

ESTROGENI AMBIENTALI E CARCINOMA MAMMARIO

A cura del Dott.G. Quintaliani

senologia@senologia.net

RIASSUNTO:

Alcune sostanze chimiche ampiamente diffuse nell'ambiente potrebbero simulare gli effetti degli ormoni femminili e spiegare il recente incremento di neoplasie mammarie.

Questo capitolo contiene 77 voci bibliografiche relative a studi clinici, epidemiologia umana studi su animali, studi in vitro e sulla composizione degli alimenti

Diverse segnalazioni in letteratura sottolineano come il carcinoma mammario potrebbe essere in relazione, in alcuni casi, con la assunzione di sostanze estranee chiamate xenoestrogeni.

Sono sostanze di varia natura presenti nell'ambiente che possono imitare l'azione degli estrogeni prodotti dalle cellule oppure alterarne l'attività. Alcuni possono svolgere un'azione benefica attenuando l'azione degli estrogeni endogeni, sono degradati velocemente dall'organismo e si trovano in alimenti vegetali come broccoli, soia, cavolfiori, ...; altri, invece, di natura sintetica, possono accentuare gli effetti degli estrogeni e permangono a lungo nell'organismo. Sono presenti nei pesticidi, nelle materie plastiche, in alcuni farmaci, combustibili e sono quindi molto diffusi.

Non ci sono prove certe dell'azione di questi xenoestrogeni nel promuovere il carcinoma mammario, tuttavia alcuni forti indizi fanno ritenere che sarebbe utile studiare il problema e cercare di prevenirlo.

Alcune analisi pubblicate dai ministeri della sanità tedesco, britannico, e danese hanno confermato che gli xenoestrogeni potrebbero essere dannosi anche per l'uomo e per gli animali portando a disturbi dell'apparato riproduttivo maschile come carcinoma del testicolo, riduzione del numero degli spermatozoi, ...

Il carcinoma mammario è una patologia che colpisce circa 185.000 donne negli U.S.A. e non in tutte le donne è possibile tracciare un fattore di rischio individuabile; neanche il famoso gene del cancro della mammella è in realtà molto diffuso: viene infatti evidenziato in non più del 5% dei casi. Gli altri fattori di rischio sono l'inizio precoce del ciclo mestruale, l'ingresso ritardato in menopausa e il fatto di non avere avuto gravidanze e di non avere allattato. In tutti questi casi è piuttosto facile riconoscere un comune fattore: l'aumento della durata totale della esposizione agli estrogeni attivi (estradiolo). Anche le donne sopra i 50 anni hanno un rischio aumentato per un'esposizione più lunga all'estradiolo attivo.

Anche una dieta ricca di grassi animali ed alcool può aumentare il rischio di carcinoma mammario, anche in questi casi è stato invocato il ruolo degli estrogeni (il tessuto adiposo sembra essere in grado di sintetizzare estrogeni mentre l'alcool può aumentare la produzione di ormone).

L'estradiolo è in grado di interferire con la crescita cellulare legandosi ad una proteina intracellulare. I complessi formati dal recettore e dall'ormone possono legarsi al DNA del nucleo ed attivare i geni che regolano la divisione cellulare con conseguente aumento della probabilità che possa verificarsi una mutazione, anche cancerogena.

Lo sviluppo del carcinoma mammario da parte degli estrogeni può dipendere non solo dalla entità

della esposizione, ma anche dal momento in cui questa si verifica : una esposizione nel periodo prenatale, durante l'adolescenza e nel decennio prima della menopausa predispone le cellule a reagire fortemente ad una stimolazione successiva.

I grassi animali possono fungere da veicolo per gli xenoestrogeni soprattutto quelli di sintesi poiché tendono a concentrarsi nel tessuto adiposo. Gli animali che vengono macellati per alimentazione umana possono fungere da concentratori di xenoestrogeni poiché ne vengono a contatto sia a causa della alimentazione ma anche per contatto con plastificanti, farmaci, ed ambiente inquinato.

Molte sostanze possono fungere da xenoestrogeni : idrocarburi aromatici presenti nei combustibili, alcuni PCB (bifenil policlorurati), il DDT, plastificanti (il bisfenolo A e' un prodotto di degradazione di plastificanti e' stato in grado di indurre anomalo sviluppo delle mammelle in lavoratori esposti).

Le ricerche che hanno correlato gli xenoestrogeni al carcinoma mammario sottolineano la necessita' di ulteriori ricerche, tuttavia sarebbe poco saggio fermarsi per aspettare il risultato di nuovi studi. Si dovrebbe intanto agire accertando la potenziale estrogenicita' di molti possibili veicoli (farmaci, sostanze plastiche e di degradazione dalla plastica, idrocarburi, ...) in modo da tracciarne immediatamente una mappa che potrebbe servire a ridurre comunque il rischio di esposizione. Se si potesse ridurre solo del 20% la incidenza di tumore al seno cio' significherebbe che a 36000 donne al mondo e ai loro cari sarebbero risparmiate le sofferenze legate a questa terribile malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Adlercreutz, H. (1990). Diet, breast cancer, and sex hormone metabolism. *Annals New York Academy of Sciences*, 595,281-290.
2. Adlercreutz, H. (1990). Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigations* 50, 3-23.
3. Dwyer, J. T. (1988). Health aspects of vegetarian diets. *American Journal of Clinical Nutrition* 48, 712-738.
4. Hawrylewicz, E. J., Zapata, J. J., and Blair, W. H. (1995). Soy and experimental cancer: animal studies. *Journal of Nutrition* 125, 698S-708S.
5. Herman, C., Adlercreutz, T., Golin, B. R., Gorbach, S. L., Hockerstedt, K. A. C., Watanabe, S., Hamalainen, E. K., Markkanen, M. H., Makela, T. H., Wahala, K. T., Hase, T. A., and Fotsis, T. (1995). Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. *Journal of Nutrition* 125, 757S-770S.
6. Horn-Ross, P. L. (1995). Phytoestrogens, body composition, and breast cancer. *Cancer Causes and Control* 6, 567-573.
7. Kennedy, A. R. (1995). The evidence for soybean products as cancer preventive agents. *Journal of Nutrition* 125, 733S-743S.
8. Liener, I. E. (1995). Possible adverse effects of soybean anticarcinogens. *Journal of Nutrition* 125, 744S-750S.
9. Messina, M., and Barnes, S. (1991). The role of soy products in reducing risk of cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 83, 541-546.
10. Messina, M. J., Persky, V., Setchell, K. D. R., and Barnes, S. (1994). Soy intake and cancer risk: A review of the in vitro and in vivo data. *Nutrition and Cancer* 21, 113-131.
11. Molteni, A., Brizio-Molteni, L., and Persky, V. (1995). In vitro hormonal effects of soybean isoflavones. *Journal of Nutrition* 125, 751S-756S.
12. Rose, D. P. (1990). Dietary fiber and breast cancer. *Nutrition and Cancer* 13, 1-8. 13. Rose, D. P. (1992). Dietary fiber, phytoestrogens, and breast cancer. *Nutrition* 8, 47-51.

STUDI CLINICI

1. Adlercreutz, H., Heikkinen, R., Woods, M., Fotsis, T., Dwyer, J. T., Goldin, B. R., and Gorbach, S. L. (1982). Excretion of the lignans enterolactone and enterodiol and of equol in omnivorous and vegetarian postmenopausal women and in women with breast cancer. *The Lancet* 2, 1295-1299.
2. Adlercreutz, H., Fotsis, T., Bannwart, C., Hamalainen, E., Bloigu, S., and Ollus, A. (1986). Urinary estrogen profile determination in young Finnish vegetarian and omnivorous women. *Journal of Steroid Biochemistry* 24,
3. Adlercreutz, H., Fotsis, T., Bannwart, C., Wahala, K., Makela, T., Brunow, G., and Hase, T. (1986). Determination of urinary lignans and phytoestrogen metabolites, potential antiestrogens and anticarcinogens in urine of women on various habitual diets. *Journal of Steroid Biochemistry* 25, 791-797.
4. Adlercreutz, H., Hockerstedt, K., Bannwart, C., Hamalainen, E., Fotsis, T., and Bloigu, S. (1988). Association between dietary fiber, urinary excretion of lignans and isoflavonic phytoestrogens, and plasma non-protein bound sex hormones in relation to breast cancer. *Progress in Cancer Research and Therapy* 35, 409-412.
5. Adlercreutz, H., Fotsis, T., Hockerstedt, K., Hamalainen, E., Bannwart, C., Bloigu, S., Valtonen, A., and Ollus, A. (1989). Diet and urinary estrogen profile in premenopausal omnivorous and vegetarian women and in premenopausal women with breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry* 34, 527-530.
6. Adlercreutz, H., Hamalainen, E., Gorbach, S., Goldin, B., Woods, M., and Dwyer, J. (1989). Diet and plasma androgens in postmenopausal vegetarian and omnivorous women and postmenopausal women with breast cancer. *American Journal of Clinical Nutrition* 49, 433-442.
7. Adlercreutz, H., Honjo, H., Higashi, A., Fotsis, T., Hamalainen, E., Hasegawa, T., and Okada, H. (1991). Urinary excretion of lignans and isoflavonoid phytoestrogens in Japanese men and women consuming a traditional Japanese diet. *American Journal of Clinical Nutrition* 54, 1093-1100.
8. Adlercreutz, H., Mousavi, Y., Clark, J., Hockerstedt, K., Hamalainen, E., Wahala, K., Makela, T., and Hase, T. (1992). Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies. *Journal of Steroid Biochemistry* 41,
9. Adlercreutz, H., Hamalainen, E., Gorbach, S., and Goldin, B. (1992). Dietary phyto-oestrogens and the menopause in Japan. *Lancet* 339, 1233.
10. Anderson, J. W., Johnstone, B. M., and Cook-Newell, M. E. (1995). Metaanalysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *The New England Journal of Medicine* 333, 276-282.
11. Baird, D. D., Umbach, D. M., Lansdell, L., Hughes, C. L., Setchell, K. D. R., Weinberg, C. R., Haney, A. F., Wilcox, A. J., and McLachlan, J. A. (1995). Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 80, 1685-1690.
12. Cassidy, A., Binham, S., and Setchell, K. D. R. (1994). Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition* 60, 333-340.
13. Fentiman, I. S., Caleffi, M., Wang, D. Y., Hampson, S. J., Hoare, S. A., Clark, G. M. G., Moore, J. W., Bruning, P., and Bonfrer, J. M. G. (1988). The binding of blood-borne estrogens in normal vegetarian and omnivorous women and the risk of breast cancer. *Nutrition and Cancer* 11, 101-106.
14. Goldin, B. R., Adlercreutz, H., Dwyer, J. T., Swenson, L., Warram, J. H., and Gorbach, S. L. (1981). Effect of diet on excretion of estrogens in preand postmenopausal women. *Cancer Research* 41, 3771-3773.
15. Gorbach, S., and Goldin, B. (1987). Diet and the excretion of enterohepatic cycling of estrogens. *Preventive Medicine* 16, 787-790.
16. Gorbach, S., and Goldin, B. (1988). Effect of diet on the plasma levels, metabolism, and excretion

- of estrogens. *American Journal of Clinical Nutrition* 48, 787-790.
17. Hutchins, A. M., Lampe, J. W., Martini, M. C., Campbell, D. R., Slavin, J. L. (1995). Vegetables, fruits, and legumes: effect on urinary isoflavonoid phytoestrogen and lignan excretion. *Journal of the American Dietetic Association* 95, 769-774.
 18. Kelly, G. E., Joannou, G. E., Reeder, A. Y., Nelson, C., and Waring, M. A. (1995). The variable metabolic response to dietary isoflavones in humans. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 208, 40-43.
 19. Kirkman, L. M., Lampe, J. W., Campbell, D. R., Martini, M. C., and Slavin, J. L. (1995). Urinary lignan and isoflavonoid excretion in men and women consuming vegetable and soy diets. *Nutrition and Cancer* 24, 1-12.
 20. Murkies, A. L., Lomard, C., Strauss, B. J. G., Wilcox, G., Burger, H. G., and Morton, M. S. (1995). Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: Effect of soy and wheat. *Maturitas* 21, 189-195.
 21. Persky, V. W., Chatterton, R. T., Horn, L. V. V., Grant, M. D., Langenberg, P., and Marvin, J. (1992). Hormone levels in vegetarian and nonvegetarian teenage girls: potential implications for breast cancer risk. *Cancer Research* 52, 578- 583.
 22. Setchell, K., Borriello, S., Hulme, P., Kirk, D., and Axelson, M. (1984). Nonsteroidal estrogens of dietary origin: Possible roles in hormone-dependent disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 40, 569-578.
 23. Wilcox, G., Wahlqvist, M., Burger, H., and Medley, G. (1990). Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *British Journal of Medicine* 905-906.
 24. Xu, X., Wang, H.-J., Murphy, P. A., Cook, L., and Hendrich, S. (1994). Diadzein is a more bioavailable soymilk isoflavone than Is genistein in adult women. *Journal of Nutrition* 124, 825-832.

EPIDEMIOLOGIA UMANA

1. Armstrong, B., Brown, J., Clarke, H., Crooke, D., Hahnel, R., Masarei, J., and Ratajczak, T. (1981). Diet and reproductive hormones: a study of vegetarian and nonvegetarian postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 67, 761-767.
2. Hirayama, T. (1986). A large scale cohort study on cancer risks by diet-with special reference to the risk reducing effects of green-yellow vegetable consumption. In *Diet, Nutrition and Cancer*, Y. Hayashi et al., eds. (Utrecht: Tokyo/VNU Sci Press), pp. 41-53.
3. Hirohata, T., Shigematsu, T., Nomura, A. M. Y., Nomura, Y., Horie, A. and Hirohata. I. (1985). Occurrence of breast cancer in relation to diet and reproductive history: a case-control study in Fukuoka, Japan. *National Cancer Institute Monographs* 69, 187-190.
4. Kinlen, L. J., Hermon, C., and Smith, P. G. (1983). A proportionate study of cancer mortality among members of a vegetarian society. *British Journal of Cancer* 48, 355-361.
5. Lee, H. P., Gourley, L., Duffy, S. W., Esteve, J., Lee, J., and Day, N. E. (1991). Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *The Lancet* 337, 1197-1200.
6. Mills, P. K., Annegers, J. F., and Phillips, R. L. (1988). Animal product consumption and subsequent fatal breast cancer risk among Seventh-Day Adventists. *American Journal of Epidemiology* 127, 440-453.
7. Nomura, A., Henderson, B. E. and Lee, J. (1978). Breast cancer and diet among the Japanese in Hawaii. *American Journal of Clinical Nutrition* 31, 2020-2025.
8. Persky, V., and Horn, L. V. (1995). Epidemiology of soy and cancer: Perspectives and directions. *Journal of Nutrition* 125, 709S-712S.
9. Yaun, J.-M., Wang, Q.-S., Ross, R. K., Henderson, B. E., and Yu, M. C. (1995). Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. *British Journal of Cancer*, 71, 1353-1358.

STUDI SU ANIMALI

1. Anthony, M. S., Clarkson, T. B., Hughes, C. L., Morgan, T. M., and Burke, G. L. (1996). Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. *Journal of Nutrition* 126, 43-50.
2. Arjmandi, B. H., Alekel, L., Hollos, B. W., Amin, D., Stacewicz-Sapununtzakis, M., Guo, P., and Kukreja, S. C. (1996). Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *Journal of Nutrition* 126, 161-167.
3. Barnes, S., Grubbs, C., Setchell, K. D. R., and Carlson, J. (1990). Soybeans inhibit mammary tumors in models of breast cancer. *Mutagens and Carcinogens in the Diet, MISSING VOLUME* 239-253.
4. Brown, N. M., and Lamartiniere, C. A. (1995). Xenoestrogens alter mammary gland differentiation and cell proliferation in the rat. *Environmental Health Perspectives* 103, 708-713.
5. Burroughs, C. D., Mills, K. T., and Bern, H. A. (1990). Reproductive abnormalities in female mice exposed neonatally to various doses of coumestrol. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 30, 105-122.
6. Giri, A. K., and Lu, L.-J. W. (1995). Genetic damage and the inhibition of 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene-induced genetic damage by the phytoestrogens, genistein and diadzein, in female ICR mice. *Cancer Letters* 95, 125-133.
7. Lamartiniere, C. A., Moore, J. B., Brown, N. M., Thompson, R., Hardin, M. J., and Barnes, S. (1995). Genistein suppresses mammary cancer in rats. *Carcinogenesis* 16, 2833-2840.
8. Lamartiniere, C. A., Moore, J., Holland, M., and Barnes, S. (1995). Neonatal genistein chemoprevents mammary cancer. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 208, 120-123.
9. Serraino, M., and Thompson, L. U. (1991). The effect of flaxseed supplementation on early risk markers for mammary carcinogenesis. *Cancer Letters* 60, 135-142.
10. Serraino, M., and Thompson, L. U. (1993). The effect of flaxseed supplementation on the initiation and promotional stages of mammary tumorigenesis. *Nutrition and Cancer* 17, 153-159.
11. Wei, H., Bowen, R., Cai, Q., Barnes, S., and Wang, Y. (1995). Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 208, 124-130.
12. Whitten, P. L., Lewis, C., Russell, E., and Naftolin, F. (1995). Phytoestrogen influences on the development of behavior and gonadotropin function. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 82-86.
13. Whitten, P. L., Lewis, C., Russell, E., and Naftolin, F. (1995). Potential adverse effects of phytoestrogens. *Journal of Nutrition* 125, 771S-776S.

STUDI IN VITRO

1. Constantinou, A., and Huberman, E. (1995). Genistein as an inducer of tumor cell differentiation: possible mechanisms of action. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 208, 109-115.
2. Makela, S., Davis, V. L., Tally, W. C., Korkman, J., Salo, L., Vihko, R., Santti, R., and Korach, K. S. (1994). Dietary estrogens act through estrogen receptor-mediated processes and show no antiestrogenicity in cultured breast cancer cells. *Environmental Health Perspectives* 102, 572-578.
3. Makela, S., Poutanen, M., Lehtimaki, J., Kostian, M.-L., Santti, R., and Vihko, R. (1995). Estrogen-specific 17 β -hydroxysteroid oxidoreductase type 1 (E. C. 1.1.1.62) as a possible target for the action of phytoestrogens. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 208,

51-59.

4. Markaverich, B. M., Webb, B., Densomre, C. L., and Gregory, R. R. (1995). Effects of coumestrol on estrogen receptors function and uterine growth in Ovariectomized rats. *Environmental Health Perspectives* 103, 574-581.
5. Martin, P. M., Horwitz, K. B., Ryan, D. S., and McGuire, W. L. (1978). Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells. *Endocrinology* 103, 1860-1867.
6. Peterson, G., and Barnes, S. (1991). Genestein inhibition of the growth of human breast cancer cells: independence form estrogen receptors and the multi-drug resistance gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 179, 661-667.
7. Sathyamoorthy, N., Wang, T. T. Y., and Phang, J. M. (1994). Stimulation of pS2 expression by diet-derived compounds. *Cancer Research* 54, 957-961.
8. Wang, C., Makela, T., Hase, T., Adlercreutz, H., and Kurzer, M. S. (1994). Lignans and flavonoids inhibit aromatase enzyme in human preadipocytes. *Journal of Steroid Biochemistry* 50, 205-212.
9. Wang, W., Tanaka, Y., Han, Z., and Higuchi, C. M. (1995). Proliferative response of mammary glandular tissue to formononetin. *Nutrition and Cancer* 23, 131-140.
10. Welshons, W. V., Murphy, C. S., Koch, R., Calaf, G., and Jordon, V. C. (1987). Stimulation of breast cancer cells in vitro by the environmental estrogen enterolactone and the phytoestrogen equol. *Breast Cancer Research and Treatment* 10, 169-175.

COMPOSIZIONE DEGLI ALIMENTI

1. Coward, L., Barnes, N. C., Setchell, K. D. R., and Barnes, S. (1993). Genistein, daidzein, and their b-glycoside conjugates: antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 41, 1961-1967.
2. Dwyer, J. T., Goldin, B. R., Saul, N., Gualtieri, L., Barakat, S., and Adlercreutz, H. (1994). Tofu and soy drinks contain phytoestrogens. *Journal of the American Dietetic Association* 94, 739- 743.
3. Franke, A. A., Custer, L. J., Cerna, C. M., and Narala, K. K. (1994). Quantitation of phytoestrogens in legumes by HPLC. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 42, 1905-1913.
4. Gavaler, J. S., Rosenblum, E. R., Thiel, D. H. V., Eagon, P. K., Pohl, C. R., Campbell, I. M., and Gavaler, J. (1987). Biologically active phytoestrogens are present in bourbon. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 11, 399- 406.
5. Gavaler, J. S., Rosenblum, E. R., Deal, S. R., and Bowie, B. T. (1995). The phytoestrogen congeners of alcoholic beverages: Current status. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 208, 98-102.
6. Hendrich, S., Lee, K.-W., Xu, X., Wang, H.-J., and Murphy, P. (1994). Defining food components as new nutrients. *Journal of Nutrition* 124, 1789S-1792S.
7. Price, K., and Fenwick, G. (1985). Naturally occurring oestrogens in foods - A review. *Food Additives and Contaminants* 2, 73-106.
8. Wang, H.-J., and Murphy, P. A. (1994). Isoflavone content in commercial soybean foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 42, 1666-1673.