

# Riesgo Oncológico en el Climaterio.

Dr. Nalo Martínez \*.

\* Médico Ginecólogo Solca Ambato - Tungurahua

## ABSTRACTO

Se realiza una revisión bibliográfica procurando destacar los conceptos epidemiológicos que tiene relación con el tema. Sin embargo se destaca la importancia de tener en cuenta la edad de la premenopausia, perimenopausia y postmenopausia para definir los factores de riesgo que se encuentran asociados y de manera especial se busca correlacionar las características oncológicas que son actualizadas. Estos y otros factores tiene que ser permanente revisados para poder mejorar la prevención y el tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** riesgo, factores de riesgo, apoptosis.

## ABSTRACTO

There is carried out a bibliographical revision trying to highlight those epidemic concepts that had relationship with the topic. But it stands out the importance of keeping in mind the age of the premenopausal, perimenopausal and postmenopausal to define the risk factors that are associate and in a special way it is looked out to correlate the oncological characteristics that are upgraded. These and other factors have to be permanent revised to be able to improve the prevention and the oportune treatment.

**Key words:** risk, factors of risk, apoptosis.

## Introducción

El diagnóstico cada vez más precoz de los procesos neoplásicos que se desarrollan en el organismo humano permite establecer medidas profilácticas y terapéuticas eficaces cuando las lesiones están localizadas en determinados órganos incrementando las posibilidades de curación.

Aunque descubrir los procesos íntimos que originan el cáncer es todavía incierto, a pesar de los notables progresos de biología genética y molecular, los programas de atención primaria de salud seguirán siendo las mejores estrategias que la medicina actual ofrece a estos pacientes, más aún, cuando en nuestro país las políticas de Estado para la salud y educación son desatendidas y deformadas por los gobiernos de turno.

Con el desarrollo de las distintas especialidades para el conocimiento de la patología que afecta de manera particular a la mujer, los problemas oncológicos y de manera especial durante el climaterio son multidisciplinarios y complejos pero con su aporte podremos implementar programas de diagnóstico precoz y detección oportuna para aplicarse en la utilización de una red de servicios (1) (2)

## Conceptos epidemiológicos

Una de las especialidades médicas que han adquirido un desarrollo impresionante en estos últimos tiempos ha sido la

Epidemiología por lo que es necesario tener los conceptos y definiciones presentes para una estructuración de revisión adecuada.

## Riesgo

Cualquier situación o circunstancia que puede incrementar el cambio en el desarrollo de una enfermedad

## Factor de Riesgo.

Condiciones inherentes a la persona que pueden modificar o determinar el desarrollo de una enfermedad

## Climaterio

Evento biológico normal que define la culminación de la función reproductiva y la progresión constante del envejecimiento por disminución paulatina de las funciones específicas gameto génica y esteroideogénica que culminan en función de la edad, dando lugar a un estado de carencia crónica de esteroides sexuales que son responsables de manifestaciones clínicas tempranas y alteraciones crónicas orgánicas tardías; que pueden alterar la calidad de vida de la mujer. (3)

## Riesgo Oncológico en el Climaterio

Situación o circunstancia que puede incrementar el cambio en el desarrollo de una enfermedad oncológica durante el climaterio de la mujer y que puede afectar a uno o varios órganos y sistemas alterando en formas impredecible la calidad de vida

### Correspondencias y Separatas:

Dr. Nalo Martínez  
Solca Ambato, Tungurahua  
Estrada Coello 506 y Domingo Comín  
Telf.: 23321264 - 2341707 • E-mail: www.fernandoflores@yahoo.com  
Guayaquil - Ecuador

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer



## Factores de Riesgo Oncológico

Considerando que la mayor incidencia de cáncer en la mujer está relacionada al cáncer cérvico-uterino, mama, seguido de piel, tiroides, estómago, colon, ovario, endometrio queremos agrupar en factores que tiene relación con la edad, alimentación, características genéticas, radiación, tabaco, peso y actividad física, terapia de reemplazo hormonal, contaminación ambiental, infecciones. Nos proponemos señalar sus características particulares en los procesos oncológicos antes mencionados

### Edad

Hoy día conocemos como climaterio, los meses o los años que rodean el último episodio menstrual, al que llamamos menopausia (3). La menopausia ocurre entre los 50-52 años, aunque puede ampliarse entre los 40 y 58 años. Aproximadamente unos 8 años antes de la menopausia existen variaciones en la duración de los ciclos menstruales. La persistente estimulación endometrial por los estrógenos suele conducir a diversos grados de hiperplasia endometrial que puede manifestarse clínicamente por hipermenorreas y o polimenorreas.

**Gráfico N1.-Tasas truncadas de las localizaciones neoplásicas más frecuentes encontradas en Portoviejo, Quito, Ambato, según el Registro Nacional de Tumores.**

Climaterio: riesgo oncológico			
Tasas truncadas mujeres 35-59 años			
Localización	Portoviejo 95-98	Quito 00-02	Ambato 96-02
Mama	42.94	75.50	-----
Cx invasor	62.97	37.00	-----
Tiroides	5.07	20.47	-----
Cx in situ	37.63	15.59	-----
Piel	11.58	35.50	-----
Estómago	11.82	16.34	18.94
Ovario	5.79	10.52	-----

Registro Nacional de Tumores, Socha Quito

### Historia menstrual y reproductiva

La menarquia precoz y la menopausia tardía incrementan el riesgo de cáncer mamario.

El inicio de la actividad sexual, el número de embarazos, partos, compañeros sexuales hace que desde los 35 años hasta los 59 aproximadamente la incidencia del cáncer cérvico-uterino siga siendo alta y constituya una de las primeras causas de muerte en nuestro país (4)

La nuliparidad está asociada con el incremento del riesgo para el cáncer de ovario y este puede estar incrementado en mujeres que han sido sometidas a mejorar las condiciones para su fertilidad. Existen evidencias que el uso de TRH en la menopausia incrementa el riesgo de cáncer de ovario particularmente cuando

las usuarias por largo tiempo utilizan la TRH con progestagenos. Sin embargo, la menarquia temprana y la edad de la menopausia son inconsistentes. (19-20-21)

El cáncer de mama se está incrementando en forma manifiesta durante el climaterio. El riesgo acumulado del cáncer de mama aumenta con la edad. (6-7-8-9)

El cáncer de estómago tiene un marcado incremento a partir de los 35 años como lo es el cáncer de piel, tiroides, ovario.

### Alimentación

Es indudable que la población mundial sufre de mal nutrición, en los países desarrollados el incremento de peso, la obesidad está ocasionando el incremento de afecciones oncológicas de manera esencial de mama, colorectal, de hígado, vías biliares. En nuestro país la desnutrición está presente en la mayoría de la población por lo que la definición del cáncer cérvico-uterino y de estómago han sido catalogados como en otros países de características socioeconómicas similares como los cánceres de la pobreza.

El 32% de las muertes por cáncer son debidas al tipo de alimentación. Willet en el año de 1995 señalaba que la ingestión de frutas y verduras podrían llegar a prevenir el 33% de los cánceres del pulmón, del tubo digestivo, cuello de útero.

Los alimentos que consumimos contienen cientos de sustancias químicas específicas que pueden de alguna manera incidir en el desarrollo de procesos oncológicos graves.

(5).

### Características Genéticas

La mayor incidencia de cáncer se presenta en la premenopausia cuya explicación estaría relacionada en factores genéticos hereditarios y desequilibrios hormonales. Cuando hay antecedentes familiares el riesgo puede llegar a ser cuatro veces mayor cuando existe primer grado de consanguinidad y en múltiples consanguíneos puede aumentar entre cinco a nueve veces.

Existe mucha esperanza en los estudios genéticos relacionadas a las mutaciones con el gen oncosupresor p 53. -El gen BRCA 1 y BRCA 2, gen mutante ATM de los cromosomas 17 q 21; 13 q 13 y el cromosoma 14-59. (10-11-12-13)

### Radiación

La exposición a la luz solar por más de una hora sin tomar las precauciones debidas hace que la incidencia del cáncer de piel sea muy manifiesto sobre todo en la región de la sierra donde la protección de la capa de ozono expone a la inclemencia de la radiación ultravioleta.

La exposición de la mama a la radiación ionizante está asociada con un incremento del riesgo de desarrollar cáncer especialmente cuando ocurre en la mujer joven por que esto hace innecesaria la irradiación mamaria.

El incremento de la sensibilidad a la radiación ha sido postulada como una fuente de incremento de las mutaciones del gen que



ocasiona la ataxia telangiectasia. Es posible que la radiación ocasionada por la realización de una mamografía posea más riesgo en mujeres genéticamente susceptibles. La radiación terapéutica puede también poseer riesgo carcinogénico. (14-15-16-17-18)

### Tabaco

Aunque el tabaco es el responsable de la segunda causa de muerte por cáncer pulmonar en los EEUU de Norte América, en nuestro país se está notando un incremento en las mujeres de más de 35 años de edad que nunca han fumado; sin embargo, las adolescentes en un número cada vez más significativo están incrementando la adicción al tabaco.

### Peso y Actividad física

El peso corporal es un factor de riesgo modificable para casos de cáncer endometrial entre el 220-47% de cáncer endometrial fueron atribuidos al exceso de peso y obesidad.

De acuerdo a la teoría estrogénica, las mujeres posmenopáusicas acumulan más estrógeno plasmático endógeno como resultado de la aromatización de la androstenediona a estrona y estradiol que ocurre en el tejido adiposo.

La actividad física modifica el riesgo del cáncer endometrial porque reduce la obesidad y los niveles de estrógeno sérico.

### Hormonoterapia

Los ACO pueden producir un elevado incremento de riesgo para el cáncer mamario cuando es administrado por largo tiempo pero cuyo efecto de duración parece tener un efecto de corta duración. El riesgo de cáncer mamario asociado al uso de anticonceptivos no parece tener manifestaciones interesantes de cáncer mamario (13)

La anticoncepción oral estuvo asociada estadísticamente entre el 2% al 40% de incremento en el riesgo de cáncer de mama sobre todo en las mutaciones del BRCA 1 en períodos antes de 1975, cuando las dosis de estrógenos eran relativamente altas (38%), antes de los 30 años (incremento del 29%), y después de 5 años o más (33%).

En investigaciones clínicas randomizadas y observacionales señalan una asociación de TRH con cáncer de mama. Existe un riesgo relativo de cáncer de mama del 1.35 en pacientes que han usado por 5 años a o más después de la menopausia (23).

Es importante señalar que existen factores asociados con el incremento del riesgo del cáncer como la TRH y la HT cuando tiene relación al uso de estrógenos. Así mismo, es necesario señalar los factores asociados con la disminución del riesgo de cáncer mamario como los beneficios de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs) basadas en buenas evidencias para el tamoxifeno y en estudio en raloxifeno que reducen el cáncer de la mama en mujeres posmenopáusicas. El tratamiento con tamoxifeno incrementa el riesgo de cáncer endometrial y otras patologías como el embolismo pulmonar, el infarto cerebral, la trombosis venosa

profunda. La mastectomía profiláctica bilateral esta asociada con una reducción en el 90% del riesgo en mujeres con elevado riesgo de cáncer de mama debido a una historia familiar persistente. (24)

La administración de Es en la perimenopausia es motivo aún de controversias y no está dilucidado el posible riesgo de acelerar o promover el desarrollo del cáncer mamario. Las dosis no elevadas y en períodos menores a los 10 años parecen superar los riesgos calculados.

El antecedente de un tumor maligno previo constituye un factor de mayor riesgo si estuvo localizado en ovario, endometrio, colon, tiroides, cuello uterino que es de alta incidencia en nuestro medio.

Finalmente hay que tener presente que existe un incremento progresivo de mujeres mayores de 49 años.

**Gráfico N 2.- Tasas truncadas de las lesiones neoplásicas más frecuentes encontradas. En Cuenca, Guayaquil, Machala, según el Registro Nacional de Tumores.**



### Características oncológicas

El cáncer ocurre en todas las edades, y es una enfermedad celular, sin embargo, la mayoría de los tumores malignos sobre todo se van incrementando en las personas mayores de 65 años. (25)

Entre el desarrollo neoplásico y el normal existe una separación casi imperceptible que hace que el estado homeostático se mantenga en un equilibrio delicado entre el crecimiento de la célula y la apoptosis de la misma.

La génesis del cáncer puede estar implicada cuando una falla de los mismos genes que protegen del cáncer se haya realizado. Los genes que codifican Fas y Fas Ligan que regulan la homeostasis tienen el potencial de fomentar el mal crecimiento celular. La apoptosis, es un mecanismo importante para mantener la homeostasis tisular. La eficiente inducción y ejecución de la apoptosis son esenciales para la limpieza en situaciones de desarrollo específico. La inducción autocrina de la apoptosis puede prevenir la acumulación de células con

mutaciones y subsecuente desarrollo neoplásico, por lo tanto, las deficientes señales de Fas/FasL pueden contribuir al desarrollo tumoral. Los niveles de XIAP (X-linked inhibitor de apoptosis) potente inhibidor de caspasas previene la activación de la caspasa 9 alrededor de BIR3 dominante y la activación de la caspasa 3 unida al BIR2 dominante. (32, 33, 34, 35)

Los cambios biológicos que acompañan a la edad influyen en el desarrollo y progresión del cáncer – La falta de conocimiento de la influencia de la edad en las décadas mayores a la tercera hace aún más difícil entender la biología tumoral en el manejo del cáncer.

El envejecimiento no es una enfermedad. Las declinaciones funcionales que acontecen en el envejecimiento normal están bien caracterizadas sin que existan síntomas de enfermedad (26). De acuerdo a estas circunstancias, la función de los riñones van declinando y son marcadores biológicos de envejecimiento. Así mismo la médula ósea cambian sus células progenitoras y el potencial proliferativo disminuye. Los distintos cambios de las funciones inmunológicas no son manifiestas en ausencia de enfermedad aunque en forma individual estas condiciones son susceptibles de enfermedad.

Con el advenimiento de técnicas de saneamiento ambiental, refrigeración, de otras medidas de Salud Pública como la vacunación y la antibióticoterapia dramáticamente han incrementado la esperanza de vida (27)

En la reunión anual de marzo del 2005 de la sociedad de Ginecólogos Oncólogos de USA, en Miami Beach, Florida se expresó los resultados preliminares de las encuestas sobre la vacuna para el HPV del cuello uterino son controversiales porque un 75 % de las mujeres aceptarían la vacuna y un 70 % permitiría que sus hijos de 8 a 14 años fueran inmunizados. (28)

Mujeres con cáncer colorectal hereditario sin poliposis tienen un incremento del riesgo de cáncer endometrial con una incidencia acumulativa entre el 20 al 60 % (29-30).

El incremento del riesgo oncológico difiere de acuerdo al estatus menopáusico para mujeres menores de 49 años o jóvenes en las cuales el RR fue de 1.21 (95 % CI: 0.41- 3.60) comparado con el 4.01 (95 % CI: 1.70 – 10.90) para mujeres de 50 años o más (31). Resultados preliminares de laboratorio de muestras de tumor evaluados sugieren que puede haber una alta incidencia del gen p 53 anormal en pacientes tratadas con tamoxifeno.

La incidencia y prevalencia de tumores primarios múltiples se incrementan con la edad

que es un factor de riesgo para múltiples tumoraciones malignas que incluye el reconocimiento de un fenotipo y los efectos de cánceres múltiples en la esperanza de vida, calidad de vida, y tratamiento antineoplásico. Al menos dos mecanismos de tumoraciones malignas múltiples han sido reconocidas: la herencia de defectos genómicos predisponentes y el terreno de la carcinogénesis (32-33)

### Conclusiones

Si bien es cierto que el climaterio es un proceso biológico que tiene que ver con una población femenina comprendida entre los 38 y 64 años para nuestro medio y que va incrementándose nos hace presumir que:

Es necesario que este tema se vaya desarrollando cada vez más para poder establecer políticas regionales, estatales y nacionales que tengan que ver con la educación, prevención para estos diferentes cánceres a los que se encuentra expuesta la mujer;

Que los factores de riesgo oncológico nos permitan definir protocolos de incidencia para de alguna manera pretender disminuir la presencia de cáncer en todas las etapas de comprensión de la menopausia para su análisis.

### Bibliografía

- 1.- Ravelo Celis JA.-Avances en el diagnóstico de cáncer de mama. Importancia de la pesquisa y diagnóstico precoz. Gaceta Médica. Caracas, Venezuela. Vol. 109 N° 2. Caracas, marzo 2001.
- 2.- Aguirre S. W.-Endocrinología de la transición menopáusica.-Menopausia y Osteoporosis.-pp. 2-24 1999.
- 3.- American Cancer Society: Cancer Facts and figures 2005. Atlanta, Ga: American Cancer Society.
- 4.- Bazan A. Bethseva. Incidencia del cáncer cérvico uterino 1995-1997. Revista del Colegio Médico del Guayas.
- 5.- Martin Moreno JM Dieta, nutrición y cáncer: evidencias epidemiológicas N: 14-11 (2000).
- 6.- Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al: Family history and the risk of breast cancer Review and meta-analysis. Int J. Cancer 71 (5): 800-9, 1997.
- 7.- Negri E, Braga C, La Vecchia C, et al.: Family history of cancer and risk of breast Cancer 72 (5): 735-8, 1997.
- 8.- Hemminki K, Vaittinen P: Familial breast cancer in the family-cancer database 3386-91, 1998.
- 9.- Kerber RA, Slattery ML: The impact of Family history on ovarian cancer risk The Database. Arch Intern Med 155 (9): 905-12, 1995
- 10.- Auranen A, Pukkala E, Makinen J, et al.: Cancer incidence in the first-degree Cancer patients. Br J Cancer 74 (2): 280-4, 1996.



- 11.- Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, et al.: BRCA1 mutations in women evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 336 (20): 1409-15, 1997.
- 12.- Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M et al.: BRCA1 sequence analysis in for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic test 1242-50, 1997.
- 13.- Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 34 1996.
- 14.- Helzlsouer KJ, Harris EL, Parshad R, et al.: Familial clustering of breast cancer between DNA repair proficiency and radiation exposure in the development of the cancer. *Cancer* 64 (1): 14-7, 1995.
- 15.- Gowen LC, Avrutskaya AV, Latour AM, et al.:BRCA1 required for transcription oxidative DNA damage. *Science* 281 (5379): 1009-12, 1998
- 16.- Easton DF, Cancer risks in A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 66 (6 suppl): S
- 17.- Kastan M: Ataxia-telangiectasia-broad implications for a rare disorder. *N Engl J* 3, 1995
- 18.- Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, et al.: Effect of radioterapy after breast treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin* 3360-9, 2000.
- 19.- Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi S, et al.: Ovarian cancer risk after the use of drugs. *Obstet Gynecol* 103 (6): 1194-203, 2004.
- 20.- Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, et al.: Estrogen replacement therapy and ovarian in large prospective study of US women.*JAMA* 285 (11): 1460-5, 2001
- 21.- Riman T, Dickman PW, Nilsson S. et al: Hormone replacement therapy and the epithelial ovarian cancer in Swedish women .*J Natl Cancer Inst* 94 (7):497-504
- 22.- Narod SA, Dubé MP, Klijn J, et al: Oral contraceptives and the risk of breast cancer BRCA2 mutation carriers, *J Natl Cancer Inst* 94 (23)1773-9, 2002
- 23.- Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer .*Lancet* 350 1997.
- 24.- Breast Cancer (PDQ<sup>o</sup>) Prevention.-National Cancer Institute health professional 10-04-2005.
- 25.- Writing Group for the women's health Initiatives Investigators,: Risks and benefic progestin in healthy postmenopausal women : principal results From the Women randomized controlled trial. *JAMA* 288 (3):321-33, 2002.
- 26.- Dendulum N, Ershler W: Aging biology and cancer. *Seminars in Oncology* Vol 31 N 2:137-148 April 2004.
- 27.- Christensen K, Vanpel JW: Determinants of longevity Genetic, enviromental and medical factors *J Intern Med* 240: 333-341. 1996.
- 28.- Gynecology Oncology .96:909-1020, 2005.
- 29.- Watson P, Vasen HF, Mecklin JP et al.: The risk of endometrial cancer in hereditary non poliposis colorectal (HNPCC) cancer. *Am J Med* 96 (6):516-20, 1994.
- 30.- Aarmio M, Mecklin JP, Daltonen LA, et al.: Life time risk of different cancers in hereditary non poliposis colorectal (HNPCC) syndrome 64 (6):430-3, 1995.
- 31.- Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, et al.: Endometrial Cancer in tamoxifen., treated breast cancer patients findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 86 (7):527-37, 1994.
- 32.- Li FP, Faumeni JF Jr.Soft tissue: Sarcomas, breast cancer and other neoplasm: A familial syndrome?. *Am Intern Med* 71:747-752.1969.
- 33.- Schottenfeld D, Berg JW.:Epidemiology of multiple primary cancers ,in Schottenfeld D (Ed)..*Cancer Epidemiology and Prevention : Current Concepts* Springfield .MA .Charles C Thomas ,:416-434.,1975.
- 34.- Mor G. Rol de la Fas-Fas L durante el remodelamiento de la glándula mamaria. *J Clin Invest* volume 106 number 10 1209-1220, Nov 2000.
- 35.- Rutherford Th, Brown W, Sapi E, Aschkenazi S, Muñoz A, Mor G.- Ausencia de receptores B estrógenos en la expresión de metástasis de cáncer de ovario. *Obst & Gynecology* 96: 417-421; 2000.