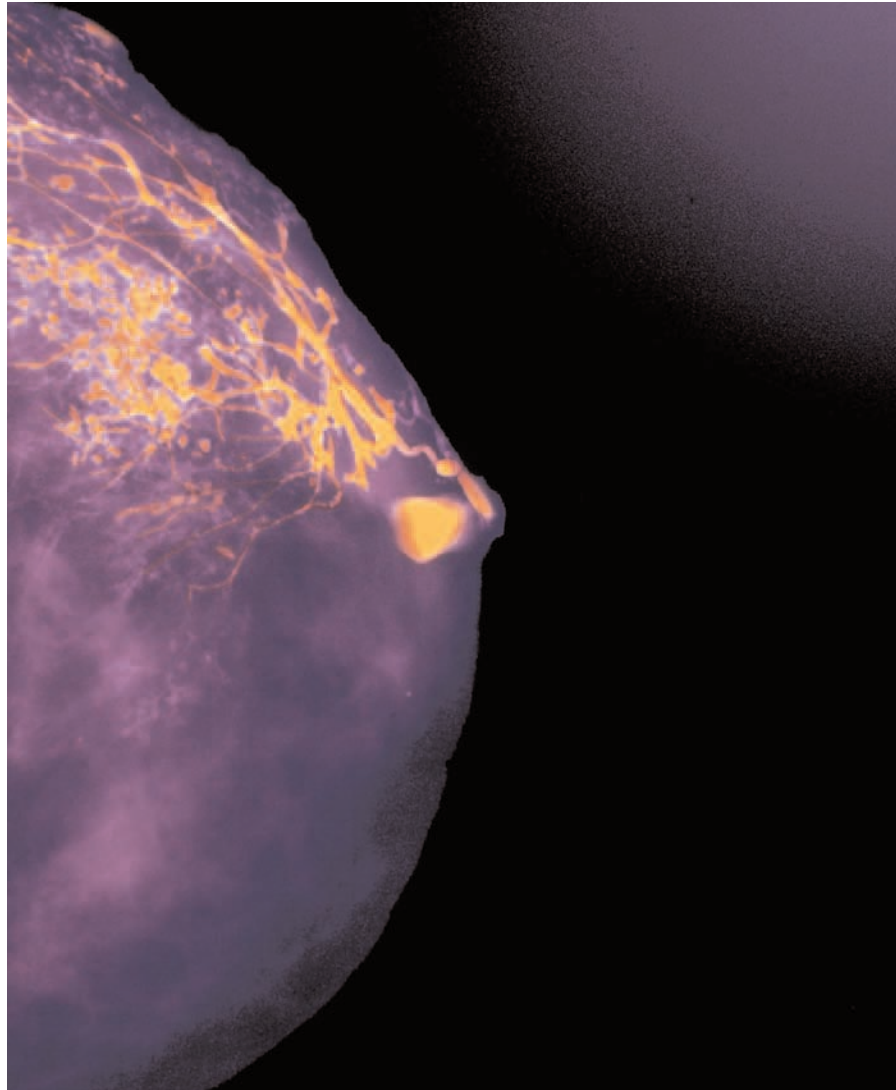


2006

CUARTA EDICION



Estado de la Evidencia

**¿Cuál es la conexión entre
el medio ambiente y el cáncer de mama?**

Editado por Nancy Evans, Consultora en Ciencias de la Salud, Breast Cancer Fund

CUARTA EDICION

2006

Estado de la evidencia

**¿Cuál es la conexión entre
el medio ambiente y el cáncer de mama?**

Editado por Nancy Evans, Consultora en Ciencias de la Salud, Breast Cancer Fund

Publicado por :

BREAST CANCER FUND

1388 Sutter St., Suite 400
San Francisco, CA 94109
Toll-free: 866-760-TBCF
or 415-346-8223
415-346-2975 fax
info@breastcancerfund.org
www.breastcancerfund.org

BREAST CANCER ACTION

55 New Montgomery St., Suite 323
San Francisco, CA 94105
Toll-free: 877-2STOPBC
or 415-243-9301
415-243-3996 fax
info@bcaction.org
www.bcaction.org

Agradecimientos

Editores

For Breast Cancer Fund

Nancy Evans,
Health Science Consultant

Jeanne Rizzo, R.N.,
Executive Director

Kevin Donegan,
Director of Communications

Janet Nudelman,
Director of Program and Policy

Marisa Walker,
Communications Coordinator

For Breast Cancer Action

Barbara Brenner,
Executive Director

Lisa Wanzor,
Associate Director

Rebecca Farmer,
Communications Officer

Developmental Editor

Genevieve Howe

Research Assistance

Ari Krakowski

Design and Production

Dennis Johnson
Ika Simpson

Cover Photo

Mammogram of normal milk ducts in the breast; color added to emphasize ductal structure (BSIP Agency)

Printing

Bruce Printing, Inc.

El **Breast Cancer Fund** y el **Breast Cancer Action** agradecen a los siguientes científicos expertos que revisaron y comentaron sobre **Estado de la Evidencia**:

Janet Gray, Ph.D., Professor, Department of Psychology and Program in Science, Technology and Society, Vassar College, Poughkeepsie, NY.

Ted Schettler, M.D., M.P.H., Science Director, Science and Environmental Health Network, Boston, MA.

Ana Soto, M.D., Professor, Department of Anatomy and Cell Biology, Tufts University School of Medicine, Boston, MA.

Steven D. Stellman, Ph.D., M.P.H., Professor of Clinical Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY.

Los siguientes miembros de la facultad y personal del Instituto de Cáncer de la Universidades de Pittsburgh, Pittsburgh, PA; quienes también revisaron y comentaron el borrador:

Devra Lee Davis, Ph.D., M.P.H., Director, Center for Environmental Oncology, and Professor, Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh.

Stephen Grant, Ph.D., Associate Professor, Department of Environmental and Occupational Health, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh.

Ronald Herberman, M.D., Director, University of Pittsburgh Medical Center Cancer Centers and University of Pittsburgh Cancer Institute, Associate Vice Chancellor for Research, University of Pittsburgh, and Hillman Professor of Oncology and Professor of Medicine and Pathology, University of Pittsburgh School of Medicine.

Tiffany Miles, Ph.D., Postdoctoral Fellow, Center for Minority Health, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh and Center for Environmental Oncology, University of Pittsburgh Cancer Institute.

Emanuela Taioli, M.D., Ph.D., Director of Cancer Prevention and Population Sciences, University of Pittsburgh Cancer Institute, and Professor, Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh.

Breast Cancer Fund and Breast Cancer Action are solely responsible for the content of this report. Some of the information included may not reflect the opinions of the above experts. The assistance of these experts with this report does not imply endorsement by their institutions.

The Breast Cancer Fund agradece a las siguientes fundaciones, corporaciones e individuos por la producción e impresión de esta edición de **Estado de la Evidencia**. The Center for Environmental Oncology en el Instituto de Cáncer de la Universidad de Pittsburgh como parte del programa Healthy Places, Healthy People de la Highmark Foundation (visit www.environmentaloncology.org); El Christine H. Russell Fund de la Columbia Foundation; la Community Foundation of Southeastern Michigan; National Breast Cancer Research Foundation; la Twinkle Foundation, Inc.; Clif Bar & Co., hacedores de LUNA; ChannaOrah Meir

Contenido

Resumen ejecutivo	4
Marco de este informe	13
Evidencia de que los factores ambientales causan cáncer de mama	20
Radiación ionizante	20
Sustancias químicas	22
Probables vínculos entre el medio ambiente y el cáncer de mama	32
Posibles vínculos entre el medio ambiente y el cáncer de mama	37
Sustancias químicas	37
Radiaciones no ionizantes (Campos electromagnéticos)	41
El camino hacia adelante	43
La agenda de investigación	43
Implementación de cambios en las políticas	48
Anexos	58
Glosario	61
Índice alfabético	65
Referencias	67

Resumen ejecutivo

Las tasas de cáncer de mama han ido creciendo en forma constante en Estados Unidos y en otros países industrializados desde la década de 1940, hasta llegar a más de un millón de casos por año a nivel mundial.¹ En EE.UU., el riesgo de una mujer de contraer cáncer de mama durante su vida casi se ha triplicado en las cuatro últimas décadas. En 2005 se les diagnosticó cáncer de mama invasivo a 211.240 mujeres estadounidenses y se estimaba que a otras 58.000 se les diagnosticaría algún tipo de cáncer de mama in situ, esto es, un tumor confinado a su ubicación original en la mama. Se estimaba que en 2005 el cáncer mataría a más de 40.000 mujeres estadounidenses² y a más de 410.000 mujeres de todo el mundo.³ La tasa de nuevos casos por año sigue subiendo paulatinamente en EE.UU., pese a que se han gastado miles de millones de dólares en la investigación del cáncer de mama.

Menos de uno de cada 10 casos corresponde a mujeres nacidas con una predisposición genética a la enfermedad

Menos de uno de cada 10 casos corresponde a mujeres nacidas con una predisposición genética a la enfermedad, y la mitad de todos los cánceres de mama ocurren en mujeres que no tienen factores de riesgo conocidos asociados a la enfermedad. Investigaciones recientes dejan cada vez más claro que el cáncer de mama surge de una complicada mezcla de múltiples factores, la que puede incluir mutaciones genéticas heredadas o adquiridas, expresión genética alterada y/o exposición a agentes externos que afecta a los genes o a la producción de estrógeno u otras hormonas. Por lo general se requiere más de una exposición o evento antes de que el cáncer se desarrolle, pero el mismo conjunto de circunstancias genéticas y ambientales no producirá cáncer en cada individuo.

Dos décadas de investigación con animales de laboratorio, fauna silvestre y comportamiento celular⁴ han mostrado cuán inadecuada es la larga creencia de que “la dosis hace el veneno”. Ahora los científicos saben que el momento, la duración y la forma de la exposición son al menos tan importantes como la dosis. La exposición a bajas dosis de sustancias químicas en el medio ambiente —partes por billón o incluso por trillón (en nomenclatura estadounidense)— durante una ventana crítica del desarrollo de un organismo, puede causar un daño permanente a los órganos y a los sistemas.

Todos estamos expuestos a la radiación y a cientos o a miles de sustancias químicas cada día de nuestra vida; sin embargo sabemos muy poco acerca de los probables efectos sinérgicos de estas exposiciones múltiples.⁵ Las pruebas realizadas en forma individual para cada exposición ignoran esta realidad.

Se cree que actualmente se usan unos 100.000 productos químicos sintéticos, aproximadamente, en EE.UU. Cada año se suman otros 1.000, o tal vez más.⁶ Más del 90 por ciento de ellos no ha sido sometido a pruebas relacionadas con sus efectos sobre la salud humana.⁷ Muchos de estos productos químicos persisten en el medio ambiente, se acumulan en la grasa corporal y se quedan en el tejido mamario durante décadas. Estudios realizados por los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades [U.S. Centers for Disease Control and Prevention] muestran que los estadounidenses de todas las edades llevan una carga corporal medida de al menos 148 productos químicos, algunos de ellos prohibidos desde hace más de dos décadas debido a su toxicidad.⁸ Estos estudios por si solos no pueden establecer causalidad, pero pueden revelar la contaminación interna de nuestros cuerpos con sustancias químicas de reconocida actividad cancerígena.

Los patrones de incidencia de cáncer de mama señalan la importancia de la exposición ambiental. Las mujeres que se trasladan desde países con bajas tasas de cáncer de mama a países industrializados pronto adquieren el riesgo más elevado de su nuevo país. El mayor estudio realizado hasta ahora con gemelos encontró que las exposiciones ambientales exclusivas de aquellos que tenían con cáncer de mama fueron la contribución más significativa al desarrollo de la enfermedad.

Este informe sobre el Estado de la Evidencia demuestra que un caudal importante de evidencia científica vincula la exposición a la radiación y a sustancias químicas sintéticas con un aumento del riesgo de cáncer de mama. El informe resume los hallazgos de más de 350 estudios experimentales, epidemiológicos y ecológicos y describe algunas de las controversias que se dan en la investigación del cáncer de mama. El informe recomienda algunas nuevas direcciones para las investigaciones futuras e incluye un plan de 10 puntos para actuar con base en la evidencia y reducir la exposición humana a la radiación y a los productos químicos

sintéticos. Este plan se basa primordialmente en el principio de precaución, que afirma que el indicio de daño, no únicamente la prueba de daño, justifica la adopción de medidas.⁹

Evidencia de que los factores ambientales causan cáncer de mama

La radiación ionizante es la causa de cáncer de mama humano establecida desde hace más tiempo. En 2005, el Programa Nacional de Toxicología de EE.UU. [US National Toxicology Program] clasificó a la radiación X y a la radiación gamma como carcinógenos humanos conocidos;¹⁰ este es también el caso de algunos productos químicos. La radiación puede incluso aumentar la capacidad de las hormonas o de otras sustancias químicas para causar cáncer.^{11,12}

Existe evidencia científica convincente que señala a algunas de las 100.000 sustancias químicas sintéticas¹³ actualmente en uso, como contribuyentes al desarrollo de cáncer de mama, al alterar la función hormonal o la expresión genética.

- Hay amplio acuerdo en que la exposición a lo largo del tiempo a los estrógenos naturales del cuerpo aumenta el riesgo de cáncer de mama. La terapia de reemplazo hormonal (TRH)¹⁴ y las hormonas de los anticonceptivos orales^{15,16,17,18,19} y de otros fármacos también aumentan este riesgo. El Programa Nacional de Toxicología incluye ahora a los estrógenos esteroides (la forma química natural del estrógeno) entre los carcinógenos humanos conocidos.²⁰ La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer [International Agency for Research on Cancer (IARC)] incluye desde 1987 a los estrógenos esteroides y no esteroides entre los carcinógenos humanos conocidos.

- Los agentes sintéticos que imitan la acción de los estrógenos se conocen como xenoestrógenos y son compuestos alteradores endocrinos (hormonales). Están presentes en muchos plaguicidas, combustibles, plásticos, detergentes y medicamentos bajo receta.²¹ La exposición crónica a xenoestrógenos persistentes y de uso generalizado puede ayudar a explicar el aumento del cáncer de mama en los países industrializados. Entre los xenoestrógenos conocidos por aumentar el riesgo de cáncer de mama están:
 - El bisfenol-A (BPA), una de las sustancias químicas más omnipresentes en la vida moderna, utilizada para fabricar plástico de policarbonato;
 - El dietilestilbestrol (DES), recetado durante tres décadas a millones de mujeres para prevenir la pérdida del embarazo —el medicamento se prohibió en 1971 porque causaba cáncer en las hijas;
 - El cloruro de polivinilo (PVC), usado extensamente en plásticos, incluyendo envases de alimentos; productos médicos; electrodomésticos; automóviles; juguetes; tarjetas de crédito y ropa impermeable;
 - El dieldrín, un plaguicida prohibido para todos los usos en 1987; y
 - Los ingredientes de muchos productos de uso doméstico, especialmente agentes limpiadores, solventes y plaguicidas.
- Se han encontrado tasas elevadas de cáncer de mama entre trabajadores expuestos a una variedad de solventes usados en la industria electrónica, la fabricación de artículos metálicos, aserraderos, fabricación de muebles, imprentas, manufactura de productos químicos, textiles y vestuario.
- Las aminas aromáticas son una categoría de productos químicos que están presentes en la industria del plástico y de productos químicos, en la contaminación del aire y del agua, en los gases de combustión del diesel, en el humo del tabaco y en carnes y pescados a la parrilla.²² Se sabe que un tipo de amina aromática, la o-toluidina, causa tumores mamarios en los roedores.^{23,24}
- La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos [U.S. Environmental Protection Agency (EPA)] determinó que el 1,3-butadieno es cancerígeno para los humanos, por inhalación, y el Programa Nacional de Toxicología clasifica al 1,3-butadieno como un carcinógeno humano reconocido. El 1,3 butadieno es un contaminante atmosférico creado por los motores de combustión interna y las refinerías de petróleo. También se usa en algunos procesos de manufactura y está presente en el humo del tabaco.

Evidencia sobre los probables vínculos entre el medio ambiente y el cáncer de mama

- Diversos estudios han mostrado que los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) parecen jugar un papel en el desarrollo del cáncer de mama. Los PAH son compuestos que se hallan en el hollín y en los gases emanados de la combustión del diesel y otros carburantes y de las carnes asadas a la parrilla.
- El plaguicida organoclorado DDT y los PCB (bifenilos policlorados) que se usaron para fabricar equipos eléctricos y muchos otros productos industriales y de consumo, son dos tipos de sustancias químicas de las que se sabe que alteran la función endocrina. Tanto el DDT como los PCB han estado prohibidos en EE.UU. durante los últimos treinta años; sin embargo estas sustancias aún se encuentran

en la grasa corporal de humanos y animales, al igual que en la leche materna humana.^{26,27}

- -De todas las sustancias químicas tóxicas, la dioxina puede ser la más omnipresente —y la más tóxica. La dioxina se forma por la incineración o la combustión de productos que contienen compuestos clorados, incluyendo el PVC (cloruro de polivinilo) y los PCB. La grasa corporal de cada uno de los seres humanos, incluyendo a cada recién nacido, contiene dioxina.
- El óxido de etileno es un carcinógeno humano conocido; el Programa Nacional de Toxicología de EE.UU. lo identifica como un carcinógeno mamario en los animales. El óxido de etileno es un fumigante usado para esterilizar instrumentos quirúrgicos; también se utiliza en algunos productos cosméticos.²⁸

Evidencia sobre los posibles vínculos entre el medio ambiente y el cáncer de mama

- El insecticida heptacloro se usó en forma generalizada en EE.UU. durante toda la década de 1980, especialmente para el control de las termitas. Esta sustancia aún sigue contaminando el suelo y a los seres humanos. Se sabe que el producto de descomposición del heptacloro (el epóxido de heptacloro) se acumula en los tejidos grasos, incluyendo el tejido mamario. Afecta la forma en que el hígado procesa el estrógeno, permitiendo así que suba el nivel de estrógenos circulantes. El epóxido de heptacloro también puede aumentar el riesgo de cáncer de mama al alterar la regulación del crecimiento celular.²⁹
- Los herbicidas triazinas son los agroquímicos de mayor uso en EE.UU. Entre las triazinas se encuentran la atrazina, la simazina y la cianazina. Se ha comprobado que las tres causan cáncer mamario en los animales.
- La creciente preocupación por la exposición a la radiación ultravioleta (UV) del sol y el riesgo de cáncer de la piel, ha desembocado en una amplia utilización de pantallas solares. Las investigaciones han determinado que algunas pantallas solares contienen sustancias químicas (utilizadas también en otros productos cosméticos) que no sólo son estrogénicas sino también lipofílicas (buscan la grasa).
- Los ftalatos son un grupo de compuestos alteradores endocrinos usados comúnmente para dar suavidad y flexibilidad a los plásticos. Se encuentran en los “juguetes para morder”, de plástico blando, que se comercializan para los lactantes, y también en algunas variedades de barniz de uñas, perfumes, humectantes de la piel, saborizantes y solventes. La alteración de los procesos hormonales puede aumentar el riesgo de cáncer de mama.
- Los métodos modernos de producción de alimentos han creado vías para la exposición a carcinógenos ambientales y a compuestos alteradores endocrinos en los alimentos y en los aditivos de los alimentos. Esta exposición incluye a los plaguicidas con que se fumigan los cultivos, los antibióticos usados en las aves de corral y las hormonas inyectadas al ganado, a las ovejas y a los cerdos. El consumo de productos animales puede presentar riesgos inherentes, debido a que los plaguicidas y otros tóxicos ambientales pueden acumularse en los tejidos grasos de los animales, tal como lo hacen en los humanos. Los siguientes son dos ejemplos de prácticas agrícolas que pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama:
 - El uso de un producto hormonal transgénico elaborado por Monsanto, la hormona del crecimiento bovina recombinante (rBGH), que aumenta la producción de las vacas lecheras y cuyo nombre posteriormente fue cambiado a

somatotrofina bobina recombinante (rBST).

- El uso del Zeranol (Ralgro), un promotor del crecimiento, no esteroide, con actividad estrogénica, y una de las hormonas más usadas en el ganado de carne en EE.UU.

- Cada vez hay más evidencias que señalan a la radiación no ionizante (radiación de campos electromagnéticos y radiofrecuencia [CEM]) como posible contribuyente al desarrollo de cáncer de mama. La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) clasificó a los CEM como un posible carcinógeno humano. Las microondas, las ondas de radio, el radar y las luces son ejemplos de radiación no ionizante. Todos los habitantes del mundo industrializado están expuestos diariamente a los campos electromagnéticos

Nuevas investigaciones incluidas en esta edición 2006

- Un estudio de gran envergadura llevado a cabo por científicos de la Universidad de Tufts demostró la importancia crítica de la exposición temprana a sustancias químicas y los efectos profundos que pueden producir dosis muy bajas. Los científicos hallaron que la exposición de ratonas preñadas a niveles extremadamente bajos de bisfenol-A alteraba el desarrollo de la glándula mamaria de sus crías en la pubertad.³⁰
- Un nuevo análisis de los resultados obtenidos por un amplio estudio sobre gemelos nórdicos publicado en 2000³¹ concluyó que “la susceptibilidad genética sólo hace una contribución pequeña a moderada” a la incidencia del cáncer de mama.³²
- El Tercer Informe Nacional sobre Exposición Humana a Sustancias Químicas Ambientales [Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals], realizado por los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de Estados Unidos, reveló que los cuerpos de los estadounidenses de todas las edades contienen 148 productos químicos sintéticos, algunos de los cuales son carcinógenos reconocidos o sospechosos de serlo.³³ Muchos de estos productos químicos se encontraron también en la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos.³⁴
- Dos nuevos trabajos que revisaron la evidencia que vincula al cáncer de mama con los factores ambientales hallaron que la exposición ambiental, combinada con la predisposición genética, la edad al momento de la exposición y factores hormonales, tiene un impacto acumulativo sobre el riesgo de cáncer de mama.^{35,36}
- Un nuevo informe del Consejo Nacional de Investigación confirma que no existe una dosis segura de radiación ionizante —incluso la dosis más pequeña tiene el potencial para causar un aumento del riesgo de cáncer en los humanos.³⁷
- Varios estudios recientes vinculan la exposición a la radiación ionizante, especialmente antes de los 20 años de edad o durante el embarazo, con un aumento del riesgo de cáncer de mama.^{38,39,40,41,42,43} Hay también estudios adicionales que vinculan a la radioterapia para el cáncer de mama con el aumento del riesgo de cánceres adicionales, de mama y otros.^{44,45}
- Las investigaciones sobre la estructura de los genes muestra que la exposición a la radiación ionizante puede inducir inestabilidad genómica y otros cambios hereditarios neoplásicos, no sólo en las células directamente irradiadas, sino también en células no expuestas directamente a la radiación.^{46,47,48,49}
- Un análisis interdisciplinario de la historia de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) reveló que los científicos tenían plena

conciencia del riesgo de cáncer de la TRH en la década de 1930. El equipo de expertos formuló la pregunta: ¿Por qué, durante cuatro décadas, desde mediados de los años 60, a millones de mujeres se les recetaron poderosos agentes farmacológicos que ya habían demostrado ser cancerígenos tres décadas antes? En respuesta a esta pregunta, los expertos identificaron cinco elementos ausentes de este proceso: el industrial invisible; las agencias reguladoras y el interés público, comparado con los intereses privados; las convicciones acerca del riesgo individual, comparado con el riesgo colectivo; la expansión de la “medicina preventiva” individualizada; la generización (gendering) de las hormonas y la regulación de la sexualidad de las mujeres. Afirmaron que para entender el uso de la TRH en el siglo XX hay que adentrarse “en temas fundamentales sobre responsabilidad, complejidad, miedo a la mortalidad y la conducta de la ciencia socialmente responsable.”⁵⁰

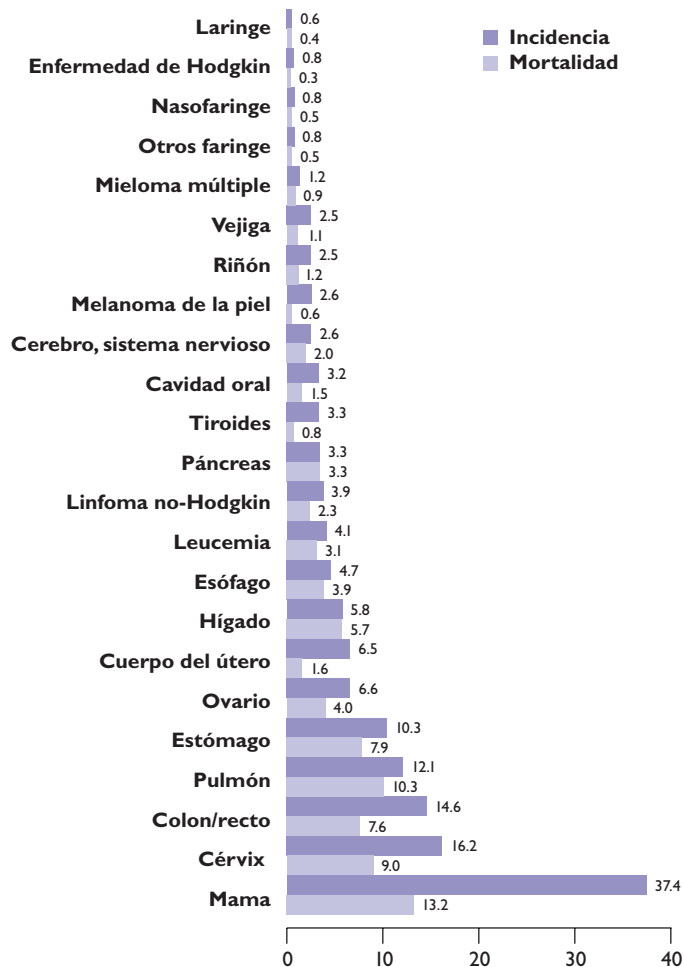
- La progestina fue vinculada con el aumento del riesgo de recurrencia del cáncer de mama en dos amplios ensayos: La terapia de reemplazo hormonal después del cáncer de mama —¿Es segura? (HABITS)⁵¹ y el ensayo de Estocolmo.⁵²
- Un estudio realizado en Bélgica asoció a los bifenilos policlorados (PCB) con el aumento del riesgo de cáncer de mama.⁵³
- Un equipo de investigadores detectó un aumento del riesgo de cáncer de mama entre las mujeres de Long Island, NY, que vivían a una distancia no mayor de una milla de vertederos de desechos peligrosos que contenían plaguicidas organoclorados.⁵⁴ Un estudio separado midió los niveles de plaguicidas organoclorados y de PCB en el tejido adiposo de 224 mujeres de Long Island con cáncer de mama no metastásico y encontró que las mujeres con los niveles más altos de PCB tenían un riesgo aumentado de recurrencia.⁵⁵
- El uso de plaguicidas y el riesgo de cáncer de mama entre las esposas de agricultores fue examinado por un amplio estudio prospectivo de cohortes en Iowa y Carolina del Norte. Los investigadores encontraron un riesgo aumentado de cáncer de mama entre las esposas de agricultores que utilizaban ciertos plaguicidas clorados y entre las que vivían más cerca de las áreas de aplicación de los plaguicidas.⁵⁶
- Un estudio ecológico en 82 condados de Mississippi mostró una relación significativa entre la incidencia del cáncer de mama y las emisiones máximas de sustancias químicas ambientales.⁵⁷
- Se ha asociado la residencia en Cape Cod, Massachusetts, durante un período más extenso, a un mayor riesgo de cáncer de mama.⁵⁸ Las sospechas de exposición ambiental incluyen a los plaguicidas y al agua potable contaminada por el uso industrial, agrícola y residencial de los terrenos.
- Investigadores de España estudiaron los efectos combinados de los estrógenos ambientales, medidos como la carga efectiva total de xenoestrógeno (imitador del estrógeno), y se detectó un aumento del riesgo entre las mujeres postmenopáusicas con los más altos niveles. Los plaguicidas aldrín y lindano fueron asociados también, en forma individual, con un riesgo más elevado.⁵⁹
- Se observó que los patrones de concentración de casos de cáncer de mama entre mujeres premenopáusicas en el área oeste del estado de Nueva York estaban más relacionados con la residencia al nacer y durante la menarquia que con la residencia en cualquier período de la vida adulta.⁶⁰
- La exposición prenatal y en los primeros años de vida al genistein (un fitoestrógeno —que se encuentra en las plantas) y a una mezcla de productos químicos organoclorados causó

cambios marcados en las glándulas mamarias de ratas hembras adultas, indicando que los fitoestrógenos influyen en los efectos toxicológicos de las mezclas.

61

- La exposición en los primeros años de vida a altos niveles de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), presentes en el humo del tabaco y en otros contaminantes atmosféricos, aumentó el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico en un estudio de casos y controles de más de 3.200 mujeres.⁶²
- Un estudio realizado con 21 mujeres japonesas concluyó que el fumar, en forma activa y pasiva, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas.⁶³
- El metil mercurio puede alterar de manera significativa la señalización relacionada con el crecimiento en las células de cáncer mamario humano y por lo tanto debería considerarse como un potencial compuesto alterador endocrino.⁶⁴
- Los ftalatos, que son ingredientes infaltables de los cosméticos y productos de cuidado personal, demostraron aumentar en forma significativa la proliferación celular en células de cáncer mamario humano. Los científicos encontraron también que ciertos ftalatos inhibían la capacidad de destrucción de células tumorales del tamoxifeno (un medicamento con acción antiestrogénica) en el cáncer mamario MCF-7.⁶⁵
- Científicos alemanes informaron que el bloqueador solar Eusolex 6300 presentaba efectos estrogénicos similares a los del 17-beta-estradiol (la forma más común de estrógeno natural) en las células de mamíferos y anfibios.⁶⁶

Tasas de cáncer entre las mujeres, según la localización del cáncer, en todo el mundo, 2002.



Tasas de incidencia y mortalidad por 100.000 para los cánceres entre mujeres, edad ajustada a la población mundial.

Fuente: Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2002). Global Cancer Statistics, 2002. CA A Cancer Journal for Clinicians 55(2): 74-108.

- Los estudios mostraron que el zeranol, el promotor de crecimiento no esteroide usado en el ganado de carne, y el 17-beta-estradiol tienen un potencial similar para inducir cambios neoplásicos en las células epiteliales de la mama humana.⁶⁷
- Tres nuevos estudios relacionan los factores de crecimiento tipo insulina con el aumento del riesgo de cáncer de mama. Esto sugiere que la rBST, la hormona transgénica presente en

muchos productos lácteos y que estimula la producción de IGF-1, puede estar asociada con un aumento del riesgo de cáncer de mama.^{68,69,70}

- Tres plaguicidas –clordano, malatión y 2,4-D– fueron relacionados con el aumento del riesgo de cáncer de mama en las trabajadoras agrícolas latinas en California.⁷¹
- Un estudio de trabajadoras de la industria automotriz vinculó la exposición a los fluidos metalúrgicos con el aumento del riesgo de cáncer de mama, especialmente cuando la exposición ocurría dentro de los 10 años anteriores al diagnóstico.⁷²
- Se observó que la exposición ocupacional a campos electromagnéticos de frecuencia extremadamente baja aumentaba el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres menopáusicas, especialmente cuando la exposición ocurría antes de los 35 años.⁷³
- Se informó acerca de una concentración de cánceres de mama masculinos dentro de un pequeño grupo de hombres con exposición ocupacional a campos electromagnéticos elevados.⁷⁴
- Un estudio italiano detectó que la conducción de camiones era la ocupación más frecuente de los pacientes de cáncer de mama masculino con mutaciones BRCA1/BRCA2, estableciendo una posible relación con la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH).⁷⁵ Una revisión de la literatura epidemiológica sobre cáncer de mama masculino también identifica la exposición a campos electromagnéticos y PAH como factores de riesgo.⁷⁶

La agenda de investigación

Para reducir la carga del cáncer de mama de nuestra sociedad, las autoridades gubernamentales y las comunidades científica y empresarial deben actuar sobre la base de lo que ya se sabe acerca de

los agentes que aumentan el riesgo de esta enfermedad. Al mismo tiempo, hay que tener presente que existen vacíos importantes en nuestros conocimientos actuales y que necesitamos más estudios que busquen respuestas a preguntas duras sobre las causas subyacentes del cáncer de mama. Aunque necesitamos nuevas investigaciones sobre detección, diagnóstico y tratamiento, las décadas de prestar poca atención a la prevención real del cáncer de mama han dejado un saldo de enfermedad y muerte evitables. El esfuerzo investigativo debería buscar información que haga imperativa la formulación de políticas públicas orientadas a prevenir el cáncer de mama. Los tipos de investigación que tienen mayor probabilidad de servir de respaldo a tales políticas son las que examinan los siguientes aspectos:

- La interacción entre el momento de la exposición, la exposición múltiple, la exposición a dosis bajas, la exposición crónica (incluyendo la exposición ocupacional) y la exposición acumulativa;
- La exposición de las mujeres en el hogar y en el lugar de trabajo remunerado;
- Las disparidades en salud y en la exposición ambiental; y
- El desarrollo de métodos de detección menos invasivos y más efectivos.

Cambios de política

Mientras avanza la investigación, se hacen necesarios cambios fundamentales en el sector público y el privado en materia de exposición a la radiación y en la producción, uso y eliminación de las sustancias químicas que han demostrado causar un aumento del riesgo de cáncer de mama o que son sospechosas de causarlo. Se siguen gastando recursos considerables en estimular a las mujeres a realizar cambios en sus vidas con el fin de reducir el riesgo de cáncer de mama. Pero

muchos factores que contribuyen a la enfermedad escapan al control de las personas y sólo pueden ser manejados a través de cambios en las políticas de gobierno y en el sector privado. El cáncer de mama no es sólo una tragedia personal, es una crisis de la salud pública que exige voluntad política para cambiar el status quo.

Hay que enfrentar esta crisis adoptando el principio de precaución como política pública. De acuerdo con este principio, el indicio de daño, más que la prueba definitiva de daño, pone en funcionamiento las acciones políticas. Por otro lado, el principio de precaución obliga a los productores de sustancias químicas y de productos radiológicos a evaluar los impactos de sus productos sobre la salud, la seguridad y el medioambiente, antes de introducirlos o de liberarlos. También exige que el sector empresarial dé a conocer públicamente el resultado de sus evaluaciones. El sector empresarial tiene además la obligación de examinar una amplia gama de alternativas a los ingredientes tóxicos y de seleccionar la alternativa con el menor impacto potencial sobre la salud humana y el medio ambiente, incluyendo la posibilidad de no introducir un producto cuestionable. El principio de precaución descansa sobre el principio democrático de que las autoridades de gobierno están al servicio del interés público y tienen la obligación de proteger la salud humana y el medio ambiente. La toma de decisiones basada en el principio de precaución debe ser transparente, participativa e informada con los mejores datos disponibles.

Ignoramos a nuestro propio riesgo la evidencia de que la radiación y las sustancias químicas contribuyen al creciente costo humano y económico del cáncer de mama. Para detener este flagelo es imperativo que tomemos medidas basadas en la evidencia existente a fin de proteger la salud de las personas y del planeta. Continuar esperando una prueba absoluta traerá más sufrimiento y pérdida de vidas evitable. Está en nuestras manos cambiar de rumbo. Es hora de actuar a partir de la evidencia.

Plan de 10 puntos para reducir el riesgo de cáncer de mama y poner fin a la epidemia:

- 1** Establecer programas de seguimiento de salud ambiental a nivel estatal y federal.
- 2** Practicar las “compras sanas” mediante la adopción de leyes sobre compras guiadas por la precaución, a nivel local, estatal y federal.
- 3** Proteger a los trabajadores de las exposiciones peligrosas.
- 4** Educar al público sobre los efectos de la radiación en la salud y sobre cómo reducir la exposición a la radiación ionizante y no ionizante.
- 5** Hacer responsables a las empresas por las prácticas peligrosas.
- 6** Ofrecer incentivos locales, estatales y federales a las prácticas verdes.
- 7** Fortalecer la legislación sobre el derecho a saber y la participación pública en las decisiones sobre exposición a sustancias tóxicas.
- 8** Hacer cumplir las leyes de protección ambiental.
- 9** Exigir mayor transparencia en el financiamiento de la formación, investigación y publicaciones científicas y médicas.
- 10** Diseñar una política integral sobre sustancias químicas basada en el principio de precaución.

Marco de este informe

El cáncer de mama ataca ahora a más mujeres en el mundo que cualquier otro tipo de cáncer, excepto el cáncer de piel. En el mundo, más de 1,1 millones de personas fueron diagnosticadas con cáncer de mama en 2002 y se anticipa 1,5 millones de casos en el año 2010.⁷⁷ Durante las cuatro últimas décadas casi se triplicó en EE.UU. el riesgo de cáncer de mama durante la vida de una mujer. En 1964, el riesgo de cáncer de mama durante la vida de una mujer era de una en 20. Hacia el 2005 era de una en siete y las tasas de incidencia continúan subiendo.⁷⁸ En 2005, se estima que 211.240 mujeres en EE.UU. recibieron diagnóstico de cáncer de mama invasivo y más de 58.000 mujeres fueron diagnosticadas de carcinoma ductal in situ. Se estima que en 2005 el cáncer de mama matará a más de 40.000 mujeres en Estados Unidos y a más de 410.000 en todo el mundo.⁷⁹ El cáncer de mama es la segunda causa de muerte (después de las enfermedades cardíacas) entre las mujeres estadounidenses entre 25 y 54 años.^{80,81,82} Aunque el cáncer de mama en los hombres corresponde a menos del uno por ciento de los casos, en EE.UU. la incidencia ha aumentado un 25 por ciento en los últimos 25 años.⁸³ Se estima que unos 1.690 hombres podrían recibir diagnóstico de cáncer de mama en 2005.⁸⁴

El cáncer de mama, que fue una vez una enfermedad casi exclusiva de las mujeres postmenopáusicas, ahora ataca a las mujeres de 20 y 30 años, especialmente a las mujeres afroamericanas.⁸⁵ De las 211.000 mujeres a las que se les diagnosticó cáncer de mama en 2005 en EE.UU., aproximadamente 9.500 eran mujeres de menos de 40.^{86*}

La cantidad de mujeres estadounidenses que han muerto de cáncer en los últimos 20 años es superior a la de los estadounidenses que perdieron la vida en la I Guerra Mundial, la II Guerra Mundial, la guerra de Corea y la guerra de Viet Nam combinadas.

Los científicos demostraron la relación entre varios factores sociales y de estilo de vida y el aumento del cáncer de mama. Entre estos factores se encuentran características personales tales como pubertad temprana, menopausia tardía, la edad de la mujer en su primer embarazo a término, consumo de alcohol^{87,88} y factores sociales tales como el ingreso. Sin embargo, aún cuando se toman en cuenta todos los factores y características de riesgo, incluyendo la historia y la genética familiares, nada menos que el 50 por ciento de los casos de cáncer de mama queda sin explicación.^{89,90}

A pesar de la amplia variación de la incidencia en el mundo, las altas tasas de cáncer de mama están relacionadas inequívocamente con el uso generalizado de sustancias químicas hechas por el hombre.⁹¹ En el norte de África, al igual que en muchos países en desarrollo o en transición,^{92,93,94,95,96,97} las tasas de cáncer de mama están subiendo en forma abrupta.⁹⁸

*Nota: todas las cifras se refieren al cáncer de mama invasivo y no incluyen los casos in situ, a menos que se especifique.

La carcinogénesis ambiental es uno de los más ominosos productos finales de nuestro ambiente industrial. Pese a que aún se desconoce la totalidad de su alcance y su cuantía, porque es tan nueva y porque los datos son extremadamente difíciles de obtener, se sabe lo suficiente como para que resulte obvio que los carcinógenos extrínsecos constituyen un problema inmediato y urgente para la salud pública e individual. Debería transformarse en una de las tareas más urgentes de todos los profesionales médicos, funcionarios de salud pública, dirigentes laborales y empresariales, y de los parlamentarios, familiarizarse con los problemas del cáncer ambiental. Todos deben trabajar juntos para combatir sus causas en la fuente, antes de que la temible enfermedad se propague a más y más de los nuestros.

—Wilhelm C. Heuper, M.D.,
National Cancer Institute, 1948

La creciente incidencia del cáncer de mama y de otros cánceres ha seguido un curso paralelo a la proliferación de sustancias químicas sintéticas desde la II Guerra Mundial. En la actualidad se utilizan unas 100.000 sustancias químicas sintéticas en EE.UU. Cada año se incorporan otras mil o más.⁹⁹ Sólo se cuenta con información toxicológica completa para el 7 por ciento de estas sustancias. Más del 90 por ciento nunca ha sido sometido a pruebas para conocer sus efectos sobre la salud humana.¹⁰⁰

Muchas de estas sustancias químicas persisten en el ambiente, se acumulan en la grasa corporal y permanecen en el tejido mamario durante décadas. Los estudios de la carga corporal de sustancias químicas en las mujeres muestran que todas llevan contaminantes en sus cuerpos. Algunos de estos contaminantes, incluyendo las sustancias químicas usadas en combustibles comunes, solventes y en otras prácticas industriales, han sido relacionados con tumores mamarios en animales.^{101,102} (Ver en el Apéndice 1 un listado completo de sustancias químicas que

han demostrado causar tumores mamarios en los animales.)

Las mujeres que se trasladan desde países con bajas tasas de cáncer de mama a países industrializados pronto adquieren el riesgo más elevado de su nuevo país. Por ejemplo, las mujeres que emigran a EE.UU. desde países asiáticos, donde las tasas son entre cuatro y siete veces más bajas, experimentan un 80 por ciento de aumento del riesgo después de vivir en EE.UU. durante una década o más.¹⁰³ Una generación más tarde, el riesgo para sus hijas se acerca al de las mujeres nacidas en EE.UU.

La emigración a países industrializados puede alterar cualquier aspecto de la exposición ambiental de una persona. El riesgo de cáncer de mama de las inmigrantes —y el de sus hijas— puede aumentar si ellas adoptan un estilo de vida occidental. Si la dieta juega un papel en ello, el aumento del riesgo podría deberse al contenido nutricional, a los contaminantes o a los aditivos de los alimentos. La emigración también puede afectar la conducta reproductiva, como por ejemplo, el uso de anticonceptivos orales.¹⁰⁴

La edad de una persona al momento de la emigración también afecta el riesgo de cáncer. Un estudio sueco sobre personas con diferentes tipos de cáncer demostró que la edad al momento de emigración determinaba si la persona adquiría el riesgo de cáncer del país de origen o el del país de destino. Los investigadores concluyeron que “el nacer en Suecia determina la pauta sueca para la incidencia de cáncer, independientemente de la nacionalidad de descendencia, mientras que si se llega a Suecia pasados los 20 años, ya es muy tarde para influir en el programa determinado por el medio ambiente para el destino del cáncer”.¹⁰⁵

Las mutaciones genéticas heredadas han recibido mucha atención recientemente, pero sólo corresponden a una pequeña fracción —no más del 10 por ciento— de la epidemia de cáncer.¹⁰⁶ Las mujeres con una mutación heredada en los genes BRCA1 o BRCA2 tienen entre un 60 a un 82 por

ciento de probabilidad de contraer cáncer de mama durante su vida.¹⁰⁷ Si bien el cáncer de mama devasta a las familias con estas mutaciones, todas las familias comparten algo más que la estructura genética. También comparten un medio ambiente común. Un estudio realizado en 1988 encontró que los niños adoptados cuyos padres adoptivos murieron de cáncer, tenían cinco veces más probabilidades que la población general de contraer el mismo cáncer,¹⁰⁸ revelando así una conexión con la exposición y los estilos de vida comunes, independiente de los genes heredados.

En el mayor estudio sobre gemelos que se haya realizado hasta ahora, los investigadores encontraron que entre gemelos en los cuales al menos uno desarrolló cáncer de mama, la exposición ambiental exclusiva de cada gemelo con cáncer de mama era la contribución más significativa al desarrollo del cáncer. Los genes heredados contribuyeron con un 27 por ciento del riesgo de cáncer, los factores ambientales compartidos, con un 6 por ciento, y los factores ambientales no compartidos, con un 67 por ciento del riesgo.¹⁰⁹ En otras palabras, la mayoría de los cánceres de mama no es heredada. Un nuevo análisis reciente de este estudio concluyó que “la susceptibilidad genética contribuye sólo en forma pequeña a moderada” a la incidencia del cáncer de mama.¹¹⁰

La investigación epidemiológica sobre las sustancias químicas y el cáncer de mama no muestra relaciones de causa y efecto. De hecho, una enfermedad multifactorial como el cáncer de mama implica redes de causalidad, no una causa única. Lo que necesitamos saber es en qué forma las sustancias químicas alteran el riesgo de cáncer de mama en el contexto de múltiples causas contributivas. Sin embargo, hay una importante y creciente cantidad de evidencias que muestra un poderoso —e incluso alarmante— motivo de preocupación. Los estudios epidemiológicos son limitados en su capacidad para identificar vínculos específicos entre cáncer de mama y sustancias químicas que causan cáncer, pero numerosos estudios de laboratorio han revelado con mayor claridad tales vínculos. Hasta la fecha, las pruebas

con animales de laboratorio (una norma para la investigación en salud pública) implican a 47 compuestos químicos en la formación de cáncer de mama.¹¹¹

Tanto los hombres de ciencia como los activistas reconocen que el hecho de someter a prueba cada sustancia química en forma individual no toma en cuenta la realidad de que estamos expuestos a centenares, por no decir miles, de sustancias químicas cada día de nuestras vidas. Por lo general desconocemos los efectos sinérgicos potenciales de las exposiciones y como éstas ocurren a lo largo de extensos períodos, resulta muy difícil establecer las relaciones de causa y efecto.¹¹² Aunque a los científicos todavía les falta desarrollar buenos métodos para estudiar los efectos de las mezclas en la salud humana, sí reconocen la importancia de establecer estos métodos, para llegar a entender el impacto de las exposiciones en la vida real.¹¹³

El diseño de las futuras investigaciones debe incorporar la realidad de las exposiciones múltiples. A menos de que la investigación refleje la realidad de las exposiciones, y hasta que lo haga, la evidencia sobre las causas ambientales del cáncer de mama seguirá incompleta.

Propósito de este informe

Una cantidad significativa de evidencias científicas señala que la exposición a la radiación y a las sustancias químicas sintéticas contribuye al aumento de la incidencia de cáncer de mama. Sin embargo, los esfuerzos investigativos para explicar las razones fundamentales de la alta incidencia actual de cáncer de mama han arrojado resultados discrepantes y creado una continua controversia.

Este informe resume los hallazgos de más de 350 trabajos de investigación experimental, epidemiológica y ecológica sobre los vínculos entre medio ambiente y cáncer de mama y recomienda nuevas direcciones para futuras investigaciones y políticas. Proporciona un plan de 10 puntos para proceder de acuerdo con la

evidencia y reducir la carga de sustancias químicas sintéticas en nuestro ambiente y en nuestros cuerpos y reducir asimismo nuestra exposición a la radiación.

Este plan se basa principalmente en el principio de precaución,¹¹⁴ que afirma que el indicio de daño, no sólo la prueba de daño, debería constituir motivo de acción. Este informe documenta tanto las pruebas de los daños como los indicios de los daños derivados de la exposición ambiental involuntaria.

¿Qué significa “medio ambiente”?

Los autores de este informe reconocen que “medio ambiente” abarca la totalidad de las condiciones de vida y de trabajo, al igual que las respuestas físicas, biológicas, sociales y culturales a esas condiciones. Para los fines de este informe, sin embargo nos hemos ocupado de la exposición de las personas a los agentes ambientales que están fuera de su control, como los plaguicidas, la dioxina, el humo de tabaco ambiental y otras sustancias químicas. Diariamente todos estamos expuestos a uno o más de estos agentes en el aire, los alimentos, el agua, el suelo, los medicamentos, los productos corrientes para el hogar o el lugar de trabajo.

La radiación (ionizante y no ionizante) se analiza también como una exposición ambiental, aún cuando algunas exposiciones a la radiación son voluntarias, como es el caso de los rayos X y de otros procedimientos radiológicos. Los pacientes pueden elegir someterse o no a estos procedimientos; sin embargo, estas son con frecuencia elecciones no informadas, ya que los profesionales de salud por lo general proporcionan escasa o ninguna información sobre la dosis de radiación o el riesgo potencial. La exposición a la radiación no ionizante es por lo general involuntaria y el riesgo está en todas partes.

Muchas de las exposiciones ambientales analizadas en este informe pueden interactuar entre ellas para aumentar el riesgo de cáncer de mama. Sus efectos pueden ser aditivos (la suma de sus efectos individuales) o sinérgicos (mayores que la suma de sus efectos individuales).

En este informe no se analizan los factores que a veces se consideran ambientales, pero no involuntarios, como la nutrición, el consumo de alcohol o de tabaco, el ejercicio, la exposición a estrógenos naturales y el peso corporal.

La exposición ambiental involuntaria puede ocurrir de muchas formas y en distintos entornos:

— La exposición ambiental puede ocurrir diariamente en el hogar, en la escuela, en el puesto de trabajo, en centros de salud y en otros entornos.

— La exposición ambiental pueden ocurrir en el vientre materno, cuando los carcinógenos presentes en el cuerpo de la madre cruzan la placenta hacia el feto, y en cualquier momento de la vida.

— Los factores sociales, económicos y culturales como el empleo, el ingreso, la vivienda y la dieta determinan muchas veces la naturaleza y la amplitud de la exposición ambiental de cada persona.

— La exposición puede ser crónica (en el lugar de trabajo o de residencia, por ejemplo) o aguda (debida a un accidente industrial, como la liberación de materiales radioactivos u otras sustancias peligrosas).

Evidencia de que el momento de la exposición es importante

Dos décadas de investigación con animales de laboratorio, fauna silvestre y comportamiento celular (in vitro)¹¹⁵ han demostrado cuán inadecuada es la antigua creencia de que “la dosis

hace el veneno”. Los científicos saben ahora que el momento, la duración y el patrón de la exposición son al menos tan importantes como la dosis. La exposición a dosis bajas de sustancias químicas ambientales –partes por billón o incluso por trillón (nomenclatura estadounidense) —durante una ventana crítica del desarrollo de un organismo puede causar un daño permanente a los órganos y sistemas.

El trágico legado del dietilestilbestrol (DES), un medicamento que antes se recetaba para evitar el aborto espontáneo, demuestra que el cáncer puede comenzar en el vientre materno.¹¹⁶ El desarrollo prenatal de cualquier organismo es un proceso sumamente sensible, regulado por un intrincado sistema de señales hormonales. Cuando estas señales son alteradas por la exposición a la radiación, a sustancias químicas o a metales como el plomo o el mercurio, los daños en el desarrollo pueden ser devastadores y permanentes. El cuerpo de una mujer es el primer medio ambiente para la criatura en desarrollo, pero lamentablemente ese medio ambiente, que una vez fue seguro, se ha transformado en un sitio tóxico. Los estudios realizados por los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades muestran que las mujeres tienen en el cuerpo niveles más elevados de muchas sustancias químicas que los hombres.¹¹⁷ La sangre del cordón umbilical de los recién nacidos¹¹⁸ ofrece aún más evidencias de la contaminación prenatal.

Un estudio de casos y controles de 3.200 mujeres (edades entre 35 y 79 años) en la zona oeste del estado de Nueva York mostró que la exposición a altos niveles de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) al nacer estaba relacionada con el aumento del riesgo de cáncer de mama postmenopáusico. Los científicos utilizaron registros de vigilancia atmosférica entre 1959 y 1997 para establecer los niveles de PAH en áreas residenciales para los casos y controles. Los PAH son productos de la incineración que se encuentran en la contaminación atmosférica, en los gases de escape de los vehículos (especialmente

diesel), en el humo de tabaco y en los alimentos preparados a la parrilla.¹¹⁹

El mismo grupo de investigadores descubrió que los patrones de concentración de cáncer de mama entre las mujeres premenopáusicas de la región oeste del estado de Nueva York estaban más relacionados con el lugar de residencia al nacer y durante la menarquía que en cualquier otro período de la vida adulta. Estos hallazgos ofrecen más evidencias de que la exposición ambiental temprana puede estar relacionada con el riesgo de cáncer de mama, especialmente en las mujeres premenopáusicas.¹²⁰

La exposición fetal de ratones a bajas dosis de bisfenol-A cambió el momento de la síntesis del ADN en el epitelio y el estroma de sus glándulas mamarias, aumentó el número de conductos terminales y de brotes terminales (las estructuras desde las cuales surge el cáncer), y aumentó la sensibilidad de la glándula mamaria a los estrógenos durante la vida postnatal.^{121,122} Según Makery et al., estos hallazgos “refuerzan la hipótesis de que la exposición in utero a los estrógenos ambientales puede predisponer al feto en desarrollo a la carcinogénesis de la glándula mamaria en la edad adulta.”¹²³

Investigadores canadienses observaron que la exposición prenatal a una mezcla de sustancias químicas organocloradas, seguida de una exposición temprana a genistein (un fitoestrógeno de los productos de soya) provocaba cambios notorios en las glándulas mamarias de las ratas hembras cuando llegaban a la edad adulta. Estos cambios incluían una pronunciada hiperplasia ductal, cambios lactacionales y fibrosis, mientras que las glándulas mamarias del grupo de control (no tratado con genistein) eran histológicamente normales.¹²⁴

Estudios recientes sobre la importancia del momento óptimo sugieren también que el cáncer puede ser la consecuencia de un desarrollo

alterado del tejido mamario, más que de una mutación genética. Concretamente, los investigadores expusieron células epiteliales mamarias de roedores a un carcinógeno conocido, la N-nitrosometilurea (NMU), e implantaron esas células en el estroma de la glándula mamaria de cuatro grupos de roedores; algunos de los estromas fueron expuestos a la NMU y otros no recibieron exposición a la NMU. Sólo los roedores cuyo estroma estuvo expuesto a la NMU desarrollaron tumores de las células epiteliales.¹²⁵

Estos y otros estudios recientes le otorgan mayor crédito a la Teoría de Campo de la Organización de los Tejidos [Tissue Organization Field Theory (TOFT)], que postula que los carcinógenos alteran la interacción entre las células del estroma y las del epitelio de la mama, alterando en consecuencia el desarrollo normal y predisponiendo el organismo al cáncer.

^{126,127,128,129,130}

Mientras más joven es el organismo, más vulnerables son las células y tejidos en desarrollo a la exposición ambiental. Las ventanas de vulnerabilidad más críticas para la mama en desarrollo son los períodos prenatal, prepuberal y adolescente, hasta el primer embarazo a término.

Tipos de investigación

Se ha demostrado ahora, científicamente, que sí existe una conexión entre los productos químicos y la aparición de enfermedades, tales como cánceres, infertilidad, enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y alergias.

Comité Permanente de Médicos Europeos¹⁷⁷

Se utilizan tres tipos de investigación para estudiar las posibles conexiones entre el cáncer de mama y los factores ambientales. Cada tipo tiene sus ventajas y limitaciones.

Ninguna investigación ha probado que la exposición a sustancias químicas sintéticas o a la radiación es responsable del hecho de que el riesgo de cáncer de mama en EE.UU. casi se ha triplicado en los últimos cuatro años. Sin embargo, considerados en conjunto, estos diferentes tipos de investigación proporcionan una evidencia convincente de que la exposición a ciertos agentes contribuye a un aumento del riesgo de cáncer de mama.

1. Investigación experimental (Laboratorio)

En la investigación experimental, los investigadores exponen las células mamarias humanas o animales a agentes determinados. Los estudios in vitro (en placa de petri) permiten que los investigadores observen detenidamente la forma en que las células normales se transforman en células anormales y estudien la proliferación celular y otros fenómenos que son parte de la progresión hacia el cáncer. Los estudios in vivo (en animales) examinan las ventanas de susceptibilidad y las interacciones en los tejidos durante la carcinogénesis. Puede ser difícil comprobar en un laboratorio las causas específicas de la enfermedad humana, porque los experimentos no pueden replicar el comportamiento de las células dentro de un organismo vivo y porque los humanos están expuestos constantemente a una compleja gama de agentes, en condiciones no controladas.

2. Investigación ecológica

Los estudios ecológicos examinan las características ambientales y socioeconómicas de las áreas geográficas con alta incidencia de una enfermedad y comparan estas características con las de áreas con baja incidencia de la enfermedad. Los estudios ecológicos por si solos no proporcionan una evidencia poderosa de causalidad, pero pueden generar hipótesis sobre exposición y situación de salud y justificar la necesidad de investigaciones epidemiológicas.

3. Investigación epidemiológica

La epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de la enfermedad en las poblaciones humanas. Los estudios epidemiológicos pueden ser descriptivos o analíticos. Los estudios descriptivos examinan la distribución de la enfermedad en una población y las características de esa enfermedad en lo que respecta al tiempo, al lugar y a quienes son los afectados. Los estudios analíticos prueban una hipótesis sobre la relación entre una enfermedad y una causa sospechada. La investigación epidemiológica puede demostrar relaciones entre determinadas exposiciones y enfermedades; sin embargo, no puede examinar los mecanismos biológicos involucrados.

Evidencia de que los factores ambientales causan cáncer de mama

La radiación ionizante

Se sabe más sobre la relación entre la dosis de radiación y el riesgo de cáncer que sobre cualquier otro carcinógeno humano, y el cáncer de mama femenino es el cáncer relacionado con la radiación que ha sido mejor cuantificado.

— Charles E. Land¹³¹

La exposición a la radiación ionizante es la causa ambiental mejor y más largamente establecida de cáncer de mama humano en mujeres y hombres. En 2005, el Programa Nacional de Toxicología de EE.UU. clasificó a la radiación X y la radiación gamma como carcinógenos humanos conocidos.¹³² La radiación es un mutágeno y también un carcinógeno. La radiación puede incluso reforzar la capacidad de las hormonas u otras sustancias químicas para causar cáncer.^{133,134} Sin embargo, no todos los que estuvieron expuestos a la radiación desarrollan cáncer.

La radiación ionizante es una forma de energía radiante con poder suficiente para desprender los electrones de los átomos (ionizar los átomos) y energizar los electrones, los que luego viajan a alta velocidad a través de los tejidos corporales, dañando el material genético.¹³⁵ Los rayos X y los rayos gamma son las únicas formas de energía radiante con poder suficiente para penetrar y dañar los tejidos corporales bajo la superficie.

La radiación ionizante también puede ocasionar inestabilidad genómica, un aumento de la tasa de cambios en los cromosomas. Según un científico de Harvard, “La inestabilidad genómica es el sello distintivo de las células cancerosas, y se piensa que está involucrada en el proceso de la carcinogénesis.”¹³⁶ La ciencia genómica muestra que la radiación ionizante afecta no sólo el ADN de las células que están expuestas en forma directa, sino también el ADN de las células no expuestas directamente a la radiación. Esto se denomina “efecto espectador” e incluye muerte celular, mutaciones genéticas, crecimiento celular aumentado, inestabilidad genómica y cambios neoplásicos (formación de tumores). Se ha observado inestabilidad genómica causada por radiación en estudios in vitro y en estudios con animales.^{137,138,139}

El vínculo entre exposición a la radiación y cáncer de mama se confirmó con los sobrevivientes de la bomba atómica.^{140,141,142} Las más altas tasas de cáncer de mama entre las mujeres de menos de 20 años se registraron cuando EE.UU. dejó

caer bombas atómicas sobre Hiroshima y Nagasaki.¹⁴³ Por añadidura, los científicos del Instituto Nacional del Cáncer informaron sobre una relación significativa entre la exposición a radiación ionizante y la incidencia de cáncer de mama masculino en los japoneses sobrevivientes de la bomba atómica.¹⁴⁴

No existe tal cosa como una dosis segura de radiación.^{145,146,147,148} Un informe de 2005 del Consejo Nacional de Investigación confirma esto cuando señala que “el riesgo de cáncer avanza en forma lineal a dosis más bajas, [de radiación ionizante] sin un umbral y la más pequeña dosis tiene el potencial para causar un pequeño aumento del riesgo para los humanos.”¹⁴⁹ El daño de la radiación en los genes es acumulativo a lo largo de la vida.¹⁵⁰ Las exposiciones repetidas a dosis bajas a lo largo del tiempo pueden tener los mismos efectos dañinos que una sola exposición a dosis alta.

Los pacientes que preguntan por la dosis de radiación correspondiente a cualquier procedimiento médico reciben con frecuencia la respuesta de que es similar a la exposición que una persona recibiría en un vuelo cruzando EE.UU. Sin embargo esto rara vez es verídico. Una dosis promedio de radiación de un rad (o centigray) en la mama equivale a la radiación recibida por la mama durante 3.300 horas de vuelo, aproximadamente.¹⁵¹ De ese modo, una mamografía habitual de 0,2 rads equivaldría a la dosis de radiación recibida por la mama en 600 horas de vuelo, no en un único viaje.

Las múltiples fuentes de radiación ionizante incluyen los rayos X, las tomografías computarizadas, la fluoroscopia y otros procedimientos radiológicos médicos. Las fuentes de rayos gamma incluyen las emisiones de las plantas nucleares, la investigación científica con radionúclidos, los ensayos de armas militares y los procedimientos de medicina nuclear tales como escanogramas óseos, de tiroides y de pulmones.¹⁵² El aumento de la exposición a la radiación desde

fuentes múltiples puede haber contribuido al 90 por ciento de aumento de la incidencia de cáncer de mama en EE.UU. entre 1950 y 2001.¹⁵³

Existe evidencia verosímil de que los rayos X médicos (incluyendo la fluoroscopia y las tomografías computarizadas, o TC) son una causa importante y controlable del cáncer de mama.^{154,155} Aunque los rayos X han sido una valiosa herramienta diagnóstica durante más de un siglo, la dosis de radiación no siempre ha sido controlada en forma cuidadosa y algunas veces ha sido más alta de lo necesario, a fin de obtener imágenes de alta calidad, especialmente en el caso de la fluoroscopia y las TC. Es posible lograr una reducción de la dosis sin sacrificar la calidad de la imagen. En la mamografía, por ejemplo, los esfuerzos para reducir la dosis de radiación hasta el nivel ‘más bajo que se pueda lograr razonablemente’ (ALARA), han reducido la dosis de radiación desde aproximadamente dos rads en 1976 a 0,2 rads en la actualidad.¹⁵⁶

Las tomografías computarizadas (TC), que comenzaron a usarse en la década de 1970, aumentaron en forma considerable la dosis de radiación por examen, comparadas con los rayos X corrientes.¹⁵⁷ Según el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. [National Cancer Institute], las TC “corresponden al 10 por ciento, aproximadamente, de los procedimientos radiológicos de diagnóstico en los grandes hospitales estadounidenses,” pero contribuyen con un 65 por ciento de la dosis de radiación efectiva que recibe el público sumando todos los exámenes médicos de rayos X.¹⁵⁸

Décadas de investigación han confirmado el vínculo entre radiación y cáncer de mama en las mujeres que fueron irradiadas debido a muchas afecciones diferentes, incluyendo tuberculosis,¹⁵⁹ enfermedad benigna de mama,¹⁶⁰ mastitis aguda posparto,¹⁶¹ agrandamiento del timo,¹⁶² hemangiomas cutáneos¹⁶³ y enfermedad de Hodgkin.^{164,165,166,167,168,169,170,171}

El tipo de cáncer que puede producirse por exposición a la radiación depende del área más directamente expuesta y de la edad en que la persona recibe la exposición. El examen radiológico de la columna, corazón, pulmones, costillas, hombros y esófago también expone partes de la mama a la radiación. Los rayos X y la fluoroscopia de lactantes irradian todo el cuerpo.¹⁷²

Algunos estudios sugieren que los doctores y los pacientes deberían evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la radioterapia para los sobrevivientes de cáncer de mama temprano, especialmente las mujeres mayores. Las mujeres de más de 55 años obtienen menos beneficios de la radioterapia en términos de reducción de la tasa de recurrencia local¹⁷³ y muchas de ellas enfrentan un aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares provocadas por la radiación,¹⁷⁴ además de cánceres secundarios, tales como leucemia y cáncer del pulmón, mama y esófago.¹⁷⁵ Datos recientes del programa SEER [Surveillance, Epidemiology and End Results] de vigilancia, epidemiología y resultados finales, mostraron que el riesgo relativo del angiosarcoma de mama y de la pared del tórax aumentaba 16 veces después de la irradiación de un cáncer de mama primario.¹⁷⁶

Aunque los beneficios de los procedimientos médicos que involucran exposición a la radiación a menudo sobrepasan los riesgos, es esencial que los médicos y el público reconozcan el peligro de la exposición a la radiación y que, cuando sea factible y práctico, busquen un diagnóstico y métodos terapéuticos alternativos, como la resonancia magnética y el ultrasonido.

Las sustancias químicas

La siguiente sección resume los hallazgos científicos que han logrado vincular las sustancias químicas sintéticas con la incidencia y mortalidad del cáncer de mama.

1. Estrógenos y progestinas

El cuerpo femenino produce dos hormonas de gran importancia: estrógeno y progesterona. Estas dos hormonas tienen efectos complementarios y opuestos que en conjunto controlan el ciclo menstrual. Hay tres tipos de estrógeno: estradiol, estriol y estrona, el más potente de los cuales es el estradiol. Las progestinas son sustitutos sintéticos de la progesterona natural. En la década de 1950, las investigaciones mostraron que el reemplazo sólo del estrógeno aumentaba el riesgo de cáncer uterino. Esto hizo que las empresas farmacéuticas agregaran una progestina al estrógeno, creando la primera terapia de reemplazo hormonal combinada (TRH).

En 2002, el Programa Nacional de Toxicología de EE.UU. agregó la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y los estrógenos esteroides (usados en los anticonceptivos orales) a la lista de carcinógenos humanos conocidos.¹⁷⁸ La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) incluyó a partir de 1987 a los estrógenos esteroides entre los carcinógenos humanos reconocidos. Sin embargo, estas clasificaciones sólo vinieron a confirmar la evidencia científica que existe desde la década de 1930 y que relacionó a los estrógenos esteroides con el aumento del riesgo de cáncer.¹⁷⁹ (Ver recuadro con cronología.)

Aunque las mujeres necesitan los estrógenos para la maternidad, para tener huesos firmes y corazones sanos, las investigaciones han establecido que una exposición más prolongada a los estrógenos conduce a un riesgo más alto de cáncer de mama. Las exposiciones más prolongadas pueden ocurrir en las mujeres que empiezan a menstruar antes de los 12 años, no llegan a la menopausia hasta después de los 55 años, tienen hijos tarde en la vida o no los tienen del todo, no amamantan, o usan la terapia de reemplazo hormonal después de la menopausia.

Cuando los estrógenos naturales de una mujer son complementados con contraceptivos orales y/o terapia de reemplazo hormonal (TRH), aumenta su riesgo de cáncer de mama.^{180,181,182} Las mujeres que usaron previamente contraceptivos orales y más tarde recibieron TRH enfrentan un riesgo aún mayor de cáncer de mama que el de aquellas que no usaron ninguno de los dos tratamientos o que sólo utilizaron uno.¹⁸³

En 2003, un grupo de investigadores suecos suspendió un estudio sobre la terapia de reemplazo hormonal en mujeres con una historia de cáncer de mama. Planificado originalmente como un estudio de cinco años, el ensayo sueco se detuvo después de dos años porque las mujeres que estaban siguiendo la TRH tuvieron una tasa de recurrencia o de aparición de nuevos tumores tres veces más alta que las mujeres que recibieron otros tratamientos para los síntomas menopáusicos.¹⁸⁴

En 2003, los investigadores del Estudio de un Millón de Mujeres [Million Women Study (MWS)] del Reino Unido informaron que el uso de todos los tipos de terapia de reemplazo hormonal (TRH) posmenopáusica¹⁸⁵ aumentaba significativamente el riesgo de cáncer de mama y que el riesgo era mayor entre las usuarias de la terapia combinada estrógeno-progestina. El estudio incluyó a más de un millón de mujeres entre los 50 y los 64 años. Los investigadores calcularon que las mujeres que usaron la TRH de estrógeno-progestina durante 10 años tenían una probabilidad casi cuatro veces mayor de desarrollar cáncer de mama que las mujeres que usaron la TRH de estrógeno solo (19 casos de cáncer de mama adicionales por 1.000 mujeres, comparados con cinco por 1.000). La conclusión de los investigadores fue la siguiente: “Se calcula que el uso de la TRH por mujeres de entre 50 y 64 años en el Reino Unido durante la década pasado dejó como resultado unos 20.000 cáncer de mama adicionales, 15.000 de ellos relacionados con la combinación estrógeno-progestina; las muertes adicionales aún no pueden calcularse de manera confiable.”¹⁸⁶

El Estudio de un Millón de Mujeres (MWS) confirma además la relación entre la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y el cáncer de mama revelada por el estudio realizado por la Iniciativa de Salud de las Mujeres [Women’s Health Initiative (WHI)] en 2002. El estudio WHI incluyó a más de 16.000 mujeres de entre 50 y 79 años. La mitad de las mujeres tomó Prempro, una combinación de estrógeno y progestina. La otra mitad recibió un placebo. Los investigadores suspendieron el estudio WHI después de cinco años porque notaron un 26 por ciento de aumento en el riesgo relativo de cáncer de mama (38 versus 30 mujeres con cáncer de mama por 10.000 personas-año), además de un aumento significativo del riesgo de enfermedades y ataques cardíacos y formación de coágulos.¹⁸⁷ Por otro lado, hay que considerar que durante la realización del estudio WHI, el 42 por ciento de las participantes se retiró. Cuando los investigadores reanalizaron los datos basados esta vez en el número de mujeres efectivamente tratadas con la TRH, el riesgo relativo de cáncer de mama aumentó del 26 al 49 por ciento (43 versus 30 mujeres con cáncer de mama por 10.000 personas-año). Aumentaron también otros riesgos de salud en las mujeres que recibían la TRH.

Estos dos grandes estudios confirmaron los resultados de décadas de investigación que indicaban que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) aumenta el riesgo de cáncer de mama y otras condiciones que pueden poner en peligro la vida. Aún más, estos estudios dejaron en claro que tanto las hormonas endógenas como las sustancias exógenas que actúan como hormonas aumentan el riesgo de cánceres relacionados con hormonas, incluyendo el cáncer de mama.

Breve cronología de la historia de las hormonas sexuales, el cáncer y la producción y uso de estrógeno para la menopausia

Década de 1930

La producción comercial y venta de hormonas como medicamentos va acompañada de debates sobre el peligro potencial de que provoquen tumores malignos.

Décadas de 1940-1950

Surgen dudas acerca de la seguridad de las hormonas para la menopausia. Sin embargo el Premarin es un éxito comercial, ya que las mujeres comienzan a usar cada vez más las hormonas para la menopausia.

Década de 1960

Los cambios en la situación de la mujer y en las expectativas de vida fomentan la terapia menopáusica: Se publica 'Feminine Forever' (Femenina para siempre) en 1966. La TRH es presentada como una terapia que le permite a la mujer liberarse de la maldición de la pérdida de estrógeno y conservar su feminidad.

Década de 1970

Surge el movimiento de las mujeres y el movimiento por la salud de la mujer. Surgen las críticas feministas contra la píldora y la TRH, en un contexto de preocupaciones más amplias sobre el peligro de la "terapia hormonal" (incluyendo el dietilestilbestrol, o DES). La descripción del aumento de la incidencia de cáncer del endometrio en las mujeres que usaron estrógeno para la menopausia (1975) hace que baje a la mitad el número de recetas de terapia de reemplazo hormonal (TRH).

Década de 1980

Se generaliza el tratamiento de progestina-estrógeno para las mujeres con su útero intacto. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) se presenta como un medicamento preventivo; el mensaje "joven y sexy para siempre" es reemplazado por "saludable para siempre". A partir de los primeros años de la década de 1980 se observa un aumento sostenido del uso de la TRH (medido por el número de recetas y la venta de medicamentos), a pesar de que persisten las voces críticas. A fines de los ochenta, el uso de la TRH superaba el volumen pre-1975.

Década de 1990

El aumento constante del uso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha continuado. Este tratamiento es muy recomendado por la mayoría de los médicos y sustentado, especialmente en EE.UU., por los valores de la medicina preventiva individualizada. Sin embargo, sigue siendo cuestionado por científicos, intelectuales y activistas feministas en sus roles coincidentes. La Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) —el primer ensayo clínico prospectivo, aleatorio, a gran escala, de las hormonas para la menopausia— surge en parte como respuesta a la crítica feminista a la TRH.

Década del 2000

Los resultados del estudio HERS (Estudio del Corazón y el Reemplazo de Estrógeno/ Progestina) sobre enfermedades cardiovasculares son sorprendentes. Se produce la interrupción temprana del estudio WHI, tras el hallazgo de un número excesivo de cánceres e incidentes cardiovasculares en la rama experimental. En 2002 y 2003 se observa una fuerte disminución de las recetas de terapia de reemplazo hormonal (TRH) en los países de habla inglesa.

Adaptado de Krieger et al (2005). Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health. *Journal of Epidemiology and Community Health* 59:740-748.

Numerosos estudios han mostrado un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que usan anticonceptivos orales.^{188,189,190,191} El riesgo es mayor entre usuarias actuales y recientes, especialmente entre las que los han usado por más de cinco años, las mujeres premenopáusicas, las que tienen una historia familiar de cáncer de mama¹⁹² y las mujeres con las mutaciones BRCA1 y BRCA2.¹⁹³

Los niveles altos de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama, porque la grasa es un reservorio para muchas sustancias químicas sintéticas lipofílicas (que buscan la grasa), tales como los organoclorados. Algunos de estos productos químicos lipofílicos imitan los efectos de los estrógenos naturales. Las mamas están compuestas principalmente de grasa y hacen las veces de depósitos para estos contaminantes. Los estudios sobre mujeres posmenopáusicas encontraron una correlación entre mayor proporción de grasa corporal, cantidades más altas de estrógenos circulando libremente y un aumento del riesgo de la enfermedad.¹⁹⁴ Un análisis internacional de los datos de ocho estudios prospectivos confirmó este vínculo.¹⁹⁵

El cáncer de mama en los hombres implica también al estrógeno como un factor contribuyente. Aunque el cáncer de mama es raro en los hombres, aquellos que desarrollan la enfermedad tienen niveles de estrógeno más altos de lo normal.¹⁹⁶

2. Estrógenos sintéticos (xenoestrógenos)

En 1991, investigadores de la Universidad de Tufts descubrieron que la sustancia química que se filtraba a través de los tubos de laboratorio de poliestireno estaba haciendo crecer las células cancerosas, aunque no se había agregado ningún estrógeno al cultivo. Una investigación posterior mostró que la sustancia filtrada era p-nonil-fenol, un aditivo que se usa habitualmente en los

plásticos y que se comportaba como un estrógeno natural.¹⁹⁷ Este importante descubrimiento de los investigadores de Tufts generó un considerable interés en los xenoestrógenos –agentes sintéticos que imitan la acción de los estrógenos. Los xenoestrógenos son compuestos alteradores endocrinos y están presentes en muchos plaguicidas, combustibles, plásticos, detergentes y medicamentos con receta.¹⁹⁸

En 1993, un equipo de investigadores desarrolló la hipótesis de que los xenoestrógenos desempeñan un rol en una proporción significativa de los casos de cáncer de mama.¹⁹⁹ Debido a que los xenoestrógenos imitan a los estrógenos naturales, también pueden causar la proliferación de las células mamarias, aumentando el riesgo de cáncer de mama. La exposición crónica a xenoestrógenos que están en todas partes y son persistentes, puede ayudar a explicar el aumento del cáncer de mama en los países industrializados.

En resumen, el argumento sobre el rol indirecto de los plaguicidas en el cáncer se basa en su probada capacidad para dañar el hígado y reducir la provisión de vitaminas B, lo que conlleva un aumento de los estrógenos ‘endógenos’, o producidos por el propio cuerpo. A éstos se agrega la amplia variedad de estrógenos sintéticos a los que estamos cada vez más expuestos – aquellos que se encuentran en los cosméticos, los medicamentos, los alimentos y en las exposiciones ocupacionales. El efecto combinado es un asunto que justifica la más seria preocupación.

– Rachel Carson, “Silent Spring”, 1962

Las investigaciones sobre los xenoestrógenos se intensificaron en 1994, cuando los investigadores de la Universidad de Tufts identificaron a ciertos plaguicidas como xenoestrógenos, porque causaron que las células mamarias proliferaran en los cultivos de tejidos.²⁰⁰ Hacia 1997 numerosos estudios de otros laboratorios habían presentado

informes sobre compuestos que actuaban como estrógenos cuando se les ponía en contacto con células de cáncer de mama –indicando que estos compuestos pueden, por lo tanto, actuar como estrógenos en los humanos.^{201,202,203} Otros estudios han encontrado una amplia gama de sustancias químicas en el medio ambiente que interfieren con el metabolismo hormonal.²⁰⁴

También en 2005, investigadores de la Universidad de Texas y de la Clemson University publicaron un estudio que mostraba que los ratones expuestos al 4-nonilfenol (4-NP) tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de mama, comparados con los ratones expuestos a dosis equivalentes de estradiol. Encontraron que el 4-NP estimulaba la producción de estriol (un estrógeno natural) en el hígado.²⁰⁵ Los nonilfenoles se encuentran en algunos plásticos, plaguicidas, detergentes líquidos para lavandería y espermicidas.

Recientemente, investigadores españoles estudiaron los efectos combinados de los estrógenos ambientales, medidos como la carga efectiva total de xenoestrógenos (TEXB-alfa) y observaron un aumento del riesgo de cáncer de mama entre las mujeres posmenopáusicas con los niveles más altos de TEXB-alfa. En el mismo estudio, los plaguicidas aldrín y lindano también fueron asociados individualmente con riesgo elevado.²⁰⁶

Los estudios de laboratorio han mostrado que numerosos metales, entre ellos cobre, cobalto, níquel, plomo, mercurio, estaño y cromo tienen efectos estrogénicos sobre las células del cáncer de mama.²⁰⁷ Un nuevo estudio hecho en Austria informa que el metil mercurio puede alterar de manera significativa la señalización del crecimiento en las células de cáncer de mama MCF-7 –indicando que esta sustancia también puede alterar el sistema endocrino.²⁰⁸

Entretanto, en Cape Cod, donde nueve de 15 ciudades tienen tasas de cáncer de mama

superiores en un 20 por ciento a las tasas promedio de Massachussets, los investigadores del Silent Spring Institute están dedicados a un estudio que ha hecho surgir sospechas sobre la relación entre la exposición a los estrógenos sintéticos del ambiente y el aumento del riesgo de cáncer de mama.²⁰⁹ Las vastas playas arenosas de Cape Cod crean un frágil ecosistema que permite que los contaminantes se filtren con rapidez a través del suelo poroso hasta los acuíferos subterráneos. Los plaguicidas usados en los bosques, en los terrenos pantanosos sembrados de arándanos, en los campos de golf y en los prados encuentran su camino hacia las fuentes de aprovisionamiento de agua.

En la primera etapa del estudio, los investigadores encontraron estrógenos sintéticos en el contenido de los tanques sépticos, en aguas subterráneas

Sustancias químicas comunes relacionadas con el cáncer de mama, y sus fuentes

Clase Química	Fuentes potenciales	Ejemplo de sustancia química
Ftalatos	Plásticos, barniz de uñas y otros cosméticos	dibutil ftalato
Alquilfenoles	Detergentes, plásticos, formulaciones de plaguicidas	nonilfenol
Retardantes de fuego	Espuma y relleno de muebles, alfombras y cortinajes, aparatos electrónicos (televisores, computadores)	difenil éter polibrominado (PBDE 47)
Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)	Cocinas y calefactores, humo de cigarrillo, contaminación del aire exterior, escapes de automóviles, fuentes de combustión tales como chimeneas;	benzo(a)pireno
Bifenilos policlorados (PCB)	Equipos eléctricos antiguos	PCB 52
Plaguicidas prohibidos	Uso histórico de plaguicidas en o cerca de la casa	DDT, dieldrín, clordano
Plaguicidas de uso corriente	Uso reciente de plaguicidas en o cerca de la casa	clorpirifós, permetrín
Otros fenoles y misceláneos	Desinfectantes, plásticos de policarbonato, cosméticos	o-fenil fenol, bisfenol-A, parabenos

Fuente: Adaptado de Krieger et al (2005). Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health. *Journal of Epidemiology and Community Health* 59:740-748. Adapted and reproduced with permission from the BMJ P Publishing Group.

contaminadas con aguas residuales y en algunos pozos privados.²¹⁰ En la segunda etapa del estudio, los investigadores de Silent Spring hicieron pruebas para detectar agentes hormonales activos y carcinógenos mamarios en muestras del aire interior y del polvo doméstico de 120 hogares de Cape Cod. Hicieron pruebas para detectar 89 compuestos y encontraron un total de 52 compuestos diferentes en el aire y 66 en el polvo, incluyendo ftalatos, parabenos, alquilfenoles, retardantes del fuego, hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), bifenilos policlorados (PCB), bisfenol-A y plaguicidas prohibidos y en uso.²¹¹

Preocupados por los compuestos xenoestrogénicos en los plaguicidas, los investigadores del Instituto Silent Spring usaron la tecnología del Sistema de Información Geográfica (SIG), para examinar el riesgo de cáncer de mama y la exposición histórica a plaguicidas en Cape Cod. Hasta este momento han encontrado un aumento modesto del riesgo asociado con la aplicación aérea de plaguicidas persistentes en los terrenos pantanosos plantados con arándanos y con plaguicidas menos persistentes aplicados a las plagas de los árboles o a las plagas agrícolas.²¹²

Silent Spring publicó hace poco un estudio que mostraba que los períodos más largos de residencia en Cape Cod están asociados con el aumento del riesgo de cáncer de mama. Las mujeres que vivieron cinco o más años en Cape Cod experimentaron un aumento del riesgo. El riesgo más alto se dio entre las mujeres que habían vivido en Cape Cod entre 25 y 29 años. Las exposiciones ambientales sospechosas incluyen plaguicidas y agua potable contaminada por el uso industrial, agrícola y residencial.²¹³

Las secciones siguientes se ocupan de algunos de los xenoestrógenos más comunes y de las evidencias que los relacionan con el cáncer de mama.

a. Dietilestilbestrol (DES)

La evidencia más convincente de que las sustancias químicas pueden actuar como

hormonas y producir efectos perjudiciales tardíos es la trágica experiencia del dietilestilbestrol (DES). Entre 1941 y 1971, los médicos recetaron el DES a millones de mujeres embarazadas para evitar los abortos espontáneos. El medicamento fue prohibido cuando se detectó que las hijas de las mujeres que tomaron DES tenían tasas más altas de un raro cáncer vaginal que aquellas que no estuvieron expuestas al DES en el vientre materno.^{214,215,216} Las investigaciones indican que el DES también puede haber incrementado el riesgo de cáncer de mama en algunas de las mujeres que lo tomaron en la década de 1950.²¹⁷

Un estudio sobre hijas, actualmente de 40 años o más, de mujeres que tomaron el dietilestilbestrol (DES) durante el embarazo, descubrió en las hijas un riesgo de cáncer de mama que era más del doble del riesgo de otras mujeres de su edad.²¹⁸ Este estudio se suma a todas las evidencias que indican que la exposición intrauterina pueden tener efectos para toda la vida en el desarrollo de cánceres.

b. Bisfenol-A (BPA)

El bisfenol-A (BPA) es una sustancia química casi inevitable en la vida moderna. En EE.UU. se producen cada año más de 2 mil millones de libras (más de 9 millones de toneladas) de BPA. El bisfenol-A es el elemento constitutivo del plástico de policarbonato y también se usa en la fabricación de resinas epóxicas y otros plásticos, incluyendo el poliéster y el estireno. Por lo general se encuentra en el revestimiento de las latas metálicas que contienen alimentos y en algunos tipos de contenedores plásticos de alimentos, incluyendo algunos biberones, recipientes para usar en hornos microondas y utensilios para comer.

Debido a que el bisfenol-A (BPA) es un polímero inestable y además lipofílico (busca la grasa), se puede filtrar hasta la leche infantil y otros productos alimentarios, especialmente al calentarse.²¹⁹ Una vez en los alimentos, el BPA puede pasar rápidamente a las personas –algo

especialmente preocupante para las mujeres en edad fértil y los niños pequeños. Se ha encontrado BPA en la sangre del cordón umbilical al momento del nacimiento y en el tejido placentario.²²⁰ Los investigadores de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de EE.UU. también encontraron BPA en el 95 por ciento de más de 300 muestras de orina.²²¹

Cada vez hay más evidencias que relacionan la exposición intrauterina al bisfenol-A (BPA) con drásticos cambios en el desarrollo del sistema reproductivo y las glándulas mamarias. Investigadores de la Universidad de Tufts expusieron a ratones in utero a dosis bajas de BPA. Cuando los investigadores examinaron las glándulas mamarias de las crías hembras a los 10 días, al mes y a los seis meses después del nacimiento, encontraron que el desarrollo de las glándulas mamarias de los animales había sido alterado en formas asociadas con el desarrollo de cáncer de mama en roedores y en humanos.²²² Esta evidencia sugiere que los fetos y embriones, cuyo crecimiento y desarrollo están regulados por el sistema endocrino, son los más vulnerables a la exposición a estrógenos sintéticos u otras sustancias químicas que alteran la función endocrina, y pueden sufrir los efectos más duraderos de esa exposición.

En 2005, científicos de la Universidad de Tufts observaron que la exposición de ratonas preñadas a niveles sumamente bajos de bisfenol-A (BPA) alteraba el desarrollo de la glándula mamaria de las crías hembras en la pubertad. Si los cambios observados (aumento de la sensibilidad a los estrógenos, disminución de la muerte celular y aumento del número y el tamaño de los brotes terminales) llegaron a ocurrir en los seres humanos, elevarían el riesgo de cáncer de mama. Los animales fueron expuestos a niveles de BPA dos mil veces menores que el nivel calificado como seguro por la Agencia de Protección Ambiental de EE.UU.²²³

Un estudio de laboratorio hecho en España sugiere que el bisfenol-A (BPA) actúa a través de las mismas vías de respuesta del estrógeno natural (17-beta estradiol).²²⁴ Aunque en este estudio se usaron dosis altas, dos estudios recientes mostraron que el BPA a dosis baja aumentaba la proliferación in vitro de células mamarias, vía receptor de estrógeno de la membrana.^{225,226}

Una extensa literatura científica implica al bisfenol-A (BPA) en una amplia gama de efectos en la salud, incluyendo el cáncer de mama, como se describe más arriba. Los desacuerdos con esta literatura provienen casi exclusivamente de los científicos ligados a la industria del plástico, quienes reclaman que no han podido replicar los estudios que demuestran que el BPA puede causar daños. Un análisis realizado por dos destacados expertos revela un claro patrón de parcialidad en los informes sobre resultados de investigación. Estos expertos solicitaron a la Agencia de Protección Ambiental de EE.UU. la realización de una nueva evaluación de riesgo del BPA.²²⁷ Hasta diciembre de 2004 se había publicado un total de 115 estudios sobre los efectos del BPA en la salud.

Ninguno de los 11 estudios financiados por el sector empresarial informó sobre efectos adversos de la exposición a niveles bajos, mientras que 94 de los 104 estudios con financiamiento gubernamental realizados en laboratorios académicos de Japón, Europa y Estados Unidos sí encontraron efectos adversos a niveles bajos de bisfenol-A.

El sector industrial utiliza el cloruro de polivinilo (PVC) en grandes cantidades, para producir envases de alimentos, productos médicos, electrodomésticos, automóviles, juguetes, tarjetas de créditos y ropa impermeable. Cuando se fabrica el PVC, el cloruro de vinilo puede ser liberado en la atmósfera o en las aguas residuales. También se ha encontrado cloruro de vinilo en el aire, cerca de los depósitos de residuos peligrosos y de los rellenos sanitarios, y en el humo del

tabaco. Los estudios con animales sobre la exposición prolongada a bajos niveles de cloruro de vinilo transportado por el aire muestra un riesgo aumentado de tumores mamarios.²²⁸ También se ha relacionado al cloruro de vinilo con el aumento de la mortalidad por cáncer de mama y de hígado entre los trabajadores que elaboran este producto.^{229,230}

d. Plaguicidas

Desde la década de 1950 hasta 1970, los plaguicidas aldrín y dieldrín se usaban extensamente en los cultivos, incluidos el maíz y el algodón. Debido a la preocupación por el daño al medio ambiente y, potencialmente, a la salud humana, la Agencia de Protección Ambiental de EE.UU. (EPA) prohibió en 1975 todos los usos del aldrín y el dieldrín, excepto para el control de las termitas. En 1987, la EPA decretó la prohibición total de estos plaguicidas.²³¹ De este modo, la mayor parte de la carga corporal humana de estas sustancias químicas proviene de exposiciones pasadas o de residuos que han permanecido en el ambiente.

Un estudio sobre carga corporal mostró una clara relación entre la incidencia del cáncer de mama y el dieldrín. Efectuado por el Centro de Estudios Prospectivos de Copenhague, en colaboración con los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de Estados Unidos, el estudio examinó un excepcional banco de muestras de sangre tomadas en forma previa al desarrollo del cáncer de mama.²³² A fines de la década de 1970 y comienzos de la década de 1980, aproximadamente unas 7.500 mujeres danesas, entre los 30 y los 75 años de edad, se habían tomado muestras de sangre.

Los investigadores detectaron compuestos organoclorados en la mayoría de las 240 mujeres que recibieron un diagnóstico de cáncer de mama con anterioridad a la publicación del estudio en 2000. Encontraron dieldrín —que ha mostrado actividad estrogénica durante pruebas in vitro— en el 78 por ciento de las mujeres que recibieron posteriormente un diagnóstico de cáncer de

mama. Las mujeres que tenían los niveles más altos de dieldrín mucho antes de que se desarrollara el cáncer, tuvieron más del doble de riesgo de cáncer de mama que las mujeres con los niveles más bajos. Este estudio mostró también que la exposición al dieldrín se correlacionaba con la agresividad del cáncer de mama: los niveles más altos de dieldrín estuvieron asociados con una mayor mortalidad por cáncer de mama.²³³

En Long Island siguen investigándose los vínculos potenciales entre los plaguicidas y otras sustancias químicas y el riesgo de cáncer de mama. Un estudio reciente encontró un riesgo más alto de cáncer de mama entre las mujeres que residían a menos de una milla de los depósitos de residuos peligrosos que contenían plaguicidas organoclorados, que entre las mujeres que vivían lejos de esos depósitos.²³⁴ Un segundo estudio midió los niveles de plaguicidas organoclorados y de bifenilos policlorados (PCB) en piezas quirúrgicas de tejido adiposo (tejido graso) de 224 mujeres con cáncer de mama no metastásico. El tercil más alto de concentración total de PCB estuvo asociado con un aumento del riesgo de recurrencia, en comparación con el tercil más bajo. Sin embargo, los niveles de plaguicidas no estuvieron asociados con un aumento del riesgo de recurrencia.²³⁵

Hemos puesto sustancias químicas venenosas y biológicamente potentes en las manos de personas amplia o totalmente ignorantes de su potencial para causar daño. Hemos sometido a enormes cantidades de personas al contacto de estos venenos, sin su consentimiento y muchas veces sin su conocimiento. Es más, sostengo que hemos permitido que estas sustancias químicas se utilicen con escasa o ninguna investigación previa sobre sus efectos en el suelo, el agua, la vida silvestre y el hombre mismo. Es poco probable que las generaciones futuras aprueben nuestra falta de prudente preocupación por la integridad del mundo natural que sustenta toda la vida.

— Rachel Carson, “Silent Spring”, 1962

En el Estudio de Salud Agrícola (Agricultural Health Study), los investigadores del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. analizaron la relación entre el uso de plaguicidas y el riesgo de cáncer de mama en las esposas de agricultores. Este amplio estudio de cohortes prospectivo incluyó a más de 30.000 mujeres de los estados de Iowa y Carolina del Norte. Los investigadores encontraron evidencias de riesgo aumentado de cáncer de mama en las mujeres que utilizaban ácido 2,4,5-triclorofenoxipropiónico (2,4,5-TP) y posiblemente en las mujeres que utilizaban dieldrín y captán, aunque el pequeño número de casos detectados entre las que habían utilizado personalmente los plaguicidas impidió obtener conclusiones sólidas. El riesgo también fue moderadamente elevado en las mujeres cuyos hogares eran los más próximos a las áreas de aplicación de plaguicidas.²³⁷

e. Productos para el hogar

Las sustancias químicas que imitan el estrógeno o que son hormonalmente activas en otra forma (esto es, que interfieren con el metabolismo normal de las hormonas) se encuentran en muchos productos para el hogar, especialmente en los agentes de limpieza y en los plaguicidas. Los insecticidas que se usan corrientemente incluyen compuestos estrogénicos como el metoxicloro, el endosulfán y el lindano.²³⁸

f. Cosméticos y productos de cuidado personal

Casi el 90 por ciento de los ingredientes usados en los cosméticos y productos para el cuidado personal no han sido sometidos a pruebas para detectar sus efectos sobre la salud humana. Sin embargo, algunos ingredientes infaltables, como los parabenos, han mostrado ser estrógenicos in vitro^{239,240,241} e in vivo.^{242,243}

Los parabenos son un grupo de compuestos de amplio uso como preservantes antimicrobianos de los alimentos, productos farmacológicos y cosméticos, incluyendo los desodorantes para las axilas. Los parabenos se absorben a través de la piel intacta y desde el tracto gastrointestinal y la

sangre. Investigadores del Reino Unido encontraron concentraciones medibles de seis distintos parabenos en 20 tumores de mama humanos.²⁴⁴

El extracto de placenta (de fuentes humanas, equinas o porcinas) y otras sustancias químicas estrogénicas se usan también en los cosméticos y en productos para el cuidado del cabello, especialmente en los productos comercializados para las mujeres de color.

Se cree que el extracto de placenta promueve el crecimiento y el grosor del cabello. Sin embargo, las investigaciones indican que el uso de estos productos en lactantes y niños puede estar relacionado con la pubertad precoz o la maduración sexual temprana, lo que puede aumentar el riesgo de cáncer de mama.^{245,246,247}

3. Fitoestrógenos (estrógenos de las plantas)

Hipótesis

La evidencia existente contra los estrógenos sintéticos debe entenderse también en conjunto con la evidencia sobre los efectos de los estrógenos de las plantas (fitoestrógenos).

Alimentos tales como los granos enteros, los frijoles secos, arvejas, frutas, brócoli, coliflor y, especialmente, los productos de soya son ricos en fitoestrógenos. Aunque la evidencia científica sugiere que los estrógenos derivados de plantas ofrecen beneficios nutricionales, también sugiere que estas sustancias no son completamente benignas.

Algunos investigadores señalan que los fitoestrógenos pueden contrarrestar los efectos de los xenoestrógenos. La incorporación de productos de soya a la dieta de las mujeres ha hecho descender los niveles de estrógenos dañinos en sus cuerpos.²⁴⁸ Algunos estudios humanos y de laboratorio sugieren que los estrógenos derivados de las plantas pueden ayudar a reducir el riesgo de cáncer de mama de una mujer.²⁴⁹

Por otro lado, investigadores japoneses informaron que el genistein, un fitoestrógeno presente en la mayoría de los productos de soya, y el daidzein, otro fitoestrógeno, y sus metabolitos causan un daño oxidativo al ADN, que se piensa que juega un rol en el inicio de los tumores.²⁵⁰ Hay evidencias de que el genistein puede interferir con la actividad antitumoral del tamoxifeno a niveles bajos. Puede ser poco prudente que las mujeres con tumores que son receptores positivos de estrógeno aumenten su consumo de fitoestrógenos. En términos generales, la evidencia sobre si los fitoestrógenos en la dieta aumentan o disminuyen el riesgo de cáncer de mama en las mujeres adultas sigue siendo incompleta y no concluyente.

4. Solventes

El uso industrial de solventes orgánicos ha aumentado durante las últimas décadas, especialmente en la fabricación de componentes de computadores. Algunos solventes usados en esta rama de la industria (como benceno, tolueno y tricloroetileno) han demostrado causar tumores mamarios en animales de laboratorio.²⁵¹ Estos solventes se utilizan también en otros rubros industriales, incluyendo la fabricación de cosméticos.²⁵²

Hasta hace poco no había estudios sobre tasas de cáncer entre los trabajadores de la industria de semiconductores.²⁵³ Sin embargo, un estudio taiwanés de 2003 mostró un riesgo aumentado de cáncer de mama entre trabajadores expuestos a solventes orgánicos clorados.²⁵⁴ Un estudio gubernamental sobre las tasas de cáncer en una planta escocesa de semiconductores encontró un 30 por ciento de aumento en las tasas de cáncer de mama entre las trabajadoras.²⁵⁵ Un estudio danés sobre mujeres de 20 a 55 años empleadas en plantas industriales que utilizan solventes (fábricas de productos de metal, madera, muebles, imprentas, sustancias químicas, textiles y vestuario) mostró que estas mujeres tenían el doble de riesgo de cáncer de mama.²⁵⁶ Un estudio realizado en 1995 en EE.UU. sugirió un riesgo

aumentado de cáncer de mama asociado con la exposición ocupacional al estireno,²⁵⁷ y a varios otros solventes orgánicos (incluyendo el tetracloruro de carbono y el formaldehído).²⁵⁸ Estos resultados fueron validados por estudios hechos en Finlandia, Suecia e Italia.^{259,260,261,262}

Estudios realizados por investigadores de la Universidad de Duke y el Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental (NIEHS) encontraron que el solvente etilenglicol metil éter (EGME) y su metabolito, ácido 2-metoxiacético (MAA), actúan como sensibilizadores hormonales *in vitro* e *in vivo*. Esto significa que estos solventes aumentan la sensibilidad celular a los efectos de la exposición a los estrógenos y las progestinas. El EGME se utiliza en la industria de semiconductores y es un componente de los barnices, pinturas, tinturas y aditivos de los combustibles. Los científicos de Duke y del NIEHS encontraron que la exposición a EGME/MAA aumentaba hasta ocho veces la actividad de las hormonas dentro de las células. Los investigadores enfatizaron la necesidad de cautela para las mujeres expuestas a EGME mientras siguen la terapia de reemplazo hormonal (TRH) o toman contraceptivos orales o tamoxifeno. Sus estudios también detectaron efectos similares de sensibilización hormonal en otro compuesto, el ácido valproico (un medicamento anticonvulsivo que se receta también para migrañas y desorden bipolar).^{263,264}

5. Aminas aromáticas

Las aminas aromáticas son sustancias químicas presentes en la industria del plástico y la industria de productos químicos. También se encuentran en contaminantes ambientales como los gases de combustión del diesel, la combustión de astillas de madera y caucho, el humo de tabaco y en las carnes y pescados asados a la parrilla.²⁶⁵ Hay tres tipos de aminas aromáticas: heterocíclicas, policíclicas y monocíclicas. Se sabe que un tipo de amina monocíclica, el o-toluidino, causa tumores mamarios en los roedores.^{266,267} Las aminas heterocíclicas se forman, junto con los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH),

cuando se asan carnes o pescados a la parrilla o se cocinan a altas temperaturas. Debido a que la mama femenina puede ser mucho más vulnerable a los carcinógenos durante una ventana crítica de desarrollo entre la menarquía y el primer embarazo a término, la exposición a aminas heterocíclicas durante la adolescencia puede incrementar el riesgo de cáncer de mama.²⁶⁸

6. 1,3-butadieno

El 1,3-butadieno es un contaminante atmosférico creado por los motores de combustión interna y las refinerías de petróleo. También es una sustancia química utilizada en la fabricación y procesamiento de los productos de caucho sintético y en algunos fungicidas. Además, el 1,3-butadieno está presente en el humo del tabaco.

La EPA determinó que el 1,3-butadieno es cancerígeno por inhalación para los humanos. El Programa Nacional de Toxicología de EE.UU. clasifica al 1,3-butadieno como un carcinógeno humano conocido.²⁶⁹ Los datos provenientes de la investigación con animales indica que las hembras pueden ser más vulnerables a los efectos cancerígenos del 1,3-butadieno.²⁷⁰ Se sabe que esta sustancia causa tumores mamarios y ováricos en ratonas y en ratas hembras. Este contaminante produce efectos tóxicos aún mayores en las poblaciones de roedores jóvenes.^{271,272}

Evidencias que indican probables vínculos entre medio ambiente y cáncer de mama

La investigación científica ha establecido un probable vínculo entre ciertas sustancias químicas y el cáncer de mama. Entre ellas están el DDT, los bifenilos policlorados, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, la dioxina y el óxido de etileno.

I. DDT/DDE y PCB

El plaguicida organoclorado DDT (dicloro-difenil-tricloroetano) y los PCB (bifenilos policlorados) son dos sustancias químicas que alteran la función hormonal. Ambos eran utilizados en la fabricación de equipos eléctricos y de muchos otros productos industriales y de consumo. Tanto el DDT como los PCB han estado prohibidos en EE.UU. durante tres décadas, sin embargo aún se les encuentra en la grasa corporal de humanos y animales, como también en la leche materna humana.^{273,274}

Durante más de 30 años, previos a la prohibición de la EPA, en 1972, del uso doméstico del DDT, este plaguicida extremadamente tóxico y persistente era pulverizado sobre los campos y los pantanos para controlar los insectos. Una versión anterior del DDT contenía una fórmula similar al estrógeno llamada o,p'-DDT. Actualmente el DDT sigue contaminando muchas de nuestras tierras agrícolas y entrando a muchos hogares como un residuo presente en los alimentos y como polvo, porque se deteriora muy lentamente en el suelo. De hecho, un estudio realizado en 1995 informó sobre la existencia de niveles mensurables de residuos de DDT en el polvo doméstico del 82 por ciento de los hogares estudiados.²⁷⁵ Aunque su uso agrícola está prohibido en muchos países, el DDT se utiliza todavía para el control de la malaria en 17 países.²⁷⁶ El DDE es el principal metabolito y producto de la descomposición ambiental del DDT, y una parte de él se almacena en la grasa corporal, incluyendo la grasa de la mama.

Un estudio realizado en EE.UU. examinó sangre extraída de niños y adolescentes en la época del uso activo de DDT. El aumento del riesgo de cáncer de mama fue análogo al aumento creciente de las concentraciones de DDT sérico, y el riesgo de cáncer de mama fue significativamente mayor en las mujeres expuestas antes de los 15 años que en las expuestas más tarde.²⁷⁷ Otra relación surgió a partir de estudios de laboratorio que detectaron que la forma tipo estrógeno de DDT aumenta el crecimiento de tumores mamarios estrógeno positivos (ER+),^{278,279} que son el tipo más común de cáncer de mama en EE.UU. El porcentaje de tumores de mama ER+ subió desde un 73 por ciento en 1973, a un 78 por ciento en 1992.²⁸⁰

Un estudio ampliamente difundido, elaborado por el Long Island Breast Cancer Study Project, no encontró una relación entre DDT/DDE, bifenilos policlorados (PCB) y cáncer de mama.²⁸¹ Sin embargo, como muchos estudios de ese tipo, este proyecto midió los niveles de contaminantes en un período cercano al momento del diagnóstico de cáncer de mama, no consideró el efecto de la mezcla de sustancias químicas y no evaluó los principales metabolitos. Además, los investigadores del Estudio de Long Island buscaban niveles en la sangre, más que en los tejidos grasos, que son los que acumulan niveles más altos de estos compuestos durante períodos más largos. Los niveles de DDE observados en este reciente estudio negativo fueron por lo menos 10 veces más bajos que los niveles observados en los estudios positivos anteriores.

Los hallazgos científicos sobre el DDT/DDE y sobre los bifenilos policlorados (PCB) son complicados y contradictorios. Los PCB están clasificados en tres tipos, según sus efectos sobre las células, pero hay más de 200 PCB congéneres, con otros tantos mecanismos de efectos diferentes. Un tipo actúa como un estrógeno. Un segundo tipo actúa como un antiestrógeno. Un tercer tipo parece no ser hormonalmente activo, pero estimular los sistemas enzimáticos de los animales y los humanos en forma similar a ciertos medicamentos (como el fenobarbital) y otras sustancias químicas tóxicas. Por lo tanto, estos compuestos tienen la capacidad de alterar el metabolismo normal, alterando ya sea las hormonas o bien las enzimas.

Lamentablemente, la mayoría de las investigaciones han examinado los niveles totales de PCB, sin identificar los tipos individuales. En 1999, sin embargo, los investigadores demostraron que ciertos tipos de PCB promueven la proliferación de células de cáncer de mama en los cultivos, estimulando la producción de proteínas o estructuras fundamentales de los tejidos cancerosos.²⁸²

Numerosos estudios han identificado a los bifenilos policlorados (PCB) como cancerígenos. Aunque la EPA prohibió en 1976 el uso de PCB en productos nuevos, al menos dos tercios de todos los líquidos para aislamiento, plásticos, adhesivos, papel, tintas, tinturas y otros productos que contienen PCB fabricados antes de 1976 siguen en uso cotidiano. El tercio restante fue descartado, lo que significa que estos compuestos tóxicos eventualmente van a llegar a los rellenos sanitarios y a los vertederos de basura.²⁸³

A pesar de que algunos estudios no han logrado relacionar a los organoclorados con el cáncer de mama, hay evidencias que sugieren que algunos de estos compuestos pueden tener un impacto mayor en las mujeres con mayores susceptibilidades. Los investigadores que evaluaron los datos del Estudio sobre la Salud de las Enfermeras [Nurses' Health Study], de Harvard, reestudiaron el tema de los bifenilos policlorados (PCB) y el riesgo de cáncer de mama y revisaron sus conclusiones acerca del vínculo entre los PCB y el DDE y el cáncer de mama. Basados en estudios sobre PCB y DDE en la sangre, habían llegado antes a la conclusión de que la exposición a estas sustancias químicas probablemente no explicaba las altas tasas de cáncer de mama.²⁸⁴ En 2002, las nuevas evidencias sobre las variaciones de la susceptibilidad individual causadas por diferencias genéticas llevaron a estos investigadores a solicitar nuevos estudios.²⁸⁵

Un estudio canadiense midió el DDE y tipos específicos de bifenilos policlorados (PCB) en biopsias de tejido mamario y mostró que, comparadas con mujeres sanas, las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama tenían niveles significativamente más altos de ciertos PCB (conocidos como 105 y 118), en tanto que las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama tenían niveles más altos de otros PCB (conocidos como 170 180).²⁸⁶ Un estudio belga de casos y controles con 60 mujeres encontró

niveles totales de PCB en la sangre significativamente más altos en las mujeres con cáncer de mama que en las mujeres presuntamente sanas, especialmente del PCB 153, que ha mostrado actividad estrogénica en estudios con animales y estudios in vitro.²⁸⁷

Un estudio realizado en Nueva York en 2003, implicó a los bifenilos policlorados (PCB) en la recurrencia del cáncer de mama entre las mujeres con cáncer de mama no metastásico. El estudio encontró que las mujeres con los niveles más altos de un congénere de PCB en sus tejidos adiposos tenían una probabilidad casi tres veces más alta de tener cáncer de mama recurrente que las mujeres con niveles bajos.²⁸⁸

2. Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) son compuestos que se encuentran en el hollín y en los gases de combustión del diesel y de otros combustibles. Varios estudios han mostrado que los PAH parecen desempeñar un rol en el desarrollo del cáncer de mama.

Una de las diversas investigaciones del Proyecto de Estudio del Cáncer de Mama de Long Island [Long Island Breast Cancer Study Project] encontró que los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) crean un daño inconfundible en el material genético —se habla de una “huella digital”— en el cual los compuestos se unen directamente con los bloques de construcción básicos del ADN para formar lo que se conoce como un aducto de ADN.²⁸⁹ Las mujeres con las más altas cargas corporales de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) tenían un 50 por ciento de aumento del riesgo de cáncer de mama. Este estudio de Long Island validó el trabajo anterior de los investigadores de la Universidad de Columbia que también habían encontrado una relación cercana entre el daño del ADN del tejido mamario por exposición a los PAH, y un aumento del riesgo de cáncer de mama.²⁹⁰

Un estudio reciente de casos y controles en la zona oeste del estado de Nueva York indicó que la exposición a edad temprana a altos niveles de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) estaba asociada con un aumento del riesgo de cáncer de mama premenopáusico.²⁹¹ Otro estudio sobre mujeres con exposición ocupacional a los PAH y al benceno mostró un riesgo elevado de cáncer de mama premenopáusico.²⁹² Algunos PAH también pueden causar efectos estrogénicos además de dañar el ADN.^{293,294}

Un nuevo estudio hecho en Italia sugiere que los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) también pueden jugar un rol en el cáncer de mama masculino, especialmente con las interacciones gen-medio ambiente. El estudio se centró en pacientes con cáncer de mama masculino que tenían una mutación BRCA1 o BRCA2 y observó que la ocupación más frecuente dentro de este grupo era la conducción de camiones, lo que sugiere una exposición crónica a los PAH de los gases de combustión del diesel.²⁹⁵

El humo del tabaco también contiene hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), lo que puede explicar un vínculo potencial entre el aumento del riesgo de cáncer de mama y el tabaquismo activo y pasivo. Investigadores del Centro Nacional del Cáncer de Japón dieron a conocer recientemente los resultados de un estudio que involucró a 21.000 mujeres entre 40 y 59 años. Encontraron que el tabaquismo activo y pasivo aumenta el riesgo de cáncer de mama en las mujeres menopáusicas.²⁹⁶ Un amplio estudio sobre las profesoras de California reveló un aumento del riesgo de cáncer de mama entre las fumadoras, especialmente entre las que comenzaron a fumar durante la adolescencia o al menos cinco años antes de su primer embarazo a término, o las que llevaban mucho tiempo fumando o eran grandes fumadoras.²⁹⁷ Cuatro estudios anteriores sugieren también que las mujeres que comienzan a fumar cigarrillos cuando son adolescentes, enfrentan un aumento del riesgo de cáncer de mama.^{298,299,300,301}

Hasta hace poco las evidencias relacionaban a la fumadora pasiva más que a la activa con el riesgo de cáncer de mama. Las evidencias actuales sugieren que ambas exposiciones aumentan el riesgo de cáncer de mama más o menos en la misma proporción, aunque las fumadoras pasivas reciben una dosis mucho menor de carcinógenos que las fumadoras activas.^{302,303} Una posible explicación para esto es que el tabaquismo actúa como un antiestrógeno y daña los ovarios. Los investigadores creen que el resultante nivel más bajo de estrógeno actúa para bajar el riesgo de cáncer de mama, mientras que al mismo tiempo los carcinógenos del humo de cigarrillo aumentan el riesgo de cáncer de mama de la fumadora. Las fumadoras pasivas, por otra parte, no reciben una dosis de humo suficiente para deprimir los niveles de estrógeno. Un informe de 2005 del Consejo de Recursos del Aire de la Agencia de Protección Ambiental de California [Air Resources Board of California's Environmental Protection Agency] concluye lo siguiente:

En términos generales, el peso de la evidencia (incluyendo marcador biológico, estudios con animales y estudios epidemiológicos) es consistente con una relación causal entre el humo del tabaco ambiental (ETS) y el cáncer de mama, que parece ser más fuerte en las mujeres premenopáusicas.³⁰⁴

Es importante hacer notar que el humo del tabaco contiene cientos de sustancias químicas,³⁰⁵ incluyendo dos carcinógenos humanos conocidos (un elemento radioactivo, el polonio-210,³⁰⁶ y el cloruro de vinilo), además de benceno, tolueno y 1,3-butadieno, de los cuales se sabe que causan tumores mamarios en animales.

3. Dioxina

De todas las sustancias químicas tóxicas, la dioxina puede ser la más omnipresente –y la más tóxica. La grasa corporal de todo ser humano, incluyendo a cada recién nacido, contiene dioxina. La dioxina

(junto con una variedad de otras sustancias químicas) se forma por la incineración de productos que contienen PVC (cloruro de polivinilo), bifenilos policlorados (PCB) y otros compuestos clorados. La dioxina también proviene de los procesos industriales que usan cloro y de la combustión de diesel y gasolina, que contienen aditivos clorados.

Las dioxinas son carcinógenos humanos conocidos e imitadores de las hormonas. Una de las dioxinas (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-para-dioxina [TCDD]) fue clasificada por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) como un carcinógeno del Grupo 1 (esto es, un carcinógeno humano conocido).³⁰⁷ En 2000, después de más de una década de aplazamientos, la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) declaró oficialmente a la dioxina TCDD un carcinógeno humano conocido. Las personas están expuestas a la dioxina principalmente a través del consumo de productos animales: carne, aves, productos lácteos y leche materna humana.³⁰⁸ La dioxina entra a la cadena alimenticia cuando los escapes de los vehículos o el hollín de los compuestos clorados incinerados cae sobre los cultivos que luego ingieren los animales de granja. Luego pasa a los seres humanos a través de los productos lácteos y cárnicos.

Hasta hace poco, un solo estudio relacionaba a la dioxina con el aumento del riesgo de cáncer de mama –un estudio hecho en Inglaterra que implica a la toxina en el desarrollo de tumores mamarios en ratones de laboratorio.³⁰⁹ Sin embargo, un reciente estudio de seguimiento sobre las mujeres expuestas a la explosión de una planta de productos químicos en 1976, en Seveso, Italia, constituye un caso más convincente sobre la conexión entre la dioxina y el cáncer de mama.³¹⁰ Los científicos analizaron muestras de sangre tomadas y almacenadas al momento de la explosión y correlacionaron los resultados con los casos de cáncer de mama posteriores. Encontraron que un aumento de diez veces en los niveles de dioxina se relacionaba con más del

doble de riesgo de cáncer de mama. De las 981 mujeres incluidas en el estudio, sólo 15 han desarrollado cáncer de mama hasta la fecha, pero los resultados son convincentes porque las muestras almacenadas midieron los niveles de dioxina al momento mismo de la exposición. Los investigadores mantienen el seguimiento de las mujeres de Seveso y anticipan que habrá nuevos casos de cáncer de mama.

Otro estudio reciente mostró que la exposición intrauterina a la TCDD alteraba el desarrollo de la glándula mamaria de las ratas en una forma que predisponía a las crías al cáncer mamario. La glándula mamaria nunca maduraba totalmente, lo que prolongaba su ventana de vulnerabilidad a las sustancias químicas causantes de cáncer.³¹¹ Este estudio validó los hallazgos de científicos del Reino Unido que detectaron que la exposición de la ratona preñada a la dioxina causaba la proliferación de los brotes terminales de las glándulas mamarias de las crías hembras, haciendo a la glándula más vulnerable a la exposición a carcinógenos.³¹²

4. Oxido de etileno

El óxido de etileno es un fumigante usado para esterilizar instrumentos quirúrgicos. También se utiliza en algunos productos cosméticos.³¹³ El óxido de etileno es un carcinógeno humano conocido y una de las 47 sustancias químicas que el Programa Nacional de Toxicología de EE.UU. identifica como carcinógenos mamarios en los animales. (Ver Apéndice.) Científicos del Instituto Nacional para la Salud y la Seguridad Ocupacional (NIOSH) estudiaron la incidencia de cáncer de mama en 7.576 mujeres expuestas al óxido de etileno mientras trabajaban en plantas esterilizadoras comerciales. Encontraron un aumento de la incidencia de cáncer de mama entre esas mujeres en proporción directa a su exposición acumulativa.³¹⁴

Son necesarias nuevas investigaciones, pero nunca seremos capaces de estudiar y sacar conclusiones sobre las interacciones potenciales de la exposición a cada combinación posible de las cerca de 100.000 sustancias químicas sintéticas que se usan en la actualidad.... Al poner en práctica las políticas de precaución los europeos están creando un modelo que puede aplicarse en Estados Unidos para proteger la salud pública y el medio ambiente. Ignorar la existencia científica es permitir a sabiendas que ocurran decenas de miles de enfermedades y muertes innecesarias cada año.

— Richard Clapp, Genevieve Howe y Molly Jacobs, “Environmental and Occupational Causes of Cancer,” 2005

Evidencias que indican posibles vínculos entre medio ambiente y cáncer de mama

Sustancias químicas

Los científicos han determinado que numerosas sustancias químicas están vinculadas posiblemente al aumento del riesgo de cáncer de mama. Entre ellas se encuentran el heptacloro, las triazinas, los ingredientes de algunos bloqueadores solares, el grupo de sustancias químicas conocidas como ftalatos y los aditivos de los alimentos.

1. Heptacloro

El heptacloro es un insecticida que se usó ampliamente en EE.UU. en la década de 1980, especialmente para el control de las termitas. En 1988, la EPA restringió el uso del heptacloro a ciertas aplicaciones para controlar las hormigas rojas, pero su uso agrícola continuó hasta 1993, porque los agricultores fueron autorizados para utilizar sus existencias.³¹⁵

El heptacloro sigue contaminando el suelo y a los seres humanos. Se sabe que su producto de descomposición, el epóxido de heptacloro (HE), se acumula en la grasa, incluyendo el tejido mamario. Los niveles son más altos en mujeres de 20 años y mayores, pero el HE se encuentra también en el cuerpo de adolescentes de entre 12 y 19 años³¹⁶ y en ocho de 10 muestras de sangre de cordón umbilical de los recién nacidos.³¹⁷

Aunque el epóxido de heptacloro (HE) no actúa como estrógeno, afecta la forma en que el hígado procesa el estrógeno, permitiendo de esa manera que aumenten los niveles de estrógenos en circulación, y aumentando por lo tanto el riesgo de cáncer de mama. Se ha visto que el HE altera además la comunicación intercelular en las células de cáncer de mama de los cultivos de tejidos.³¹⁸ Las células del cuerpo necesitan comunicarse entre ellas para regular su crecimiento. Al alterar la regulación del crecimiento celular, el HE puede incrementar el riesgo de cáncer de mama.

El heptacloro es uno de muchos plaguicidas que se han utilizado en las plantaciones de piña hawaianas desde finales de la década de 1950. Después de que la fruta era cosechada, las hojas cortadas en trozos pequeños se vendían como “pasto verde cortado fino” [“green chop”] a los agricultores lecheros de Oahu para usarlas como forraje, una práctica que continuó hasta 1982. De ese modo, el heptacloro

contaminó la leche y los derivados lácteos locales durante años. Entre 1981 y 1984, los niveles de heptacloro en la leche y en los derivados lácteos excedió en 10 veces la norma de la FDA (0,3 partes por millón [ppm]). Los estudios de seguimiento encontraron que los niveles de heptacloro en la leche materna de las mujeres que habían consumido los productos lácteos de Oahu promediaban las 200 ppm y en algunos casos sobrepasaba las 400 ppm.

Las tasas de cáncer de mama de Hawai están entre las más altas del mundo. Entre 1975 y 1985, la incidencia de cáncer de mama aumentó un 35 por ciento en todos los grupos raciales de Hawai. Después de 1987, la incidencia del cáncer de mama alcanzó su punto máximo entre las mujeres blancas de Hawai y luego fue declinando gradualmente, aunque la incidencia entre personas asiáticas y de las islas del Pacífico residentes en Hawai continúa subiendo.³¹⁹ El heptacloro sigue contaminando el suelo y los cultivos como el pepino en algunos lugares de Hawai.

2. Herbicidas triazinas

Los herbicidas triazinas son los agroquímicos de mayor uso en EE.UU. Entre las triazinas se encuentran la atrazina, la simazina y la cianazina. Se ha comprobado que las tres causan cánceres mamarios en los animales.

La simazina, otro de los herbicidas triazinas, es muy utilizada en La Florida, en California y en el Medio Oeste, donde contamina las aguas superficiales y subterráneas. Algunas sustancias químicas para el césped contienen simazina. Las investigaciones sugieren que la simazina puede contribuir al cáncer de mama. En 1944, la EPA prohibió el uso de la simazina como alguicida en piscinas, tinas calientes y piletas de hidromasaje, citando como razón los “riesgos inaceptables, relacionados o no con el cáncer, para los niños y los adultos”.³²⁰

Un estudio dio a conocer el aumento de los tumores de mamas en ratas hembras que fueron alimentadas con simazina.³²¹ Aunque esas ratas no tenían niveles elevados de estrógenos, sí tenían niveles elevados de prolactina (otra hormona de la que se sabe que juega un rol en el desarrollo de tumores de mama en los animales).³²² Los investigadores están tratando de establecer si la simazina puede cambiar los niveles hormonales en los animales, contribuyendo de ese modo a la formación de tumores de mama.

Anualmente se aplican en EE.UU. cerca de 80 millones de libras (poco más de 36 mil toneladas) de atrazina, sobre todo para controlar las malezas de hoja ancha en los cultivos de maíz y sorgo del Medio Oeste.³²³ La atrazina está prohibida en la Unión Europea. La Agencia de Protección Ambiental (EPA) había clasificado anteriormente a la atrazina como un carcinógeno, pero la presión del sector empresarial obligó a realizar un largo y controversial proceso de evaluación de riesgos que dio como resultado el re-registro de la atrazina como una sustancia química permitida. Cada primavera y verano se encuentran elevados niveles de atrazina en el agua potable y en las aguas subterráneas del Medio Oeste.

La atrazina es un alterador endocrino conocido. Las investigaciones han demostrado que la exposición a la atrazina altera la función pituitario-ovárica, incluyendo un descenso de los niveles de prolactina y de hormona luteinizante en circulación.³²⁴ La exposición a la atrazina durante la gestación retrasa el desarrollo de la glándula mamaria de las ratas en la pubertad, agrandando la ventana de sensibilidad a los carcinógenos mamarios.³²⁵

3. Bloqueadores solares (Bloqueadores UV)

La creciente preocupación por la exposición a la radiación ultravioleta (UV) del sol y el riesgo de cáncer de piel ha hecho que se multiplique el uso

de bloqueadores solares. Las investigaciones han mostrado que los bloqueadores solares contienen algunas sustancias químicas (usadas también en diversos cosméticos) que no sólo son estrogénicas sino también lipofílicas (buscan la grasa). Se ha visto en los estudios que estas sustancias químicas se están acumulando en la fauna y flora silvestres y en los humanos.³²⁶

Un nuevo estudio realizado por científicos alemanes encontró que el 3-(4-metilbenzilideno)-alcanfor (4-MBC) acelera la proliferación celular en las células de cáncer de mama estrógeno dependientes (MCF-7). Estos hallazgos indican que el 4-MBC tiene el potencial para alterar los procesos fisiológicos y del desarrollo mediados por los mecanismos de señalización de los receptores de estrógeno.³²⁷ Con anterioridad, los investigadores suizos que hicieron pruebas con seis bloqueadores solares UV usados frecuentemente, encontraron que cinco de ellos mostraban actividad estrogénica en las células de cáncer de mama y tres mostraban actividad estrogénica en animales de laboratorio.³²⁸

4. Ftalatos

Los ftalatos son un grupo de sustancias químicas alteradoras endocrinas que se usan corrientemente para dar suavidad y flexibilidad a los plásticos. Se encuentran en los “juguetes para morder” hechos de plástico blando que se comercializan para los lactantes, y también en algunas variedades de barniz de uñas, perfumes, humectantes de la piel, saborizantes y solventes. Se han encontrado ftalatos en el aire y el polvo de interiores,³²⁹ al igual que en los humanos. Los niveles más altos se encuentran en los niños de entre 6 y 11 años y en las mujeres.³³⁰

Algunos ftalatos tienen efectos alteradores hormonales. Investigaciones recientes efectuadas por científicos coreanos muestran que hay tres tipos de ftalatos que aumentan en forma significativa la proliferación celular en las células

de cáncer de mama MCF-7: el butil bencil ftalato (BBP), el di(n-butil) ftalato (DBP) y el di(2-etilhexil) ftalato (DEHP). Además, los científicos informaron que estos tres ftalatos inhibían la acción antitumoral del tamoxifeno en las células de cáncer de mama MCF-7.³³¹

Se han efectuados estudios sobre los niveles circulantes de estrógeno, testosterona y otras hormonas y su relación con el cáncer de mama que indican que los factores hormonales tienen un rol central en el riesgo de cáncer de mama.^{332,333,334} Aún queda mucho por aprender sobre los ftalatos antes de que se pueda establecer una relación directa con el riesgo de cáncer de mama. Sabemos sin embargo que muchos ftalatos alteran los procesos hormonales y por lo tanto pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama.³³⁵

5. Alimentos y aditivos de los alimentos (rBST y zeranol)

Los métodos modernos de producción de alimentos han abierto importantes vías de exposición a los carcinógenos ambientales y a los compuestos alteradores endocrinos. Los plaguicidas pulverizados sobre los cultivos, los antibióticos usados en las aves de corral y las hormonas inyectadas al ganado vacuno, a las ovejas y a los cerdos nos exponen involuntariamente a contaminantes que se transforman en parte de nuestro cuerpo. Las investigaciones sugieren que algunas de estas exposiciones pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama.

El consumo de productos animales también puede tener riesgos inherentes porque la grasa animal puede retener plaguicidas y otros tóxicos ambientales consumidos por el animal. Estas sustancias químicas lipofílicas se van concentrando más a medida de que se trasladan desde las plantas a los animales y finalmente a los seres humanos.

Las industrias de carne de vacuno, ternera y cordero de EE.UU. y Canadá han estado usando hormonas de crecimiento sintéticas desde la década de 1950, a fin de acelerar la engorda de los animales. Un estudio llevado a cabo por investigadores de la Universidad del Estado de Ohio sugiere que estas hormonas pueden elevar el riesgo de cáncer de mama.³³⁶ La preocupación por este riesgo ha hecho que la Unión Europea prohíba la importación de carne de EE.UU. y Canadá desde 1999.³³⁷

a. Hormona del crecimiento bovino (rBGH)/somatotropina bovina recombinante (rBST)

A pesar de la oposición de los médicos, los científicos y los grupos de defensa del consumidor, en 1993 la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos [Food and Drug Administration (FDA)] aprobó el producto hormonal transgénico denominado hormona recombinante del crecimiento bovino (rBGH), para inyectarlo a las vacas lecheras a fin de aumentar la producción. Esta hormona encontró rápidamente el camino (no aparecía en las etiquetas) hasta la leche que se distribuye en EE.UU. y de ahí a los helados, suero de leche, queso, yogurt y otros productos lácteos. Desde su introducción, la rBGH (posteriormente red denominada somatotrofina bovina recombinante, rBST) se mostró controversial debido a sus efectos cancerígenos potenciales.

Al tomar cualquier tipo de leche de vaca aumentan en forma notoria los niveles corporales del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), una hormona que existe en forma natural en las vacas y en los humanos. Los niveles elevados de IGF-1 han sido relacionados con el aumento del riesgo de cáncer de mama. Un estudio prospectivo de mujeres estadounidenses encontró que las mujeres premenopáusicas que tenían los niveles más altos de IGF-1 en la sangre (extraída antes de que se desarrollara el cáncer) tenía siete veces más probabilidades de desarrollar cáncer de mama que las mujeres con los niveles más bajos. No se observó ningún aumento del riesgo en las mujeres posmenopáusicas.³³⁸ Tres informes dados

a conocer en 2005 por científicos de Suecia,³³⁹ Reino Unido³⁴⁰ y EE.UU.³⁴¹ mostraron también una relación entre niveles circulantes de IGF-1 y el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. Estos estudios confirmaron investigaciones previas que relacionaron los niveles elevados de IGF-1 con un aumento del riesgo de cáncer de mama.^{342,343,344}

Al inyectar a una vaca con somatotrofina bovina recombinante (rBST) se estimula la producción adicional de IGF-1, que incrementa la división celular y disminuye la muerte celular (apoptosis). Ambos cambios aumentan el riesgo de cáncer.^{345,346} De este modo, el hecho de tomar leche de vacas inyectadas con rBST eleva aún más los niveles de IGF-1.

Los defensores de la rBST argumentan que el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) es inocuo porque se produce en forma natural en los seres humanos, lo contiene la saliva humana y se descompone durante la digestión. Sin embargo la evidencia animal indica que la digestión no descompone el IGF-1 de la leche debido a que la caseína, la principal proteína de la leche de vaca, protege al IGF-1 de la acción de las enzimas digestivas.³⁴⁷

b. Zeranol (Ralgro)

Una de las hormonas más utilizadas en el ganado de carne en EE.UU. es el zeranol (Ralgro), un promotor del crecimiento, no esteroide, con actividad estrogénica. Los científicos de la Universidad del Estado de Ohio observaron que el zeranol mostraba actividad estrogénica en las células epiteliales de mamas normales y en las células de cáncer de mama. El crecimiento celular anormal era significativo incluso a niveles de zeranol 30 veces menores que los aprobados como seguros por la FDA.³⁴⁸ Un estudio experimental más reciente, de estos mismos investigadores, demostró que el zeranol es comparable al estrógeno natural (17-beta estradiol) y al estrógeno sintético dietilestilbestrol (DES) en su capacidad para transformar las células epiteliales mamarias humanas MCF-10A. Estos resultados

demonstraron que el zerano puede crear cambios neoplásicos en las células mamarias in vitro.³⁴⁹

Un estudio reciente de Harvard sobre el consumo de grasas en la dieta de 90.000 mujeres sugiere motivos de preocupación por las hormonas usadas en la industria de la carne. Los científicos informaron que el consumo premenopáusico de carnes rojas puede incrementar el riesgo de cáncer de mama más tarde en la vida. El estudio encontró que el riesgo de cáncer de mama era un tercio más alto entre las mujeres con el más alto consumo de grasas animales, derivadas principalmente de las carnes rojas y de la leche.³⁵⁰

Investigadores daneses compararon la potencia del zerano con la de otros alteradores endocrinos y concluyeron que “la muy alta potencia del zerano... sugiere que el consumo de zerano en los productos cárnicos podría tener un impacto mayor sobre los consumidores que las cantidades de alteradores endocrinos conocidos o sospechosos que se han encontrado en los alimentos.”³⁵¹

Radiación no ionizante (campos electromagnéticos)

Todas las personas del mundo industrializado están expuestas a campos electromagnéticos (CEM) todos los días. Los CEM son radiaciones no ionizantes, esto es, radiaciones de baja frecuencia, sin energía suficiente para arrancar a los electrones de sus órbitas alrededor de los átomos e ionizar (cargar) los átomos. Los mecanismos por los cuales los CEM pueden afectar la salud no se conocen completamente. Las microondas, las ondas de radio, el radar y la radiación de la frecuencia de alimentación asociada a la electricidad constituyen ejemplos de CEM. La iluminación eléctrica genera campos magnéticos. Sin embargo, la luz fluorescente y toda la iluminación de bajo voltaje producen campos especialmente altos comparados con la luz incandescente. Además, los computadores y otros

equipos eléctricos y electrónicos crean campos electromagnéticos de fuerzas variadas.

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) clasificó a los campos electromagnéticos (CEM) como posibles carcinógenos humanos. En 1998, un Grupo de Trabajo sobre CEM, del Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental de Estados Unidos [National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)], recomendó que los CEM de muy baja frecuencia, como los de las líneas eléctricas y los electrodomésticos, fueran clasificados como posibles carcinógenos humanos.³⁵² Sin embargo, los estudios de investigación no han sido concluyentes en lo que respecta a la relación entre los CEM y el cáncer de mama.³⁵³

Algunas investigaciones sugieren que la exposición a los campos electromagnéticos disminuye el nivel de melatonina del cuerpo. La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal durante la oscuridad y que parece tener propiedades anticancerígenas. Por ejemplo, agregar melatonina a células cancerosas en un plato de laboratorio hará que dejen de crecer. Colocar el mismo plato en un campo electromagnético hará que las células comiencen de nuevo a crecer.³⁵⁴ Los estudios in vitro han demostrado que la exposición a campos electromagnéticos interfiere con la capacidad del tamoxifeno para inhibir el crecimiento de las células de cáncer de mama en cultivo.³⁵⁵

Las investigaciones han mostrado que la exposición a la luz en la noche también disminuye los niveles de melatonina. Este hallazgo condujo a la hipótesis de que el trabajo nocturno (trabajar de noche en un ambiente iluminado) puede aumentar el riesgo de cáncer de mama al hacer descender los niveles de melatonina. Aunque esta hipótesis sigue generando controversia, por lo menos tres estudios sugieren una relación entre el trabajo nocturno y el aumento del riesgo de cáncer de mama.^{356,357,358} Un estudio prospectivo reciente de Harvard indicó que los niveles más altos de

melatonina se relacionaban con un riesgo menor de cáncer de mama.³⁵⁹

La interacción potencial de los efectos hormonales del trabajo nocturno, junto con otras exposiciones ambientales, como la radiación solar ionizante y (hasta hace poco) el humo de tabaco ambiental pueden ayudar a explicar el elevado riesgo de cáncer de mama entre las tripulantes de cabina. Estudios efectuados en Islandia, Suecia y California encontraron diversos grados de aumento de la incidencia del cáncer de mama entre las tripulantes de cabina.^{360,361,362}

En 2003, investigadores noruegos informaron sobre un aumento del riesgo de cáncer de mama entre las operadoras de radio y telégrafo expuestas a la radiofrecuencia (un tipo de campo electromagnético) y a CEM de frecuencia sumamente baja. Las mujeres premenopáusicas mostraban un aumento del riesgo de tumores con receptores negativos de estrógeno.³⁶³

Las investigaciones sobre la exposición a campos electromagnéticos han mostrado un aumento de la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres empleadas en la industria telefónica.³⁶⁴ Aún más, las mujeres premenopáusicas parecen tener un riesgo más alto que las mujeres posmenopáusicas.³⁶⁵

En 2004, un estudio noruego sobre la exposición ocupacional a campos electromagnéticos detectó un 60 por ciento de aumento del riesgo de cáncer de mama entre las mujeres noruegas de todas las edades que residían cerca de cables eléctricos de alto voltaje. La exposición ocupacional también aumentaba el riesgo, pero no en forma tan notoria como la exposición residencial. Las mujeres de menos de 50 años que estaban expuestas a los CEM en el hogar y en el trabajo mostraron un aumento modesto del riesgo de cáncer de mama.^{366,367}

Un estudio realizado en 2003 sugirió que la exposición a los campos electromagnéticos

producidos por los calefactores eléctricos de cama (frazadas y cubiertas de colchón eléctricas y camas de agua con calentador) podía aumentar el riesgo de cáncer de mama en las mujeres afroamericanas.³⁶⁸ Los investigadores del Centro Médico del Ejército Walter Reed y del Colegio Médico Meharry compararon a 304 mujeres afroamericanas con cáncer de mama con 305 mujeres afroamericanas que no tenían la enfermedad. Encontraron que mientras más tiempo una mujer utilizaba un aparato de calefacción eléctrica para la cama, más alto era su riesgo de cáncer de mama. La mayoría de los estudios anteriores sobre el uso de aparatos eléctricos para la cama entre mujeres caucásicas no mostró una relación con el aumento del riesgo de cáncer de mama.

Aunque el cáncer de mama es raro en los hombres, numerosos estudios apuntan a una conexión entre la exposición a campos electromagnéticos y el cáncer de mama masculino.^{369,370,371,372,373} Una revisión reciente de la literatura sobre cáncer de mama masculino también identifica también la exposición a CEM como un factor de riesgo.³⁷⁴

El camino hacia adelante

La agenda de investigación

El financiamiento federal para la investigación del cáncer de mama, desde 1991 hasta ahora, totaliza 6.800 millones de dólares.³⁷⁵ Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje ha sido destinado directamente al estudio de las relaciones entre medio ambiente y cáncer de mama. Por lo general, la definición de “medio ambiente” de los relativamente escasos estudios ambientales llevados a cabo incluye la nutrición, el ejercicio, el consumo de tabaco y alcohol y otros factores del estilo de vida. En otras palabras, muchos de los así llamados estudios “ambientales” han definido la palabra en forma bastante amplia y se han centrado principalmente en las exposiciones voluntarias y en las conductas individuales.

Además del Instituto Nacional del Cáncer, unas 35 agencias federales y estatales, fundaciones privadas y numerosas empresas farmacéuticas y biotecnológicas de EE.UU. realizan o financian investigaciones sobre el cáncer de mama. No hay coordinación o seguimiento de estas investigaciones y se destina muy poco financiamiento a la investigación de las causas ambientales, prevenibles, del cáncer de mama

La investigación de las posibles causas ambientales del cáncer de mama no sólo debe continuar sino también ampliarse. Necesitamos con urgencia métodos y enfoques de investigación que reflejen la realidad de la exposición humana a las sustancias químicas y a la radiación en el ambiente.

Un hecho alentador en materia de investigación es el financiamiento de cuatro nuevos centros de investigación sobre el cáncer de mama y el medio ambiente por parte del Instituto Nacional del Cáncer y el Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental. Las agencias destinaron 5 millones de dólares anuales durante siete años, comenzando en 2004, para estudiar las relaciones entre medio ambiente y cáncer de mama. Los cuatro centros corresponden a la Universidad de California en San Francisco, el Centro contra el cáncer Fox Chase, la Universidad de Cincinnati y la Universidad del Estado de Michigan.

El Estudio de Hermanas [Sister Study], iniciado en 2004, puede ayudar a sacar a la luz las razones que hay detrás de las disparidades raciales de las tasas de cáncer de mama. Este estudio prospectivo a largo plazo planea incorporar a una población diversa de 50.000 mujeres entre las edades de 35 y 74 años cuyas hermanas recibieron diagnóstico de cáncer de mama, pero que no tienen cáncer de mama ellas mismas. El estudio de este amplio grupo de mujeres con un riesgo de cáncer de mama más alto que el normal, tiene el potencial

para entregar una nueva comprensión del rol de la genética y el del medio ambiente en el desarrollo del cáncer de mama. El estudio se encuentra reclutando mujeres. Hay más información disponible en www.sisterstudy.org.

Prioridades para avanzar en la agenda de investigación del cáncer de mama:

1. Estudiar la interacción entre el momento de la exposición, la exposición múltiple, la exposición a dosis bajas, la exposición crónica (incluyendo la exposición ocupacional) y la exposición acumulativa.

Los investigadores sólo están empezando a poner atención en estas áreas emergentes y promisorias de la ciencia. Las investigaciones recientes han confirmado la importancia del momento de la exposición a los contaminantes ambientales en el aumento del riesgo de cáncer de mama. Al estudiar los contaminantes, los investigadores necesitan considerar no sólo a los que causan mutaciones en el ADN sino también a los que alteran la organización tisular y el desarrollo normal, lo que puede derivar en que los organismos desarrollen cáncer.

Los científicos, los responsables de formular las políticas y los activistas deben prestar atención a los comentarios de dos toxicólogos de la EPA al momento de diseñar las futuras investigaciones sobre los vínculos entre el medio ambiente y el cáncer:

... Se han realizado estudios epidemiológicos para investigar la relación entre las sustancias químicas ambientales, incluyendo a organoclorados como los PCB y a la atrazina, con la incidencia del cáncer de mama. Estos estudios midieron los niveles de exposición a estas sustancias químicas en mujeres adultas que desarrollaron cáncer de mama. ¿Es posible que estemos intentado correlacionar exposición y efecto en el momento

equivocado? Si se trata de la exposición prenatal o en una etapa temprana de la vida que es crucial para la susceptibilidad a la enfermedad ¿por qué estamos midiendo las sustancias químicas ambientales en las personas una vez que han desarrollado el cáncer de mama? La ventana crítica de exposición puede haberse producido mucho antes.³⁷⁶

Todos estamos expuestos a centenares, tal vez miles, de sustancias químicas cada día, muchas de las cuales pueden interactuar en forma aditiva o sinérgica. Estudiar una o dos sustancias químicas a la vez, en forma aislada, no va a arrojar resultados significativos. Hay que investigar los efectos combinados de la multiplicidad de exposiciones que experimentamos.

También necesitamos nuevas investigaciones sobre los efectos de la exposición a dosis bajas, que puede ser más dañina que la exposición a dosis altas, especialmente durante las ventanas críticas de vulnerabilidad. Lo mismo se aplica a los efectos a largo plazo de la exposición crónica en la casa, la escuela, el trabajo y el lugar de juegos, y los efectos acumulativos en el tiempo de la exposición repetida.

Existe la tecnología para evaluar y vigilar la exposición humana y los resultados en salud durante semanas, meses, e incluso años. Por ejemplo, la observación de la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos y el seguimiento de los resultados en salud a lo largo del tiempo podría mejorar nuestra comprensión de los efectos de esta exposición en la salud. Dos de los Centros de Investigación del Cáncer de Mama y el Medio Ambiente [Breast Cancer and Environmental Research Centers] están estudiando a niñas de entre 7 y 9 años –dando seguimiento a su exposición mediante la recolección periódica de especímenes biológicos. Idealmente, los investigadores les darían seguimiento a estas niñas a lo largo del tiempo a fin de ver quién desarrolla cáncer de mama. Este es apenas un ejemplo del tipo de investigación que necesitamos.

2. Estudiar la exposición de las mujeres en el hogar y en el lugar de trabajo remunerado

Muchas mujeres en EE.UU. tienen dos lugares de trabajo: la casa y el lugar de trabajo (pagado). Para evaluar con exactitud la exposición ambiental que puede aumentar el riesgo de cáncer de mama, los investigadores deben considerar la exposición en ambos lugares, individual y colectivamente.

Exposición en el hogar

Muchos de los productos e innovaciones que hacen más conveniente la vida moderna, también la hacen más tóxica.³⁷⁷ Muchos productos de limpieza contienen sustancias químicas peligrosas, al igual que los plaguicidas y los productos para el césped, el jardín, las mascotas y la mantención de la piscina.³⁷⁸ Las pinturas en atomizador y los productos para remover la pintura pueden contener cloruro de metileno, conocido por causar cáncer mamario en los animales de laboratorio.³⁷⁹

Muchos productos para el cuidado personal usados por las mujeres y las familias, incluyendo cosméticos, bloqueadores solares y champús, contienen compuestos alteradores endocrinos (como los ftalatos y parabenos) que podrían aumentar el riesgo de cáncer de mama.

Casi el 90 por ciento de las sustancias químicas utilizadas en cosméticos y productos para el cuidado personal nunca han sido sometidas a pruebas para revisar sus efectos en la salud humana.³⁸⁰ La FDA no tiene autoridad para regular estas sustancias químicas. La única entidad que revisa las sustancias químicas en los cosméticos que se venden en EE.UU. es el organismo denominado Cosmetics Ingredient Review Panel, financiado por el sector empresarial, que no tiene autoridad regulatoria y que hasta la fecha sólo ha revisado el 11 por ciento de los ingredientes de los cosméticos.^{381,382}

Exposición en el puesto de trabajo remunerado

Desde la Segunda Guerra Mundial, el número de mujeres empleadas fuera del hogar ha aumentado en forma constante. Hoy las mujeres componen casi la mitad de la fuerza de trabajo remunerada de

EE.UU. (46 por ciento).³⁸³ Necesitamos más estudios sobre las mujeres que integran la fuerza laboral remunerada porque las exposiciones ocupacionales a determinados agentes ambientales son crónicas y también pueden ser más intensas que en un entorno no ocupacional. Por ejemplo, uno de los primeros estudios sobre exposición en el puesto de trabajo encontró que más de medio millón de mujeres sufrían exposición ocupacional a la radiación ionizante y que decenas de miles estaban expuestas a sustancias químicas cancerígenas.³⁸⁴ A pesar de estos hallazgos, sin embargo, hay muy pocos estudios recientes en EE.UU. que identifiquen las exposiciones ocupacionales relacionadas con el cáncer de mama. La mayoría de las investigaciones ocupacionales sobre las mujeres viene de Escandinavia y Canadá, y muchas de ellas informan sobre los riesgos por tipo de trabajo y no por exposiciones específicas.

La limitada evidencia proporcionada por las investigaciones realizadas hasta la fecha muestra un aumento del riesgo de cáncer de mama en dos amplias categorías ocupacionales: (1) las mujeres que regularmente trabajan con sustancias químicas tóxicas, como las químicas, técnicas de laboratorio, higienistas dentales, trabajadoras de la industria del papel, cortadoras y empacadoras de carne, y (2) las mujeres profesionales que generalmente se encuentran en grupos socioeconómicos más altos, como profesoras, trabajadoras sociales, médicos, dentistas y periodistas.^{385,386,387} (Ver recuadro.)

La radiación no ionizante (campos electromagnéticos o CEM) es la exposición ambiental más generalizada del mundo desarrollado. Son necesarias nuevas investigaciones para caracterizar el potencial de estas exposiciones en el hogar, la escuela y en diversos ambientes laborales, para aumentar el riesgo de cáncer de mama y otras enfermedades. Sin embargo, los consumidores no tienen acceso expedito a información sobre los niveles de radiación electromagnética emitida por los artefactos electrodomésticos en sus hogares, o por

los equipos de sus lugares de trabajo. Ha habido muy pocas investigaciones con financiamiento federal sobre CEM en Estados Unidos, desde 1998. Las investigaciones en curso en Suecia, Noruega y otros países europeos continúan vinculando la exposición a los CEM con el aumento del riesgo de cáncer de mama y otros cánceres.

Las nuevas evidencias muestran una relación entre el trabajo nocturno y el aumento del riesgo de cáncer de mama. Los estudios sugieren que la exposición a la luz en la noche altera la función hormonal, especialmente la producción de melatonina, que tiene propiedades anticancerígenas. Hasta que el riesgo real de cáncer de los campos electromagnéticos y de la luz en la noche pueda ser confirmado o refutado por la evidencia científica, las investigaciones sobre este punto deben retomarse en EE.UU. sin mayor demora.

3. Estudiar la disparidad de los resultados en salud y de la exposición ambiental

Se necesitan más estudios para explicar la disparidad en la incidencia y la mortalidad del cáncer de mama entre los distintos grupos raciales y étnicos y para determinar si la exposición ambiental contribuye a esa disparidad. Por ejemplo, las mujeres blancas tienen la incidencia más alta de cáncer de mama, pero las mujeres afroamericanas tienen la tasa de muerte más alta a causa de la enfermedad. Las mujeres hispánicas posmenopáusicas parecen tener un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama relacionado con la terapia de reemplazo hormonal que las mujeres blancas no hispánicas.³⁹⁵ Esta variación podría sugerir una mayor sensibilidad a los estrógenos ambientales y también una exposición diferente. Las tasas de cáncer de mama están subiendo con rapidez en las mujeres asiático-americanas, especialmente en las mujeres japonesas americanas.³⁹⁶

Durante toda la década de 1990, la incidencia de cáncer de mama inflamatorio (CMI), una forma

relativamente rara pero sumamente agresiva de la enfermedad, aumentó en las mujeres blancas y negras, pero la incidencia fue más alta para las mujeres negras.³⁹⁷ Otro estudio mostró que las pacientes de CMI premenopáusicas eran más jóvenes al momento de la menarquía y al momento de dar a luz a su primer hijo nacido vivo que sus contrapartes sin CMI.³⁹⁸ Pocos estudios de investigación sobre el cáncer de mama incluyen una evaluación real de la exposición ambiental. Sin embargo, según los científicos de los Centros de Control y Prevención de las Enfermedades (CDC), las mujeres negras tienen niveles de carga corporal de algunas sustancias químicas más altos que las blancas o que las mexicanas estadounidenses, como en el caso de los bifenoles policlorados (PCB), el mercurio, el plomo, los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), la dioxina y los ftalatos. Las mexicanas estadounidenses tienen niveles más altos de los plaguicidas DDT/DDE, lindano y 2,3,5 TCP.³⁹⁹ La vigilancia biológica muestra claramente las diferencias de exposición entre las comunidades de color que es necesario considerar al evaluar las causas del cáncer de mama.

La situación socioeconómica también afecta la exposición ambiental, la que a su vez afecta la incidencia y la mortalidad del cáncer. Un ex director del Instituto Nacional del Cáncer declaró que “la pobreza es un carcinógeno”.⁴⁰⁰ La lamentable realidad de EE.UU. es que la pobreza es tres veces más común entre la gente de color que entre la gente blanca.⁴⁰¹ y la tasa de supervivencia de cinco años al cáncer es 10 puntos porcentuales más baja entre los pobres que entre quienes viven en sectores más acomodados.⁴⁰² Quienes viven por debajo de la línea de pobreza sufren múltiples injusticias ambientales: viviendas que no reúnen los requisitos de habitabilidad; subempleo, excepto en trabajos peligrosos de alta exposición y bajo nivel; exposición desproporcionada a la contaminación industrial; falta de un seguro de salud adecuado y capacidad disminuida para enfrentar el impacto colectivo de estas condiciones. Desatendidas y sobreexpuestas, las personas de estas comunidades tienen un alto

riesgo de cáncer de mama y otros cánceres. La investigación participativa basada en la comunidad⁴⁰³ puede ayudar a identificar a las comunidades expuestas a riesgos acumulativos y a darles herramientas a los miembros de la comunidad para que trabajen por la reducción de los riesgos y la prevención de la contaminación.

Ocupaciones asociadas a un aumento del riesgo de cáncer de mama^{388,389,390,391,392,393,394}

- Personal de la industria aeronáutica y la industria automotriz
- Personal de barberías y peluquerías
- Profesionales de Química
- Personal técnico de laboratorios clínicos
- Personal a cargo de la operación de computadores y equipos periféricos
- Personas que trabajan en la agricultura y en plantas empacadoras de frutas y verduras
- Higienistas dentales
- Dentistas
- Personal de tintorerías
- Tripulantes de cabina
- Personal de la industria de alimentos, industria de vestuario y transporte
- Dueñas de casa
- Periodistas
- Profesionales de Bibliotecología
- Personal de Enfermería, especialmente de quimioterapia
- Personal de la industria papelera
- Profesionales de Medicina
- Personal de editoriales e imprentas
- Personal de las plantas procesadoras y empacadoras de carnes
- Personal de la industria microelectrónica
- Personal técnico de Radiología
- Profesoras
- Profesionales de Trabajo Social
- Personal de empresas telefónicas

4. Desarrollar métodos menos invasivos y más efectivos de detección del cáncer de mama

La radiación ionizante es la causa ambiental del cáncer de mama y otros cánceres establecida desde más tiempo. A pesar de la innegable evidencia,^{404,405,406} la mamografía sigue siendo una norma de oro de la detección del cáncer de mama. La Sociedad Estadounidense del Cáncer [American Cancer Society (ACS)] y el Instituto Nacional del Cáncer [National Cancer Institute (NCI)] recomiendan actualmente que las mujeres inicien los exámenes mamográficos anuales a los 40 años, e incluso más temprano si su historia familiar, predisposición genética o tratamiento médico previo las coloca en un riesgo alto de desarrollar cáncer de mama. Los autores de este informe, sin embargo, piden que las mamografías anuales se inicien en la menopausia (por lo general a los 50 años o más) para la mayoría de las mujeres, debido en parte a los riesgos de la exposición innecesaria a la radiación ionizante.

Las recomendaciones para que las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama aumenten su exposición a una de las únicas causas probadas de la enfermedad no hacen sino enfatizar la necesidad urgente de contar con una alternativa a la mamografía que no involucre la exposición a la radiación. La recomendación de este examen para las mujeres que ya fueron sometidas a terapia de radiación para la enfermedad de Hodgkin, ilustra aún mejor la contradicción existente en la práctica médica actual. Cuatro estudios realizados en 2003 detectaron un aumento considerable del riesgo de cáncer de mama entre mujeres jóvenes que habían recibido radioterapia para la enfermedad de Hodgkin.^{407,408,409,410} Estos estudios confirmaron los hallazgos de muchos estudios anteriores. Cada año, 3.500 mujeres reciben un diagnóstico de enfermedad de Hodgkin y son tratadas con radiación. La Sociedad Estadounidense del Cáncer (ACS) sugiere que estas mujeres consideren someterse a mamogramas anuales a partir de los 30 años, ignorando el riesgo de 10 años extra de

exposición a la radiación, añadidos a la radioterapia que ya las ha colocado en alto riesgo de cáncer de mama.

La ACS formula una recomendación similar de detección para las mujeres con la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2. Sin embargo, la actualización de 2003 de la guía elaborada por la ACS para la detección del cáncer de mama: “Guidelines for Breast Cancer Screening, Update 2003”,⁴¹¹ incluye la siguiente evaluación de riesgo:

El riesgo global de las exposiciones diagnósticas únicas y acumulativas es pequeño, pero el riesgo aumenta con la cantidad de exposición y con la menor edad al momento de la exposición. . .^{412,413}

Se ha formulado además la hipótesis de que algunas mujeres con aumento del riesgo heredado de cáncer de mama también pueden tener un aumento de la sensibilidad a la radiación, lo que incrementaría su riesgo de cáncer de mama provocado por la radiación. Esta hipótesis puede ser plausible porque los estudios sobre el BRCA1 y el BRCA2 sugieren que estos genes codifican la información para funciones relacionadas con la reparación del daño que causa la radiación en el ADN.^{414,415,416,417,418}

Ciertamente, las mujeres con un riesgo especialmente alto de cáncer de mama no deberían ser expuestas repetidamente a un carcinógeno mamario conocido, como método de detección.

Las mujeres necesitan un método más efectivo de detección del cáncer de mama, uno que realmente funcione para las mujeres de todas las edades y no las exponga a la radiación. Encontrar una alternativa a la mamografía, que es una tecnología con más de medio siglo de antigüedad, debe ser una prioridad máxima de la investigación. Es tiempo de destinar los escasos recursos existentes a dar respuesta a esta imperiosa necesidad.

Las mujeres también deben tener mejor información sobre los beneficios y los daños del examen mamográfico. Los investigadores del Nordic Cochrane Centre, de Copenhague, Dinamarca, encontraron que la información proporcionada por grupos profesionales de apoyo (entre ellos la Sociedad Estadounidense del Cáncer, la Fundación Susan G. Limen y Y-ME National Breast Cancer Organization) estaba “gravemente sesgada a favor del examen. Pocos son los sitios web que responden a las normas aceptadas en materia de consentimiento informado.”⁴¹⁹ Los sitios web de tres de las organizaciones de consumidores estudiadas (incluyendo Breast Cancer Action) mencionaron los daños que puede causar el examen, el sobrediagnóstico y el tratamiento, y fueron considerados “mucho más balanceados y exhaustivos que otros sitios.”

Cambios de política

Mientras prosiguen las investigaciones, los científicos, los profesionales de salud pública y los activistas piden cambios fundamentales en los sectores público y privado en materia de exposición a la radiación y de producción, uso y eliminación de sustancias químicas de las que se sabe o se sospecha que aumentan el riesgo de cáncer de mama. La falta de adopción de medidas a partir de las evidencias resumidas en este informe equivale a ignorar la costosa lección histórica del tabaquismo y el cáncer de pulmón.

Los CDC documentaron la invasión de los cuerpos de los estadounidenses por 148 sustancias químicas, sin su conocimiento o consentimiento. Algunas de estas sustancias químicas, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), el insecticida heptacloro y el herbicida atrazina, se asocian al aumento del riesgo de cáncer de mama.⁴²⁰ Muchos de ellos, como la atrazina, el cadmio y varios ftalatos son alteradores endocrinos conocidos y pueden hacer que el feto en desarrollo tenga un mayor riesgo de cáncer de

mama en la edad adulta. No se conoce aún el impacto colectivo de las mezclas químicas, pero la presencia de sustancias químicas en nuestros cuerpos, como huéspedes no invitados, es inaceptable

El cáncer de mama es un problema de salud pública

No hay escasez de consejos para las mujeres sobre las cosas que pueden hacer en su vida personal para reducir el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, muchos de los factores que contribuyen a la enfermedad escapan al control de las personas y sólo pueden ser enfrentados por políticas de gobierno y por cambios en el sector privado. Por lo demás, evitar la exposición involuntaria en el hogar y en el trabajo simplemente no es una opción para muchas personas. La mayoría de las personas que trabajan no puede permitirse el lujo de alejarse de los trabajos potencialmente peligrosos. Aún más, los productos y carnes orgánicos o libres de sustancias químicas no están disponibles en cada esquina del país, aún en el caso de que todos pudiéramos financiar el costo adicional.

El cáncer de mama es más que un problema personal; es una crisis de salud pública que demanda acción de la sociedad como un todo. Cientos de organizaciones no gubernamentales participan en campañas de educación pública para ayudar a la gente a entender la creciente evidencia que relaciona la exposición ambiental con el cáncer de mama, con otros cánceres y con otras enfermedades crónicas.⁴²¹ Una vez informado, el público puede ser movilizado para la acción, usando esta evidencia para justificar las medidas destinadas a proteger la salud humana y la salud de las generaciones futuras.

Todo trabajo científico es incompleto —ya sea observacional o experimental. Todo trabajo científico es susceptible de ser trastocado o modificado por el avance del conocimiento. Eso no nos confiere la libertad de ignorar el conocimiento que ya tenemos o de posponer la acción que parece requerir en un momento dado.

— Sir Austin Bradford Hill, discurso ante la Royal Society of Medicine, 1965

Magnificar o fabricar incertidumbre científica es otra táctica usada para retrasar o evitar la protección de la salud pública y del medio ambiente.... Las decisiones políticas deberían adoptarse con la mejor evidencia disponible y no esperar hasta que estén reunidas todas las evidencias y hasta que cada duda concebible quede borrada.

— David Michaels, American Journal of Public Health, 2005

La necesidad del criterio de precaución

La salud pública no puede ni debe tener que esperar la prueba absoluta de que ciertas sustancias químicas causan cáncer de mama, antes de actuar para reducir el riesgo de que ocurra tal daño. Demasiada gente va a sufrir esta enfermedad si retrasamos las acciones hasta alcanzar un “estándar científico” de prueba. Una norma así requiere un 95 por ciento de certeza de causa y efecto. Si bien esta estricta norma recibe el apoyo del sector empresarial cuando los cambios de política que se han considerado pueden tener un impacto sobre las utilidades, en otros escenarios se siguen normas menos rigurosas. La Ley de Calidad Ambiental de California (CEQA) exige sólo “el potencial para

un impacto significativo” –10 a 30 por ciento de probabilidad—como base para la acción.

Lo que puede funcionar para la ciencia y el sector empresarial no sirve, en este caso, para proteger la salud pública. El público sólo puede ser protegido de los peligros ambientales cuando alguna evidencia de daño –no una prueba concluyente— es causa suficiente para la acción. Esta norma se conoce como el principio de precaución. Las políticas de salud pública basadas en el principio de precaución dicen que los indicios de daño, más que la prueba de daño, motiva la adopción de medidas políticas. De acuerdo a esta norma, existe amplia evidencia sobre la necesidad de reducir o, en algunos casos, eliminar la exposición a ciertas sustancias químicas tóxicas.

Entendido por los médicos como “primero, no hacer daño”, el principio de precaución se resume a veces como “mejor asegurarse que lamentarse”. El principio de precaución establece que:

Quando una actividad hace surgir amenazas de daño para el medio ambiente o la salud humana, deben tomarse medidas de precaución incluso si no se han establecido totalmente en forma científica algunas relaciones de causa y efecto. . . El proceso de aplicación del principio de precaución debe ser abierto, informado y democrático y debe incluir a las partes potencialmente afectadas. También debe suponer un examen del rango completo de alternativas, incluyendo la no acción.⁴²²

El principio de precaución exige que los fabricantes y las industrias que usen o emitan sustancias químicas tóxicas evalúen las consecuencias para la salud y los impactos ambientales *antes* de introducirlos en el mercado.

Para reducir el riesgo de cáncer de mama y en última instancia poner fin a la epidemia, deben realizarse cambios fundamentales e inmediatos

en las políticas públicas basados en el principio de precaución. El siguiente plan de 10 puntos nos acerca más a esta meta.

Un plan de 10 puntos para reducir el riesgo de cáncer de mama y detener finalmente la epidemia

1. Establecer programas de Seguimiento de Salud Ambiental (SSA) a niveles estatal y federal.

Los programas de SSA a nivel de cada estado y a nivel federal, podrían jugar un papel fundamental en la disminución de las enfermedades crónicas relacionadas con factores ambientales. Estos programas proporcionarían la información necesaria para mejorar la contaminación existente –y los programas de prevención de las enfermedades. Los programas de SSA investigarían la interacción entre la exposición a sustancias químicas y los consiguientes resultados en salud de las personas, con la meta final de desarrollar políticas y prácticas que eliminarían los contaminantes que inciden en los resultados negativos de salud. Estos programas integrarían múltiples bases de datos: carga corporal humana (vigilancia biológica), emisión de sustancias químicas, pautas de distribución geográfica de las exposiciones y los resultados en salud, entre otras. Los datos de salud ambiental deben compartirse e integrarse en forma normalizada y deben ser divulgados al público en forma oportuna, accesible y útil.

Se necesita una Red Nacional de Seguimiento de Salud (RNSS) para conectar los sistemas estatales de seguimiento de enfermedades crónicas, exposición ambiental y otros factores de riesgo, de modo que las causas de las enfermedades crónicas prioritarias puedan ser identificadas, encaradas y finalmente eliminadas. Los hallazgos de la RNSS deben ser puestos anualmente a disposición del público, como una forma de educación que contribuya a prevenir las enfermedades crónicas. La RNSS también debe proporcionar subvenciones para que los estados puedan

desarrollar la infraestructura necesaria para participar en la Red Nacional.

Los programas de Seguimiento de Salud Ambiental son necesarios en todos los estados porque cada uno de ellos tiene tipos de exposición y tasas de enfermedad propios de ese estado. Por ejemplo, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición [National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES)] de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos proporciona una especie de fotografía aérea de la salud del país, pero no brinda una instantánea de lo que sucede en las comunidades a nivel de base o un método sistemático de monitorear tendencias a lo largo del tiempo en un estado determinado.

Aunque una alta incertidumbre puede oscurecer tanto la probabilidad de un riesgo como la magnitud del daño, la incertidumbre no elimina el riesgo. Los riesgos no reconocidos siguen siendo riesgos; los riesgos inciertos siguen siendo riesgos; y los riesgos negados siguen siendo riesgos.

— John Cairns, Jr., *Environmental Health Perspectives*, 1999

A fin de obtener datos más completos sobre riesgos químicos, biológicos y físicos, los estados que realizan vigilancia y seguimiento necesitan financiamiento estatal para desarrollar la infraestructura que necesitan los programas de seguimiento de salud, que incluye:

- Laboratorios estatales capaces de llevar a cabo la vigilancia biológica de muestras humanas para una variedad de contaminantes, incluyendo ciertos plaguicidas, retardantes del fuego bromados y mercurio;
- Encuestas nacionales de salud y nutrición iniciadas por los estados para reunir datos sobre una variedad de indicadores de salud y exposiciones ambientales;
- Encuestas estatales de evaluación de la exposición humana (HEXAS) para identificar las exposiciones en el ambiente interior, donde se juntan y se concentran muchos contaminantes.

2. Practicar las “compras sanas”, adoptando leyes de compras guiadas por la precaución, a nivel local, estatal y federal.

Las empresas, el gobierno, los consumidores y los hospitales deberían adquirir productos que estén libres de sustancias químicas vinculadas al cáncer, como papel libre de cloro y productos plásticos hechos sin cloruro de polivinilo. Este tipo de cambios sutiles en las prácticas de compra significaría que menos sustancias químicas causantes de cáncer entrarían a nuestros hogares, serían vertidas en nuestros rellenos sanitarios y contaminarían nuestro aire y agua. Más aún, estas medidas incentivarían al sector industrial a proporcionar los productos libres de riesgos que desean los consumidores.

Los gobiernos locales, estatales y federales pueden y deben dar el ejemplo, adoptando prácticas de adquisiciones con preferencia ambiental, creando así un modelo a seguir por las personas, las empresas y los hospitales. En 2002, el Distrito Unificado de Escuelas de Los Angeles, el segundo más grande de Estados Unidos adoptó una Política de Manejo Integrado de Plagas basada en el principio precautorio. La División de Arquitectura del Estado (DSA) del Departamento de Servicios Generales de California dio a conocer una lista de materiales de construcción con preferencia ambiental para que sean usados en la construcción escolar. Más información en www.eppbuildingproducts.org

En 2003, la ciudad de San Francisco adoptó una ordenanza basada en el principio de precaución como marco político para la toma de decisiones. Esto condujo a la aprobación, en 2005, de una ordenanza de adquisiciones basadas en la precaución, que obligaría a la ciudad a elegir las

alternativas más seguras, al momento de adquirir vehículos municipales, elementos de aseo y mantenimiento y otros productos. También Berkeley, California, adoptó en 2003 una resolución basada en el principio de precaución que daba instrucciones para la redacción de una ordenanza municipal.

En 2005, Nueva York se transformó en el primer estado que exigió que las escuelas utilizaran productos de aseo “verdes”. También en 2005, la Alianza para un Mañana Saludable (Alliance for a Healthy Tomorrow), de Massachusetts, destinó fondos del presupuesto del estado para realizar un análisis de las alternativas más seguras para cinco sustancias químicas tóxicas: plomo, formaldehído, percloroetileno, cromo hexavalente y di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP). Con este financiamiento, el Instituto de Reducción de Usos Tóxicos [Toxic Use Reduction Institute (TURI)], de la Universidad de Massachusetts-Lowell, analizará los usos de cada sustancia química en Massachusetts, sus impactos potenciales sobre la salud humana y el medio ambiente y el potencial de todas y cada una de las tecnologías y sustancias químicas alternativas para servir como sustitutos de las sustancias tóxicas.

3. Proteger a los trabajadores de las exposiciones peligrosas

Cuando se sabe o se sospecha que las exposiciones ocupacionales constituyen un peligro para la salud de los trabajadores y las comunidades, es necesario tomar medidas inmediatas para eliminar esas exposiciones. Mucho de lo que sabemos acerca de los productos químicos que causan cáncer proviene de estudios sobre trabajadores. Los productos químicos a los que están expuestos los trabajadores entran finalmente al medio ambiente general y afectan a las comunidades cuando son llevados a los hogares en las ropas de trabajo, agregados a los productos de consumo, vertidos en los rellenos sanitarios o liberados en el aire o en el agua.⁴²³

Las comunidades perimetrales (gente que vive cerca de instalaciones industriales) corren un riesgo mayor de sufrir daño por la exposición a sustancias químicas, y éstas son casi siempre comunidades de personas de color. Debemos garantizar que ninguna población tenga una carga desproporcionada de exposición a sustancias químicas.

Todas las industrias que fabrican o utilizan productos químicos tóxicos deberían seguir el ejemplo instaurado en los Principios de Silicon, desarrollados por la Coalición sobre Tóxicos de Silicon Valley y la Campaña para una Tecnología Responsable.⁴²⁴ Estos principios incluyen:

- Establecer un programa amplio de reducción del uso de tóxicos, incluyendo la eliminación gradual de los clorofluorocarbonos (compuestos usados como propelentes y refrigerantes) y otros solventes clorados, carcinógenos, tóxicos reproductivos y neurotóxicos.
- Desarrollar programas amplios de vigilancia de la salud y de educación sobre salud y seguridad, que sean sensibles a la diversidad de la fuerza de trabajo y que puedan ser revisados por el público.

4. Educar al público sobre los efectos de la radiación en la salud y sobre cómo reducir la exposición a la radiación ionizante y no ionizante

Los profesionales de la salud y el público en general necesitan comprender que (1) la exposición a la radiación ionizante puede causar cáncer; (2) la exposición incluso a niveles bajos de radiación es acumulativa a lo largo de la vida y puede causar daño genético; y (3) mientras más joven es una persona al momento de la exposición, mayor es el riesgo de desarrollar cáncer. Los procedimientos médicos que involucran exposición a la radiación tienen riesgos y beneficios, y los pacientes tienen derecho a conocer ambos a fin de entregar su consentimiento informado.⁴²⁵ Los médicos y otros profesionales que refieren pacientes para un

procedimiento radiológico deben decirle al paciente qué dosis de radiación va a recibir, tal como actualmente informan al paciente sobre la dosis de un medicamento recetado.

También se necesita educar al público sobre los riesgos de la exposición a radiación no ionizante (CEM), cómo pueden medir el nivel de los campos electromagnéticos del medio ambiente y cómo pueden mitigarlos, si es necesario. Este esfuerzo educacional debería identificar las medidas de prudencia para evitar los riesgos que deben tomar los consumidores y también ciertos grupos de trabajadoras y profesionales, tales como profesoras, enfermeras y tripulantes de cabina. Un público informado puede contribuir al diseño de políticas públicas para reducir la exposición a los CEM a nivel local, estatal y nacional.

5. Responsabilizar a las grandes empresas por sus prácticas peligrosas

Las grandes empresas detentan un enorme poder económico, social y político en todo el mundo. Este poder incluye el decidir cuándo, cómo y dónde fabricar sus productos, a menudo sin tomar en consideración las consecuencias sociales o ambientales. Dado que la riqueza de las grandes empresas compra influencia en el gobierno, las empresas pueden imponer modificaciones en las leyes y las políticas, para que sirvan a las necesidades empresariales a expensas de la salud pública. Esta realidad ha permitido que los contaminadores corporativos contaminen las comunidades a través de Estados Unidos y alrededor del mundo, dejando tras suyo una secuela de enfermedades y muertes.

Si queremos revertir la epidemia de cáncer de mama y otros cánceres, las grandes empresas deben ser responsabilizadas por las prácticas que colocan a la salud pública en peligro. Las campañas de responsabilidad empresarial orientadas al mercado, como la Campaña por Cosméticos más Seguros (www.safecosmetics.org) y “Think Before You Pink” [Piense antes de

pintarse] (www.thinkbeforeyoupink.org) pueden causar un impacto. Ambos sitios web ofrecen información sobre de alternativas para los productos con ingredientes tóxicos. Difundir el hecho de que los fabricantes de productos de cuidado personal usan ingredientes dañinos — sustancias químicas que pueden causar cáncer y defectos congénitos— puede literalmente ocasionar un vuelco del mercado, al incrementar la demanda de productos seguros, no tóxicos, por parte de los consumidores.

El gobierno debe tomar medidas para responsabilizar a las grandes empresas por las prácticas peligrosas. Todas las leyes ambientales deben basarse en el principio de que “el que contamina paga”.

6. Ofrecer incentivos locales, estatales y federales para la adopción de prácticas verdes

Las empresas no sólo deben ser responsabilizadas por liberar sustancias químicas causantes de cáncer en el medio ambiente y en nuestros cuerpos, sino que también deben ser recompensadas por establecer nuevas políticas y procesos más saludables para nuestro medio ambiente. Muchas empresas ya han entendido que ser “verde” refuerza la lealtad del consumidor y aumenta las utilidades, y algunas empresas se han dedicado a practicar la sostenibilidad al hacer negocios. Si se ofrecen incentivos adicionales a las empresas para estimularlas a eliminar las sustancias químicas dañinas de sus productos y procesos, se les ayudará a adoptar nuevas políticas.

Estos incentivos podrían incluir un sistema de etiquetado para destacar a las empresas que usan tecnologías que reducen la contaminación, dando prioridad a las empresas “verdes” cuando se otorgan contratos gubernamentales, créditos tributarios a las empresas que reducen el uso de los recursos naturales, subvenciones a las empresas pequeñas para la compra, por una sola

vez, de equipo o materiales que les ayuden a reducir el uso de sustancias químicas causantes de cáncer, y estímulos no monetarios que impliquen reconocimiento público.

7. Reforzar la legislación sobre el Derecho a Saber y la participación pública en las decisiones relativas a la exposición a tóxicos.

El público y los trabajadores tienen derecho a contar con una información completa acerca de las sustancias químicas a las que puedan estar expuestos y a una participación total en las decisiones sobre cómo deben usarse las sustancias químicas peligrosas, o si deben usarse del todo. La información debe ser clara, actual y fácilmente accesible en todos los idiomas relevantes y debe incluir todas las sustancias químicas y los materiales, las cantidades de sustancias químicas producidas, utilizadas, emitidas y exportadas, al igual que la información sobre riesgos, uso y exposición a sustancias químicas. La Proposición 65, de California, que corresponde a la Ley sobre agua potable segura y cumplimiento de las normas sobre sustancias tóxicas, de 1986,⁴²⁶ constituye un ejemplo de legislación importante sobre el derecho a saber. La Proposición 65 hace un detalle de todas las sustancias químicas que se sabe que causan cáncer, defectos congénitos u otros daños reproductivos y exige que esta información se difunda en lugares de acceso público.

Deberíamos luchar para reducir o eliminar la exposición a todas las sustancias químicas y las innumerables circunstancias de exposición múltiple que se saben que causan cáncer en humanos y/o en animales.

— James Huff, European Journal of Oncology, 2000

Toda persona tiene derecho a saber qué sustancias químicas han invadido su cuerpo sin su consentimiento, al igual que la fuente probable de exposición y el efecto potencial de la exposición química sobre la salud. La vigilancia de la carga corporal de sustancias químicas en los trabajadores y el público en general es una valiosa herramienta para evaluar la exposición humana a sustancias químicas. Un programa de vigilancia biológica debería reflejar los principios de investigación participativa con base en la comunidad, involucrando a la comunidad desde el inicio y proporcionando apoyo e información práctica a quienes acepten someterse a las pruebas.

8. Hacer cumplir las leyes de protección ambiental

Es necesario hacer cumplir las leyes de protección ambiental, y en algunos casos hay que endurecerlas. Tal como recomendó un reciente informe de la Oficina de Responsabilidad Gubernamental [U.S. Government Accountability Office (GAO)]⁴²⁷, la Agencia de Protección Ambiental necesita más autoridad y recursos para cumplir su cometido de proteger la salud pública y el medio ambiente de los productos químicos peligrosos. También hay que reforzar, no debilitar, otras leyes de protección ambiental, como la Ley de aire limpio, la Ley de agua limpia y la Ley federal sobre insecticidas, fungicidas y rodenticidas. Debe destinarse un financiamiento suficiente para las agencias y comisiones reguladoras, como la EPA y la Comisión de Seguridad de los Productos de Consumo [Consumer Products Safety Commission], a fin de aumentar la vigilancia ambiental y reforzar las regulaciones existentes.

9. Exigir una mayor transparencia en el financiamiento de la formación, la investigación y las publicaciones en el campo de la ciencia y de la medicina

La historia proporciona muchos ejemplos de cómo los intereses empresariales han desvirtuado

el interés público en las esferas del gobierno, la legislación, las políticas públicas y la ciencia: el tabaco, el plomo, el dietilestilbestrol, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y el asbesto. En muchos casos, a pesar de conocer los peligros de estos productos, el sector empresarial continuó promoviendo sus “beneficios” durante décadas, citando sus propios estudios “científicos” como prueba de que los productos eran inocuos. Prácticas empresariales como éstas han causado daño a generaciones de hombres, mujeres y niños.

Evidencias recientes han dejado al descubierto a médicos, científicos y agencias regulatorias de gobierno cuyas relaciones con la empresa privada, especialmente con la industria farmacéutica y las empresas de biotecnología, han puesto en peligro la seguridad de los medicamentos, las pruebas clínicas y otras investigaciones. De acuerdo a un informe del inspector general del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos [U.S. Department of Health and Human Services], los conflictos de intereses y otras violaciones a la ética son comunes entre los científicos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH).⁴²⁸

Se necesitan cambios de políticas a fin de establecer normas éticas y hacerlas cumplir, y también para evitar conflictos de intereses en materia de empleo y nombramientos en agencias reguladoras gubernamentales como los NIH, la EPA y la FDA. Por ejemplo, los científicos que representan los intereses del sector empresarial no deberían ser designados para integrar los consejos consultivos científicos de las agencias de investigación o las agencias reguladoras.

Es necesaria una mayor transparencia en el financiamiento de las investigaciones y publicaciones científicas, especialmente para exponer los potenciales conflictos de intereses que surgen cuando las grandes empresas que tienen mucho que ganar en lo económico con los resultados de una investigación, están involucradas en la investigación misma.

10. Establecer una política exhaustiva sobre productos químicos basada en el principio de precaución

Uno de los mayores desafíos en materia de salud pública y medio ambiente que enfrentan Estados Unidos y la comunidad mundial son las crecientes tasas de cáncer de mama y otros cánceres, de alteraciones del desarrollo, de asma y otras enfermedades crónicas causadas en parte por la exposición a sustancias químicas tóxicas y a la radiación. Durante más de una década se han realizado esfuerzos a nivel internacional para desarrollar un enfoque precautorio para la regulación de los productos químicos, que incluiría la eliminación gradual de las sustancias químicas que causan cáncer, daño reproductivo o daño genético.

Este enfoque requiere de planes de reducción del uso de sustancias y procesos tóxicos y de planes de producción limpia por parte de todos los contaminadores y de las agencias gubernamentales. Sin embargo, EE.UU. no ha logrado desarrollar una política de este tipo. Sin ir más lejos, un nuevo informe de la Oficina de Responsabilidad Gubernamental (GAO) encontró que la política regulatoria de sustancias químicas de EE.UU., basada en la Ley de control de sustancias tóxicas (TSCA), no logra proteger la salud pública y el medio ambiente de la exposición a sustancias químicas.⁴²⁹

Esfuerzos internacionales para crear cambios

REACH

La nueva directiva propuesta por la Unión Europea, conocida como REACH (Registro, Evaluación y Autorización de Sustancias Químicas), constituye un excelente modelo de regulación exhaustiva de sustancias químicas. REACH usa el principio de precaución como su principio guía. Exige que los fabricantes demuestren que las sustancias químicas pueden

ser usadas en forma segura, antes de recibir autorización del gobierno para sacarlas al mercado. En muchos casos, una reglamentación de este tipo evitaría el daño antes de que ocurra. REACH se aplicaría no sólo a las sustancias químicas sino también a los productos que contienen sustancias químicas dañinas, incluyendo solventes para la limpieza, cosméticos y artículos para el cuidado personal. El anteproyecto de ley se publicó el 29 de octubre de 2003, y se espera que se transforme en ley en 2006.

El Llamamiento de París

En mayo de 2004, en apoyo a la directiva REACH, cientos de miembros del Parlamento Europeo, científicos, médicos, éticistas y ciudadanos de Europa, Canadá y EE.UU. suscribieron la Declaración Internacional sobre los Peligros Sanitarios de la Contaminación Química, conocida también como el Llamamiento de París. Los firmantes hacen un llamado a los “encargados de la toma de decisiones a nivel nacional, a las autoridades europeas, a las organizaciones internacionales, y específicamente a las Naciones Unidas”, para que prohíban todos los productos que sean cierta o probablemente cancerígenos, mutagénicos o que contengan toxinas reproductivas para los humanos, y apliquen el principio de precaución a todas las sustancias químicas persistentes y bioacumulativas. Se pueden encontrar otras recomendaciones en el siguiente sitio web: <http://appel.artac.info/anglais.htm>.

La Directiva de la Unión Europea sobre Cosméticos

Desde octubre de 2004 se prohíbe que los cosméticos fabricados y vendidos en la UE contengan cualquier sustancia química reconocidamente cancerígena, mutagénica o reprotóxica. Para exigir las mismas normas a las empresas que venden cosméticos y productos personales en EE.UU. se necesitarían muchas investigaciones independientes sobre los efectos

de los ingredientes de estos productos sobre la salud.

El Tratado sobre los COP

El tratado sobre Contaminantes Orgánicos persistentes (COP)⁴³⁰ negociado bajo los auspicios del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, está centrado en las siguientes sustancias químicas: hexaclorobenceno, endrín, mirex, toxafeno, clordano, heptaclor, DDT, aldrín, dieldrín, PCB, dioxinas y furanos. El acuerdo se hizo jurídicamente vinculante el 17 de mayo de 2004, cuando Francia se transformó en el quincuagésimo país que lo ratificó. Aunque Estados Unidos es un país firmante de este acuerdo, el senado de EE.UU. no ha ratificado el tratado.

Esfuerzos estatales para crear un cambio

Las iniciativas estatales están resultado efectivas para el control de ciertas sustancias químicas producidas en volúmenes elevados y que han mostrado ser acumulativas en los humanos. Por ejemplo, California y Maine promulgaron las primeras leyes del país que prohibieron determinados retardantes del fuego, y luego Nueva York y Washington siguieron el ejemplo. En California se promulgó en 2005 una legislación que obliga a informar al Departamento de Servicios de Salud del estado sobre cualquier ingrediente de los cosméticos que cause cáncer o daño reproductivo. En estados como Massachussets, Washington, Maine, Nueva York y California se realizan esfuerzos de colaboración para impulsar campañas estatales de reforma de las políticas sobre sustancias químicas.

En Massachussets, por ejemplo, la Alianza para un Mañana Saludable (Alliance for a Healthy Tomorrow), que cuenta con más de 140 organizaciones miembros, promueve activamente un programa de “Alternativas más seguras para los tóxicos” a nivel estatal. En Nueva York, la Coalición Ambiental Ciudadana encabeza la

Alianza para un Futuro Libre de Tóxicos, a fin de crear un enfoque unificado para las iniciativas destinadas a proteger la salud humana y el medio ambiente de las sustancias tóxicas persistentes. En el estado de Washington, la coalición denominada “Toxic Free Legacy Coalition”, encabezada por la Coalición sobre Tóxicos de Washington aprobó un estricto proyecto de ley sobre la contaminación con mercurio y está trabajando con el Departamento de Ecología del estado en un esfuerzo coordinado para la eliminación gradual de las sustancias químicas persistentes más tóxicas.

Se están realizando otros esfuerzos en EE.UU. para promover la discusión acerca de una directiva sobre sustancias químicas semejante a REACH, a nivel local, estatal, regional y federal. Por ejemplo, la Carta de Louisville sobre sustancias químicas más seguras [Louisville Charter for Safer Chemicals]⁴³¹ es un conjunto de principios acordados en Louisville, Kentucky, en mayo de 2004 por una red de organizaciones de salud y justicia ambiental que trabajan en torno a políticas y campañas relacionadas con las sustancias químicas. (Ver recuadro.)

La prevención del cáncer depende de la reducción o eliminación de la exposición a sustancias y procesos que causan cáncer. Una directiva como REACH, o la Carta de Louisville, ayudaría a revertir la epidemia de cáncer de mama. Las medidas iniciales podrían incluir ampliar la autoridad de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos para regular las sustancias químicas, según se recomienda en el Informe de la Oficina de Responsabilidad del Gobierno, y darle autoridad a la FDA para regular los ingredientes de los cosméticos y productos de cuidado personal, antes de que se autorice su entrada al mercado.

Conclusión

Pese al peligro que ello implica, ignoramos la evidencia de que la radiación y las sustancias químicas están contribuyendo a los crecientes

costos humanos y económicos del cáncer de mama. Para detener al azote de esta enfermedad se requiere que tomemos medidas basadas en la evidencia existente a fin de proteger la salud de las personas y del planeta. Esperar pruebas absolutas sólo significa más sufrimiento y pérdida de vidas. Está en nuestro poder cambiar de rumbo. Es tiempo de actuar conforme a las evidencias.

Principios centrales de la Carta de Louisville

- Aceptar sustitutos y soluciones más seguras, procurando eliminar el uso y las emisiones de sustancias químicas peligrosas, alterando los procesos de producción y sustituyendo las sustancias peligrosas por sustancias químicas más seguras.
- Eliminar gradualmente las sustancias químicas persistentes, bioacumulativas o muy tóxicas, dando prioridad a la eliminación de las sustancias químicas que se acumulan en los humanos o en los animales, que se degradan con lentitud, o que son muy peligrosas para los seres humanos o el medio ambiente.
- Actuar ante Advertencias Tempranas a fin de evitar daños debidos a sustancias químicas nuevas o existentes, cuando haya evidencia creíble del daño, incluso cuando siga existiendo algún nivel de incertidumbre respecto de la exacta naturaleza, magnitud o mecanismo del daño.
- Exigir amplios datos de seguridad de todas las sustancias químicas, como prerrequisito para que una sustancia química permanezca o sea introducida en el mercado.

Apéndices

Apéndice I: Sustancias químicas que han demostrado causar tumores mamarios en los animales

Fuente: U.S. National Toxicology Program, 2005.

- Acronicina
- Benceno
- 2,2-Bis(bromometil)-1,3-propanodiol
- 1,3-Butadieno
- 2-Cloroacetofenona (CN)
- Cloropreno
- C.I. Rojo ácido 114
- C.I. Rojo básico 9 monohidrocloruro
- Clonitralida
- Cintembeno
- 2,4-Diaminotolueno (2,4-Toluendiamina)
- 1,2-Dibromo-3-Cloropropano
- 1,2-Dibromoetano
- 2,3-Dibromo-1-Propanol
- 1,1-Dicloroetano
- 1,2-Dicloroetano
- 1,2-Dicloropropano (Dicloruro de propileno)
- Diclorvós
- Dihidrocloruro de 3,3'-Dimetoxibencidina
- Dihidrocloruro de 3,3'-Dimetilbencidina
- 2,4-Dinitrotolueno
- Oxido de etileno
- Furosemida (Lasix)
- Glicidol
- Hidrazobenceno
- Fosfuro de indio
- Isofosfamida
- Isopreno
- Leucomalaquita verde
- Malaquita verde
- Cloruro de metileno
- Metileugenol
- Nitiacida
- 5-Nitroacenafteno
- Nitrofurazona
- Nitrometano
- O-Nitrotolueno
- Ocratoxina A
- Fenesterin
- Hidrocloruro de procarbazina
- Reserpina (Serpasil)
- Sulfalato
- 2,4- y 2,6-Diisocianato de tolueno
- Hidrocloruro de o-toluidina
- 1,2,3-Tricloropropano
- Uretano
- Combination de Uretano y etanol

Apéndice 2: Sustancias incluidas en el 11° Informe sobre Carcinógenos del Programa Nacional de Toxicología de Estados Unidos

Parte A. Carcinógenos humanos conocidos

Aflatoxinas
 Consumo de bebidas alcohólicas
 4-Aminobifenil
 Mezclas analgésicas que contienen fenacetina
 Compuestos inorgánicos de arsénico
 Asbesto
 Azatioprina
 Benceno
 Bencidina
 Berilio y compuestos de berilio
 1,3-Butadieno
 1,4-Butanediol Dimetanosulfonato (Myleran(r))
 Cadmio y compuestos de cadmio
 Clorambucil
 1-(2-Cloroetil)-3-(4-metilciclohexil)-1-nitrosourea (MeCCNU)
 bis(Clorometil) éter y clorometil-metil-éter técnico
 Compuestos de cromo hexavalente
 Breas de alquitrán de carbón
 Alquitrantes de carbón
 Ciclofosfamida
 Ciclosporina A
 Dietilestilbestrol
 Tintes metabolizados a bencidina
 Humo de tabaco ambiental
 Erionita
 Estrógenos esteroides
 Oxido de etileno
 Virus de hepatitis B
 Virus de hepatitis C
 Virus del papiloma humano: algunos tipos de virus de la mucosa genital
 Melfalán
 Metoxsalén con terapia ultravioleta A (PUVA)
 Aceites minerales (no tratados o ligeramente tratados)
 Gas de mostaza
 2-Naftilamina
 Neutrones
 Compuestos de níquel
 Radón
 Sílica cristalina (partículas de tamaño respirable)

Tabaco sin humo
 Radiación solar
 Hollines 233
 Vapores de ácidos inorgánicos fuertes que contienen ácido sulfúrico
 Lámparas o camas solares, exposición al tamoxifeno
 2,3,7,8-Tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD); "Dioxina" 241
 Tiotepa
 Dioxido de torio
 Tabaquismo
 Cloruro de vinilo
 Radiación ultravioleta, espectro amplio
 Radiación UV
 Polvo de madera
 Radiación X- y radiación gamma

Parte B. Expectativa razonable de que sean carcinógenos humanos

Acetaldehído
 2-Acetilaminofluoreno
 Acrilamida
 Acrilonitrilo
 Adriamicina® (hidrocloruro de doxorubicina)
 2-Aminoantraquinona
o-Aminoazotolueno
 1-Amino-2,4-dibromoantraquinona
 1-Amino-2-metilntraquinona
 2-Amino-3,4-dimetilimidazo[4,5-*f*]quinolina (MeIQ)
 2-Amino-3,8-dimetilimidazo[4,5-*f*]quinoxalina (MeIQx)
 2-Amino-3-metilimidazo[4,5-*f*]quinolins (IQ)
 2-Amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-*b*]piridina (FIP)
 Amitrol
 Hidrocloruro de *o*-anisidina
 Azacitidina (5-Azacitidina(r), 5-AzaC)
 Benzo[*a*]antraceno
 Benzo[*b*]fluoranteno

Benzo[*j*]fluoranteno
 Benzo[*k*]fluoranteno
 Benzo[*a*]pireno
 Benzotricloruro
 Bromodiclorometano
 Hidroxianisol butilado (BHA)
 Tetracloruro de carbono
 Fibras cerámicas (partículas de tamaño respirable)
 Cloramfenicol
 Acido cloréndico
 Parafinas cloradas (C12, 60% cloro)
 1-(2-Cloroetil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea
 bis(Cloroetil) nitrosourea
 Cloroformo
 3-Cloro-2-metilpropeno
 4-Cloro-*o*-fenilendiamina
 Cloropreno
p-Cloro-*o*-toluidina e hidrocloruro de *p*-cloro *o*-toluidina
 Hidrocloruro
 Clorozotocina
 C.I. Rojo básico 9 monohidrocloruro
 Cisplatino
 Sulfato de cobalto
p-Cresidina
 Cupferrón
 Dacarbazina
 Dantrona (1,8-Dihidroxiantraquinona)
 Sulfato de 2,4-Diaminoanisól
 2,4-Diaminotolueno
 Diazoaminobenceno
 Dibenz[*a,h*]acridina
 Dibenz[*a,j*]acridina
 Dibenz[*a,h*]antraceno
 7*H*-Dibenzo[*c,g*]carbazol
 Dibenzo[*a,e*]pireno
 Dibenzo[*a,h*]pireno
 Dibenzo[*a,i*]pireno
 Dibenzo[*a,l*]pireno
 1,2-Dibromo-3-cloropropano
 1,2-Dibromoetano (dibromuro de etileno)
 2,3-Dibromo-1-propanol
 tris(2,3-Dibromopropil) fosfato
 1,4-Diclorobenceno

3,3'-Diclorobencidina y dihidrocloruro de 3,3'-Diclorobencidina	4,4-Metilenbis(2-cloroanilina)	Bifenilos polibromados (PBB)
Diclorodifeniltricloroetano (DDT)	4-4-Metilenbis(N,N-dimetil)-bencenamina	Bifenilos policlorados (PCB)
1,2-Dicloroetano (dicloruro de etileno)	4,4-Metilendianilina y su sal dihidrocloruro	Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)
Diclorometano (cloruro de metileno)	Metileugenol	Hidrocloruro de procarbazona
1,3-Dicloropropeno (grado técnico)	Metilmetanosulfonato	Progesterona
Diepoxibutano	N-Metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina	1,3-Propano sultona-propiolactona
Material particulado producido por la combustión de petróleo diesel	Metronidazol	Oxido de Propileno
Dietilsulfato	Cetona Michler [4,4-(Dimetilamino)benzofenone]	Propiltiouracilo
Diglicidil resorcinol éter	Mirex	Reserpina
3,3-Dimetoxibencidina	Naftaleno	Safrol
4-Dimetilaminoazobenceno	Níquel (metálico) (ver compuestos de níquel y níquel metálico)	Sulfuro de selenio
3,3-Dimetilbencidina	Acido nitrilotriacético	Estreptozotocina
Cloruro de Dimetilcarbamoil	o-Nitroanisol	7,8-Oxido de estireno
1,1-Dimetilhidrazina	Nitrobenzeno	Sulfalato
Sulfato de dimetil	6-Nitrocriseno (Ver nitroarenos (seleccionado))	Tetracloroetileno (percloroetileno)
Cloruro de dimetilvinilo	Nitrofenol (2,4-Diclorofenil-p-nitrofenil éter)	Tetrafluoroetileno
1,6-Dinitropireno	Hidrocloruro de mostaza de nitrógeno	Tetranitrometano
1,8-Dinitropireno	Nitrometano	Tioacetamida
1,4-Dioxano	2-Nitropropano	4,4-Tiodianalina
Azul dispersable 1	1-Nitropireno	Tiourea
Tintes metabolizados a 3,3-Dimetoxibencidina	4-Nitropireno	Diisocianato de tolueno
Tintes metabolizados a 3,3-Dimetilbencidina	N-Nitroso-di-n-butilamina	o-Toluidina e hidrocloruro de o-toluidina
Epiclorohidrina	N-Nitrosodietanolamina	Toxafeno
Tiourea de etileno	N-Nitrosodietilamina	Tricloroetileno
di(2-Etilhexil) Ftalato	N-Nitrosodimetilamina	2,4,6-Triclorofenol
Etil Metanosulfonato	N-Nitroso-di-n-propilamina	1,2,3-Tricloropropano
Formaldehído (Gas)	N-Nitroso-N-etilurea	Radiación ultravioleta A
Furano	4-(N-Nitrosometilamino)-1-(3-piridil)-1-butanona	Radiación ultravioleta B
Lana de vidrio (partículas de tamaño respirable)	N-Nitroso-N-metilurea	Radiación ultravioleta C
Glicidol	N-Nitrosometilvinilamina	Uretano
Hexaclorobenceno	N-Nitrosomorfolina	Bromuro de vinilo
Isómeros de hexaclorociclohexano	N-Nitrosornicotina	4-Vinil-1-ciclohexeno-diepóxido
Hexacloroetano	N-Nitrosopiperidina	Fluoruro de vinilo
Hexametilfosforamida	N-Nitrosopirrolidina	
Hidrazina y sulfato de Hidrazina	N-Nitrososarcosina	
Hidrazobenceno	Noretisterona	
Indeno[1,2,3-cd]pireno	Ocratoxina A	
Complejo de hierro dextrano	4,4-Oxidianilina	
Isopreno	Oximetolona	
Cepona(r) (Clordecona)	Fenacetina	
Plomo y compuestos de plomo	Hidrocloruro de fenazopiridina	
Lindano y otro	Fenoltaleína	
Isómeros de hexaclorociclohexano	Hidrocloruro de Fenitoína	
2-Metilaziridina (Propilenimina)		
5-Metilcriseno		

Glosario

TASA AJUSTADA POR EDAD— Las estadísticas de incidencia y mortalidad del cáncer están ponderadas (ajustadas por edad) para ajustarse a la distribución de edad de la población durante un año censal determinado. Esto permite la comparación de las tasas entre diferentes regiones del país. A menos que las tasas por edad, una región con más gente mayor tendría una tasa más alta de cáncer de mama que una región con población más joven.

AMINA AROMATICA— Es un contaminante de la industria química y la de plásticos, y un subproducto de la cocción de carne y pescado a altas temperaturas. Se sabe que muchas aminas aromáticas causan tumores mamarios en los animales.

CARCINOGENO— Cualquier sustancia o proceso que causa cáncer.

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES— Es un estudio de investigación que observa a dos grupos de personas, un grupo que tiene una enfermedad (casos) y uno que no tiene la enfermedad (controles) pero que aparte de eso es similar en edad, estilo de vida y educación al de los casos. La meta es contribuir a identificar las causas potenciales de la enfermedad. Por ejemplo, las mujeres que tienen cáncer de mama pueden ser comparadas con mujeres no tienen cáncer de mama a fin de ver si el uso de plaguicidas en el hogar fue más habitual entre los casos que entre los controles.

DIOXINA— Es el nombre que se le da a un grupo de sustancias químicas sumamente tóxicas creadas mediante procesos industriales que utilizan cloro, como en la fabricación del papel o la incineración de plásticos de cloruro de vinilo (PVC).

ADUCTO DE ADN— Es un marcador de exposición a un carcinógeno determinado como los que se encuentran en los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) o en el humo del tabaco, que crean una forma alterada de ADN. Si los mecanismos normales de reparación tienen éxito, el ADN vuelve a su

estructura original. Si se repara mal, el aducto da como resultado una mutación, lo que aumenta el riesgo de cáncer.

CAMPOS ELECTROMAGNETICOS (CEM)— Es la radiación no ionizante, que incluye a los campos eléctricos, campos magnéticos, transmisiones de radiofrecuencias y microondas.

SUSTANCIAS Y COMPUESTOS QUIMICOS ALTERADORES ENDOCRINOS (EDC)— Son sustancias químicas como la dioxina, que alteran el delicado balance hormonal (endocrino) del cuerpo. Cualquier alteración de la actividad hormonal puede interferir con una capacidad de un organismo para crecer, desarrollarse y funcionar normalmente. Algunos EDC actúan como la hormona estrógeno y pueden denominarse xenoestrógenos.

EPIDEMIOLOGIA— Es el estudio de la distribución y de los determinantes de la frecuencia de la enfermedad en las poblaciones humanas.

CELULAS EPITELIALES— La mayor parte de la superficie del cuerpo está cubierta de tejido epitelial, incluyendo los ductos y lóbulos de la mama. La mayoría de los cánceres de mama se origina en las células epiteliales de los ductos y se denomina carcinoma ductal.

ESTRADIOL— Es el más potente de los tres tipos principales de hormonas de estrógeno; los otros dos tipos son el estriol y la estrona. El estradiol es producido por los ovarios, el cortex (capa externa) de las glándulas suprarrenales y, durante el embarazo, por la placenta. El estradiol también es producido por los testes masculinos.

ESTRIOL— Es un estrógeno más débil producido en los ovarios y en la grasa corporal periférica cuando los andrógenos (hormonas masculinas) se convierten en estrona por la acción de la aromatasas. Es estriol es el metabolito de la estrona y del estradiol.

ESTROGENO DEPENDIENTE— Se dice que los tumores que crecen en presencia de estrógenos naturales o sintéticos son estrógeno dependientes o receptores de estrógeno positivos (ver página siguiente). A menudo se usa el tamoxifeno para tratar estos tumores porque reduce los niveles de estrógeno en la mama.

RECEPTOR DE ESTRÓGENO— La mayoría de los cánceres de mama tienen receptores en la superficie celular que responden al estrógeno o a la progesterona. Los tumores son sometidos a pruebas para ver si estos receptores están presentes antes de recetar un tratamiento. Los tumores con receptores de estrógeno y progesterona positivos crecen como respuesta a la exposición al estrógeno, y por lo tanto pueden ser tratados en forma efectiva con medicamentos hormonales como el tamoxifeno. Los tumores con receptores de estrógeno negativos son más agresivos que los tumores con receptores de estrógeno positivos y no responden a los tratamientos hormonales.

GENISTEIN— Es un fitoestrógeno (de las plantas) que se encuentra en la mayoría de los productos de soya.

HISTOLOGICAMENTE NORMALES— Son las células que no muestran anormalidades estructurales cuando se las examina al microscopio.

SENSIBILIZADORES HORMONALES— Sustancias químicas que aumentan la susceptibilidad de las células a los efectos de la exposición a hormonas como el estrógeno.

IN VITRO— Expresión derivada del latín, que significa “en vidrio”. Los estudios in vitro son los que se llevan a cabo en un medio ambiente artificial, por ejemplo, células en un plato de laboratorio, y no en un organismo viviente.

IN VIVO— Se refiere a estudios realizados en un organismo viviente, como un ser humano o un animal.

LIPOFILICO(A)— Que busca la grasa, un término que con mucha frecuencia se aplica a sustancias químicas como el DDT y los PCB. Que se introducen en los tejidos grasos del cuerpo, incluyendo las mamas.

CELULAS MAMARIAS MCF-7— Se trata de una de las más antiguas líneas celulares de cáncer de mama, inmortalizada por la Michigan Cancer Foundation en el séptimo aporte de células del cáncer de mama de una monja, la hermana Catherine Frances, quien murió de cáncer de mama en 1970. (Ver Steingraber S (1997). *Living downstream: An ecologist looks at cancer and the environment*. Reading, MA: Addison-Wesley, p. 121-122.)

CELULAS MAMARIAS MCF-10A— Línea celular derivada de células epiteliales de mama humana no malignas, que retienen muchas de las características del epitelio de mama normal.

METABOLITO— Es una sustancia química que ha sido producida a partir de su forma original por los propios procesos químicos del cuerpo. Por ejemplo, el plaguicida DDT se convierte en DDE en el cuerpo.

ORGANOCOLORADOS— Cualquier sustancias químicas compuesta de carbón, átomos de hidrógeno y cloro. Muchos plaguicidas, como el DDT y el clordano, son organoclorados, que persisten en la grasa corporal durante años. También pueden ser alteradores endocrinos y xenoestrógenos, que al igual que con los estrógenos que se producen en forma natural, se cree que promueven el crecimiento de las células cancerosas.

CAMBIOS NEOPLASICOS— Son alteraciones en la estructura o función celular, como la proliferación acelerada, que aumenta la probabilidad de desarrollo de cáncer.

PARABENOS— Son compuestos alteradores endocrinos utilizados como preservantes en miles de productos cosméticos, alimentarios y farmacéuticos.

PARTES POR MILLON (PPM)— Es una unidad de medida estándar, usada en estudios de vigilancia biológica para determinar la concentración de una sustancias químicas en la sangre o en la orina. Una parte por millón es igual a un microgramo por mililitro o un miligramo por litro.

CONTAMINANTES ORGANICOS

PERSISTENTES (COP)— Son sustancias químicas que persisten en el medio ambiente y en nuestros cuerpos, generalmente en los tejidos grasos. Entre estas sustancias están los bifenilos policlorados (PCB) y los organoclorados.

FTALATOS— Son un grupo de sustancias químicas que imitan a las hormonas y que se utilizan para dar suavidad y flexibilidad a los plásticos. Se encuentran en muchos productos domésticos al igual que en los cosméticos.

FITOESTROGENOS— Son estrógenos de plantas que imitan a las hormonas de estrógeno y se encuentran por lo general en granos enteros, frijoles secos, arvejas, frutas, brócoli, coliflor y productos de soya. (Ver genistein.)

GLANDULA PINEAL— Es una pequeña glándula endocrina en el cerebro medio que secreta muchas sustancias, incluyendo la hormona melatonina, que es secretada sólo durante la oscuridad y que parece tener propiedades anticancerígenas.

ETERES DIFENILICOS POLIBROMADOS (PBDE)— Retardantes del fuego utilizados en cientos de productos de consumo, incluyendo muebles, computadores, televisores y automóviles.

BIFENILOS POLICLORADOS (PCB)— Se trata de un grupo de compuestos químicos sintéticos, sumamente tóxicos, que alguna vez se usaron como material de aislamiento en transformadores eléctricos, aceite para lubricar tuberías, componentes de plásticos, y en mezclas con adhesivos, papel, tintas, pinturas y colorantes.

HIDROCARBUROS AROMATICOS

POLICICLICOS AROMÁTICOS (PAH)— Son subproductos de procesos de combustión, incluyendo el cocimiento de carnes y pescado a altas temperaturas, la combustión de cigarrillos y otros productos de tabaco, y la de combustibles como el diesel, la gasolina y el petróleo para calefacción.

CLORURO DE POLIVINILO (PVC)— Es un plástico, también denominado vinilo, que se usa en materiales de construcción y de empaque, productos médicos, electrodomésticos, automóviles, juguetes, tarjetas de crédito y ropa impermeable. Contiene metales pesados como el plomo y el cadmio, además de ftalatos, que pueden ingeridos por los niños cuando chupan o muerden sus juguetes de vinilo.

ESTUDIO (ECOLOGICO) BASADO EN LA POBLACION— Un estudio que investiga la incidencia o la mortalidad de una enfermedad u otra condición en particular entre los miembros de la población general de ciudades, condados, estados o países. Los individuos que participan en el estudio son seleccionados por marcación telefónica aleatoria u otro método computarizado aleatorio, que evita el sesgo en la selección, como por ejemplo, las personas que quieren participar en la investigación, pero que no necesariamente representan a una porción significativa de la población. Estos estudios no toman en cuenta características personales como la dieta y otros factores del estilo de vida o de la historia personal, entre ellos el peso, la historia reproductiva y la historia familiar de enfermedades.

ESTUDIO PROSPECTIVO/ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO— Es un estudio de investigación a largo plazo que reúne participantes y los estudia antes de que se desarrollen las enfermedades o los desórdenes. El Estudio sobre la Salud de la Enfermeras, realizado en Harvard es uno de estos estudios. Una cohorte es un grupo bien diferenciado de la población, como por ejemplo las mujeres cuyas madres usaron dietilestibestrol (DES)

durante el embarazo o las mujeres a las que se les hicieron reiterados exámenes fluoroscópicos en relación con la esclerosis durante la adolescencia.

- PROGESTINA**— Progesterona artificial (sintética) que se agrega al estrógeno en la terapia de reemplazo hormonal (TRH) para reducir el riesgo de cáncer uterino, y que se usa también para tratar del cáncer de mama metastásico.
- RECEPTOR DE PROGESTERONA**— Ver entrada sobre Receptor de estrógeno.
- RADIATION**— Energía transmitida en forma de rayos, ondas o partículas. Hay dos tipos de radiación: ionizante y no ionizante. La radiación ionizante puede impactar el material genético y desprender los iones, transformado así el modo en que se forman las nuevas células. La exposición a la radiación ionizante ocurre durante procedimientos médicos tales como los rayos X y otras pruebas diagnósticas radiológicas, durante la extracción minera y el procesamiento de uranio u otros minerales radioactivos, en la fabricación y prueba de armas nucleares, en los accidentes nucleares como los de Chernovyl y la Isla de las Tres Millas, y en los desechos peligrosos producidos por las plantas de energía nuclear. La radiación no ionizante es la radiación electromagnética, que incluye los campos electromagnéticos de las líneas de energía eléctrica y de los electrodomésticos, las microondas y la radiación de las radiofrecuencias de los teléfonos celulares y torres y antenas de transmisión (como se explica en la sección sobre radiación no ionizante). No hay una comprensión clara de la forma en que la radiación ionizante afecta nuestra salud, pero se piensa que está relacionada con la alteración de la función hormonal.
- RIESGO RELATIVO**— Es el riesgo de cáncer de mama (o de otra enfermedad) en un individuo que puede tener varios factores de riesgo, tales como historia familiar, edad y raza,

comparado con el riesgo promedio de una población diversa, independientemente de los factores de riesgo.

- SESGO DE SELECCION**— A menos de que los participantes en los estudios de investigación sean seleccionados en forma aleatoria (ver entrada sobre Estudio basado en la población), los resultados de un estudio pueden estar sesgados por quien elige o por quien es elegido para participar como un sujeto de investigación.
- SINERGIA**— Es la interacción de dos o más elementos o fuerzas que da como resultado un efecto mayor que la suma de los efectos individuales. Este es un concepto clave para entender por qué la regulación actual de las sustancias químicas peligrosas no toma en cuenta las exposiciones en el mundo real. Las sustancias químicas son reguladas a menudo como si las personas estuvieran expuestas a ellas una por vez, cuando de hecho nos enfrentamos a la exposición a múltiples sustancias químicas cada día en la atmósfera, en el agua y en la comida, y en casa y en el lugar de trabajo.
- TAMOXIFENO (Nolvadex)**— Terapia hormonal usada en el tratamiento de cáncer de mama con receptor de estrógeno y progesterona positivo y para reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad
- XENOESTROGENOS**— Sustancias químicas que imitan la acción de la hormona estrógeno, pero que vienen desde afuera del cuerpo (xeno significa foráneo), como los plaguicidas organoclorados.

Índice alfabético

I

1,3-butadiene • 6, 30, 34, 57, 58

2

2,4,5 TCP • 45

2,4,5-Trichlorophenoxypropionic acid
(2,4,5-TP) • 28

2,4-D • 10, 28

2-Methoxyacetic acid (MAA) • 30

3

3-(4-Methylbenzylidene)-camphor (4-MBC) • 37

A

Aromatic amines • 6, 30, 60

Atrazine • 7, 37

B

Benzene • 29, 33, 34, 57, 58

Biomonitoring (see also Body Burden) • 45, 50,
53, 61

Bisphenol-A (BPA) • 5, 8, 17, 25, 26

Bovine Growth Hormone
(rBGH/rBST) • 7, 39

C

Cadmium • 48, 58, 62

Chlordane • 10, 28, 55, 61

Chlorofluorocarbons (CFCs) • 52

Cosmetics • 6, 7, 9, 24, 29, 37

CT scans • 21

D

DDE • 31, 32, 45, 61

DDT (Dichloro-diphenyl-trichloroethane)
• 6, 31, 32, 45, 55, 58, 61

Dieldrin • 6, 27, 28

Diethylstilbestrol (DES) • 6, 16, 26, 39, 58

Dioxin • 6, 16, 31, 34, 35, 45, 55, 58, 60

E

Electromagnetic Fields (EMF) • 7, 10, 40, 41, 44,
52, 60, 63

Endocrine disruptors • 40, 48, 61

Estrogen • 4, 5, 7, 9, 16, 17, 22, 23, 24, 25, 27, 28,
29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 58,
60, 61, 62, 63

Estrogen receptor • 27, 29, 37

Eusolex 6300 • 9

F

Flame retardants • 25, 50, 55, 62

Flight attendants • 40, 46, 52

Formaldehyde • 30, 51, 59

H

Heptachlor epoxide • 7, 36

Heterocyclic amines • 30

Hexachlorobenzene (HCB) • 55, 59

Hormone replacement therapy (HRT) • 5, 8,
22, 23, 30, 54, 62

Hormones • 4, 5, 7, 8, 20, 22, 23, 26, 30, 32, 38, 39,
60, 61, 62

I

Insecticides • 28

Insulin Growth Factor 1 (IGF-1) • 10, 39

L

Light at Night (LAN) • 40

Lindane (Hexachlorocyclohexane) • 59

M

Melatonin • 40, 45, 62

Microwaves • 7, 40, 60, 63

Mirex • 55, 59

O

o,p'-DDT • 31

Occupational Exposures • 11, 24, 43, 44, 51

Oral contraceptives • 14, 22, 24, 30

Organochlorines • 24, 32, 43, 61

O-toluidine • 6, 30, 57, 58, 59

P

Parabens • 25, 29, 44, 61

PCBs (polychlorinated biphenyls) • 6, 8, 9, 25, 28,
31, 32, 33, 34, 43, 45, 55, 59, 61, 62

Perchloroethylene • 59

Pesticides • 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16, 24, 25, 26, 27, 28,
36, 38, 44, 45, 50, 60, 61, 63

Phthalates • 7, 9, 25, 36, 38, 44, 45, 48, 62

Phytoestrogens • 9, 29, 62

Placental extract • 29

p-nonyl-phenol • 24

Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) • 62

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) • 6, 9,
10, 17, 25, 30, 31, 33, 48, 59, 62

Polyvinyl chloride (PVC) • 6, 27, 34, 60, 62

Precautionary Principle • 5, 11, 15, 49, 51, 54, 55

Progesterin • 8, 22, 23, 30, 62

R

Radiation • 4, 5, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 20, 21, 22,
37, 40, 42, 44, 46, 47, 48, 52, 54, 56, 58, 59, 60,
63

Ionizing radiation • 5, 8, 12, 16, 20, 21, 40, 44, 46, 52, 60, 63

Non-ionizing radiation • 7, 12, 16, 40, 44, 52, 60, 63

X-rays • 16, 20, 21, 63

S

Simazine • 7, 37

Solvents • 6, 7, 14, 29, 30, 38, 52, 54

Styrene • 24, 26, 30, 59

Sunscreens • 7, 36, 37, 44

Synergistic Effects • 4, 15

T

Tamoxifen • 9, 29, 30, 38, 40, 58, 60, 61, 63

Tobacco smoke • 6, 9, 16, 17, 27, 30, 33, 34, 58, 60

Secondhand tobacco smoke • 16

Toluene • 29, 34, 57, 58, 59

Toxaphene • 55, 59

Triazine Herbicides • 7, 37

Trichloroethylene • 29, 59

U

Ultraviolet (UV) radiation • 7, 37

X

Xenoestrogens • 5, 24, 26, 29, 60, 61, 63

Z

Zeranol (Ralgro) • 7, 10, 38, 39, 40

Referencias

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55:74-108.
- 2 American Cancer Society (2005). *Cancer Facts and Figures 2005*.
- 3 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55:74-108.
- 4 Calabrese EJ, Baldwin LA (2003). Toxicology rethinks its central belief: Hormesis demands a reappraisal of the way risks are assessed. *Nature* 421:691-692.
- 5 Carpenter DO, Arcaro K, Bush B, Niemi WD, Pang S, Vakharia DD (1998). Human health and chemical mixtures: An overview. *Environmental Health Perspectives* 106(S6):1263-1270.
- 6 National Cancer Institute (2003). *Cancer and the Environment: What you need to know, what you can do*. National Institutes of Health.
- 7 Bennett M, Davis BJ (2002). The identification of mammary carcinogens in rodent bioassays. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 39(2-3): 150-157.
- 8 CDC (2005). *Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- 9 Horton R (1998). The new public health of risk and radical engagement. *Lancet* 352:251-252.
- 10 National Toxicology Program (2005). *Eleventh Report on Carcinogens*. National Institute of Environmental Health Sciences. National Institutes of Health.
- 11 Calaf GM, Hei TK (2000). Establishment of a radiation-and estrogen-induced breast cancer model. *Carcinogenesis* 21:769-776.
- 12 Segaloff A, Maxfield WS (1971). The synergism between radiation and estrogen in the production of mammary cancer in the rat. *Cancer Research* 31:166-168.
- 13 National Cancer Institute (2003). *Cancer and the Environment: What you need to know, what you can do*. National Institutes of Health.
- 14 Krieger N, Löwy I, Aronowitz, Bigby J, Dickersin K, Garner E, et al (2005). Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health: historical, epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. *Journal of Epidemiology and Community Health* 59:740-748.
- 15 Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E (2002). Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 11:1375-1381.
- 16 Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA (2003). Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes and Control* 14:151-160.
- 17 Deligeroglou E, Michailidis E, Creatas G (2003). Oral contraceptives and reproductive system cancer. *Annals of the New York Academy of Science* 997:199-208.
- 18 Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Longnecker MP, Greenberg ER (2003). Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *International Journal of Cancer* 106:961-964.
- 19 Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan RJ, et al (2000). Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 284:1791-1798.
- 20 National Toxicology Program (2005). *Eleventh Report on Carcinogens*. National Institute of Environmental Health Sciences. National Institutes of Health.
- 21 National Academy Press (1999). *Hormonally active agents in the environment*. ISBN-0309-06419-8.
- 22 DeBruin LS, Joseph PD (2002). Perspectives on the chemical etiology of breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 110(S1):119-128.
- 23 National Toxicology Program (2003). *Chemicals associated with site-specific tumor induction in mammary gland*. <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/sites/MAMM.html>.
- 24 Layton DW, Bogen KT, Knize MG, Hatch FT, Johnson VM, Felton JS (1995). Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: An analysis and implications for research. *Carcinogenesis* 16:39-52.
- 25 National Toxicology Program (2005). *Eleventh Report on Carcinogens*. National Institute of Environmental Health Sciences. National Institutes of Health. <http://ntp-server.niehs.nih.gov>.
- 26 Zheng T, Holford T, Mayne S, Ward B, Carter D, Owens P, Dubrow R, Zahm S, Boyle P, Archibeque S, Tessari J (1999). DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 150:453-458.
- 27 Rogan WJ (1996). Pollutants in breast milk. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 150:81-90.
- 28 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 1990. *Toxicological Profile for Ethylene Oxide*. U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, 1990.
- 29 Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO (1997). Pesticides (heptachlor) and cancer. *Cancer Causes and Control* 8, 420-443.
- 30 Munoz de Toro M, Markey C, Perinaaz R W, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto A (2005). Perinatal exposure to bisphenol A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology online* doi:10.1210/en.2005-0340.
- 31 Lichtenstein P, Niels V, Pia K (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer- Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark

- and Finland. *New England Journal of Medicine* 343(2):78-85.
- 32 Baker SG, Lichtenstein P, Kaprio J, Holm N (2005). Genetic susceptibility to prostate, breast, and colorectal cancer among Nordic twins. *Biometrics* 61: 55-63.
- 33 CDC (2005). *Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- 34 Environmental Working Group (2005). *Body Burden: The Pollution in Newborns*. <http://www.ewg.reports/bodyburden2>.
- 35 Coyle YM (2004). The effect of environment on breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment* 84:273-288.
- 36 Mitra AK, Faruque FS, Avis AL (2004). Breast cancer and environmental risks: Where is the link? *Journal of Environmental Health* 66:24-32.
- 37 National Research Council (2005). *Biologic effects of ionizing radiation VII: Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation*. National Academy of Science, Washington DC. <http://books.nap.edu/catalog/11340.html>.
- 38 Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE (2005). Radiation and breast cancer: A review of current evidence. *Breast Cancer Research* 7:21-32.
- 39 Guibout C, Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A, Grimaud E, Hawkins M, Mathieu MC, Oberlin O, Zucker JM, Panis X, Lagrange JL, Daly-Schweitzer N, Chavaudra J, deVathaire F (2005). Malignant breast tumors after radio-therapy for a first cancer during childhood. *Journal of Clinical Oncology* 23:197-204.
- 40 Wahner-Roedler DL, Petersen IA (2004). Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women after treatment for Hodgkin lymphoma. *Drugs Today* 40:865-79.
- 41 Horwich A, Swerdlow AJ (2004). Secondary primary breast cancer after Hodgkin's disease. *British Journal of Cancer* 90:294-298.
- 42 Kenny LB, Yasui Y, Inskip PD, Hammond S, Neglia JP, Mertens AC, Meadows AT, Friedman D, Robison LL, Diller L (2004). Breast cancer after childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Annals of Internal Medicine* 141:590-597.
- 43 Patlas M, McCreedy D, Kullkarni S, Dill-Macky MJ (2004). Synchronous development of breast cancer and chest wall fibrosarcoma after previous mantle radiation for Hodgkin's disease. *European Radiology* E-Pub; DOI:10.1007/s00330-004-2437-7 Online First.
- 44 Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Moller H (2004). Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *British Journal of Cancer* 91:868-872.
- 45 West JG, Qureshi A, West JE, Chacon M, Sutherland ML, Haghghi B, Harrison J (2005). Risk of angiosarcoma following breast conservation: A clinical alert. *The Breast Journal* 11:115-123.
- 46 Little JB (2003). Genomic instability and radiation. *Journal of Radiological Protection* 23:173-181.
- 47 Goldberg Z, Lehnert BE (2003). Radiation-induced effects in unirradiated cells: A review and implications in cancer. *International Journal of Oncology* 21:337-349.
- 48 Morgan WF (2003). Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clasto-genic factors and transgenerational effects. *Radiation Research* 159:581-596.
- 49 Wright EG (2004). Radiation-induced genomic instability: Manifestations and mechanisms. *International Journal of Low Radiation* 1:231-241.
- 50 Krieger N, Löwy I, Aronowitz, Bigby J, Dickersin K, Garner E, et al (2005). Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health: historical, epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. *Journal of Epidemiology and Community Health* 59:740-748.
- 51 Holmberg L, Anderson H (2004) HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomized comparison stopped. *Lancet* 363:453-455.
- 52 Von Schoultz E, Rutqvist LE (2005). Menopausal hormone therapy after breast cancer: The Stockholm Randomized Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 97:533-555.
- 53 Charlier CJ, Albert AI, Zhang L, Dubois NG, Plomteux GJ (2004). Polychlorinated biphenyls contamination in women with breast cancer. *Clinica Chimica Acta* 347:177-181.
- 54 O'Leary ES, Vena JE, Freudenheim JL, Brasure J (2004). Pesticide exposure and risk of breast cancer: A nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environmental Research* 94:134-144.
- 55 Muscat JE, Britton JA, Djordjevic MV, Citron ML, Kemeny M, Busch-Devereau E, Pittman B, Stellman SD (2003). Adipose concentrations of organochlorine compounds and breast cancer recurrence in Long Island, New York. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 12:1474-1478.
- 56 Engel LS, Hill DA, Hoppin JA, Lubin JH, Lynch CF, Pierce J, Samanic C, Sandler DP, Blair A, Alavanja MC (2005). Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology* 161:121-135.
- 57 Mitra AK, Faruque FS (2004). Breast cancer incidence and exposure to environmental chemicals in 82 counties in Mississippi. *Southern Medical Journal* 97:259-263.
- 58 McKelvy W, Brody JG, Aschengrau A, Swartz CH (2004). Association between residence on Cape Cod, Massachusetts, and breast cancer. *Annals of Epidemiology* 14:89-94.

- 59 Ibarluzea Jm J, Fernandez MF, Santa-Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas AM, Aurrekoetxea JJ, Exposito J, Lorenzo M, Torne P, Villalobos M, Pedraza V, Sasco AJ, Olea N (2004). Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes and Control* 16:591-600.
- 60 Han D, Rogerson PA, Nie J, Bonner MR, Vena JE, Vito D, Muti P, Trevisan M, Edge SB, Freudenheim JL (2004). Geographic clustering of residence in early life and subsequent risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes and Control* 15:921-929.
- 61 Foster WG, Younglai EV, Boutross-Tadross O, Hughes CL, Wade MG (2004). Mammary gland morphology in Sprague-Dawley rats following treatment with an organochlorine mixture in utero and neonatal genestein. *Toxicological Science* 77:91-100.
- 62 Bonner MR, Han D, Nie J, Rogerson P, Vena JE, Muti P, Trevisan M, Edge SB, Freudenheim JL (2005). Breast cancer risk and exposure in early life to polycyclic aromatic hydrocarbons using total suspended particulates as a proxy measure. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 14:53-60.
- 63 Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue S, Tsugane S (2005) Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Study Group. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. *International Journal of Cancer* 114:317-322.
- 64 Sukocheva OA, Yang Y, Gierthy JF, Seegal RF (2005). Methyl mercury influences growth-related signaling in MCF-7 breast cancer cells. *Environmental Toxicology* 20:32-44.
- 65 Kim IY, Han SY, Moon A (2004). Phthalates inhibit tamoxifen-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 67:2025-2035.
- 66 Klann A Levy G, Lutz I, Muller C, Kloas W, Hildebrandt JP (2005). Estrogen-like effects of ultraviolet screen 3-(4methylbenzylidene)-camphor (Eusolex 6300) on cell proliferation and gene induction in mammalian and amphibian cells. *Environmental Research* 97:274-281.
- 67 Liu S, Lin YC (2004). Transformation of MCF-10A human breast epithelial cells by zeranone and estradiol-17beta. *The Breast Journal* 10:514-521.
- 68 Allen NE, Roddam AW, Allen DS, Fentiman IS, Dos Santos Silva I, Peto J, Holly JM, Key TJ (2005). A prospective study of serum insulin-like growth factor-I (IGF-1), IIBF-II, IBG-binding protein-3 and breast cancer risk. *British Journal of Cancer* 92:1283-1287.
- 69 Schernhammer ES, Holly JM, Pollak MN, Hankinson SE (2005). Circulating levels of insulin-like growth factors, their binding proteins, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 14:699-704.
- 70 Jernstrom H, Sandberg T, Bageman E, Borg A, Olsson H (2005). Insulin-like growth factor-I (IGF-1) genotype predicts breast volume after pregnancy and hormonal contraception and is associated with circulating IGF-1 levels: implications for risk of early-onset breast cancer in young women from hereditary breast cancer families. *British Journal of Cancer* 92:857-866.
- 71 Mills PK, Yang R (2005). Breast cancer risk in Hispanic agricultural workers in California. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 11:123-131.
- 72 Thompson D, Kriebel D, Quinn MM, Wegman DH, Eisen EA (2005). Occupational exposure to metalworking fluids and risk of breast cancer among female autoworkers. *American Journal of Industrial Medicine* 47:153-160.
- 73 Labreche F, Goldberg MS, Valois M, Nadon L, Richardson L, Lakhani R, Latreille B (2003). Occupational exposures to extremely low frequency magnetic fields and postmenopausal breast cancer. *American Journal of Industrial Medicine* 44:643-652.
- 74 Milham S (2004). A cluster of male breast cancer in office workers. *American Journal of Industrial Medicine* 46:86-87.
- 75 Palli D, Masala G, Mariani-Constantini R, Zanna I, Saieva C, Sera F, Decarli A, Ottini L (2004). A gene-environment interaction between occupation and BRCA1/BRCA2 mutations in male breast cancer? *European Journal of Cancer* 40:2474-2479.
- 76 Weiss JR, Moysich KB, Swede H (2005). Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 14:20-26.
- 77 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55:74-108.
- 78 SEER, www.seer.cancer.gov.
- 79 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55:74-108.
- 80 National Center for Health Statistics (2004). Health, United States.
- 81 National Center for Health Statistics (2002). National Vital Statistics Reports 50(15):32.
- 82 Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA (1999). Cancer statistics, 1999. *CA Cancer Journal for Clinicians* 49(1):8-31.
- 83 Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN (2004). Breast carcinoma in men: A population-based study. *Cancer Online*, May 24, 2004 (DOI: 10.1002/cncr.20312).
- 84 American Cancer Society (2005). *Cancer Facts and Figures 2005*.
- 85 American Cancer Society (2005). *Breast Cancer Facts and Figures 2005-2006*
- 86 American Cancer Society (2005). *Breast Cancer Facts and Figures 2005-2006*.
- 87 Singletary KW, Gapstur SM (2001). Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms.

- Journal of the American Medical Association 286(17):2143-2151.
- 88 Chen WY, Colditz GA, Rosner B, Hankinson SE, Hunter DJ, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE (2002). Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Annals of Internal Medicine* 137:798-804.
- 89 Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN (1995). Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *Journal of the National Cancer Institute* 87(22):1681-1685.
- 90 Seidman H, Stellman SD, Mushinski M (1982). A different perspective on breast cancer risk factors: Some implications of the non-attributable risk. *CA Cancer Journal for Clinicians* 32:301-313.
- 91 World Health Organization (1998). *Cancer*. In: *The World Health Report. Life in the 21st century. A vision for all*, pp. 98-99. Geneva: World Health Organization.
- 92 Parkin DM (2001). Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncology* 2(9):533-543.
- 93 Parkin DM, Laara E, Muir CS (1988). Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *International Journal of Cancer* 41(2):184-197.
- 94 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J (1993). Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *International Journal of Cancer* 54(4):594-606.
- 95 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J (1999). Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *International Journal of Cancer* 80(6):827-841.
- 96 Parkin DM, Ferlay J, Hamdi-Cherif M, Sitas F, Thomas H, Wabbinga H, Whelan SL (2003). *Cancer in Africa*. IARC Scientific Publication No.153. IARC Press. Lyon, France.
- 97 Parkin DM, Whelan SI, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds) (2002). *Cancer incidence in five continents*. Vol.VIII. IARC Scientific Publication No.155. IARC Press. Lyon, France.
- 98 Ferlay J, Bray I, Pisani P, Parkin DM (2001). *Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence world-wide (CD-ROM)*. IARC Press. Lyon, France.
- 99 National Cancer Institute (2003). *Cancer and the Environment: What you need to know, what you can do*. National Institutes of Health.
- 100 Bennett M, Davis BJ (2002). The identification of mammary carcinogens in rodent bioassays. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 39(2-3):150-157.
- 101 Dunnick JK, Elwell MR, Huff J, Barrett JC (1995). Chemically induced mammary gland cancer in the National Toxicology Program's carcinogenesis bioassay. *Carcinogenesis* 16:173-179.
- 102 Bennett M, Davis BJ (2002). The identification of mammary carcinogens in rodent bioassays. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 39(2-3): 150-157.
- 103 Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, Williams AH, Kolonel LN, Horn-Ross L, Rosenthal JF (1993). Migration patterns and breast cancer risk in Asian American women. *Journal of the National Cancer Institute* 85(22):1819-27.
- 104 Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, Williams AH, Kolonel LN, Horn-Ross L, Rosenthal JF (1993). Migration patterns and breast cancer risk in Asian American women. *Journal of the National Cancer Institute* 85(22):1819-27.
- 105 Hemminki K, Li X (2002). Cancer risks in second-generation immigrants to Sweden. *International Journal of Cancer* 99:229-237.
- 106 Sasco A (2001). Epidemiology of breast cancer: An environmental disease? *APMIS* 109:321-332.
- 107 King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302:574-5.
- 108 Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW (1988). Genetic and environmental influences on pre-mature death in adult adoptees. *New England Journal of Medicine* 318(12):727-32.
- 109 Lichtenstein P, Niels V, Pia K (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer- Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *New England Journal of Medicine* 343(2):78-85.
- 110 Baker SG, Lichtenstein P, Kaprio J, Holm N (2005). Genetic susceptibility to prostate, breast, and colorectal cancer among Nordic twins. *Biometrics* 61:55-63.
- 111 National Toxicology Program (2005). Chemicals associated with site-specific tumor induction in mammary gland. National Institute of Environmental Health Sciences. <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=0723C503-E864-262E-EE6B8B34B6F0C5D1>.
- 112 Carpenter DO, Arcaro K, Bush B, Niemi WD, Pang S, Vakharia DD (1998). Human health and chemical mixtures: An overview. *Environmental Health Perspectives* 106(S6):1263-1270.
- 113 Carpenter DO, Arcaro K, Spink DC (2002). Understanding the human health effects of chemical mixtures. *Environmental Health Perspectives* 110 (supp-6):25-42.
- 114 Horton R (1998). The new public health of risk and radical engagement. *Lancet* 352:251-252.
- 115 Calabrese EJ, Baldwin LA (2003). Toxicology rethinks its central belief: Hormesis demands a reappraisal of the way risks are assessed. *Nature* 421:691-692.
- 116 Herbst AL, Scully RE (1970). Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of seven cases including six clear cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer* 25:745-757.

- 117 CDC (2005). Third national report on human exposure to environmental chemicals. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- 118 Environmental Working Group (2005). Body Burden 2: The Pollution in Newborns. <http://www.ewg.reports/bodyburden2>.
- 119 Bonner MR, Han D, Nie J, Rogerson P, Vena JE, Muti P, Trevisan M, Edge SB, Freudenheim JL (2005). Breast cancer risk and exposure in early life to polycyclic aromatic hydrocarbons using total suspended particulates as a proxy measure. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 14:53-60.
- 120 Han D, Rogerson PA, Nie J, Bonner MR, Vena JE, Vito D, Muti P, Trevisan M, Edge SB, Freudenheim JL (2004). Geographic clustering of residence in early life and subsequent risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes and Control* 15:921-929.
- 121 Munoz de Toro M, Markey C, Perinaaz RW, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto A (2005). Perinatal exposure to bisphenol A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology online* doi:10.1210/en.2005-0340.
- 122 Markey CM, Luque EH, Munoz de Toro MM, Sonnenschein C, Soto AM (2001). In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biology of Reproduction* 65:1215-1223.
- 123 Markey CM, Luque EH, Munoz de Toro MM, Sonnenschein C, Soto AM (2001). In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biology of Reproduction* 65:1215-1223.
- 124 Foster WG, Younglai EV, Boutross-Tadross O, Hughes CL, Wade MG (2004). Mammary gland morphology in Sprague-Dawley rats following treatment with an organochlorine mixture in utero and neonatal genestein. *Toxicological Science* 77:91-100.
- 125 Maffini MV, Soto AM, Calabro JM, Ucci AA, Sonnenschein C (2004). The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis. *Journal of Cell Science* 117:1495-1502.
- 126 Folkman J, Hahnfeldt P, Hlatky L (2000). Cancer: Looking outside the genome. *National Review of Molecular and Cellular Biology* 1:76-79.
- 127 Sonnenschein C, Soto A (1999). *The Society of Cells: Cancer and Control of Cell Proliferation*. New York: Springer Verlag.
- 128 Sonnenschein C, Soto A (2000). The somatic mutation theory of carcinogenesis: Why it should be dropped and replaced. *Molecular Carcinogenesis* 29:1-7.
- 129 Bissell MJ, Radisky D (2001). Putting tumours in context. *National Review of Cancer* 1:46-54.
- 130 Moss L (2003). *What genes can't do*. Cambridge MA: MIT Press.
- 131 Land CE (1998). Epidemiology of radiation-related breast cancer. Workshop Summary: National Action Plan on Breast Cancer, Breast Cancer Etiology Working Group, Workshop on Medical Ionizing Radiation and Human Breast Cancer. November 17-18, 1997.
- 132 National Toxicology Program (2005). Eleventh Report on Carcinogens. National Institute of Environmental Health Sciences. National Institutes of Health.
- 133 Calaf GM, Hei TK (2000). Establishment of a radiation-and estrogen-induced breast cancer model. *Carcinogenesis* 21:769-776.
- 134 Segaloff A, Maxfield WS (1971). The synergism between radiation and estrogen in the production of mammary cancer in the rat. *Cancer Research* 31:166-168.
- 135 Gofman JW, O'Connor E (1985). *X-rays: Health Effects of Common Exams*. Sierra Club Books, p. 375
- 136 Little JB (2003). Genomic instability and radiation. *Journal of Radiological Protection* 23:173-181.
- 137 Goldberg Z, Lehnert BE (2003). Radiation-induced effects in unirradiated cells: A review and implications in cancer. *International Journal of Oncology* 21:337-349.
- 138 Morgan WF (2003). Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, casto-genic factors and transgenerational effects. *Radiation Research* 159:581-596.
- 139 Wright EG (2004). Radiation-induced genomic instability: Manifestations and mechanisms. *International Journal of Low Radiation* 1: 231-241.
- 140 Tokunaga M, Land CE, Tokuoka S, Nishimori I, Soda M, Akiba S (1994). Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiation Research* 138:209-223.
- 141 Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K (1996). Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiation Research* 146:1-27.
- 142 Land CE (1995). Studies of cancer and radiation dose among A-bomb survivors: The example of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 274: 402-407.
- 143 Land CD (1997). Radiation and breast cancer risk. *Progress in Clinical Biological Research* 396:115124.
- 144 Ron E, Ikeda T, Preston DL, Tokuoka S (2005). Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *Journal of the National Cancer Institute* 97:603-605.
- 145 U.S. Environmental Protection Agency: Federal radiation protection guidance for exposure of the general public (1994). Notice, Federal Register December 23, 1994.
- 146 Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M (2003). Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (24):13761-13766.

- 147 United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (1993). Sources and Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 1993 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, p. 636.
- 148 National Radiological Protection Board (Britain) (1995). Risk of radiation-induced cancer at low doses and low-dose rates for radiation protection purposes. Documents of the NRPB 6(1):25.
- 149 National Research Council (2005). Biologic effects of ionizing radiation VII: Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. National Academy of Science, Washington DC.
- 150 Boice JD (2001). Radiation and breast carcinogenesis. Medical and Pediatric Oncology 36:508-513.
- 151 Gofman JW (2000). Are X-ray procedures equivalent, in extra radiation dose, to taking an airplane trip? <http://www.ratical.org/radiation/CNR/RMP/planes+xrays.html>.
- 152 EPA (2005). Understanding Radiation: Gamma Rays. <http://www.epa.gov/radiation/understand/gamma.htm>
- 153 Summary of Changes in Cancer Incidence and Mortality, 1950-2001. SEER Cancer Statistics Review 1975-2001. National Cancer Institute.
- 154 Gofman JW (1996). Preventing breast cancer: The story of a major, proven, preventable cause of this disease, 2nd edition. CNR Book Division, Committee for Nuclear Responsibility. San Francisco.
- 155 Gofman JW (1999). Radiation from medical procedures in the pathogenesis of cancer and ischemic heart disease: Dose-response studies with physicians per 100,000 population. CNR Book Division, Committee for Nuclear Responsibility. San Francisco.
- 156 Bailar JC III (1976). Mammography: A contrary view. Annals of Internal Medicine 84:77-84.
- 157 Kevles BH (1997). Naked to the bone: Medical imaging in the twentieth century. Rutgers University Press, p. 160.
- 158 National Cancer Institute (2002). Radiation risks and pediatric computed tomography (CT): A guide for healthcare providers. <http://www.cancer.gov>. Accessed 6/1/2004.
- 159 MacKenzie I (1965). Breast cancer following multiple fluoroscopies. British Journal of Cancer 19:1-8.
- 160 Mattsson A, Ruden BI, Palmgren J, Rutqvist LE (1995). Dose- and time-response for breast cancer risk after radiation therapy for benign breast disease. British Journal of Cancer 72:1054-1061.
- 161 Shore RE, Hildreth N, Woodard E, Dvoretzky P, Hempelmann L, Pasternack B (1986). Breast neoplasms in women treated with X-rays for acute postpartum mastitis. Journal of the National Cancer Institute 77:689-696.
- 162 Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM (1989). The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. New England Journal of Medicine 1989: 1281-12-84.
- 163 Lundell M, Mattsson A, Karlsson P, Holmberg E, Gustafsson A, Holm LE (1999). Breast cancer risk after radiotherapy in infancy: A pooled analysis of two Swedish cohorts of 17,202 infants. Radiation Research 151: 626-632.
- 164 Bhatia S, Robison LI, Oberlin O, et al (1996). Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. New England Journal of Medicine 334:745-751.
- 165 Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Wiklund T, Lynch CF, van't Veer MB, Glimelius I, Storm H, Pukkala E, Stovall M, Curtis R, Boice JD Jr, Gilbert E (2003). Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. Journal of the American Medical Association 290:465-75.
- 166 Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birth JM, Bogue MK, Diller L, DeLaat C, Fossati-Bellani F, Morgan E, Oberlin O, Reaman G, Ruymann FB, Tersak J, Meadows AT (2003), Late Effects Study Group. High risk of subse-quent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. Journal of Clinical Oncology 21:4386-94.
- 167 Wahner-Roedler DL, Nelson DE, Croghan IT, Achenbach SJ, Crowson CS, Hartmann LC, O'Fallon WM (2003). Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin lymphoma: Mayo Clinic experience. Mayo Clinical Proceedings 87:708-15.
- 168 Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, Crommelin MA, Aleman BM, Broeks A, Gospodarowicz M, Travis LB, Russell NS (2003). Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. Journal of the National Cancer Institute 95:971-80.
- 169 Guibout C, Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A, Grimaud E, Hawkins M, Mathieu MC, Oberlin O, Zucker JM, Panis X, Lagrange JL, Daly-Schveitzer N, Chavaudra J, deVathaire F (2005). Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. Journal of Clinical Oncology 23:197-204.
- 170 Wahner-Roedler DL, Petersen IA (2004). Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women after treatment for Hodgkin lymphoma. Drugs Today 40:865-79.
- 171 Horwich A, Swerdlow AJ (2004). Secondary primary breast cancer after Hodgkin's disease. British Journal of Cancer 90:294-298.
- 172 Gofman JW (1996). Preventing breast cancer: The story of a major, proven, preventable cause of this

- disease, 2nd edition San Francisco, Committee for Nuclear Responsibility.
- 173 Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, Rilke F, Sacchini V, Saccozzi R, Savio T, et al (1993). Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *New England Journal of Medicine* 328:1587-1591.
- 174 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2000). Favorable and unfavorable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 355:1757-1770.
- 175 Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Moller H (2004). Radiation-induced malignancies following radio-therapy for breast cancer. *British Journal of Cancer* 91:868-872.
- 176 Huang J, Mackillop WJ (2001). Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 92:532-536.
- 177 Standing Committee of European Doctors (Comité Permanent Des Médecins Européens). Health and environment (REACH). Brussels, Belgium. http://cpme.dyndns.org:591/adopted/CPME_AD_Brd_030905_100_EN.pdf.
- 178 National Toxicology Program (2002). Tenth Report on Carcinogens. National Institute of Environmental Health Sciences. National Institutes of Health.
- 179 Krieger N, Löwy I, Aronowitz, Bigby J, Dickersin K, Garner E, et al (2005). Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health: historical, epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. *Journal of Epidemiology and Community Health* 59:740-748.
- 180 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996). Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347:1713-1727.
- 181 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047-1059.
- 182 International Agency for Research on Cancer (1999). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 72. Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy. Lyon.
- 183 Brinton LA, Brogan DR, Coates RJ, Swanson CA, Potischman N, Stanford JL (1998). Breast cancer risk among women under 55 years of age by joint effects of usage of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Menopause* 5(3):145-151.
- 184 Holmberg L, Anderson H (2004). HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?) Trial stopped. *Lancet* 363:453.
- 185 Types of HRT included estrogen only, estrogen-progestin combination and tibolone.
- 186 Million Women Study Collaborators (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419-427.
- 187 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *Journal of the American Medical Association* 288(3):321-333.
- 188 Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E (2002). Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 11:1375-1381.
- 189 Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA (2003). Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes and Control* 14:151-160.
- 190 Deligeroroglou E, Michailidis E, Creatsas G (2003). Oral contraceptives and reproductive system cancer. *Annals of the New York Academy of Science* 997:199-208.
- 191 Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Longnecker MP, Greenberg ER (2003). Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *International Journal of Cancer* 106:961-964.
- 192 Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan RJ, et al (2000). Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 284:1791-1798.
- 193 Narod SA, Dube MP, Klign J, et al (2002). Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute* 94:1773-1779.
- 194 Holmes MD, Schisterman EF, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC (1999). Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 281(10):914-920.
- 195 Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group (2003). Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 95:12-18-26.
- 196 De los Santos JF, Buchholz TA (2000). Carcinogenesis of the male breast. *Current Treatment Options in Oncology* 1:221-227.
- 197 Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C (1991). p-Nonyl-phenol: An estrogenic xenobiotic

- released from “modified” polystyrene. *Environmental Health Perspectives* 92:167-173.
- 198 National Academy Press (1999). *Hormonally active agents in the environment*. ISBN-0309-06419-8.
- 199 Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H (1993). Medical hypothesis: Xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 101(5):371-377.
- 200 Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C (1994). The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environmental Health Perspectives* 102(1994):380-383.
- 201 Zava DT, Blen M, Duwe G (1997). Estrogenic activity of natural and synthetic estrogens in human breast cancer cells in culture. *Environmental Health Perspectives* 105, Supplement 3:637-645.
- 202 Dees C, Askari M, Foster JS, Ahamed S, Wimalasena J (1997). DDT mimics estradiol stimulation of breast cancer cells to enter the cell cycle. *Molecular Carcinogenesis* 18(2):107-114.
- 203 Steinmetz R, Young PC, Caperell-Grant A, Gize EA, Madhukar BV, Ben-Jonathan N, Bigsby RM (1996). Novel estrogenic action of the pesticide residue beta-hexachlorocyclohexane in human breast cancer cells. *Cancer Research* 56(23):5403-5409.
- 204 Una extensa lista de estos estudios puede revisarse en <http://www.ourstolenfuture.org/NewScience/human/cancer/2001>.
- 205 Acevedo R, Parnell PG, Villaneuva H, Chapman LM, Gimenez T, Gray SL, Baldwin WS (2005). The contribution of hepatic steroid metabolism to serum estradiol and estrion concentrations in nonylphenol treated MMTV-neu mice and its potential effects on breast cancer incidence and latency. *Journal of Applied Toxicology* (in press). DOI: 10.1002/jat.1078.
- 206 Ibarluzea JM, Fernandez MF, Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas AM, Aurrekoetxea JJ, Exposito J, Lorenzo M, Torne P, Villalobos M, Pedraza V, Sasco AJ, Olea N (2004). Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes and Control* 16:591-600.
- 207 Martin MD, Reiter R, Pham T, Avellanet YR, Camara J, Lahm M, Pentecost E, Pratap K, Gilmore BA, Divekar S, Dagata RS, Bull JL, Stoica A (2003). Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology* 144:2425-2436.
- 208 Sukocheva OA, Yang Y, Gierthy JF, Seegal RF (2005). Methyl mercury influences growth-related signaling in MCF-7 breast cancer cells. *Environmental Toxicology* 20:32-44.
- 209 Brody JG, Rudel RA, Melly SJ, Maxwell NI (1998). Endocrine disruptors and breast cancer. *Forum for Applied Research and Public Policy* 13(3):24-31.
- 210 Rudel RA, Geno P, Melly SJ, Sun G, Brody JG (1998). Identification of alkylphenols and other estrogenic phenolic compounds in wastewater, septage, and ground-water on Cape Cod, Massachusetts. *Environmental Science & Technology* 32(7):861-69.
- 211 Rudel RA, Camann JD, Spengler, Korn LR, Brody JG (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science and Technology* 37:4543-4553.
- 212 Brody JG, Aschengrau A, McKelvey W, Rudel RA, Swartz CH, Kennedy T (2004). Breast cancer risk and historical exposure to pesticides from wide-area applications assessed with GIS. *Environmental Health Perspectives* 112:889-897.
- 213 McKelvey W, Brody JG, Aschengrau A, Swartz CH (2004). Association between residence on Cape Cod, Massachusetts, and breast cancer. *Annals of Epidemiology* 14:89-94.
- 214 Herbst AL, Scully RE (1970). Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of seven cases including six clear cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer* 25:745-757.
- 215 Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC (1971). Adenocarcinoma of the vagina: Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *New England Journal of Medicine* 284:878-881.
- 216 Bibbo M, Gill WB, Azizi F, Blough R, Fang VS, Rosenfield RL, Schumacher GFB, Sleeper DK, Sonek MG, Wied GL (1977). Follow-up study of male and female offspring of DES-exposed mothers. *Obstetrics and Gynecological Journal* 49:1-8.
- 217 Colton T, Greenberg ER, Noller K, Resseguie L, Van Bennekom C, Heeren T, Zhang Y (1993). Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow-up. *Journal of the American Medical Association*. 269:2096-2100.
- 218 Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL, Hartge P, Kaufman RH, Titus-Ernsto L, Noller KL, Herbst AL, Rao RS, Troisi R, Colton T, Hoover RN (2002). Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes and Control* 13: 753-758.
- 219 Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N (1995). Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environmental Health Perspectives* 103:608-612.
- 220 Schonfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul IM, Chahoud I (2002). Parent Bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environmental Health Perspectives* 110:A703-707.
- 221 Calafat AM, Kuklanyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL (2005). Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environmental Health Perspectives* 113:391-395.

- 222 Markey CM, Luque EH, Munoz de Toro M, Sonnenschein C, Soto AM (2001). In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biology of Reproduction* 65:1215-1223.
- 223 Munoz de Toro M, Markey C, Perinaaz R W, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto A (2005). Perinatal exposure to bisphenol A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology online* doi:10.1210/en.2005-0340.
- 224 Rivas A, Lacroix M, Olea-Serrano F, Laios I, Leclerq G, Olea N (2002). Estrogenic effect of a series of bisphenol analogues on gene and protein expression in MCF-7 breast cancer cells. *Journal of Steroid Biochemical and Molecular Biology* 82:45-53.
- 225 Watson CS, Bulayeva NN, Wozniak AL, Finnerty CC (2005). Signaling from the membrane via membrane estrogen receptor-alpha: estrogens, xenoestrogens, and phytoestrogens. *Steroids* 70:364-371.
- 226 Wozniak AL, Bulayeva NN, Watson CS (2005). Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor-alpha-mediated Ca²⁺ fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. *Environmental Health Perspectives* 113:431-9.
- 227 vom Saal F, Hughes C (2005). An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environmental Health Perspectives* 113:926-933.
- 228 U.S. Centers for Disease Control and Prevention (1997). Public health statement for Vinyl Chloride, CAS#75-01-4, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 229 Chiaze L Jr, Ference LD (1981). Mortality among PVC fabricating employees. *Environmental Health Perspectives* 41:137-143.
- 230 Infante PF, Pesak J (1994). A historical perspective of some occupationally related diseases of women. *Journal of Occupational Medicine* 36:826-831.
- 231 Agency for Toxic Substances and Disease Registry Fact Sheet. <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts1.html>.
- 232 Hoyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, Hartvig HB (1998). Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 352(9143):1816-1820.
- 233 Hoyer AP, Jorgensen T, Brock JW, Grandjean P (2000). Organochlorine exposure and breast cancer survival. *Journal of Clinical Epidemiology* 53:323-330.
- 234 O'Leary ES, Vena JE, Freudenheim JL, Brasure J (2004). Pesticide exposures and risk of breast cancer: A nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environmental Research* 94:134-144.
- 235 Muscat JE, Britton JA, Djordjevic MV, Citron ML, Kemeny M, Busch-Devereaux E, Pittman B, Stellman SD (2003). Adipose concentrations of organochlorine compounds and breast cancer recurrence in Long Island, NY. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 12:1474-1478.
- 236 Mills PK, Yang R (2005). Breast cancer risk in Hispanic agricultural workers in California. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 11:123-131.
- 237 Engel LS, Hill DA, Hoppin JA, Lubin JH, Lynch CF, Pierce J, Samanic C, Sandler DP, Blair A, Alavanja MC (2005). Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology* 161:121-135.
- 238 Moses M (1995). Designer poisons: How to protect your health and home from toxic pesticides. Pesticide Education Center, San Francisco.
- 239 Byford JR, Shaw LE, Drew MGB, Pope GS, Sauer MJ, Darbre PD (2002). Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 80:49-60.
- 240 Dabre PD, Byford JR, Shaw LE, Hall S, Coldham NG, Pope GS, Sauer MJ (2003). Estrogenic activity of benzyl-paraben. *Journal of Applied Toxicology* 23:43-51.
- 241 Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, Kano I (2001). ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF7 cells and expression of ER alpha and PR. *Food Chemistry and Toxicology* 39:1225-1232.
- 242 Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP (1998). Some alky hydroxyl benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicology and Applied Pharmacology* 153:12-19.
- 243 Darbre PD, Byford JR, Shaw LE, Hall S, Coldham NG, Pope GS, Sauer MJ (2003). Oestrogenic activity of benzylparaben. *Journal of Applied Toxicology* 23:43-51.
- 244 Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS (2004). Concentrations of parabens in human breast tumours. *Journal of Applied Toxicology* 24:5-13.
- 245 Tiwary CM (1998). Premature sexual development in children following the use of estrogen- or placenta-containing hair products. *Clinical Pediatrics* 27:733-739.
- 246 Tiwary CM, Ward JA (2003). Use of hair products containing hormone or placenta by U.S. military person-nel. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 16:1025-1032.
- 247 Li ST, Lozano P, Grossman DC, Graham E (2002). Hormone-containing hair product use in prepubertal children. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 156:85-86.
- 248 Jaga K, Duvvi H (2001). Risk reduction for DDT toxicity and carcinogenesis through dietary modification. *Journal of Reproductive and Social Health* 121(2): 107-113.
- 249 Barnes S (1998). Phytoestrogens and breast cancer. In: *Phytoestrogens*, Bailliere's Clinical Endocrinology

- and Metabolism (Adlercreutz H, Ed). Bailliere Tindall: 605-624.
- 250 Murata M, Midorikawa K, Koh M, Umezawa K, Kawanishi S (2004). Genistein and daidzein induce cell proliferation and their metabolites cause oxidative DNA damage in relation to isoflavon-induced cancer of estrogen-sensitive organs. *Biochemistry* 43:2569-2577.
- 251 Labreche, FP, Goldberg, MS (1997). Exposure to organic solvents and breast cancer in women: A hypothesis. *American Journal of Industrial Medicine* 32(1):1-14.
- 252 Envirosense (1996). Cleaning Agents and Cosmetics Manufacturers. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). <http://es.epa.gov/techinfo/facts/cleaning.html>.
- 253 Chepesiuk R (1999). Where the chips fall: Environmental health in the semiconductor industry. *Environmental Health Perspectives* 107(9): A452-457.
- 254 Chang YM, Tai CF, Lin RS, Yang SC, Chen CJ, Shih TS, Liou SH (2003). A proportionate cancer morbidity ratio study of workers exposed to chlorinated organic solvents in Taiwan. *Industrial Health* 41:77-87.
- 255 Health and Safety Executive (2001). Cancer among current and former workers at National Semiconductor (UK) LTD, Greenock: Results of an investigation by the Health and Safety Executive.
- 256 Hansen J (1999). Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries. *American Journal of Industrial Medicine* 36:43-47.
- 257 Styrene was added to the National Toxicology Program list of chemicals "reasonably anticipated to be a human carcinogen" in the Tenth Report on Carcinogens (2002).
- 258 Cantor KP, Stewart, PA, Brinton LA, Dosemeci M (1995). Occupational exposures and female breast cancer mortality in the U.S. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 37(3):336-348.
- 259 Weiderpass E, Pukkala E, Kauppinen T, Mutanen P, Paakkulainen H, Vasama-Neuvonen K, Boffetta P, Partanen T (1999). Breast cancer and occupational exposures in women in Finland. *American Journal of Industrial Medicine* 36:48-53.
- 260 Wennborg H, Yuen J, Axelsson G, Ahlbom A, Gustavsson P, Sasco AJ (1999). Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden. *American Journal of Industrial Medicine* 35:382-389.
- 261 Belli S, Comba P, De Santis M, Grignoli M, Sasco AJ (1992). Mortality study of workers employed by the Italian National Institute of Health, 1960-1989. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health* 18:64-67.
- 262 Walrath J, Li FP, Hoar SK, Mead MW, Fraumeni JF (1985). Causes of death among female chemists. *American Journal of Public Health* 15:883-885.
- 263 Jansen MS, Nagel SC, Miranda PJ, Lobenhofer EK, Afshari CA, McDonnell DP (2004). Short-chain fatty acids enhance nuclear receptor activity through mitogen-activated protein kinase activation and histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101:7199-7204.
- 264 Almekinder JL, Lennard DE, Walmer D, Davis BJ (1997). Toxicity of methoxyacetic acid in cultured human luteal cells. *Fundamental and Applied Toxicology* 38:191-194.
- 265 DeBruin LS, Joseph PD (2002). Perspectives on the chemical etiology of breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 110:S1:119-128.
- 266 National Toxicology Program (2003). Chemicals associated with site-specific tumor induction in mammary gland. <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/sites/MAMM.html>.
- 267 Layton DW, Bogen KT, Knize MG, Hatch FT, Johnson VM, Felton JS (1995). Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: An analysis and implications for research. *Carcinogenesis* 16:39-52.
- 268 DeBruin LS, Joseph PD (2002). Perspectives on the chemical etiology of breast cancer. *Environmental Health Perspectives* 110:S1:119-128.
- 269 National Toxicology Program (2005). Eleventh report on carcinogens. National Institute of Environmental Health Sciences. National Institutes of Health. <http://ntp-server.niehs.nih.gov>.
- 270 U.S. Environmental Protection Agency (2003). Health Assessment of 1,3-Butadiene. <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recorddisplay.cfm?deid=54499>.
- 271 Melnick RL, Sills RC, Portier CJ, Roycroft JH, Chou BJ, Grumbein SL, Miller RA (1999). Multiple organ carcinogenicity of inhaled chloroprene (2-chloro-1,3-butadiene) in F344/N rats and B6C3F1 mice and comparison of dose-response with 1,3-butadiene in mice. *Carcinogenesis* 20:867-878.
- 272 National Toxicology Program (NTP), U.S. Department of Health and Human Services (1993). Toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP TR 434, NIH Pub. No. 93-3165. Research Triangle Park, NC.
- 273 Zheng T, Holford T, Mayne S, Ward B, Carter D, Owens P, Dubrow R, Zahm S, Boyle P, Archibeque S, Tessari J (1999). DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 150:453-458.
- 274 Rogan WJ (1996). Pollutants in breast milk. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 150:81-90.
- 275 Simcox NJ, Fenske RA, Wolz SA, Lee I, Kalman DA (1995). Pesticides in household dust and soil: Exposure pathways for children of agricultural

- families. *Environmental Health Perspectives* 103:1126-1134.
- 276 Roll Back Malaria Partnership (2001). Final DDT agreement endorses RBM objectives. *Roll Back Malaria News* 3, February 2001, World Health Organization <http://www.rbm.who.int/>.
- 277 Cohn B, Wolff M, Cirillo P, Sholtz R, Christianson R, van den Berg B, Siiteri K (2002). Timing of DDT exposure and breast cancer before age 50. *Proceedings of the International Society for Environmental Epidemiology (Abstract): Epidemiology* 13:S197.
- 278 Robison AK, Sirbasku DA, Stancel GM (1985). DDT supports the growth of an estrogen-responsive tumor. *Toxicology Letters* 27:109-113.
- 279 Scribner JD, Mottet NK (1981). DDT acceleration of mammary gland tumors induced in the male Sprague-Dawley rat by 2-acetamidophenanthrene. *Carcinogenesis* 2:1235-1239.
- 280 Pujol P, Hilsenbeck SG, Chamness GC, Elledge RM (1994). Rising levels of estrogen receptor in breast cancer over 2 decades. *Cancer* 74(5):1601-1606.
- 281 Gammon MD, Wolf MS, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Levin B, Stellman SD, Kabat GC, Hatch M, Senie R, Berkowitz G, Bradlow HL, Garbowski G, Maffeo C, Montalvan P, Kemeny M, Citron M, Schnabel F, Schuss A, Hajdu S, Vinceguerra V, Niguuidula N, Ireland K, Santella RM (2002). Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 11: 677-685.
- 282 Hatakeyama M, Matsumura F (1999). Correlation between the activation of Neu tyrosine kinase and promotion of foci formation induced by selected organochlorine compounds in the MCF-7 model system. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 13(6):296-302.
- 283 Robinson PE, Mack GA, Remmers J, Levy R, Mohandjer L (1990). Trends of PCB, hexachlorobenzene, and benzene hexachloride levels in the adipose tissue of the U.S. population. *Environmental Research* 53:175-192.
- 284 Laden F, Collman G, Iwamoto K, Alberg AJ, Berkowitz GS, Freudenheim JL, Hankinson SE, Helzlsouer KJ, Holford TR, Huang HY, Moysich KB, Tessari JD, Wolff MS, Zheng T, Hunter DJ (2001). 1,1-Dichloro-2,2-bis(pchlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: Combined analysis of five U.S. studies. *Journal of the National Cancer Institute* 93:768-776.
- 285 Laden F, Ishibe N, Hankinson SE, Wolff MS, Gertig DM, Hunter DJ, Kelsey KT (2002). Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 11:1560-1565.
- 286 Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hanna WM, SenGupta SK, Weber J (2000). Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 9:55-63.
- 287 Charlier CJ, Albert AI, Zhang L, Dubois NG, Plomteux GJ (2004). Polychlorinated biphenyls contamination in women with breast cancer. *Clinica Chimica Acta* 347:177-181.
- 288 Muscat JE, Britton JA, Djordjevic MV, Citron ML, Kemeny M, Busch-Devereaux E, Pittman B, Stellman SD (2003). Adipose concentrations of organochlorine compounds and breast cancer recurrence in Long Island, New York. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 12:1474-78.
- 289 Gammon MD, Santella RM, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Paykin A, Levin B, Terry MB, Young TL, Wang LW, Wang Q, Britton JA, Wolff MS, Stellman SD, Hatch M, Kabat GC, Senie R, Garbowski G, Maffeo C, Montalvan P, Berkowitz G, Kemeny M, Citron M, Schnabel F, Schuss A, Hajdu S, Vinceguerra V (2002). Environmental toxins and Breast Cancer on Long Island. I. Polycyclic aromatic hydrocarbon DNA adducts. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 11: 677-685.
- 290 Rundle A, Tang D, Hibshoosh H, Estabrook A, Schnabel F, Cao W, Grumet S, Perera FP (2000). The relation between genetic damage from polycyclic aromatic hydro-carbons in breast tissue and breast cancer. *Carcinogenesis* 21(7):1281-1289.
- 291 Han D, Rogerson PA, Nie J, Bonner MR, Vena JE, Vito D, Muti P, Trevisan M, Edge SB, Freudenheim JL (2004). Geographic clustering of residence in early life and subsequent risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes and Control* 15:921-929.
- 292 Petralia SA, Vena JE, Freudenheim JL, Dosemeci M, Michalek A, Goldberg MS, Brasure J, Graham S (1999). Risk of premenopausal breast cancer in association with occupational exposure to polycyclic aromatic hydro-carbons and benzene. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health* 25:215-221.
- 293 Villeneuve DL, Khim JS, Kannan K, Giesy JP (2002). Relative potencies of individual polycyclic aromatic hydrocarbons to induce dioxin-like and estrogenic responses in three cell lines. *Environmental Toxicology* 17:128-37.
- 294 Schultz TW, Sinks GD (2002). Xenoestrogenic gene expression: Structural features of active polycyclic aromatic hydrocarbons. *Environmental Toxicological Chemistry* 21:783-6.
- 295 Palli D, Masala G, Mariani-Costantini R, Zanna I, Saieva C, Sera F, Decarli A, Ottini L (2004). A gene-environment interaction between occupation and

- BRCA1/BRCA2 mutations in male breast cancer? *European Journal of Cancer* 40:2474-2479.
- 296 Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Tsugane S (2005). Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Study Group. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. *International Journal of Cancer* 114:317-322.
- 297 Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, Horn-Ross PL, Peel D, Pinder R, Ross RK, West D, Wright WE, Ziogas A (2003). Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: Evidence from the California Teachers Study. *Journal of the National Cancer Institute* 96:29-37.
- 298 Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M (2002). Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 360: 1033-1034.
- 299 Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr (1994). Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 139(10): 1001-1007.
- 300 Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Qaish B (2000). The associations of adolescent cigarette smoking, alcohol beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes and Control* 11(3):271-278.
- 301 Johnson KC, Hu J, Mao Y (2000). Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-1997, The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes and Control* 11:211-221.
- 302 Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Vena JE, Brasure JR, Michalek AM, Laughlin R, Neomto T, Gillenwater KA, Shields PG (1996). Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 polymorphisms, and breast cancer risk. *Journal of the American Medical Association* 276:1494-1501.
- 303 Morabia A, Bernstein M, Heritier S, Khachatrian N (1996). Relation of breast cancer to active and passive exposure to tobacco smoke. *American Journal of Epidemiology* 143:918-928.
- 304 California Environmental Protection Agency, Air Resources Board (2005). Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant. <http://www.arb.ca.gov/toxics/ets/finalreport/finalreport.htm>.
- 305 California Environmental Protection Agency, Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant, California Air Resources Board, June 2005. Appendix A. List of Known ETS Constituents. <http://www.arb.ca.gov/toxics/ets/finalreport/finalreport.htm>.
- 306 Kilhau GF (1996). Cancer risk in relation to radioactivity in tobacco. *Radiologic Technology* 67(3):217-222.
- 307 International Agency for Research on Cancer (1997). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 69. Polychlorinated dibenzodioxins and polychlorinated dibenzofurans. IARC, Lyon.
- 308 World Health Organization (1996). Levels of PCBs, PCDDs, and PCDFs in human milk. WHO European Centre for Environment and Health.
- 309 Brown NM, Manzillo PA, Zhang JX, Wang J, Lamartiniere CA (1998). Prenatal TCDD and predisposition to mammary cancer in rats. *Carcinogenesis* 19(9):1623-1629.
- 310 Warner MB, Eskenazi B, Mocarelli P, Gerthoux PM, Samuels S, Needham L (2002). Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environmental Health Perspectives* 110:625-628.
- 311 Fenton SE, Hamm JT, Birnbaum LS, Youngblood GL (2002). Persistent abnormalities in the rat mammary gland following gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicological Science* 67:63-74.
- 312 Brown NM, Manzillo PA, Zhang JX, Wang J, Lamartiniere CA (1998). Prenatal TCDD and predisposition to mammary cancer in rats. *Carcinogenesis* 19(9):1623-29.
- 313 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (1990). Toxicological Profile for Ethylene Oxide. U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta.
- 314 Steenland K, Whelan E, Deddens J, Stayner L, Ward E (2003). Ethylene oxide and breast cancer incidence in a cohort study of 7,576 women. *Cancer Causes and Control* 14:531-539.
- 315 Siegel BZ (1995). Pesticide hazard assessment project 1981-1984. Honolulu, HI: Pacific Biomedical Research Center, University of Hawaii, 1-63.
- 316 CDC (2005). Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- 317 Environmental Working Group (2005). Body Burden 2: The Pollution in Newborns. <http://www.ewg.org/reports/bodyburden2>.
- 318 Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO (1997). Pesticides (heptachlor) and cancer. *Cancer Causes and Control* 8, 420-443.
- 319 National Cancer Institute (2005). State Cancer Profiles. <http://statecancerprofiles.cancer.gov>.
- 320 U.S. Environmental Protection Agency (1994). Federal Register Notice (59FR 18120). Voluntary cancellation of the registrations of simazine for use in swimming pools, hot tubs and whirlpool baths.

- 321 Stevens JT, Breckenridge CB, Wetzel LT, Gillis JH, Luempert III LG, Eldridge JC (1994). Hypothesis for mammary tumorigenesis in Sprague-Dawley rats exposed to certain triazine herbicides. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 43, 139-153.
- 322 Welch CW, Nagasawa H (1977). Prolactin and murine mammary tumorigenesis: A review. *Cancer Research* 37:951-963.
- 323 U.S. EPA (2000). Atrazine: Third report of the Hazard Identification Assessment Review Committee. Office of Pesticide Programs. U.S. Environmental Protection Agency. http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/atrazine/3rd_hiarc.pdf.
- 324 Cooper RL, Stoker TE, Tyrey L, Goldman JM, McElroy WK (2000). Atrazine disrupts the hypothalamic control of pituitary-ovarian function. *Toxicological Sciences* 53:297-307.
- 325 Rayner JL, Enoch RR, Fenton SE (2005). Adverse effects of prenatal exposure to atrazine during a critical period of mammary gland growth. *Toxicological Sciences* 87:255-266.
- 326 Hayden CGJ, Roberts MS, Benson HAE (1997). Systemic absorption of sunscreen after topical application. *Lancet* 350:853-864.
- 327 Klann A, Levy G, Lutz I, Muller C, Kloas W, Hildebrandt JP (2005). Estrogen-like effects of ultraviolet screen 3-(4methylbenzylidene)-camphor (Eusolex 6300) on cell proliferation and gene induction in mammalian and amphibian cells. *Environmental Research* 97:274-281.
- 328 Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W (2001). In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environmental Health Perspectives* 109(3): 239-244.
- 329 Rudel RA, Brody JG, Spengler JD, Vallarino J, Geno PW, Sun G, Yau A (2001). Methods to detect selected potential mammary carcinogens and endocrine disruptors in commercial and residential air and dust samples. *Journal of Air and Waste Management Association* 51(4):499-513.
- 330 CDC (2005). Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- 331 Kim IY, Han SY, Moon A (2004). Phthalates inhibit tamoxifen-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 67:2025-2035.
- 332 Wang DY, Allen DS, De Stavola GL, Fentiman IS, Brussen J, Bullbrook RD, Thomas BS, Hayward JL, Reed MJ (2000). Urinary androgens and breast cancer risk: results from a long-term prospective study based in Guernsey. *British Journal of Cancer*: 82:1577-1584.
- 333 Secreto G, Toniolo P, Berrino F, Recchione C, Cavalleri A, Pisani P, Totis A, Fariselli G, DiPietro S (1991). Serum and urinary androgens and risk of breast cancer in post-menopausal women. *Cancer Research* 51:2572-76.
- 334 Bernstein L (2002). Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 7:3-15.
- 335 Gray LE, Wolf C, Lambright C, Price M, Cooper RL, Ostby J (1999). Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicology and Industrial Health*. 15:94-118.
- 336 Liu S, Young CL (2004). Transformation of MCF-10a human breast epithelial cells by zeranol and estradiol-17 β . *The Breast Journal* 10:514-521.
- 337 Beef Hormones: EU scientific committee confirms health risks to consumers (2002). European Union. <http://www.eurunion.org/news/press/2002/2002020.htm>.
- 338 Hankinson S, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, Rosner B, Speizer FE, Pollak M (1998). Circulating concentrations of insulin-like growth factor 1 and risk of breast cancer. *Lancet* 351:1393-1396.
- 339 Jernstrom H, Sandberg T, Bageman E, Borg A, Olsson H (2005). Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) genotype predicts breast volume after pregnancy and hormonal contraception and is associated with circulating IGF-1 levels: Implications for risk of early-onset breast cancer from hereditary breast cancer families. *British Journal of Cancer* 92:857-866.
- 340 Allen NE, Roddam AW, Allen DS, Fentiman IS, Dos Santos Silva I, Peto J, Holly JM, Key TJ (2005). A prospective study of serum insulin-like growth factor-I (IGF-1), IGF-II, IGF-binding protein-3 and breast cancer risk. *British Journal of Cancer* 92:1283-1287.
- 341 Schernhammer ES, Holly JM, Pollak MN, Hankinson SE (2005). Circulating levels of insulin-like growth factors, their binding proteins, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 14:699-704.
- 342 Cift K, Su J, Trovitch PB (2003). Growth factors and chemotherapeutic modulation of breast cancer cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 55:1135-441.
- 343 Furstemberger G, Morant R, Senn HJ (2003). Insulin-like growth factors and breast cancer. *Onkologie* 26:290-4.
- 344 Holly J (1998). Insulin-like growth factor 1 and new opportunities for cancer prevention. *Lancet* 351:1373-75.

- 345 Challacombe DN, Wheeler EE (1994). Safety of milk from cows treated with bovine somatotropin. *Lancet* 344:815.
- 346 Resnicoff M, Baserga R (1995). The insulin-like growth factor I receptor protects tumor cells from apoptosis in vivo. *Cancer Research* 55:2463-69.
- 347 Xian C (1995). Degradation of IGF-1 in the adult rat gastrointestinal tract is limited by a specific antiserum of the dietary protein casein. *Journal of Endocrinology* 146:215.
- 348 Liu S, Kulp SK, Sugimoto Y, Jiang J, Chang HL, Lin YC (2002). Involvement of breast epithelial-stromal interactions in the regulation of protein tyrosine phosphatase-gamma (PTPgamma) mRNA expression by estrogenically active agents. *Breast Cancer Research and Treatment* 71:21-35.
- 349 Liu S, Lin YC (2004). Transformation of MCF-10A human breast epithelial cells by zeranol and estradiol-17.
- 350 Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC (2003). Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 95:1079-1085.
- 351 Leffers H, Naesby M, Vendelbo B, Skakkebaek NE, Jorgensen M (2001). Oestrogenic potencies of Zeranol, oestradiol, diethylstilbestrol, bisphenol-A and genistein: Implications for exposure assessment of potential endocrine disrupters. *Human Reproduction* 16:1037-1045.
- 352 NIEHS Working Group Report (1998). Assessment of health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields. National Institute of Environmental Health Sciences of the National Institutes of Health.
- 353 Erren TC (2001). A meta-analysis of epidemiologic studies of electric and magnetic fields and breast cancer in women and men. *Bioelectromagnetics Supplement* 5:S105-119.
- 354 Blask DE, Wilson ST, Zalatan F (1997). Physiological melatonin inhibition of human breast cancer cell growth in vitro: Evidence for a glutathione-mediated pathway. *Cancer Research* 57(10):1909-1914.
- 355 Blackman CF, Benane SG, House DE (2001). The influence of 1.2 microT, 60 Hz magnetic fields on melatonin- and tamoxifen-induced inhibition of MCF-7 cell growth. *Bioelectromagnetics* 22(2):122-128.
- 356 Hensen J (2001). Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 12:74-77.
- 357 Davis S, Mirick DK, Stevens RG (2001). Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 93:1557-1562.
- 358 Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Colditz GA (2001). Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *Journal of the National Cancer Institute* 93:1563-1568.
- 359 Schernhammer ES, Hankinson SE (2005). Urinary melatonin levels and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 97:1084-1087.
- 360 Rafnsson V, Sulem P, Tulinius H, Hrafnkelsson J (2003). Breast cancer risk in airline cabin attendants: A nested case-control study in Iceland. *Occupational and Environmental Medicine* 60:807-809.
- 361 Linnertsjo A, Hammar N, Dammstrom BG, Johansson M, Eliasch H (2003). Cancer incidence in airline cabin crew: Experience from Sweden. *Occupational and Environmental Medicine* 60:810-814.
- 362 Reynolds P, Cone J, Layefsky M, Goldberg DE, Hurley S (2002). Cancer incidence in California flight attendants. *Cancer Causes and Control* 13:317-324.
- 363 Kliukiene J, Tynes T, Anderson A (2003). Follow-up of radio and telegraph operators with exposure to electro-magnetic fields and risk of breast cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 12:301-7.
- 364 Dosemeci M, Blair A (1994). Occupational cancer mortality among women employed in the telephone industry. *Journal of Occupational Medicine* 1204-1209.
- 365 Coogan PF, Clapp RW, Newcomb PA, Wenzl TB, Bogdan G, Mittendorf R, et al. (1996). Occupational exposure to 60-hertz magnetic fields and risk of breast cancer in women. *Epidemiology* 7:459-464.
- 366 Kliukiene J, Tynes T, Andersen A (2004). Residential and occupational exposures to 50-Hz magnetic fields and breast cancer in women: A population-based study. *American Journal of Epidemiology* 159:852-861.
- 367 Feychting M, Forssen U, Rutqvist LE, Ahlbom A (1998). Magnetic fields and breast cancer in Swedish adults residing near high-voltage power lines. *Epidemiology* 9:392-397.
- 368 Zhu K, Hunter S, Payne-Wilks K, Roland CL, Forbes DS (2003). Use of electric bedding devices and risk of breast cancer in African American women. *American Journal of Epidemiology* 158:798-806.
- 369 Milham S (2004). A cluster of male breast cancer in office workers. *American Journal of Industrial Medicine* 46:86-87.
- 370 Erren TC (2001). A meta-analysis of epidemiologic studies of electric and magnetic fields and breast cancer in women and men. *Bioelectromagnetics Supplement* 5:S105-119.
- 371 Loomis DP (1992). Cancer of breast among men in electrical occupations (letter). *Lancet* 339:1482-1483.
- 372 Tynes T, Andersen A, Langmark F (1992). Incidence of cancer in Norwegian workers potentially exposed to electromagnetic fields. *American Journal of Epidemiology* 136:81-88.

- 373 Matanoski GM, Breyse PN, Elliott EA (1991). Electromagnetic field exposure and male breast cancer. *Lancet* 337:737.
- 374 Weiss JR, Moysich KB, Swede H (2005). Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 14:20-26.
- 375 National Breast Cancer Coalition (2004).
- 376 Birnbaum LS, Fenton SE (2003). Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environmental Health Perspectives* 111:389-394.
- 377 Morton WE (1995). Major differences in breast cancer risks among occupations. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 37(3):328-335.
- 378 National Library of Medicine (2004). Household products database. National Institutes of Health. <http://householdproducts.nlm.nih.products.htm>.
- 379 National Toxicology Program (2003). Chemicals associated with site-specific tumor induction in mammary gland. <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/sites/MAMM.html>.
- 380 Environmental Working Group (2004). Skin Deep. <http://www.ewg.org/reports/skindeep>.
- 381 Food and Drug Administration (2002). Cosmetics Compliance Program. Domestic Cosmetics Program. July 31, 2000. <http://www.cfsan.fda.gov/~comm/cp29001.html>.
- 382 Cosmetics Ingredient Review (CIR) (2002). 2003 CIR Compendium, containing abstracts, discussions, and conclusions of CIR cosmetic ingredient safety assessments. Washington DC.
- 383 National Institute for Occupational Safety and Health, U.S. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/niosh/01-123.html>.
- 384 Stellman SD, Stellman JM (1981). Women's occupations, smoking, and cancer and other diseases. *Cancer: A Journal for Clinicians* 31:29-43.
- 385 Goldberg, MS, Labreche F (1996). Occupational risk factors for female breast cancer: A review. *Occupational and Environmental Medicine* 53(3):145-156.
- 386 Habel LA, Stanford JL, Vaughan TL, Rossing MA, Voigt LF, Weiss NS, Daling JR (1995). Occupation and breast cancer risk in middle-aged women. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 37(3):349-356.
- 387 Morton WE (1995). Major differences in breast cancer risks among occupations. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 37(3):328-335.
- 388 Thompson D, Kriebel D, Quinn MM, Wegman DH, Eisen EA (2005). Occupational exposure to metalworking fluids and risk of breast cancer among female autoworkers. *American Journal of Industrial Medicine* 47:153-160.
- 389 Goldberg MS, Labreche F (1996). Occupational risk factors for female breast cancer: A review. *Occupational and Environmental Medicine* 53(3):145-156.
- 390 Teitelbaum SL, Britton JA, Gammon MD, Schoenberg JB, Brogan DJ, Coates RJ, Caling JR, Malone KE, Swanson CA, Brinton LA (2003). Occupation and breast cancer in women 20-44 years of age. *Cancer Causes and Control* 14:627-637.
- 391 Coyle B, Polovich M (2004). Handling hazardous drugs: How safe are you? *American Journal of Nursing* 104(2):104.
- 392 Zheng T, Holford TR, Taylor Mayne S, Luo J, Hansen Owens P, Hoar Zahm S, Zhang B, Zhang Y, Zhang W, Jiang Y, Boyle P (2002). A case-control study of occupation and breast-cancer risk. *Connecticut Journal of Cancer Epidemiology and Prevention* 7:3-11.
- 393 Petralia SA, Fena JE, Freudenheim JL, Marshall JR, Michalek A, Brasure J, Swanson M, Graham (1998). Breast cancer risk and lifetime occupational history: Employment in professional and managerial occupations. *Occupational and Environmental Medicine* 55(1):43-48.
- 394 Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Gallagher RP, Yang P (2000). Identification of occupational cancer risks in British Columbia: A population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 42:284-310. Endnotes
- 395 Li R, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet J (2002). Hormone replacement therapy and breast carcinoma risk in Hispanic and non-Hispanic women. *Cancer* 95(5):960-968.
- 396 Deapen D, Lieu L, Perkins C, Bernstein L, Ross RK (2002). Rapidly rising breast cancer incidence rates among Asian American Women. *International Journal of Cancer* 99(5):747-750.
- 397 Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH (2005). Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute. *Journal of the National Cancer Institute* 97:966-975.
- 398 Chang S, Buzdar AU, Hursting SD (1998). Inflammatory breast cancer and body mass index. *Journal of Clinical Oncology* 16:3731-3735.
- 399 CDC (2005). Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- 400 Broder S (1991). Progress and challenges in the National Cancer Program. In: Brugge J, Curran T, Harlow E, McCormick F, eds. *Origins of human cancer: A comprehensive Review*. Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, pp. 27-33.
- 401 U.S. Census Bureau (2003). *Poverty in the United States, 2002*.

- 402 Ward E, Jemal A, Cokkinides V, Singh GK, Carcinez C, Ghafoor A, Thun M (2004). Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *Cancer: A Journal for Clinicians* 54:78093.
- 403 “La investigación participativa basada en la comunidad (CBPR) es un enfoque colaborativo de la investigación que involucra igualmente a todos los socios –miembros de la comunidad y científicos—en el proceso de investigación y reconoce las fortalezas únicas que cada quien aporta al proceso. La CBPR comienza con un tema de investigación de importancia para la comunidad, con el fin de combinar conocimiento investigativo y acción comunitaria para mejorar la salud de la comunidad y eliminar las disparidades en salud.” Fern Orenstein, Marin Breast Cancer Watch: A Successful Model of Community-Based Participatory Research. October 9, 2004. Critical issues in biomonitoring: A community forum. San Francisco.
- 404 National Toxicology Program (2005). Eleventh Report on Carcinogens. National Institute of Environmental Health Sciences. National Institutes of Health. <http://ntp-server.niehs.nih.gov>.
- 405 National Research Council (2005). Biologic effects of ionizing radiation VII: Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. National Academy of Science, Washington DC. <http://books.nap.edu/catalog/11340.html>.
- 406 Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, et al (2005). Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: Retrospective cohort study in 15 countries. *British Medical Journal* 331:77.
- 407 Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Wiklund T, Lynch CF, van't Veer MB, Glimelius I, Storm H, Pukkala E, Stovall M, Curtis R, Boice JD Jr, Gilbert E (2003). Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Journal of the American Medical Association* 290:465-475.
- 408 Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birth JM, Bogue MK, Diller L, DeLaat C, Fossati-Bellani F, Morgan E, Oberlin O, Reaman G, Ruymann FB, Tersak J, Meadows AT, Late Effects Study Group (2003). High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of child-hood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 21:4386-4394.
- 409 Wahner-Roedler DL, Nelson DF, Croghan IT, Achenbach SJ, Crowson CS, Hartmann LC, O'Fallon WM (2003). Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin lymphoma: Mayo Clinic experience. *Mayo Clinical Proceedings* 87:708-175.
- 410 van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, Crommelin MA, Aleman BM, Broeks A, Gospodarowicz M, Travis LB, Russell NS (2003). Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute* 95:971-980.
- 411 Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP III, Foster RS, Hendrick E, Eyere HJ, Sener S (2003). American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Screening: Update 2003. *CA Cancer a Journal for Clinicians* 53:141-169.
- 412 Land CE (1997). Radiation and breast cancer risk. *Progress in Clinical Biological Research* 396:115-124.
- 413 Boice JD Jr, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT (1992). Cancer in the contralateral breast after radio-therapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine* 326:781-785.
- 414 Callebaut I, Mormon JP (1997). From BRCA1 to RAP1: A widespread BRCT module closely associated with DNA repair. *FEBS Lett* 400:25-30.
- 415 Connor F, Bertwistle D, Mee PJ, et al (1997). Tumorigenesis and a DNA repair defect in mice with a truncating BRCA2 mutation. *Nature Genetics* 17:423-430.
- 416 Gowen LC, Avrutskaya AV, Latour AM, et al (1998). BRCA1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage. *Science* 281:1009-1012.
- 417 Brugarolas J, Jacks T (1997). Double indemnity: p53, BRCA and cancer. p53 mutation partially rescues developmental arrest in BRCA1 and BRCA2 null mice, suggesting a role for familial breast cancer genes in DNA damage repair. *Nature Medicine* 3:721-722.
- 418 Morimatsu M, Donoho G, Hasty P (1998). Cells deleted for BRCA2 COOH terminus exhibit hypersensitivity to gamma-radiation and premature senescence. *Cancer Research* 58:3441-3447.
- 419 Jørgensen KJ, Gøtzsche PC (2004). Information in practice. Presentation on Web sites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study. *British Medical Journal* 328:1-6.
- 420 CDC (2005). Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- 421 See Collaborative for Health and the Environment (CHE). <http://www.healthandenvironment.org>.
- 422 Wingspread Statement (1998). Science and Environmental Health Network <http://www.sehn.org>.
- 423 Steinigraber S (1997). Living downstream: An ecologist looks at cancer and the environment. Reading MA: Addison-Wesley, p 64.
- 424 The Silicon Principles (1996). Silicon Valley Toxics Coalition and the Campaign for Responsible Technology. <http://www.svtc.org/icrt/siprinc.htm>.
- 425 Gofman JW (2000). Eight key points: Your stake in the patients' right-to-know about X-rays. <http://>

- www.ratical.org/radiation/CNR/XHP/8keyPoints.html.
- 426 Office of Environmental Health Hazards (OEHHA) (2005). <http://www.oehha.ca.gov/prop65>.
- 427 GAO 05-458 (2005). Chemical Regulation: Options exist to improve EPA's ability to assess health risks and manage its chemical review program. Washington DC: Government Accountability Office.
- 428 Department of Health and Human Services: Office of the Inspector General OEI-01-04-00150 (2005). Outside activities of senior-level NIH employees. Washington DC: Department of Health and Human Services.
- 429 GAO 05-458 (2005). Chemical Regulation: Options exist to improve EPA's ability to assess health risks and manage its chemical review program. Washington DC: Government Accountability Office.
- 430 En el sitio web que se indica a continuación puede encontrarse información completa acerca del tratado sobre los COP, incluyendo la situación actualizada sobre firmas y ratificaciones: <http://irptc.unep.ch/pops/default.html>. El Senado de EE.UU. aún debe someter a voto su ratificación.
- 431 En mayo de 2004, Louisville, Kentucky, fue sede de un encuentro de grupos y personas cuya meta común es trabajar juntos sobre políticas y campañas relacionadas con sustancias químicas, a fin de proteger la salud humana y el medio ambiente de las sustancias químicas dañinas. Los participantes le dieron al documento final el nombre de esta ciudad, que alberga a Rubbertown, donde están ubicadas 11 instalaciones industriales responsables de un tercio de todas las emisiones tóxicas reportadas en el estado de Kentucky. La comunidad ubicada en el entorno está compuesta por un 50 por ciento de afroamericanos y ha vivido con este legado tóxico por casi un siglo. www.louisvillecharter.org.

Contact Information



BREAST CANCER FUND

1388 Sutter St., Suite 400
San Francisco, CA 94109
Toll-free: 866.760.TBCF
or 415.346.8223
415.346.2975 fax
info@breastcancerfund.org
www.breastcancerfund.org



BREAST CANCER ACTION

55 New Montgomery St., Suite 323
San Francisco, CA 94105
Toll-free: 877.2STOPBC
or 415.243.9301
415.243.3996 fax
info@bcaction.org
www.bcaction.org