los niveles de hormonas reproductivas y la incidencia de cáncer de mama.

Las pruebas sugieren que las dietas con alto contenido en proteína animal pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama, pero aún son insuficientes.

Proteína vegetal

Un estudio de casos y controles, realizado en Italia, notificó que había una disminución moderada del riesgo con altos consumos de proteína vegetal: RP (ajustada en función de la energía = 0,7 ($p < 0,001$) para el cuartil superior; este estudio describió un fuerte aumento del riesgo con mayor consumo de proteína animal, como ya ha sido mencionado (Toniolo y cols., 1989). Un estudio de casos y controles, llevado a cabo en

Singapur, examinó el consumo de proteína de soja y encontró una fuerte asociación protectora: RP = 0,4 (0,2-0,8) ($p = 0,01$ para la tendencia) y 0,3 (0,2-0,6) ($p < 0,001$ para la tendencia) para toda la proteína de soja y para una proporción de soja en la proteína total, respectivamente (Lee y cols., 1991).

Sobre la base de estos datos limitados, no es posible establecer ninguna conclusión.

4.11.1.5 Alcohol

Desde que se observó una asociación con el aumento del riesgo en dos estudios de casos y controles a finales de la década de 1970 y principios de la de 1980 (Williams y Horm, 1977; Rosenberg y cols., 1982), la hipótesis de que el consumo de alcohol eleva el riesgo de cáncer de mama ha sido extensamente evaluada. En las décadas de 1980 y 1990 muchos estudios epidemiológicos examinaron esta relación. En una revisión que realizó en 1988 un Grupo de Trabajo del IARC, acerca de las pruebas sobre el consumo de alcohol y el cáncer, se concluyó que existía una “significativa asociación positiva” en cada uno de los cuatro estudios prospectivos y en siete de trece estudios de casos y controles de cáncer de mama, y de forma general, se mostró una relación dosis-respuesta con riesgos aumentados de 1,5-2,0 (IARC, 1988). También se señaló que la mayoría de los estudios efectuaron ajustes en función de los factores de riesgo que se reconoce que inducen a error para el cáncer de mama; sin embargo, no pudo establecerse una “conclusión firme acerca de la relación causal”.

En un metanálisis de 38 estudios de casos y controles y de cohortes realizados hasta 1992, Longnecker (1994) calculó resúmenes de riesgos relativos de 1,11 (1,07-1,16), 1,24 (1,15-1,34), y 1,38 (1,23-1,55) para consumos crecientes de alcohol, en niveles de uno, dos y tres tragos diarios, respectivamente. Diecinueve de estos estudios se realizaron en los Estados Unidos, cinco en Italia, y los restantes, principalmente, en otros países desarrollados, incluidos Grecia y la Argentina. Las asociaciones más fuertes se hallaron en los países con alto promedio de consumo de alcohol per cápita, predominantemente en los países de Europa occidental, aunque estos estudios no fueron totalmente responsables de la asociación global. Se estableció que en la mayoría de los estudios, las estimaciones de riesgo se ajustaron en función de factores de riesgo establecidos para el cáncer de mama, como los factores reproductivos. En un metanálisis previo, realizado en 1988, Longnecker y cols. (1988) calcularon aumentos en el riesgo similares con consumos altos, con estimaciones de riesgo de

1,4 (1,0-1,8) y 1,7 (1,4-2,2), por cada 24 g/día de alcohol (alrededor de dos tragos), para doce estudios de casos y controles y cuatro de cohorte, respectivamente.

En un análisis combinado de seis estudios de casos y controles realizado en 1991, en el que participaron 1.575 casos, se observó un aumento moderado del riesgo para un consumo de alcohol de más de 40 g/día (alrededor de tres tragos), al comparar con los no bebedores, con una razón de posibilidades resumen de 1,69 (1,19-2,40); el consumo de 0-40 g/día no se asoció con el riesgo (Howe y cols., 1991). Esta asociación no fue atribuible a la interferencia producida por otros factores alimentarios, como energía total, grasa, fibras o vitamina C.

En el Cuadro 4.11.6 se presentan once estudios prospectivos de cáncer de mama que han examinado el consumo de alcohol; estos incluyen los estudios analizados por el IARC (1988) y Longnecker (Longnecker y cols., 1988, 1994). La mayoría de estos estudios, realizados en los Estados Unidos o el Canadá, encontró algún grado de aumento del riesgo con consumos elevados de alcohol. Seis de ellos, incluido el mayor con 2.933 casos (Garfinkel y cols., 1988), mostraron aumentos estadísticamente significativos del riesgo en los niveles más elevados de consumo, o asociaciones dosis-respuesta estadísticamente significativas. En estos estudios, los riesgos relativos oscilaron entre 1,5 y 3,3 para consumos elevados (Schatzkin y cols., 1987; Willett

CUADRO 4.11.6 CONSUMO DE ALCOHOL Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN			
				EDAD	HISTORIA REPRODUCTIVA	PREDISPOSICIÓN FAMILIAR	OTRAS VARIABLES ^a
Gordon y Kannel, 1984, Massachusetts, EUA	5.209 ^b : 28	nd	No asoc.	Sí	No	No	Sí
Hiatt y Bawol, 1984, California, EUA	96.565 ^c : 1.169	Cuartil S vs I	1,2 (nd)	Sí	Sí	No	Sí
Shatzkin y cols., 1987, EUA	7.188 ^d : 121	Quintil S vs I	2,0* (1,1-3,7)	Sí	Sí	Sí	Sí
Willett y cols., 1987, EUA	89.538 ^e : 601	Quintil S vs I	1,6 (1,3-2,0)	Sí	Sí	Sí	No
Garfinkel y cols., 1988, EUA	581.321 ^f : 2.933	Octil S vs I	1,6* (1,0-2,6)	Sí	Sí	Sí	Sí
Hiatt y cols., 1988, California, EUA	68.674 ^c : 303	Sextil S vs I	3,3* (1,2-9,3)	Sí	No	No	Sí
Reynolds y cols., 1988 California, EUA	3.412 ^g : 91	nd	3,2* (nd)	Sí	Sí	No	Sí
Shatzkin y cols., 1989, EUA	2.636 ^h : 143	Quintil S vs I	0,6* (0,4-1,0)	Sí	Sí	No	Sí
Simon y cols., 1991, Michigan, EUA	1.954 ⁱ : 87	Quintil S vs I	1,1 (0,3-5,0)	Sí	Sí	Sí	Sí
Gapstur y cols., 1992, Iowa, EUA	41.837 ^j : 493	Quintil S vs I	1,5* (1,0-2,0)	Sí	Sí	Sí	Sí
Friedenreich y cols., 1993, Canadá	56.837 ^m : 519	Quintil S vs I Quintil S vs I	1,9 (1,0-3,7) ⁿ 0,9 (0,5-1,6) ^g	Sí Sí	Sí Sí	Sí Sí	Sí Sí

* p ≤ 0,05 para la tendencia o comparación con el nivel de consumo inferior
nd no disponible
^a Ajustado también en función de uno o más de los siguientes aspectos: raza, educación, historia de hábito de fumar, masa corporal, niveles de colesterol, grasa total en la dieta, consumo de carnes, medición del pliegue cutáneo, consumo calórico total, interacción hábito de fumar/estado menopáusico, índice de Quetelet, ingreso, estado de salud física, presión sanguínea, lipoproteínas
^b Hombres y mujeres del Estudio de Framingham
^c Miembros de la Fundación de Salud Kaiser Plan de Northern California
^d Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición
^e Estudio de Cohorte de Salud de las Enfermeras
^f Estudio de la Asociación Estadounidense contra el Cáncer
^g Mujeres posmenopáusicas
^h Estudio de Corazón de Framingham
ⁱ Estudio de Salud de la Comunidad Tecumseh
^j Mujeres posmenopáusicas del Estudio de Mujeres de Iowa
^m Estudio de Tamizaje de Cáncer de Mama en el Canadá
ⁿ Mujeres premenopáusicas

y cols., 1987; Garfinkel y cols., 1988; Hiatt y cols., 1988; Reynolds y cols., 1988; Gapstur y cols., 1992). En otros tres estudios, dos de los cuales incluyeron solo 28 y 87 casos respectivamente, la asociación con el consumo de alcohol fue esencialmente nula (Gordon y Kannel, 1984; Hiatt y Bawol, 1984; Simon y cols., 1991); otro estudio sugirió que había disminución del riesgo (Shatzkin y cols., 1989). En el estudio restante, se observó un aumento del riesgo, en el límite de la significación estadística, para el cáncer de mama premenopáusico, pero no para el posmenopáusico (Friedenreich y cols., 1993). Entre los once estudios de cohortes, se han encontrado mayores riesgos con bajo consumo de alcohol (5 g/día), moderado (15 g/día) y elevado (75 g/día). Casi todas las estimaciones de riesgo se ajustaron en función de otros factores de riesgo potenciales para el cáncer de mama, como el índice de masa corporal y los factores reproductivos.

En el Cuadro 4.11.7 se muestran treinta y seis estudios de casos y controles que han examinado la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama. Quince de estos han notificado un aumento del riesgo estadísticamente significativo para los niveles superiores de consumo examinados, o una asociación dosis-respuesta estadísticamente significativa, dentro de, al menos, un subgrupo. En estos estudios, que se llevaron a cabo en Estados Unidos, Canadá, Israel, Francia, Italia, Países Bajos, Suiza, España y Suecia, las razones de posibilidades oscilaron entre 1,2 y 3,5 para los consumos superiores (Williams y Horn, 1977; Rosenberg y cols., 1982; Le y cols., 1984; Talamini y cols., 1984; Harvey y cols., 1987; La Vecchia y cols., 1989; Richardson y cols., 1989; Toniolo y cols., 1989; Van't Veer y cols., 1989; Young y cols., 1989; Ferraroni y cols., 1991; Levi y cols., 1993; Martín-Moreno y cols., 1993; Holmberg y cols., 1994; Longnecker y cols., 1995). La mayoría ajustó las estimaciones de riesgo para el consumo de alcohol en función de los factores reproductivos y de otros factores de riesgo reconocidos para el cáncer de mama.

En los Cuadros 4.11.6 y 4.11.7 se describen 61 asociaciones obtenidas de 47 estudios epidemiológicos. Algunos estudios notificaron más de una estimación de riesgo, ya que realizaron análisis estratificados por tipo de grupo control, estado premenopáusico comparado con posmenopáusico, edad en el momento del diagnóstico, o dieta en diferentes etapas de la vida. El examen de estas 61 asociaciones, sin considerar la significación estadística, muestra que seis de las estimaciones de riesgo fueron inferiores a 0,75, 28 se encontraban entre 0,75 y 1,5 (o se decía que no había asociación, pero no se daba la estimación del riesgo), y 27 fueron

mayores de 1,5. Entre este último grupo de 27, trece estimaciones de riesgo fueron de 2,0 o mayores, lo que sugiere un aumento del riesgo relativamente fuerte en los niveles superiores de consumo de alcohol considerados.

De los nueve estudios epidemiológicos que examinaron la relación entre el consumo de alcohol y el cáncer de mama premenopáusico y posmenopáusico por separado, cuatro sugirieron aumento del riesgo del cáncer premenopáusico, pero no posmenopáusico (Rohan y McMichael, 1988; Van't Veer y cols., 1989; Zaridze y cols., 1991; Friedenreich y cols., 1993). Por otra parte, dos estudios sugirieron que el riesgo se elevaba para ambos tipos (La Vecchia y cols., 1989; Martín-Moreno y cols., 1993) y tres no hallaron relación con ningún tipo (o posiblemente disminución del riesgo con el cáncer premenopáusico) (Chu y cols., 1989; Meara y cols., 1989; Ewertz, 1991). Así, no existe una clara prueba de que, cualquiera que sea el efecto del consumo de alcohol, este se modifique por el estado menopáusico.

Algunos estudios europeos de casos y controles han encontrado que el aumento del riesgo se limitaba a las mujeres con los niveles más elevados de consumo de alcohol (Toniolo y cols., 1989). El análisis combinado de seis estudios de casos y controles, realizado por Howe y cols. (1991), encontró que el incremento del riesgo se asociaba significativamente con niveles de consumo de más de 40 g/día (alrededor de tres tragos), pero no hubo asociación con el consumo de alcohol en niveles inferiores al señalado. Por otra parte, el metanálisis de Longnecker (1994) notificó aumentos débiles, pero estadísticamente significativos, del riesgo con uno o más tragos por día y se hizo evidente un patrón de dosis-respuesta.

Se disponen de pocos datos que relacionen patrones específicos de bebida en diferentes edades con el riesgo de cáncer de mama. En el estudio de Harvey y cols. (1987) en los Estados Unidos, las mujeres que consumían alcohol desde antes de los 30 años, y luego lo abandonaron, experimentaron una elevación del riesgo similar a las que continuaron bebiendo. Similarmente, en una cohorte en California, se observó aumento del riesgo entre ex bebedoras, comparadas con mujeres que nunca habían bebido ($RR = 2,2, 1,3-3,9$); no se especificó la edad en que dejaron de consumir alcohol (Hiatt y cols., 1988). Por otro lado, un extenso estudio de casos y controles describió que el consumo reciente de tres o más tragos por día se asociaba con una RP de 2,2, mientras que la RP para el consumo equivalente a edades entre 16-29 años fue 0,9 (Longnecker y cols., 1995). Otros dos estudios de casos y controles no encontraron pruebas de que la asociación entre el consu-

CUADRO 4.11.7 CONSUMO DE ALCOHOL Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN			
				EDAD	HISTORIA REPRODUCTIVA	PREDISPOSICIÓN FAMILIAR	OTRAS VARIABLES ^a
Williams y Horm, 1977, EUA	1.118 ^b	Tercil S vs I	1,6* (nd)	Si	Si	No	Si
Byers y Funch, 1982, Nueva York, EUA	1.314 mujeres blancas ^c	Sextil S vs I	1,1 (nd)	Si	No	No	No
Rosenberg y cols., 1982, EUA, Canadá, Israel	1.152	Siempre vs nunca	1,4 (1,0-2,0) ^d 1,9 (1,5-2,4) ^e	Si Si	Si Si	Si Si	Si Si
Begg y cols., 1983, EUA y Canadá	572	Tercil S vs I	1,4 (0,9-2,0)	Si	No	No	Si
Webster y cols., 1983, EUA	1.226 ^f	Septil S vs I	1,1 (0,6-1,8)	Si	Si	Si	Si
Paganini-Hill y Ross, 1983, Los Angeles, EUA	239	Tercil S vs I	1,0 (nd)	Si	No	No	Si
Le y cols., 1984, Francia	1.010	Quintil S vs I	1,2* (0,7-2,0)	Si	Si	Si	Si
Talamini y cols., 1984, Italia	368	Siempre vs nunca	2,5 (1,7-3,7)	Si	Si	No	Si
Katsouyanni y cols., 1986, Atenas, Grecia	120	Cuartil S vs I	No asoc.	Si	Si	No	Si
Harvey y cols., 1987, EUA	1.524 ^g	Quintil S vs I	1,7* (1,2-2,4)	No	No	No	No
O'Connell y cols., 1987, Carolina del Norte, EUA	276	Mitad S vs I	1,5 (1,0-2,1)	Si	No	No	Si
Rohan y Michael, 1988, Adelaide, Australia	451	Cuartil S vs I Cuartil S vs I	2,3 (0,9-6,4) ^h 1,3 (0,7-2,3) ⁱ	Si Si	Si Si	Si Si	Si Si
Harris y Wynder, 1988, EUA	1.467	Cuartil S vs I	0,9 (0,8- 1,1) ^j	Si	No	No	Si
Adami y cols., 1988, EUA	422	Quintil S vs I	0,5 (0,2-1,3)	Si	Si	Si	Si
La Vecchia y cols., 1989, Milán, Italia	2.402	Quintil S vs I Quintil S vs I	2,3* (nd) ^h 2,7* (nd) ⁱ	Si Si	Si Si	Si Si	Si Si
Young, 1989, Wisconsin, EUA	277	Mitad S vs I Mitad S vs I	2,2 (1,4-3,5) ^m 1,8 (1,3-2,6) ⁿ	Si Si	Si Si	Si Si	Si Si
Toniolo y cols., 1989, Italia	250	Sextil S vs I	1,9* (1,1-1,3)	Si	Si	No	Si
Iscoyich y cols., 1989, La Plata, Argentina	150	Cuartil S vs I Cuartil S vs I	1,2 (nd) ^p 0,6 (nd) ^q	Si Si	Si Si	Si Si	Si Si
Van't Veer y cols., 1989, Holanda	120	Quintil S vs I	2,3* (0,3-19,0) ^h 0,9 (0,2-4,5) ^j	Si Si	Si Si	Si Si	Si Si
Chu y cols., 1989, EUA	3.498 ^r	Cuartil S vs I Cuartil S vs I	0,9 (nd) ^h 1,0 (nd) ⁱ	Si Si	Si Si	Si Si	Si Si
Richardson y cols., 1989, Montpelier, Francia	349	Quintil S vs I	3,5* (2,0-6,1)	No	No	No	No
Meara y cols., 1989, EUA	998 ^s	Quintil S vs I Quintil S vs I	0,7 (0,3-1,7) ^h 1,1 (0,7-1,9) ⁱ	Si Si	Si Si	Si Si	Si Si
Rosenberg y cols., 1990, Toronto, Canadá	118t 607	Quintil S vs I Sextil S vs I	1,2 (0,1-9,4) ^j 1,0 (0,7-1,5)	Si	Si	Si	Si
Sinnard y cols., 1990, Canadá	68	nd	No asoc.	Si	nd	nd	nd
Metzger y cols., 1990, Colorado, EUA	125	nd	1,7 (0,7-3,7)	Si	nd	nd	Si
Nasca y cols., 1990	1.617	Quintil S vs I	1,3 (1,0-1,6)	Si	Si	Si	Si

CUADRO 4.11.7 (Continuación)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	OMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN			
				EDAD	HISTORIA REPRODUCTIVA	PREDISPOSICIÓN FAMILIAR	OTRAS VARIABLES ^a
Ewertz, 1991, Dinamarca	1.486	Tercil S vs I	0,6 (0,3-1,8) ^h	Si	Si	No	Si
Sneyd y cols., 1991, Nueva Zelanda	891	Tercil S vs I	1,0 (0,4-2,1) ⁱ	Si	Si	No	Si
Ferraroni y cols., 1991, Milán, Italia	214	Sextil S vs I	1,8 (0,9-3,8)	Si	Si	No	Si
Zaridze y cols., 1991, Moscú, Rusia	139	Quintil S vs I	2,1* (1,1-3,9)	Si	Si	Si	Si
Kato y cols., 1992, Japón	908	Quintil S vs I	8,0 (0,8-80,5) ^h	Si	Si	No	Si
Levi y cols., 1993, Vaud, Suiza	107 ^u	Quintil S vs I	0,8* (0,1-8,9) ⁱ	Si	Si	No	Si
Martín-Moreno y cols., 1993, España	762	Tercil S vs I	1,0 (0,7-1,3)	nd	nd	nd	nd
Holmberg y cols., 1994, Suecia	265	Quintil S vs I	2,7* (nd)	Si	No	No	Si
Longnecker y cols., 1995, EUA	6.662	Quintil S vs I	1,6 (0,9-2,8) ^h	Si	Si	Si	Si
Freudenheim y cols., 1995, Nueva York, EUA	740	Quintil S vs I	1,9* (1,3-2,8) ⁱ	Si	Si	Si	Si
		Cuartil S vs I	1,6* (1,0-2,4)	Si	No	No	Si
		Septil S vs I	1,8* (1,2-2,6)	Si	Si	Si	Si
		Quintil S vs I	0,9 (0,6-1,3) ^v	Si	Si	Si	Si
		Quintil S vs I	0,7 (0,2-2,4) ^w	Si	Si	Si	Si

* $p \leq 0,05$ para la tendencia o comparación con el nivel de consumo inferior
nd no disponible
^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: raza, zona geográfica, año de la entrevista, ingresos hospitalarios previos, educación, historia de hábito de fumar, religión, peso corporal, historia de biopsia de mama, origen, índice de Quetelet, consumo de alimentos, estado civil, ocupación, anticonceptivos orales, nivel socioeconómico, consumo de café, residencia, estrógenos, historia de ooforectomía bilateral, práctica de examen de mama, grasas en la dieta, consumo total de energía, historia de cáncer benigno, consumo de carotenoides, vitamina C, α -tocoferol, ácido fólico y fibra alimentaria, mes de mamografía.
^b Tercera Encuesta Nacional de Cáncer
^c Surgido principalmente durante la era de la prohibición
^d Comparación con controles con cáncer
^e Comparación con controles sin cáncer
^f Centro para el Estudio sobre Cáncer y Hormonas Esteroides
^g Proyecto de Demostración para la Detección del Cáncer de Mama
^h Mujeres premenopáusicas
ⁱ Mujeres posmenopáusicas
^j Estratificadas por masa corporal
^m Edad temprana
ⁿ Edad tardía
^p Comparación con controles hospitalarios
^q Comparación con controles de la vecindad
^r Estudio sobre Cáncer y Hormonas Esteroides
^s Estudio hospitalario
^t Estudio de tamizaje
^u Programa SEARCH del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer
^v Dos años antes
^w A los 16 años de edad

mo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama se limitará al consumo de alcohol en las primeras etapas de la edad adulta (La Vecchia y cols., 1989; Nasca y cols., 1990). Así, no está claro si el consumo de alcohol en la etapa media de la vida es más importante que en sus comienzos para determinar el riesgo de cáncer de mama.

Aunque se dispone de datos de correlación, obtenidos en estudios ecológicos, de las tasas nacionales de

cáncer de mama y el consumo de alcohol per cápita, esta última información podría no ser un fiel indicador del consumo de alcohol en mujeres; por tanto, no representan una contribución muy significativa para los datos analíticos epidemiológicos evaluados previamente (véase Longnecker, 1994).

En experimentos realizados en animales se ha visto que el alcohol acelera el desarrollo del cáncer mamario (Grubbs y cols., 1988; Singletary y cols., 1991). Si bien

no se ha demostrado que el alcohol solo induzca el cáncer en los modelos animales, sí se ha comprobado que altera el ritmo de proliferación celular en las células de la glándula mamaria (Longnecker, 1994).

Los mecanismos biológicos por los cuales el alcohol podría afectar al desarrollo del cáncer de mama no han sido bien establecidos. Se han propuesto varias vías, entre las que se incluyen efectos sobre la permeabilidad de las membranas celulares en la mama, aumento del metabolismo hepático de carcinógenos por enzimas inducidas por el etanol, e inhibición de los mecanismos de reparación del ADN. Otras vías potenciales comprenden efectos sobre el metabolismo hormonal. Los estudios de alimentación controlada han demostrado que el alcohol aumenta los niveles endógenos de estrógenos entre las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas (Reichman y cols., 1993; Ginsburg y cols., 1995). Otro estudio encontró niveles elevados de sulfato de estrona, el cual es un indicador a largo plazo de los niveles de estrógenos, entre mujeres que consumen regularmente alcohol (Hankinson y cols., 1995). Adicionalmente, el alcohol podría inducir a enzimas P450 que participan en la transformación metabólica del estradiol a metabolitos más activos.

Un estudio de enfermedades benignas de la mama no demostró que hubiese asociación con el consumo de alcohol (Rohan y Cook, 1989).

Entre las muchas hipótesis para relacionar el riesgo de cáncer de mama con diversos nutrientes, alimentos y bebidas, los hallazgos más consistentes son el aumento del riesgo con el consumo de alcohol, y la disminución del riesgo con el consumo de hortalizas y frutas. Los datos de numerosos estudios de cohortes y de casos y controles han mostrado que el riesgo aumenta con el consumo elevado de alcohol, o, algunas veces, que no hay relación. Los estudios realizados en muchos países indican que esta asociación es relativamente consistente, hay pruebas de la relación dosis-respuesta, así como de que el alcohol aumenta los niveles endógenos de estrógenos, y no se encontró una explicación alternativa que explicase esta relación.

El consumo elevado de alcohol probablemente aumente el riesgo de cáncer de mama.

4.11.1.6 Vitaminas

Carotenoides

Varios tipos de estudios han evaluado la relación entre los carotenoides o b-carotenos y el riesgo de cáncer de mama. En el capítulo 5.6 se examinan los diferentes tipos de carotenoides, las dificultades para medir tipos de carotenoides, las dificultades para medir el consumo alimentario y algunos aspectos sobre la interpretación de los niveles sanguíneos.

Cuatro estudios de cohortes de cáncer de mama han mostrado razones de posibilidades estadísticamente no significativas de 0,8-0,9 para el consumo elevado de carotenoides (Graham y cols., 1992; Rohan y cols., 1992; Shibata y cols., 1992; Hunter y cols., 1993). En un estudio particularmente extenso de enfermeras (1.439 casos), llevado a cabo en los Estados Unidos, se notificó un riesgo relativo de 0,9 (0,8-1,1) para consumos elevados de carotenoides con actividad de vitamina A (Hunter y cols., 1993).

De catorce estudios de casos y controles que han examinado el consumo de carotenoides, seis encontraron asociaciones protectoras de moderadas a fuertes con razones de posibilidades que oscilaban entre 0,2 y 0,7 para el consumo elevado (estadísticamente significativas en tres estudios); cuatro mostraron razones de posibilidades de 0,8 (todas estadísticamente no significativas); y cuatro, razones de posibilidades que oscilaban entre 1,0 y 1,2 (todas estadísticamente no significativas) (véase Garland y cols., 1993). Los estudios de mujeres premenopáusicas en Singapur y posmenopáusicas en Moscú notificaron asociaciones particularmente fuertes (RP = 0,3, 0,2-0,7 y 0,2, 0,02-2,0, respectivamente); estas asociaciones se ajustaron en función del consumo de energía o grasas y de otros factores de riesgo de cáncer de mama (Lee y cols., 1991; Zaridze y cols., 1991). En un análisis conjunto de ocho estudios de casos y controles, en los que participaron más de 6.000 casos, se encontró una débil asociación protectora, pero estadísticamente significativa, para el consumo de b-carotenos, con una razón de posibilidades colectiva de 0,85 ($p = 0,007$) para el quintil superior, comparado con el inferior. Esta asociación parecía estar limitada al cáncer de mama posmenopáusico (Howe y cols., 1990). La asociación débil, pero estadísticamente significativa, fue coherente con los riesgos relativos observados de 0,8-0,9 (estadísticamente no significativos) en los cuatro estudios de cohortes examinados previamente, en los que participaron menos casos y que tienen, por tanto, menor potencia estadística para detectar asociaciones verdaderas.

Dos estudios acerca de la supervivencia del cáncer de mama han mostrado que las mujeres con mayor consumo de b-carotenos tenían menor riesgo de morir a consecuencia de la enfermedad. Las razones de posibilidades fueron 0,5 (0,2-1,0) y 0,7 (ns) para consumos elevados frente a bajos (aproximadamente $> 8,0$ frente a $< 3,5$ mg/día en ambos estudios) (Rohan y cols., 1993; Jain y cols., 1994).

Se cree que los niveles de b-carotenos en sangre son buenos indicadores del consumo reciente de b-carotenos en la dieta. Garland y cols. (1993) examinaron

los estudios de los niveles de b-carotenos en sangre en relación con el cáncer de mama. En tres estudios prospectivos, cada uno de los cuales, debe señalarse, incluyó menos de 60 casos, los riesgos relativos oscilaron entre 0,5 y 3,3 para niveles sanguíneos elevados. En dos estudios, se descartó la posibilidad de un efecto de la enfermedad preclínica sobre los niveles sanguíneos al excluir los casos diagnosticados durante los primeros dos años del seguimiento. En el estudio que mostró un riesgo relativo de 0,5, el efecto observado podría haber sido fabricado, ya que las muestras de sangre se almacenaron a -20° C, temperatura a la que se produce una considerable degradación, y, además, porque la degradación pudo haber ocurrido en una magnitud diferente en los casos al compararlos con los controles, debido a que las muestras de los casos se descongelaron con más frecuencia (Garland y cols., 1993).

De los tres estudios de casos y controles que evaluaron las razones de posibilidades para los cuantiles de los niveles de b-carotenos en sangre, uno mostró razones de posibilidades de 0,3 para el nivel superior; los otros dos notificaron razones de posibilidades de 1,2. Otros dos estudios de casos y controles no encontraron diferencias significativas entre los casos y los controles; tampoco presentaron las razones de posibilidades. La interpretación de los estudios de casos y controles está, por supuesto, limitada por la posibilidad de que la enfermedad o su tratamiento haya modificado los niveles sanguíneos del nutriente (Garland y cols., 1993).

Los mecanismos biológicos potenciales por los cuales los carotenoides podrían proteger contra el cáncer de mama incluyen los antioxidantes y otras actividades; estos mecanismos son importantes para otros tipos de cáncer, así como para el de mama, y se tratan con mayor profundidad en el capítulo 5.6.

En conjunto, los estudios epidemiológicos sobre los carotenoides de la dieta indican un débil efecto protector contra el cáncer de mama; también se han propuesto las vías biológicas. Los estudios disponibles sobre los niveles de carotenoides en sangre no tienen demasiado peso debido a varias limitaciones metodológicas. Aún no está claro si los carotenoides (o los b-carotenos) específicamente, en oposición a algunos otros componentes de los alimentos que contienen carotenoides (principalmente las hortalizas y las frutas), son responsables de cualquier efecto protector.

Las dietas con alto contenido de carotenoides posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de mama.

Vitamina C

Tres estudios prospectivos recientes de cáncer de mama, realizados en los Estados Unidos y el Canadá, han examinado el consumo de vitamina C. De ellos, dos, entre los que se incluye el más extenso, con 1.439 casos, notificaron asociaciones nulas, con riesgos relativos de 1,0 (Hunter y cols., 1993; Rohan y cols., 1993). El otro estudio tampoco encontró ninguna asociación material, con un riesgo relativo de 0,8 (0,6-1,1) para el quintil de consumo superior (Graham y cols., 1992). De seis estudios de casos y controles que notificaron razones de posibilidades para los cuantiles de consumo de esta vitamina, dos informaron asociaciones protectoras moderadas (RP = 0,3, 0,1-1,5, y 0,6, 0,4-0,9, para el mayor consumo) (Graham y cols., 1991; Zaridze y cols., 1991), y cuatro informaron RP que oscilaron entre 1,0 y 1,5 (todas ns) (Graham y cols., 1982; Katsouyanni y cols., 1988; Toniolo y cols., 1989; Ingram y cols., 1991). En un análisis combinado de nueve estudios de casos y controles, en los que participaron un total de casi 7.000 casos, se observó una RP estadísticamente significativa de 0,69 ($p < 0,0001$) para el quintil superior de consumo de vitamina C. Los nueve estudios incluyeron dos de los mencionados previamente, así como siete en los cuales no se notificó el consumo de vitamina C, pero este se obtuvo de los datos originales de frecuencia de alimentos (Howe y cols., 1990). En este análisis combinado, la vitamina C fue el factor alimentario más fuertemente relacionado con el riesgo de cáncer de mama. La asociación para la vitamina C persistió aun después de realizar ajustes en función de los consumos de b-carotenos y fibras, con una RP ajustada de 0,73 ($p = 0,03$).

Dos estudios de supervivencia de cáncer de mama informaron que con consumos elevados de vitamina C había un riesgo inferior de morir por este cáncer: RP = 0,4 (0,2-0,9) y 0,7 (0,4-1,3) para los consumos superiores frente a los inferiores (aproximadamente > 210-230 frente a < 70-110 mg/día en los dos estudios) (Rohan y cols., 1993; Jain y cols., 1994).

Un estudio de casos y controles de 48 casos de cáncer de mama mostró que los casos tenían niveles significativamente superiores de vitamina C en los leucocitos y niveles elevados, estadísticamente no significativos, de vitamina C en plasma, al compararlos con los controles. Estos hallazgos no son coherentes con una asociación protectora (véase Garland y cols., 1993).

En un estudio experimental, no se observó que la vitamina C tuviera efecto alguno sobre el crecimiento de tumores de mama trasplantados o inducidos químicamente (Abdul-Hajj y Kelliher, 1982).

Los mecanismos biológicos potenciales por los cuales la vitamina C podría proteger contra el cáncer de mama y otros cánceres incluye su papel como antioxidante, así como en la síntesis proteica en el tejido conectivo y en la vigilancia inmunológica; estas vías se examinan más detalladamente en el capítulo 5.6.

En resumen, tres estudios prospectivos no han mostrado relación entre el consumo de vitamina C y el riesgo de cáncer de mama, mientras que un análisis combinado de nueve estudios de casos y controles encontró una disminución moderada en el riesgo con consumos elevados aun después de ajustar en función de los consumos de b-carotenos y fibras, que son dos componentes de muchos de los alimentos que contienen vitamina C y que también se propone que poseen efectos protectores contra el cáncer. Se han formulado también los mecanismos biológicos por los cuales la vitamina C podría proteger contra el cáncer de mama.

Las pruebas sugieren que los niveles elevados de vitamina C en la dieta podrían disminuir el riesgo de cáncer de mama, pero aún son insuficientes.

Retinol

Se dispone de pocos datos prospectivos sobre el consumo de retinol en la dieta y el riesgo de cáncer de mama. Tres estudios de cohortes han mostrados que los consumos elevados de retinol se asociaban con una reducción débil o que no tenían asociación, con RR de 0,8-0,9 para consumos en los quintiles superiores (Graham y cols., 1992; Hunter y cols., 1993; Rohan y cols., 1993).

La mayoría de los estudios realizados en humanos sobre el retinol y el riesgo de cáncer de mama han sido de casos y controles. En nueve, las RP para los consumos superiores oscilaron entre 0,5 y 1,5. Cuatro estudios encontraron razones de posibilidades de 1,0 o superiores y cinco de 0,9 o inferiores; ninguna fue estadísticamente significativa (La Vecchia y cols., 1987; Katsouyanni y cols., 1988; Marubini y cols., 1988; Rohan y cols., 1988; Toniolo y cols., 1989; Ingram y cols., 1991; Richardson y cols., 1991; Zaridze y cols., 1991; London y cols., 1992). En el análisis combinado de siete estudios de casos y controles, en el que participaron aproximadamente 4.500 casos, Howe y cols. (1990) no observaron ninguna asociación entre el consumo de retinol y el riesgo de cáncer de mama; la RP combinada fue 1,04 (ns). Así, en contraste con la disminución del riesgo con mayor consumo de b-carotenos, este análisis combinado no mostró disminución del riesgo con consumos elevados de retinol.

Una alternativa para evaluar el consumo de retinol de la dieta es la medición de los compuestos relacionados con el retinol en la sangre. Desafortunadamente, la mayoría de los estudios han determinado el retinol sanguíneo, el cual se ha demostrado que varía poco con relación al consumo de retinol en poblaciones bien nutridas, porque el hígado almacena más del 90% del retinol corporal y mantiene relativamente constante las concentraciones sanguíneas de esta vitamina (Willett y cols., 1984). Así, los estudios de retinol sanguíneo en poblaciones no deficientes en retinol aportan poca información sobre el consumo de esta sustancia.

Un estudio de casos y controles realizado en Italia encontró niveles elevados de retinol sanguíneo en los casos al compararlos con los controles, aun después de ajustar en función de los niveles de lípidos en sangre (Marubini y cols., 1988). En otro estudio de casos y controles, el aumento del riesgo con niveles elevados de retinol sanguíneo se observó para mujeres con bajos niveles de b-carotenos (Potischman y cols., 1990). En ambos estudios, los niveles de b-carotenos circulantes se asociaron con una disminución estadísticamente significativa del riesgo de cáncer de mama.

Se ha señalado que el retinol reduce la carcinogénesis mamaria en algunos modelos con roedores (Moon y cols., 1977; McCormick y cols., 1981; Moon y cols., 1983), quizás debido a su papel en la regulación de la diferenciación de las células epiteliales (Sporn y Roberts, 1983).

Tres estudios prospectivos y un análisis combinado de siete estudios de casos y controles no han mostrado virtualmente ninguna relación entre el retinol de la dieta y el riesgo de cáncer de mama. En el contexto de las conclusiones acerca del consumo alimentario, pueden desecharse los estudios en humanos sobre los niveles de retinol, en gran medida porque los niveles sanguíneos normalmente no reflejan el consumo alimentario en la mayoría de los estudios poblacionales.

Sobre la base principalmente de estudios epidemiológicos referidos a la alimentación, el consumo elevado de retinol en la dieta posiblemente no tenga relación con el riesgo de cáncer de mama.

Vitamina E

Varios tipos diferentes de estudios han evaluado la relación entre la vitamina E y el riesgo de cáncer de mama. En el capítulo 5.6 se presentan las discusiones acerca de las dificultades para medir el consumo alimentario y los aspectos sobre la interpretación de los estudios de los niveles sanguíneos.

Tres estudios prospectivos del cáncer de mama no han encontrado esencialmente ninguna asociación para la vitamina E de la dieta, con riesgos relativos de 0,9-1,0 (todos estadísticamente no significativos) para consumos elevados (Graham y cols., 1992; Hunter y cols., 1993; Rohan y cols., 1993). En el mayor de ellos, en el que participaron 1.439 casos en los Estados Unidos, la débil asociación protectora con la vitamina E, que se había notado inicialmente, desapareció completamente cuando se ajustó en función del consumo de vitamina A (Hunter y cols., 1993).

De cinco estudios de casos y controles, tres notificaron débiles asociaciones protectoras con RP, estadísticamente no significativas, de 0,6-0,7 para consumos elevados (Graham y cols., 1991; Lee y cols., 1991; London y cols., 1992). Los otros dos estudios mostraron RP de 1,0 y 1,3 (ambas estadísticamente no significativas) (Toniolo y cols., 1989; Richardson y cols., 1991).

Un estudio sobre la supervivencia del cáncer de mama notificó que las mujeres con mayores consumos premórbidos de vitamina E tenían menor riesgo de morir por su cáncer de mama (RP = 0,6, 0,3-1,2, para > 24 frente a < 14 mg/día) (Jain y cols., 1994).

Garland y cols. (1993) examinaron los estudios sobre la relación entre los niveles sanguíneos de vitamina E y el riesgo de cáncer de mama. En tres estudios prospectivos pequeños, que oscilaban en tamaño entre 30 y 67 casos, los riesgos relativos fueron de 0,5 a 1,7 para los cuantiles superiores. El riesgo relativo de 0,5 pudo haber estado sesgado por las condiciones del almacenamiento utilizado en dicho estudio; el único estudio que empleó una temperatura óptima de almacenamiento de -70°C mostró un riesgo relativo de 1,7. El estudio que efectuó ajustes en función de los niveles de lípidos sanguíneos encontró un riesgo relativo de 1,0; la necesidad de ajustar en función de los niveles de lípidos en sangre es un tema polémico entre los científicos en este campo (véase también el capítulo 5.6) (Garland y cols., 1993).

Dos estudios de casos y controles que examinaron los niveles de vitamina E en sangre notificaron RP de 0,8 y 4,2 para los quintiles del nivel superior. Otros dos estudios que describieron las diferencias entre los casos y los controles, pero no las razones de posibilidades, encontraron niveles de marginales a significativamente elevados de vitamina E en plasma, eritrocitos y leucocitos en los casos, comparados con los controles; en estos estudios participó un número reducido de casos (Garland y cols., 1993).

Como se mencionó en el Recuadro 4.11.5, que trata sobre los ensayos de intervención en el cáncer de mama

RECUADRO 4.11.5 ENSAYOS DE INTERVENCIÓN ALIMENTARIA DE ENFERMEDADES DE LA MAMA CON EMPLEO DE SUPLEMENTOS

Cáncer de mama

Se espera que el Estudio de Salud las Mujeres, un estudio de intervención en el que participaron 40.000 mujeres profesionales de la salud de los Estados Unidos y que está siendo conducido en la actualidad, aporte información sobre qué cambios alimentarios o suplementos, si es que hay alguno, producen disminución del riesgo de cáncer de mama y de otras enfermedades en las mujeres. Este será el primer estudio de intervención en gran escala que utilizará suplementos y que ofrecerá resultados sobre el cáncer de mama, ya que en los ensayos previos participaron pocas mujeres, o bien se realizaron en países donde el cáncer de mama es menos común. La parte del Estudio de Salud las Mujeres que evaluó el suplemento con b-carotenos se terminó a principios de 1996, luego de que aparecieran los resultados del Estudio de Prevención del Cáncer con Alfa-Tocoferol y Beta-Carotenos (Finlandia), del Ensayo sobre la Eficacia del Beta-Caroteno y el Retinol y del Estudio de Salud de los Médicos sobre el cáncer de pulmón (véase el Recuadro 4.5.4 sobre los ensayos de intervención del cáncer de pulmón utilizando suplementos alimentarios); la parte que evalúa el suplemento con vitamina E, calcio y vitamina D del Estudio de Salud de las Mujeres aún está en marcha. La Iniciativa de Salud de las Mujeres, que es un gran estudio de intervención multicéntrico de los Estados Unidos, focaliza su atención en la reducción del cáncer de mama y de otras enfermedades, e incluye la evaluación de un suplemento con calcio, así como de otros aspectos alimentarios y del tratamiento de reemplazo con hormonas.

Enfermedades benignas de mama

Dos pequeños ensayos de intervención informaron que los suplementos con vitamina E, 150-600 UI/día, suministrados durante dos meses, no tuvieron efecto sobre las enfermedades benignas de mama o sobre la concentración hormonal en suero (Ernster y cols., 1985; London y cols., 1985).

En resumen, en la actualidad no se dispone de datos sobre ensayos de intervención con suplementos respecto del cáncer de mama. Las pruebas, muy limitadas, acerca de la relación entre los suplementos con vitamina E y las enfermedades benignas de mama no sugieren efectos beneficiosos.

utilizando suplementos alimentarios, dos pequeños ensayos de corto plazo no registraron efectos del uso de suplementos con vitamina E sobre la enfermedad benigna de mama prevalente (Ernster y cols., 1985; London y cols., 1985).

Knekt (1991) hizo la revisión de diez estudios experimentales que habían examinado el efecto de la vitamina E sobre el cáncer de mama inducido químicamente en ratas o ratones (principalmente por DMBA). Los resultados fueron variados, ya que seis estudios indicaron un efecto protector y cuatro no mostraron efecto alguno; ningún estudio encontró un efecto dañino. Un estudio mostró que la vitamina E inhibía el cáncer de mama cuando la dieta experimental era alta en grasas poliinsaturadas, pero otro no confirmó este hallazgo. Varios estudios demostraron que la vitamina E potenciaba la capacidad del selenio de inhibir el desarrollo del cáncer.

Los mecanismos biológicos potenciales por los cuales la vitamina E podría proteger contra el cáncer de mama y otros tipos de cánceres incluyen su papel como antioxidante, el cual se discute ampliamente en el capítulo 5.6.

Ninguno de los tres estudios de cohortes o de los cinco de casos y controles sobre la vitamina E de la dieta y el cáncer de mama han encontrado una asociación estadísticamente significativa, aunque las limitaciones de la evaluación exacta del consumo de vitamina E en los individuos podrían dificultar la detección de cualquier asociación verdadera. Los estudios de los niveles sanguíneos de vitamina E han producido resultados mixtos; cada uno de estos se vincula con una o más limitación(es) metodológica(s) que podrían afectar a la validez de los resultados. Los estudios experimentales han mostrado efectos protectores, o bien que no hay ningún efecto.

El alto contenido alimentario de vitamina E posiblemente no tenga relación con el riesgo de cáncer de mama.

4.11.1.7 Minerales

Vitamina D

Un estudio prospectivo encontró que los altos niveles séricos prediagnósticos de metabolitos de la vitamina D estaban asociados con una disminución del riesgo de cáncer de mama (Corder y cols., 1992).

La variación geográfica de las tasas de cáncer de mama es similar a la del cáncer de colon, y se ha sugerido que la falta de exposición a la radiación solar, que produce deficiencia de vitamina D, podría ser un factor de riesgo para el cáncer de mama (Gorham y cols., 1990). Un estudio ecológico encontró que las tasas de mortalidad regional por cáncer de mama estaban correlacionadas inversamente con la intensidad local de la luz solar (Anon, 1990)

Los limitados datos experimentales sostienen que tanto el calcio como la vitamina D posiblemente tengan un papel en la etiología del cáncer de mama (Carroll y cols., 1991). Como las células mamarias humanas tienen receptores de vitamina D, existe una base biológicamente posible para formular la hipótesis de que la vitamina D podría ayudar a proteger contra el cáncer de mama.

Las pruebas sobre la vitamina D y el riesgo de cáncer de mama son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

Selenio

Ningún estudio de cohorte o de casos y controles ha examinado la relación entre el consumo de selenio y el

riesgo de cáncer de mama, porque no es posible medir con exactitud el selenio de la dieta en los individuos, debido a que el contenido de este mineral en los alimentos cultivados varía ampliamente según las diferentes zonas geográficas. (Véase también el capítulo 5.7.)

Algunos estudios han empleado los niveles sanguíneos o los niveles de selenio en las uñas de los dedos de los pies como marcadores del consumo de este mineral; se piensa que estos son indicadores válidos del selenio en la dieta (Hunter, 1990; Hunter y cols., 1990). Garland y cols. (1993) examinaron estos estudios. Ninguno mostró asociaciones estadísticamente significativas, y las estimaciones de riesgo variaron ampliamente.

En tres estudios prospectivos que examinaron los niveles de selenio en suero o plasma, los RR oscilaron entre 0,5 y 3,4 para los cuantiles superiores (Coates y cols., 1988; Knekt y cols., 1990; Overvad y cols., 1991). Se observó un RR de 0,5 en Finlandia, donde los niveles de selenio están entre los más bajos del mundo. Este resultado sugiere quizás un incremento del riesgo para mujeres con consumos extremadamente bajos. Dos estudios prospectivos acerca de los niveles de selenio en las uñas de los dedos de los pies no han observado asociación con el riesgo de cáncer de mama (Van Noord y cols., 1987; Hunter y cols., 1990). Se cree que los niveles de selenio en las uñas de los dedos de los pies es una medida más ajustada al tiempo que el selenio sérico; estos estudios probablemente tengan menos sesgo por el efecto preclínico de la enfermedad.

En dos estudios de casos y controles que examinaron los niveles de selenio en diversos tejidos, incluidos eritrocitos, plasma y uñas de los dedos de los pies, las RP oscilaron entre 0,5 y 2,0 para los cuantiles superiores; ninguna fue estadísticamente significativa (Meyer y Verreault, 1987; Van't Veer y cols., 1990). De cinco estudios que notificaron las diferencias entre casos y controles, pero no las RP, cuatro encontraron que los casos tenían niveles de selenio en sangre inferiores que los controles (véase Garland y cols., 1993).

Así, en resumen, ningún estudio analítico epidemiológico de los niveles de selenio tisular ha indicado que hubiera una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de cáncer de mama, y el número de estudios que mostró una disminución del riesgo, estadísticamente no significativa, fue aproximadamente equivalente al número que encontró aumento del riesgo. El estudio mayor, con 434 casos, no indicó ninguna asociación ($RR = 1,1, 0,7-1,7$, para el quintil superior de concentración de selenio en las uñas de los dedos de

los pies) (Hunter y cols., 1990); casi todos los estudios restantes tenían menos de 100 casos.

Los estudios ecológicos han demostrado que la exposición al selenio se correlaciona inversamente con las tasas de cáncer de mama, tanto internacionalmente como dentro de los Estados Unidos (Shamberger y cols., 1976; Schrauzer y cols., 1977; Clark, 1985). Estos estudios deben interpretarse con cautela porque, por ejemplo, dentro de los Estados Unidos, las zonas con mucho selenio generalmente son zonas rurales escasamente pobladas, y que difieren en muchos aspectos de las zonas urbanas bajas en selenio.

En los estudios experimentales, el uso de suplementos con selenio ha sido particularmente efectivo en la inhibición de la carcinogénesis mamaria (Ip, 1986; Birt, 1989). Una revisión de numerosos experimentos animales ha sugerido que el selenio es un potente inhibidor de los tumores inducidos químicamente o por virus, en varios órganos, incluida la glándula mamaria (Fishbein, 1986). Se ha mostrado que el uso de suplementos con selenio inhibe la tumorigénesis mamaria en ratas luego de la administración de *N*-metil-*N*-nitrosourea o 7,12-dimetilbenz(a)antraceno (Thompson y Becci, 1980; Welsch y cols., 1981; Thompson y cols., 1982, 1984; Poirier y cols., 1986). Los resultados de un estudio con ratones, a los que se les suministró 7,12-dimetilbenz(a)antraceno, confirmó que el suplemento de selenio era efectivo en la prevención de las fases de iniciación y postiniciación de la carcinogénesis (Medina y Lane, 1983). Se demostró que el uso de suplementos con selenio a una dosis de 2,5 mg/kg reducía la producción total de tumores mamarios en ratas con consumo adecuado o bajo de vitamina E (Poirier y cols., 1986). En un estudio, el selenio no redujo la peroxidación de lípidos, pero fue un efectivo agente quimiopreventivo (Horvath e Ip, 1983). Se demostró que un nuevo compuesto organoselenio, 1,4-fenilenebis (metileno) selenocianato (XSC), suplementado en la dieta de las ratas, inhibía significativamente los tumores mamarios inducidos por 7,12-dimetilbenz(a)antraceno, cuando se comparó con ratas controles alimentadas con la misma dieta pero sin XSC (el-Bayoumy y cols., 1992).

Se han propuesto mecanismos biológicos para explicar el efecto anticarcinogénico del selenio. Estos incluyen el papel del selenio en la antioxidación por medio del mantenimiento de la enzima glutatión peroxidasa, la supresión de la proliferación celular cuando está presente en niveles elevados, la estimulación de la respuesta inmune y las alteraciones del metabolismo de carcinógenos. Estos mecanismos son importantes para muchas localizaciones de cáncer y se examinan en el capítulo 5.7. Algunos estudios sobre la carcinogénesis

mamaria en animales han sugerido que la modulación de la actividad de glutatión peroxidasa no es un mecanismo anticarcinogénico, ya que el consumo de selenio necesario para alcanzar la inhibición excede las cantidades requeridas para lograr el máximo de actividad enzimática (Ip, 1981; Ip y Simha, 1981; Lane y Medina, 1983). Los resultados de un estudio en animales sugieren un mecanismo por el cual el selenio elemental inhibe la replicación celular (Medina y Oborn, 1984).

En resumen, aunque los experimentos en animales han demostrado que el consumo elevado de selenio inhibe el desarrollo de tumores de mama, los estudios analíticos en humanos no han encontrado relación, de forma general, o están limitados por problemas metodológicos, como el pequeño número de casos y, por tanto, la baja potencia estadística, o por un diseño de estudio retrospectivo y, por tanto, la posibilidad de que los niveles de selenio tisular estén afectados por el cáncer.

Las pruebas sobre el selenio en la dieta y el cáncer de mama están limitadas por las discrepancias entre los datos experimentales y en humanos y por las serias dificultades que existen para medir la exposición humana; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.11.1.8 Compuestos bioactivos

Isoflavonas y lignanos

Las acciones potencialmente preventivas de las isoflavonas y los lignanos sobre el cáncer de mama han sido examinadas por Adlercreutz (1990), Messina y Barnes (1991), Messina y Messina (1991), Adlercreutz y cols. (1993), Messina y cols. (1994), Barnes-Josiah y cols. (1994) y Adlercreutz y cols. (atribuido en la revista como Herman y cols.) (1995). (Véanse estos artículos para referencias a estudios no citados individualmente en el texto siguiente.)

Las isoflavonas y los lignanos se encuentran principalmente en el frijol de soja y en los productos integrales, en varias semillas y en frutillas que contienen semillas. Las isoflavonas son fenoles heterocíclicos similares estructuralmente a los estrógenos. Entre las isoflavonas específicas se incluyen: daidzen, genisteína, y los precursores formononetina y biochanina A; los lignanos específicos incluyen: matairesinol, lariciresinol, isolariciresinol y secoisolariciresinol. Ningún estudio analítico epidemiológico ha examinado los consumos de isoflavonas o lignanos per se; esto se debe, en parte, a que no se ha realizado un análisis pormenorizado de la presencia de estos compuestos en los alimentos.

Las isoflavonas y los lignanos han recibido gran atención científica debido a sus acciones como fitoestrógenos. Luego de consumir isoflavonas y precur-

sores de lignanos, se producen en el intestino muchas conversiones metabólicas, lo que lleva a la formación de compuestos semejantes a hormonas. Se ha postulado un mecanismo anticarcinogénico que incluye la débil actividad de estos compuestos como fitoestrógenos, que es aproximadamente 0,1% de la de los estrógenos conjugados esteroides. Estos fitoestrógenos pueden unirse a receptores estrogénicos sin producir respuesta de importancia, bloqueando así la unión de estrógenos más potentes. Los fitoestrógenos son estructuralmente similares al tamoxifén que es un potente antiestrógeno sintético y que ha sido empleado exitosamente en el tratamiento del cáncer de mama; este compuesto se evalúa en la actualidad como agente profiláctico.

Unos pocos estudios de cohortes y de casos y controles han examinado el consumo de leguminosas (legumbres), algunas de las cuales, particularmente el frijol de soja, son fuentes concentradas de isoflavonas. Los resultados de estos escasos estudios han sido inconsistentes y el panel ha considerado que no es posible establecer ninguna conclusión con relación a cualquier efecto de las leguminosas sobre el riesgo de cáncer de mama.

Las observaciones ecológicas en humanos sostienen indirectamente la existencia de un efecto protector contra el cáncer en las isoflavonas. Los vegetarianos, por ejemplo, que consumen a menudo grandes cantidades de productos de soja, tienen un riesgo inferior de muchos cánceres, incluido el de mama. Las mujeres japonesas, que consumen más alimentos de soja, también tienen tasas inferiores de cáncer de mama. Además, se han observado niveles relativamente bajos de lignanos urinarios en pacientes con cáncer de mama y en mujeres omnívoras (Herman y cols., 1995).

De 26 estudios experimentales que evaluaron las dietas que contenían soja, 17 (65%) han notificado efectos protectores contra todo tipo de cánceres inducidos experimentalmente; ningún estudio informó que hubiese aumento de los tumores (Messina y cols., 1994). De ocho estudios sobre tumores mamarios, cinco (63%) mostraron efectos protectores y los tres restantes no encontraron ningún efecto. Otro estudio experimental en ratas demostró que las dietas que contenían sesamina, lignano del sésamo, disminuían la carcinogénesis mamaria inducida químicamente (Hirose y cols., 1992).

En un ensayo de alimentación controlada en humanos, las mujeres se alimentaron con cantidades moderadas de productos de soja que contenían 45 mg de isoflavonas por día; como resultado se obtuvo una mayor duración de su ciclo menstrual, particularmente

de la fase folicular (Cassidy y cols., 1993). En consecuencia, en el transcurso de toda la vida se producirían menos y más prolongados ciclos menstruales, lo que llevaría a menos exposiciones al pico de estrógenos endógenos que se produce en la mitad del ciclo menstrual. El ciclo menstrual promedio de las mujeres japonesas, que tienen un riesgo menor de cáncer de mama, es en general, 4-6 días más largo que el de las mujeres occidentales (véase Cassidy y cols., 1993).

En experimentos con animales, se ha demostrado que varios isoflavonoides y lignanos compiten con el estradiol por el sitio nuclear tipo II de enlace de estrógenos en el útero de ratas (llamado algunas veces el receptor de bioflavonoides).

También se ha comprobado que los fitoestrógenos producen un aumento en la síntesis hepática de la globulina transportadora de hormonas en el suero, lo que disminuye la cantidad relativa de estradiol libre, y reduce el recambio y la actividad biológica (Adlercreutz y cols., 1992). Se ha demostrado que los lignanos inhiben a las enzimas aromatasas, y pueden alcanzar concentraciones en el tejido adiposo suficientes para reducir la conversión de androstendiona a estrona (Herman y cols., 1995).

Se han propuesto otros mecanismos anticarcinogénicos para una isoflavona específica, la genisteína, que, según se demostró, inhibe in vitro a las células de cáncer de mama negativas a receptor de estrógenos y puede tener un mecanismo de acción que no se relaciona directamente con este receptor. Además de poseer una débil actividad estrogénica, se ha comprobado que la genisteína inhibe a la proteína tirosinoquinasa (Herman y cols., 1995) y que tiene actividad antioxidante (Wei y cols., 1995). In vitro, la genisteína suprime el crecimiento y estimula la diferenciación de una gran variedad de células cancerosas. Se ha visto además que la genisteína y un precursor de isoflavonas, la biochanina A, inducen la apoptosis de células tumorales (Yanagihara y cols., 1993).

Las pruebas indirectas con respecto al papel protector potencial de las isoflavonas y los lignanos provienen de un ensayo en humanos sobre el metabolismo de los estrógenos; de observaciones ecológicas en vegetarianos, en asiáticos y en pacientes con cáncer de mama, y de estudios en animales e in vitro.

Se han sugerido varios mecanismos biológicos. No se dispone de estudios analíticos en humanos acerca de las isoflavonas y los lignanos, y los estudios sobre leguminosas, importante fuente de isoflavonas, han sido escasos y equívocos.

Las pruebas sugieren que las isoflavonas y los lignanos pueden disminuir el riesgo de cáncer de mama, pero aún son insuficientes.

Glucosinolatos e indoles

Se ha planteado la hipótesis de que los indoles, compuestos formados a partir de los glucosinolatos de las hortalizas crucíferas, protegen contra el cáncer de mama por medio de su efecto sobre el metabolismo estrogénico. En un ensayo clínico en humanos se encontró que las mujeres que recibieron una dosis de 500 mg/día (aproximadamente 50 veces el promedio del consumo diario estimado en los Estados Unidos) tenían una variación en el metabolismo estrogénico hacia la producción de formas estrogénicas relativamente menos potentes (Michnovicz y Bradlow, 1990). Tal variación metabólica podría reducir el cáncer de mama promovido por estrógenos. Los estudios en ratas han demostrado efectos similares sobre el metabolismo estrogénico.

Los estudios experimentales han demostrado que la glucobrasicina y los derivados del indol inhiben la formación de tumores mamarios inducidos químicamente (Wattenberg y Loub, 1978; Wattenberg y cols., 1986). Otro estudio mostró un aumento de los tumores mamarios cuando se suministró indol-3-carbinol junto con una dieta con alto contenido de colesterol y sebo bovino, el cual se administró después del carcinógeno químico (Pence y cols., 1986). Un estudio in vitro ha demostrado que el indol-3-carbinol inhibe el crecimen-

to de una línea celular de cáncer de mama humano sensible a estrógenos, pero no de una línea celular insensible a estrógenos (Tiwari y cols., 1994).

Sobre la base de estos datos limitados, no es posible establecer ninguna conclusión.

4.11.2 ALIMENTOS Y BEBIDAS

4.11.2.1 Hortalizas y frutas

Tres estudios prospectivos y diecinueve de casos y controles han examinado las asociaciones entre el consumo de frutas y hortalizas y el riesgo de cáncer de mama (Cuadros 4.11.8 y 4.11.9).

El estudio de una cohorte en California notificó, esencialmente, asociaciones nulas para todas las hortalizas, todas las frutas, y las hortalizas verde oscuro y amarillas (Shibata y cols., 1992). Otro estudio, realizado en el Canadá, no mostró asociaciones materiales para frutas u hortalizas en general, pero sí una disminución del riesgo estadísticamente no significativa con consumos elevados de hortalizas y frutas con alto contenido de carotenoides y vitaminas ($p = 0,08$ para la tendencia) (Rohan y cols., 1993). En la extensa cohorte del Estudio de Salud de las Enfermeras, en los Estados Unidos, se notificó una RP de 0,8 (0,7-1,0) para el consumo elevado de hortalizas; el consumo de frutas no se asoció con el riesgo (Hunter y cols., 1993).

De los diecinueve estudios de casos y controles de cáncer de mama que examinaron algunos aspectos del

CUADRO 4.11.8 CONSUMO DE FRUTAS Y HORTALIZAS Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	TIPO DE FRUTA U HORTALIZA	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	EDAD	AJUSTADOS SEGÚN		
						HISTORIA REPRODUCTIVA	PREDISPOSICIÓN FAMILIAR	OTRAS VARIABLES ^a
Shibata y cols., 1992, Los Angeles, EUA	11.580 ^b : 219	Hortalizas y frutas	Tercil S vs I	0,9 (0,6-1,2)	Sí	No	No	Sí
		Hortalizas	Tercil S vs I	1,0 (0,7-1,3)	Sí	No	No	Sí
		Frutas	Tercil S vs I	0,8 (0,6-1,1)	Sí	No	No	Sí
		Hortalizas verde oscuro	Tercil S vs I	0,9 (0,7-1,3)	Sí	No	No	Sí
		Hortalizas amarillas	Tercil S vs I	1,0 (0,7-1,3)	Sí	No	No	Sí
Hunter y cols., 1993, EUA	89.494 mujeres enfermeras: 1.439	Hortalizas	^a 2,2 vs < 0,9 raciones/día	0,8 (0,7-1,0)*	Sí	nd	nd	nd
Rohan y cols., 1993, Canadá	56.837 ^c : 519	Frutas	nd	No asoc.	Sí	nd	nd	nd
		Frutas	Quintil S vs I	0,9 (0,6-1,2)	Sí	Sí	Sí	Sí
		Hortalizas	Quintil S vs I	0,7 (0,5-1,0)	Sí	Sí	Sí	Sí
		Hortalizas ricas en vitaminas A y C	Quintil S vs I	0,7 (0,5-1,1)	Sí	Sí	Sí	Sí

* $p \leq 0,05$ para la tendencia o comparación con el nivel de consumo inferior
nd no disponible
^a Ajustado también en función de uno o más de los siguientes aspectos: historia de hábito de fumar, educación, historia de enfermedad benigna de mama
^b La cohorte incluye hombres y mujeres
^c Estudio de Tamizaje de Cáncer de Mama en el Canadá

CUADRO 4.11.9 CONSUMO DE FRUTAS Y HORTALIZAS Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	TIPO DE FRUTA U HORTALIZA	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN			
					HISTORIA RE- EDAD	PRODUCTIVA	PREDISPOSICIÓN FAMILIAR	OTRAS VARIABLES ^a
Graham y cols., 1982, Buffalo, EUA	2.024	Hortalizas crucíferas	Cuartil S vs I	1,0 (nd)	nd	nd	nd	nd
Zemla, 1984, Polonia	328	Hortalizas crudas	Tercil S vs I	0,7 (nd) ^b	Si	No	No	No
Katsouyanni y cols., 1986, Atenas, Grecia	120	Hortalizas	Tercil S vs I	1,6 (nd) ^c	Si	No	No	No
		Frutas	Quintil S vs I	Asoc. negativa*	Si	No	No	Si
		Zanahorias crudas	Quintil S vs I	Asoc. negativa	Si	No	No	Si
Hislop y cols., 1986, Columbia Británica, Canadá	846	Hortalizas amarillas	Quintil S vs I	0,8 (0,6-1,1)	Si	Si	No	No
		Zanahorias	Cuartil S vs I	0,6 (0,4-1,1)	Si	Si	No	No
		Otras hortalizas	Quintil S vs I	0,8 (0,6-1,2)	Si	Si	No	No
		Hortalizas amarillas	Quintil S vs I	0,7 (0,5-1,0) ^d	Si	Si	No	No
		Zanahorias	Cuartil S vs I	0,9 (0,5-1,6) ^d	Si	Si	No	No
		Otras hortalizas	Quintil S vs I	1,0 (0,7-1,4) ^d	Si	Si	No	No
La Vecchia y cols., 1987, Italia	1.108	Verduras	Tercil S vs I	0,4* (0,3-0,5)	Si	Si	Si	Si
		Frutas frescas	Tercil S vs I	1,4 (1,0-1,9)	Si	Si	Si	Si
Iscoyich y cols., 1989, La Plata, Argentina	150	Hortalizas de hoja verde	Cuartil S vs I	0,3* (nd) ^e	nd	nd	nd	nd
		Todas las verduras	Cuartil S vs I	0,5* (nd) ^e	nd	nd	nd	nd
		Frutas cítricas	Cuartil S vs I	0,8 (nd) ^e	nd	nd	nd	nd
		Otras frutas	Cuartil S vs I	0,6 (nd) ^e	nd	nd	nd	nd
		Hortalizas de hoja verde	Cuartil S vs I	0,2* (nd) ^f	nd	nd	nd	nd
		Todas las verduras	Cuartil S vs I	0,4* (nd) ^f	nd	nd	nd	nd
		Frutas cítricas	Cuartil S vs I	0,6 (nd)	nd	nd	nd	nd
		Otras frutas	Cuartil S vs I	0,4* (nd) ^f	nd	nd	nd	nd
Toniolo y cols., 1989, Vercelli, Italia	250	Hortalizas	Cuartil S vs I	1,2 (nd)	Si	No	No	Si
		Naranjas	Cuartil S vs I	1,3 (nd)	Si	No	No	Si
		Frutas	Cuartil S vs I	1,1 (nd)	Si	No	No	Si
Young, 1989, Wisconsin, EUA	277	Hortalizas amarillas	nd	0,7 (0,4-1,0) ^g	Si	Si	Si	Si
		Hortalizas crucíferas	nd	0,7 (0,4-1,0) ^g	Si	Si	Si	Si
		Hortalizas amarillas	nd	0,6 (0,5-0,6) ^h	Si	Si	Si	Si
		Hortalizas crucíferas	nd	0,6 (0,4-1,0) ^h	Si	Si	Si	Si
Ewertz y Gill, 1990	1.474	Brócoli, espinaca, col verde	Mitad S vs I	0,9 (0,8-1,1)	Si	No	No	Si
		Zanahorias	Cuartil S vs I	1,0 (0,8-1,3)	Si	No	No	Si
		Tomates	Cuartil S vs I	1,0 (0,8-1,3)	Si	No	No	Si
Simard y cols., 1990, Canadá	68 ⁱ	Hortalizas crudas	nd	Asoc. negativa*	Si	nd	nd	nd
		Hortalizas cocinadas	nd	No asoc. *	Si	nd	nd	nd
Van't Veer, 1990, Holanda	133	Hortalizas	Cuartil S vs I	0,9 (nd)	Si	Si	Si	Si
		Frutas	Cuartil S vs I	0,6 (nd)	Si	Si	Si	Si
Richardson y cols., 1991, Montpellier, Francia	409	Hortalizas	Tercil S vs I	No asoc.	Si	Si	Si	Si
		Frutas cítricas	Tercil S vs I	1,4 (1,0-2,0)	Si	Si	Si	Si
Zaridze y cols., 1991, Moscú, Rusia	139	Hortalizas	Tercil S vs I	0,3 (0,0-3,7) ^m	Si	Si	No	Si
		Frutas	Tercil S vs I	0,8 (0,1-5,3) ^m	Si	Si	No	Si
		Hortalizas	Tercil S vs I	0,7 (0,1-4,5) ⁿ	Si	Si	No	Si
		Frutas	Tercil S vs I	1,8 (0,5-7,1) ⁿ	Si	Si	No	Si
Pawlega, 1992, Cracovia, Polonia	127	Hortalizas coci- nadas	Tercil S vs I	0,4* (0,2-0,8)	Si	No	No	Si
Kato y cols., 1992, Japón	908	Hortalizas verde- amarillas	Tercil S vs I	0,6 (0,4-0,9)	nd	nd	nd	nd
Levi y cols., 1993, Vaud, Suiza	107 ⁱ	Verduras	Tercil S vs I	0,5* (nd)	Si	No	No	Si
		Hortalizas crucíferas	Tercil S vs I	0,6* (nd)	Si	No	No	Si
		Zanahorias	Tercil S vs I	0,7 (nd)	Si	No	No	Si
		Tomates	Tercil S vs I	0,9 (nd)	Si	No	No	Si
		Cebollas	Tercil S vs I	0,5* (nd)	Si	No	No	Si
		Ajo	Tercil S vs I	0,6 (nd)	Si	No	No	Si
		Frutas frescas	Tercil S vs I	0,8 (nd)	Si	No	No	Si
		Frutas cítricas	Tercil S vs I	1,1 (nd)	Si	No	No	Si
Holmberg y cols., 1994, Suecia	265	Hortalizas	Cuartil S vs I	0,8 (0,3-2,3) ^p	Si	No	No	Si
		Hortalizas	Cuartil S vs I	0,6 (0,3-1,0) ^q	Si	No	No	Si
		Frutas	Cuartil S vs I	0,7 (0,3-2,1) ^p	Si	No	No	Si
		Frutas	Cuartil S vs I	1,7 (1,0-3,0) ^q	Si	No	No	Si

CUADRO 4.11.9 (Continuación)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	TIPO DE FRUTA U HORTALIZA	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN			
					HISTORIA RE- EDAD	PRODUCTIVA	PREDISPOSICIÓN FAMILIAR	OTRAS VARIABLES ^a
Trichopolou y cols., 1995, Atenas, Grecia	820	Hortalizas	Quintil S vs I	0,5* (0,4-0,7)	Si	Si	No	Si
Freudenheim y cols., 1996, Nueva York, EUA	297 ^m	Frutas	Quintil S vs I	0,7* (0,5-0,9)	Si	Si	No	Si
		Hortalizas	Cuartil S vs I	0,5* (0,3-0,7)	Si	Si	Si	Si
		Frutas	Cuartil S vs I	0,7* (0,4-1,1)	Si	Si	Si	Si

* $p \leq 0,05$ para la tendencia o comparación con el nivel de consumo inferior
nd no disponible

^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: educación, entrevistador, residencia, estado civil, nivel socioeconómico, historia de enfermedad benigna de la mama, índice de masa corporal, anticonceptivos orales, estrógenos, historia de hábito de fumar, consumo de alcohol, tamaño de la vivienda, calorías totales, consumo de energía, mes de la mamografía

^b Residentes de Alta Silesia

^c Migrantes

^d Consumo en la infancia

^e Comparación con controles hospitalarios

^f Comparación con controles de la vecindad

^g Edad 18-35 años

^h Edad > 35 años

ⁱ Parte de una cohorte del Estudio de Tamizaje de Cáncer de Mama en el Canadá

^j Parte del Programa SEARCH del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer

^m Mujeres premenopáusicas

ⁿ Mujeres posmenopáusicas

^p Edad \leq 50 años

^q Edad > 50 años

consumo de hortalizas y frutas, diez encontraron asociación protectora para una o más categorías de hortalizas y/o frutas (no todos los estudios informaron el nivel de significación estadística) (Katsouyanni y cols., 1986; La Vecchia y cols., 1987; Iscovich y cols., 1989; Young y cols., 1989; Simard y cols., 1990; Pawlega y cols., 1992; Kato y cols., 1992; Levi y cols., 1993; Trichopoulos y cols., 1995; Freudenheim y cols., 1996). Estas asociaciones protectoras se observaron en estudios realizados en Polonia, Grecia, Italia, Canadá, Argentina, Japón, Suiza y los Estados Unidos.

En los Cuadros 4.11.8 y 4.11.9 se muestran 70 asociaciones que provienen de 21 estudios epidemiológicos; en ellas se relacionan diferentes tipos de hortalizas y frutas, así como, para algunos estudios, los resultados estratificados de acuerdo con la dieta a diferentes edades, la edad en el momento del diagnóstico, el tipo de grupo control, el país de origen de los individuos, o el estado premenopáusico comparado con el posmenopáusico. De las 70 asociaciones presentadas, 37 de las estimaciones de riesgo fueron inferiores a 0,75, lo que sugiere asociación protectora; 30 estaban entre 0,75 y 1,5 (inclusive) (o se dijo que “no existía asociación”, pero no se dio la estimación de riesgo), y tres fueron superiores a 1,5.

De once estudios de cohortes y de casos y controles que examinaron el consumo de hortalizas como cate-

goría general, ocho observaron disminución del riesgo, con RP entre 0,3 y 0,8 para consumos elevados (estadísticamente significativos en cuatro estudios) (solamente entre mujeres mayores de 50 en un estudio) (Katsouyanni y cols., 1986; Zaridze y cols., 1991; Hunter y cols., 1993; Rohan y cols., 1993; Holmberg y cols., 1994; Trichopoulos y cols., 1995; Freudenheim y cols., 1996); los cuatro estudios restantes no mostraron asociaciones materiales (Toniolo y cols., 1989; Van't Veer, 1990; Richardson y cols., 1991; Shibata y cols., 1992). Seis estudios examinaron el consumo de verduras (“verduras”, “hortalizas de hoja verde”, “hortalizas verde oscuro”, “brócoli, espinaca y col verde”, “hortalizas verde-amarillas”). De estos, cuatro observaron asociaciones protectoras estadísticamente significativas (RP de 0,2 a 0,5 para consumos elevados) (La Vecchia y cols., 1987; Iscovich y cols., 1989; Kato y cols., 1992; Levi y cols., 1993); los otros dos no encontraron asociación (Ewertz y Gill, 1990; Shibata y cols., 1992). Tres estudios examinaron las hortalizas crucíferas, que son de particular interés en el cáncer de mama debido a la presencia de compuestos de indol capaces de modificar el metabolismo de los estrógenos y, por tanto, de variar el riesgo del cáncer de mama. Dos de estos estudios observaron una disminución del riesgo (RP = 0,6 en cada uno de los niveles de consumo superiores, la que fue estadísticamente significati-

va en uno y estaba en el límite en el otro) (Young y cols., 1989; Levi y cols., 1993); el tercer estudio no notificó que hubiese asociación (Graham y cols., 1982). Tres de los cuatro estudios que examinaron el consumo de zanahorias sugirieron que había disminución del riesgo con consumos elevados, aunque ninguna de las estimaciones de riesgo fue estadísticamente significativa (Hislop y cols., 1986; Katsouyanni y cols., 1986; Ewertz y Gill, 1990; Levi y cols., 1993). Un estudio que examinó el consumo de cebollas describió que el riesgo disminuía a la mitad; el resultado fue estadísticamente significativo para los niveles de consumo superiores (Levi y cols., 1993). Un estudio que analizó el consumo de hortalizas crudas y cocinadas señaló que había asociación protectora para las primeras, pero no para las últimas (Simard y cols., 1990); en cambio, otro estudio describió una marcada disminución del riesgo con consumos elevados de hortalizas cocinadas (Pawlega y cols., 1992).

Doce de los estudios presentados en los Cuadros 4.11.8 y 4.11.9 han examinado el consumo de “frutas” o “frutas crudas”. Seis encontraron, esencialmente, asociaciones nulas (La Vecchia y cols., 1987; Toniolo y cols., 1989; Shibata y cols., 1992; Hunter y cols., 1993; Levi y cols., 1993; Rohan y cols., 1993); cuatro indicaron que el riesgo disminuía con consumos elevados (estadísticamente significativos en uno) (Katsouyanni y cols., 1986; Van't Veer y cols., 1990; Trichopoulos y cols., 1995; Freudenheim y cols., 1996). Dos estudios notificaron RP de 0,7 o 0,8 para consumos elevados entre mujeres premenopáusicas, y de 1,7 o 1,8 entre mujeres posmenopáusicas (ninguna fue estadísticamente significativa) (Zaridze y cols., 1991; Holmberg y cols., 1994). Para frutas cítricas (o “naranjas”), tres de cuatro estudios no encontraron asociación material (Toniolo y cols., 1989; Richardson y cols., 1991; Levi y cols., 1993); el otro observó una asociación protectora estadísticamente no significativa (Iscovich y cols., 1989).

Un análisis combinado de los datos de casos y controles en Italia septentrional, en el que participaron 2.860 casos de cáncer de mama, indicó que el consumo de verduras se asociaba con una disminución moderada del riesgo, con una razón de posibilidades de 0,7 (0,6-0,8) ($p < 0,01$ para la tendencia) para el tercil superior; se observó una razón de posibilidades de 1,1 (1,0-1,3) para el tercil superior de consumo de frutas (no se muestra en el Cuadro 4.11.9) (Negri y cols., 1991).

Un estudio reciente examinó la relación entre el consumo de hortalizas y frutas y el pronóstico y la supervivencia del cáncer en mujeres con cáncer de mama que se sometieron tempranamente a una cirugía; las que con anterioridad comían más hortalizas y frutas tenían

tumores con características de pronóstico más favorables, entre las que se incluyeron menor diámetro, más diferenciación normal de células, menos invasión vascular y un estado positivo respecto de los receptores estrogénicos (Ingram y cols., 1992).

Los estudios experimentales han mostrado que la inclusión de diferentes hortalizas en las dietas de ratas o ratones produce una menor incidencia de tumores de mama inducidos experimentalmente (Wattenberg, 1983; Stoewsand y cols., 1988, 1989; Wattenberg y cols., 1989). Estos estudios incluyeron la alimentación con col, coliflor, repollitos de Bruselas o brócoli, generalmente en niveles de 5-20% de la dieta. Otro estudio mostró que la inclusión de 1 a 5% de aceite de naranja en la dieta produjo menor incidencia tumoral y menos tumores por animal (Wattenberg, 1983). Otro estudio reveló que había menos metástasis a partir de células trasplantadas de tumores mamarios en los animales alimentados con 5 a 9% de la dieta de col o col rizada (Scholar y cols., 1989).

Se ha acumulado una gran cantidad de pruebas con relación al consumo de frutas y hortalizas y el riesgo de cáncer de mama. Casi todos los datos de estudios epidemiológicos muestran que hay disminución del riesgo con consumos elevados o que no hay relación; las pruebas son más abundantes y consistentes para las hortalizas, sobre todo las verduras, que para las frutas.

Las dietas con alto contenido de frutas y hortalizas probablemente disminuyan el riesgo de cáncer de mama.

4.11.2.2 Leguminosas (legumbres)

En el estudio de una cohorte japonesa se encontró que el riesgo de cáncer de mama disminuyó con mayor consumo de sopa de pasta de frijoles de soja (Hirayama y cols., 1986).

Un estudio de casos y controles, llevado a cabo en Singapur, notificó una RP de 0,4 (0,2-0,8) para el cáncer de mama premenopáusico, para los consumos superiores de productos de soja, aunque no se observó asociación significativa para el cáncer posmenopáusico (Lee y cols., 1991). En contraste, un estudio de casos y controles efectuado en la Argentina reveló una RP de 3,3 (ns) para altos consumos de leguminosas (Iscovich y cols., 1989). Otros dos estudios de casos y controles, realizados en China, no mostraron ninguna asociación con la proteína de la soja, con una RP combinada de 1,0; además, tampoco hubo diferencias entre casos y controles para los consumos de tofu o de leche de soja (Yuan y cols., 1995).

Un estudio mostró que fueron menos las ratas alimentadas con una dieta que contenía 50% de frijoles de soja que desarrollaron tumores de mama después de ser irradiadas, en comparación con las ratas alimentadas con una dieta control ($p < 0,01$) (Troll y cols., 1988). Otro estudio comprobó que la soja de la dieta disminuía en las ratas los tumores mamarios inducidos químicamente (Barnes y cols., 1990).

Los frijoles de soja tienen un elevado contenido de isoflavonas; también se encuentran pequeñas cantidades en los garbanzos. Las isoflavonas son fitoestrógenos que pueden inhibir los cánceres promovidos por estrógenos, como lo es el cáncer de mama.

Las pruebas que relacionan las legumbres y el riesgo de cáncer de mama son limitadas e inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.11.2.3 Nueces y semillas

Un estudio de casos y controles de cáncer de mama, realizado en la Argentina, notificó un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama con consumos elevados de nueces, aunque la asociación no fue estadísticamente significativa. Las razones de posibilidades fueron 1,2 y 1,7 para los consumos superiores en comparación con los controles de la vecindad y hospitalarios, respectivamente (Iscovich y cols., 1989).

En experimentos realizados en animales, se ha comprobado que las dietas que contienen nueces del Brasil, que son particularmente ricas en selenio, disminuyen los tumores mamarios inducidos químicamente (Ip y Lisk, 1994).

Sobre la base de estos datos tan limitados, no es posible establecer ninguna conclusión.

4.11.2.4 Carnes, aves, pescados y huevos

Carnes

El estudio reciente de una cohorte de cáncer de mama, realizado en Nueva York, mostró un incremento moderado del riesgo con el consumo de carnes rojas, con un RR ajustado en función de la energía de 1,9 (1,1-3,2) para el consumo en el quintil superior, aunque no se observó una relación estadísticamente significativa con la grasa total o con algún tipo específico de ella (Toniolo y cols., 1994). También se ha mostrado un aumento del riesgo en el estudio de varias cohortes en el Japón (Hirayama, 1986) y en Noruega (Vatten y Kvinnsland, 1990; Gaard y cols., 1995). Sin embargo, en la cohorte del Estudio de Salud de las Enfermeras, en los Estados Unidos (Willett y cols., 1992), así como en monjas británicas (Kinlen, 1982) y en mujeres posmenopáusicas en los Países Bajos (van der Brandt y cols., 1993), no

se encontró ninguna asociación significativa entre el consumo de carnes y el cáncer de mama. En dos estudios de cohortes de Adventistas del Séptimo Día (Phillips y Snowdon, 1983; Mills y cols., 1989), se ha mostrado que el consumo de carnes no se relaciona con el riesgo de cáncer de mama; esta población incluyó una alta proporción de vegetarianas y, entre las consumidoras de carnes, el consumo fue relativamente bajo y usualmente excluyó al cerdo.

En un metanálisis de siete estudios de casos y controles y de cohortes que registraron los datos sobre el consumo de carnes, se ha notificado un riesgo relativo de 1,54 (1,31-1,82) para el consumo elevado de carnes rojas (Boyd y cols., 1993). Entre los estudios de casos y controles no incluidos en este metanálisis se encuentra un estudio uruguayo, el cual mostró un aumento del cuádruple en el riesgo (estadísticamente significativo) con consumos elevados de carnes rojas, después de ajustar en función del consumo de energía; un análisis posterior indicó que este incremento del riesgo podía atribuirse a que las carnes habían sido fritas o asadas a la parrilla y surgió el interrogante acerca de los efectos de la cocción a temperaturas elevadas (Ronco y cols., 1996). Este estudio no observó asociación con la carne procesada. Un estudio de casos y controles, efectuado en China, notificó un aumento del riesgo estadísticamente significativo con consumos de carnes por encima de 80 gramos, aunque la relación se hizo más débil y no fue significativa cuando se realizaron ajustes en función del consumo de energía (Qi y cols., 1994). Otros estudios de casos y controles han descrito un aumento del riesgo con consumos elevados de salchichas (Goodman y cols., 1992), carnes procesadas (Iscovich y cols., 1989; Landa y cols., 1994), o de un grupo no definido de "otras carnes" (Levi y cols., 1993).

Un estudio ecológico internacional, llevado a cabo hace muchos años, notificó una fuerte correlación entre el consumo de carnes y el cáncer de mama ($r = 0,7-0,8$) (Armstrong y Doll, 1975). En otras observaciones ecológicas, las Adventistas del Séptimo Día en los Estados Unidos, que consumen cantidades relativamente pequeñas de carnes, tienen solo una mortalidad ligeramente menor por cáncer de mama (alrededor de 10% menor) que las mujeres norteamericanas blancas de nivel socioeconómico similar (Phillips y cols., 1980). En una comparación entre monjas británicas, que comían muy poca o ninguna carne, y otras mujeres solteras, se observó una tasa ligeramente menor entre las monjas vegetarianas (Kinlen, 1982).

La evaluación de la carne como factor de riesgo del cáncer de mama se ha centrado principalmente en su papel como fuente de grasa alimentaria o de proteína animal. Sin embargo, como se ha señalado, el estudio de Toniolo y cols. (1994) encontró que el consumo de

carnes, pero no de grasa o proteína total, aumentaba significativamente el riesgo de cáncer de mama. Es posible que, si el consumo de carnes juega en realidad un papel en la etiología del cáncer de mama, el riesgo podría estar relacionado con la carne no como fuente de grasas o proteínas, sino, más bien, como fuente de mutágenos y/o carcinógenos, específicamente de las aminas heterocíclicas, los compuestos *N*-nitroso y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Algunas aminas heterocíclicas son potentes carcinógenos mamarios en roedores y podrían ser factores de riesgo del cáncer de mama en humanos. Como analizó Snuyderwine (1994), algunas aminas heterocíclicas están distribuidas en las glándulas mamarias, forman aductos de ADN y producen cáncer mamario en ratas. Ciertas aminas heterocíclicas se activan y forman aductos de ADN en cultivos de células epiteliales mamarias de humanos (Pfau). Las *N*-nitrosaminas son también carcinógenos mamarios en roedores (Huggins, 1981; Zarbl, 1985; el-Bayoumy, 1992; Rivera, 1994), y el cultivo de células mamarias epiteliales humanas sufre una síntesis de ADN no planificada luego de la exposición a etilmetanesulfonato (Eldridge y cols., 1992), aunque aún no se comprobó la transformación por compuestos *N*-nitroso (Calaf y Russo, 1993). Adicionalmente, se conoce que los hidrocarburos aromáticos policíclicos son potentes carcinógenos mamarios en ratones (Yuspa y Poirier, 1988), y que son mutagénicos para las líneas celulares mamarias (Gould y cols., 1986).

Tres de los ocho estudios prospectivos han notificado un aumento del riesgo de cáncer de mama con consumos elevados de carnes; un metanálisis de siete estudios de cohortes y de casos y controles ha comprobado también un incremento del riesgo, al igual que otros estudios de casos y controles no incluidos en este análisis combinado.

Las dietas con alto contenido en carnes posiblemente aumenten el riesgo de cáncer de mama.

Aves

En un metanálisis de cinco estudios de casos y controles y de cohortes se demostró que el consumo de aves no está relacionado con el riesgo de cáncer de mama, con un resumen del riesgo relativo de 0,94 (0,78-1,13) (Boyd y cols., 1993). En dos estudios de cohortes, publicados después del metanálisis, tampoco se encontró asociación material entre el consumo de aves y el riesgo de cáncer de mama (Toniolo y cols., 1994; Tavani y La Vecchia, 1995).

Las dietas con alto contenido de aves posiblemente no tengan relación con el riesgo de cáncer de mama.

Pescados

Unos pocos estudios epidemiológicos han investigado la asociación entre el pescado (o aceite de pescado) y

el cáncer de mama. Los estudios prospectivos han notificado que no había asociación (Toniolo y cols., 1994; Willett y cols., 1987), o bien que había un efecto protector débil (Vatten y cols., 1990). Un estudio de casos y controles efectuado en el Japón mostró también un efecto protector débil (Hirose y cols., 1995).

Los estudios ecológicos también han notificado que no había asociación (Caygill y Hill, 1995), o que había asociaciones protectoras (Kaizer y cols., 1989).

Los experimentos en animales generalmente sustentan un papel protector para el aceite de pescado en la tumorigénesis mamaria (Karmali y cols., 1984; Rose y cols., 1994).

Las pruebas sugieren que las dietas con alto contenido en pescado podrían disminuir el riesgo de cáncer de mama, pero aún son insuficientes.

4.11.2.5 Leche y productos lácteos

Muchos estudios epidemiológicos analíticos han examinado la relación entre diversos productos lácteos y el riesgo de cáncer de mama. Para la leche, nueve estudios hallaron que había aumento del riesgo con consumos elevados (Talamini y cols., 1984; Hislop y cols., 1986; Le y cols., 1986; Pryor y cols., 1989; Toniolo y cols., 1989; Ewertz y Gill, 1990; Kato y cols., 1992; Levi y cols., 1993; Gaard y cols., 1995); diez no encontraron ninguna relación (Lubin y cols., 1981; Hirohata y cols., 1987; La Vecchia y cols., 1987; Mills y cols., 1988a; Van't Veer y cols., 1989; Ursin y cols., 1990; Vatten y cols., 1990; Ingram y cols., 1991; Richardson y cols., 1991; Tavani y La Vecchia, 1995), y cuatro hallaron disminución del riesgo (Iscovich y cols., 1989; Mettlin y cols., 1990; Simard y cols., 1990; Knekt y cols., 1996). Específicamente, entre los seis estudios de cohortes, la leche se asoció con un aumento del riesgo en uno, no se relacionó con el cáncer de mama en cuatro y se asoció con disminución del riesgo en otro estudio (Mills y cols., 1988a; Ursin y cols., 1990; Vatten y cols., 1990; Gaard y cols., 1995; Tavani y La Vecchia, 1995; Knekt y cols., 1996).

Con relación al consumo de quesos, cuatro estudios epidemiológicos analíticos han notificado que el riesgo se elevaba con consumos elevados (Le y cols., 1986; Toniolo y cols., 1989; Richardson y cols., 1991; Levi y cols., 1993), cinco no hallaron relación (Lubin y cols., 1981; Hirohata y cols., 1987; Mills y cols., 1988a; Iscovich y cols., 1989; Knekt y cols., 1996), y uno encontró disminución del riesgo (Van't Veer y cols., 1989).

Un estudio de cohorte examinó los productos lácteos como categoría general y notificó que había una asociación protectora moderada, con un RR ajustado en función de la energía de 0,6 (0,4-0,99, *p* = 0,10 para la

tendencia) para el consumo en el quintil superior (Toniolo y cols., 1994).

En un metanálisis de estudios de cohorte y de casos y controles realizado en 1993, el consumo elevado de leche y queso se asoció con aumentos muy ligeros del riesgo de cáncer de mama, con un resumen de los riesgos relativos de 1,20 (1,04-1,30 para leche y 1,02-1,40 para el queso) (Boyd y cols., 1993).

Los estudios ecológicos han encontrado, generalmente, correlaciones positivas entre el consumo de leche o productos lácteos y la incidencia de cáncer de mama (Armstrong y Doll, 1975; Decarli y La Vecchia, 1986; Rose y cols., 1986).

La grasa, presente a menudo en la leche y en los productos lácteos, posiblemente incrementa el riesgo de cáncer de mama (véase la sección 4.11.1.3). Por otro lado, la leche y los productos lácteos son fuentes importantes de calcio y de conjugados de ácido linoleico, un ácido graso que, según se ha comprobado, protege a los animales contra los tumores mamarios inducidos químicamente (Ip y cols., 1994,1995).

Las pruebas que relacionan las dietas con alto contenido en leche y productos lácteos y el riesgo de cáncer de mama son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.11.2.6 Café, té y otras bebidas

Café

En 1979, surgió un gran interés respecto de la evaluación del consumo de cafeína como factor de riesgo del

cáncer de mama cuando se notificó que la eliminación de la cafeína de la dieta había aliviado los síntomas en mujeres con enfermedades benignas de mama (Minton y cols., 1979). Esto llevó a que se examinara el café, contribuyente principal de la cafeína de muchas dietas, como factor de riesgo potencial del cáncer de mama.

En 1991, un Grupo de Trabajo del IARC analizó siete estudios de casos y controles de cáncer de mama que habían examinado el consumo de café; la conclusión fue que todos habían calculado estimaciones de riesgo muy cercanas a 1,0 y que ninguno sugirió la existencia de asociación entre el riesgo de cáncer de mama y el consumo de café. Aún más, ningún estudio mostró asociación para el café instantáneo o descafeinado cuando estos resultados se presentaron por separado. El Grupo de Trabajo concluyó que no había razones para creer que los responsables de la falta de asociación fueran errores de medición u otros factores de error. La conclusión final fue que “existían pruebas que sugerían la ausencia de carcinogenicidad por el consumo de café en el cáncer de mama en humanos” (IARC, 1991).

En los Cuadros 4.11.10 y 4.11.11 se presentan seis estudios prospectivos y diecinueve de casos y controles que examinaron la relación entre el riesgo de cáncer de mama y el consumo de café o cafeína; estos incluyen los estudios examinados por el Grupo de Trabajo de la IARC.

Los seis estudios de cohorte se realizaron en diversas partes de los Estados Unidos y en Noruega. En el

CUADRO 4.11.10 CONSUMO DE CAFÉ Y CAFEÍNA Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN			
				EDAD	HISTORIA REPRODUCTIVA	PREDISPOSICIÓN FAMILIAR	OTRAS VARIABLES ^a
Snowdon y Phillips, 1984, California, EUA	23.912 ^b : 176	Mitad S vs I	1,0 (0,7-1,3)	Sí	No	No	Sí
Jacobsen y cols., 1986, Noruega	2.891: 32	Cuartil S vs I	0,8 (nd)	Sí	No	No	No
Vatten, 1990, Noruega	14.593: 152	Cuartil S vs I	0,8 (0,5-1,4)	nd	nd	nd	nd
Hunter y cols., 1992, Harvard, EUA	89.494 ^c : 1.439	Quintil S vs I	0,9 (0,8-1,1) ^d	nd	nd	nd	nd
Graham y cols., 1992, Nueva York, EUA	18.586 ^f : 395	nd	0,9* (0,7-1,0) ^e	nd	nd	nd	nd
Folsom y cols., 1993, Iowa, EUA	34.388 ^g : 580	Quintil S vs I	No asoc.	Sí	No	No	Sí
		Quintil S vs I	1,0 (0,8-1,3) ^d	Sí	Sí	Sí	Sí
			1,0 (0,8-1,3) ^e	Sí	Sí	Sí	Sí

* p ≤ 0,05 para la tendencia o comparación con el nivel de consumo inferior
nd no disponible

^a Ajustado también en función de uno o más de los aspectos siguientes: historia de hábito de fumar, relación cintura/cadera, educación.

^b Adventistas del Séptimo Día blancos (la cohorte incluye hombres y mujeres)

^c Estudio de Salud de las Enfermeras

^d Café

^e Cafeína

^f Mujeres posmenopáusicas

^g Mujeres posmenopáusicas del Estudio de Salud de Mujeres de Iowa

^h Educación

CUADRO 4.11.11 CONSUMO DE CAFÉ Y CAFEÍNA Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	EDAD	AJUSTADOS SEGÚN		
					HISTORIA REPRODUCTIVA	PREDISPOSICIÓN FAMILIAR	OTRAS VARIABLES ^a
Lubin y cols., 1981, North Alberta	577	Mitad S vs I	1,2 (0,9-1,5) ^b	Sí	nd	nd	nd
Lawson y cols., 1981, EUA, Escocia, Nueva Zelandia	241	Cuartil S vs I	1,1 (0,6-1,8) ^{b,c}	Sí	No	No	Sí
Mansel y cols., 1982, Cardiff, Reino Unido	nd	Tercil S vs I	1,3* (1,0-1,6)	nd	nd	nd	nd
Rosenberg y cols., 1985, Eastern, EUA	2.651	Cuartil S vs I	1,2 (0,9-1,6) ^d	Sí	Sí	Sí	Sí
Le, 1985, Francia	500	Tercil S vs I	1,1 (0,7-1,6) ^e	Sí	Sí	Sí	Sí
Lubin y cols., 1985, Tel Aviv, Israel	818	Tercil S vs I	0,6* (nd)	nd	Sí	Sí	Sí
La Vecchia y cols., 1986, Italia	616	Cuartil S vs I	0,7 (0,4-1,1)	nd	nd	nd	nd
septentrional Katsouyanni y cols., 1986, Atenas, Grecia	120	Cuartil S vs I	1,1 (0,7-1,7)	Sí	Sí	No	Sí
Schairer y cols., 1987, EUA	1.510 ^f	Tercil S vs I	No asoc.	Sí	No	No	Sí
Rohan y Michael, 1988, Adelaida, Australia	451	Sextil S vs I	1,0 (0,8-1,3) ^g	nd	nd	nd	nd
Iscoyich y cols., 1989, La Plata, Argentina	150	Sextil S vs I	0,7 (0,3-1,3) ^h	nd	nd	nd	nd
Young, 1989, Wisconsin, EUA	277	Tercil S vs I ⁱ	1,4 (0,6-3,0) ⁱ	Sí	Sí	No	No
Ewertz y Gill, 1990, Dinamarca	1.474	Quintil S vs I ^j	1,2 (0,7-2,0) ^m	Sí	Sí	No	No
Simard y cols., 1990	68 ^k	Cuartil S vs I ⁿ	1,1 (nd) ^p	nd	nd	nd	nd
Lee y cols., 1991	200 ^l	Cuartil S vs I ⁿ	0,5 (nd) ^q	nd	nd	nd	nd
Singapur	908	nd	0,9 (0,7-1,3) ^r	Sí	Sí	Sí	Sí
Kato y cols., 1992, Japón	762	nd	1,1 (0,9-1,5) ^s	Sí	Sí	Sí	Sí
Martín-Moreno y cols., 1993, España	107 ^x	Cuartil S vs I	0,8 (0,6-1,2)	Sí	No	No	Sí
Levi y cols., 1993	265	nd	No asoc. ^u	Sí	nd	nd	nd
Holmberg y cols., 1994, Suecia	265	Tercil S vs I	0,8 (0,4-1,4) ^v	Sí	Sí	No	No
		Tercil S vs I	0,8 (0,4-1,4) ^w	Sí	Sí	No	No
		Tercil S vs I	0,9 (0,7-1,2)	nd	nd	nd	nd
		Cuartil S vs I	0,9 (0,7-1,2)	Sí	No	No	Sí
		Tercil S vs I	0,9 (nd)	Sí	No	No	Sí
		Cuartil S vs I	0,9 (0,3-2,4) ^{b,y}	Sí	No	No	Sí
		Cuartil S vs I	0,9 (0,6- 1,6) ^{b,z}	Sí	No	No	Sí

* p ≤ 0,05 para la tendencia o comparación con el nivel de consumo inferior

nd no disponible

^a Ajustado también en función de uno o más de los siguientes aspectos: educación, entrevistador, anticonceptivos orales, estado civil, historia de hábito de fumar, índice de masa corporal, residencia, nivel socioeconómico, consumo total de energía, índice de Quetelet, país, raza, religión, consumo de té, consumo de alcohol, hospital, hospitalizaciones, año de la entrevista, zona geográfica, mes de mamografía

^b Té y café

^c Intervalo de confianza de 90%

^d Comparación con controles no cancerosos

^e Comparación con controles cancerosos

^f Del Proyecto para la Demostración de la Detección del Cáncer de Mama

^g Café mezclado

^h Café instantáneo

ⁱ Café total

^j Mujeres premenopáusicas

^k Mujeres posmenopáusicas

^l Bebidas que contienen cafeína

^m Comparación con controles hospitalarios

ⁿ Comparación con controles de la vecindad

^o Edad 18-35 años

^p Edad > 35 años

^q Parte de una cohorte del Estudio de Tamizaje de Cáncer de Mama en el Canadá

^r Incluye té

^s Café total

^t Cafeína

^u Parte del Programa SEARCH del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer

^v Edad ≤ 50 años

^w Edad > 50 años

Cuadro 4.11.10 solo hay una asociación estadísticamente significativa evidente; esta fue una débil disminución en el riesgo con consumos elevados de cafeína, que se observó en el Estudio de Salud de las Enfermeras (Estados Unidos) ($RR = 0,9, 0,7-1,1, p = 0,04$ para la tendencia del quintil de consumo superior); el riesgo relativo para el quintil superior de consumo de café fue similar, pero la prueba de la tendencia no fue estadísticamente significativa (Hunter y cols., 1992). En los estudios restantes, los riesgos relativos oscilaron entre 0,8 y 1,0 para los niveles de consumo superiores. Y en una de las cohortes de mujeres noruegas, aun cuando no se notificó una asociación sustancial global, se sugirió que había una interacción con la masa corporal, de manera que el consumo de café se asoció con una disminución del riesgo en mujeres con baja masa corporal, mientras que el riesgo se elevó en aquellas con gran masa corporal ($RR = 0,5, 0,3-0,9$ y $2,1, 0,8-5,2$, respectivamente) (prueba para la interacción estadísticamente significativa) (Vatten y cols., 1990).

Los diecinueve estudios de casos y controles que se presentan en el Cuadro 4.11.11 se realizaron en Canadá, Nueva Zelandia, Reino Unido, Estados Unidos, Francia, Israel, Italia, Grecia, Australia, Argentina, Dinamarca, Singapur, Japón, España, Suiza y Suecia. Solo dos de ellos informaron que había una asociación estadísticamente significativa, uno con un aumento débil del riesgo (Mansel y cols., 1982), y el otro con una disminución moderada del riesgo con consumos elevados de café (Le, 1985).

En los Cuadros 4.11.10 y 4.11.11 se presentan 34 asociaciones de 25 estudios epidemiológicos; para algunos estudios se muestra más de una estimación de riesgo debido a: el examen de varios tipos de café; el examen de café y cafeína por separado; el examen del consumo de café en diferentes edades; o el análisis estratificado por tipo de controles, edad o estado de la menopausia en el momento de realizarse el diagnóstico. El análisis de estas 34 asociaciones (sin considerar la significación estadística) mostró que ninguna estimación de riesgo fue mayor de 1,5, 30 estuvieron entre 0,75 y 1,5 (o se dijo que “no hubo asociación”, pero no se dio estimación de riesgo) y cuatro fueron inferiores de 0,75. Así, las pruebas epidemiológicas, casi sin excepción, no muestran relación material entre el consumo de café y el riesgo de cáncer de mama.

Un estudio ecológico internacional no indicó que hubiese correlación entre la mortalidad por cáncer de mama y el consumo de café (Stocks, 1970); sin embargo, otro mostró una correlación positiva moderada entre el consumo de café y la incidencia de cáncer de mama ($r = 0,4, ns$) (Armstrong y Doll, 1975).

La cafeína es el componente más estudiado del café debido a su papel potencial en la etiología del cáncer de mama.

Los estudios experimentales han demostrado que la cafeína estimula o suprime los tumores mamarios, dependiendo de la especie animal y de la fase tumorogénica (iniciación/promoción) en que se administra.

Seis estudios de cohortes y diecinueve de casos y controles han mostrado de forma consistente que no existe relación entre el consumo de café y el riesgo de cáncer de mama.

Las pruebas de que el consumo de café no tiene relación con el riesgo de cáncer de mama son convincentes.

Té negro

En 1991, un Grupo de Trabajo del IARC analizó las pruebas sobre la relación entre el consumo de té y el riesgo de cáncer y concluyó que ninguno de los cinco estudios epidemiológicos de cáncer de mama mostraban asociación (IARC, 1991). Luego de la revisión del IARC, al menos cuatro estudios prospectivos examinaron esta relación. Un estudio de mujeres posmenopáusicas en Iowa (Estados Unidos) no encontró ninguna asociación material para el té negro ($RR = 1,1, 0,9-1,4$, para dos o más tazas por día, comparado con un consumo mensual o nunca) (Zheng y cols., 1996). De manera similar, otro estudio de mujeres en Nueva York no encontró asociación para el consumo de té (Graham y cols., 1992). El Estudio de Salud de las Enfermeras, que es un extenso estudio de mujeres realizado en los Estados Unidos, mostró una asociación protectora moderada ($RR = 0,7, 0,5-1,0$, para cuatro o más tazas de té por día, al comparar con una o menos) (Hunter y cols., 1992). Un estudio llevado a cabo en los Países Bajos, donde el consumo de té es más frecuente que en los Estados Unidos, no indicó que hubiera alguna asociación estadísticamente significativa ($RR = 1,3, 0,9-2,0$, para cinco o más tazas por día, comparadas con “no consumo”) (Goldbohm y cols., 1996).

Además de metilxantinas (cafeína, teobromina), el té también contiene varios compuestos polifenólicos antioxidantes; se ha demostrado que estos compuestos tienen propiedades anticarcinogénicas en animales experimentales y en modelos in vitro (Goldbohm y cols., 1996). En el té negro algunos fenoles están oxidados, lo que reduce su potencial para la actividad anticarcinogénica. En el capítulo 5.8. se evalúan los fenoles y los flavonoides.

La mayoría de los nueve estudios epidemiológicos ha mostrado que el consumo de té no se relaciona con el riesgo de cáncer de mama.

El consumo de té posiblemente no tenga relación con el riesgo de cáncer de mama.

biopsia de pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer de mama.

Las pruebas sugieren que los residuos alimentarios de DDT o sus metabolitos pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama, pero aún son insuficientes.

4.11.3 PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS

4.11.3.1 Contaminantes

Residuos de DDT

Wolff y cols. (1995) describieron la presencia de niveles elevados de DDE, metabolito del DDT, en el suero de mujeres con cáncer de mama y un aumento del cuádruple en el riesgo comparado con los controles. Estos autores concluyeron que los residuos organoclorados, particularmente el DDE, podían ser un factor importante en el cáncer de mama. Sin embargo, un segundo estudio no pudo confirmar este hallazgo. En un estudio realizado por Unger y cols. (1984), no se observaron diferencias significativas en los niveles de DDT y de otros compuestos organoclorados presentes en la grasa mamaria en casos de humanos fallecidos con y sin cáncer de mama, ni en las muestras de

4.11.3.2 Cocción

Fritos

Un estudio de casos y controles de cáncer de mama que utilizó 77 pares de pacientes y controles notificó un aumento, estadísticamente no significativo, de 1,8 veces en el riesgo en los casos con el consumo más elevado de alimentos fritos y un incremento de 2,4 veces ($p > 0,05$) con patatas fritas (Phillips, 1975). Sin embargo, no se tomaron en cuenta otros factores alimentarios como el consumo de grasas. Más recientemente, estudios realizados en Finlandia (Knekt y cols., 1994) y en el Uruguay (Ronco y cols., 1996) informaron que el consumo de carnes rojas fritas se asociaba con el cáncer de mama, independientemente del consumo de grasas.

Sobre la base de esta última prueba, no es posible establecer ninguna conclusión.