

Exposición a material particulado y su relación con el cáncer de mama. Mecanismos fisiopatológicos

Exposure to particulate matter and its association to breast cancer. Pathophysiological mechanisms

Andry Yasmid Mera-Mamián¹ , Cynthia Villarreal-Garza² ,
Angela María Segura-Cardona³ , Diana Isabel Muñoz-Rodríguez⁴ ,
Laura Andrea Rodríguez-Villamizar⁵ , Héctor Iván García-García⁶ 

Resumen. Introducción. El cáncer de mama es el tipo de cáncer que genera más muertes en mujeres en el mundo. Aunque se reconoce el aporte de factores genéticos, hormonales y de estilos de vida como sus principales causas, las hipótesis que señalan que la contaminación del ambiente juega un papel importante en su desarrollo, han tomado mucha fuerza en los últimos años. Estas hipótesis surgen debido a que el aumento en la incidencia del cáncer de mama coincide con procesos de industrialización, además de mayor presencia en regiones urbanas y con altos niveles de contaminación. El objetivo de este artículo fue consolidar información sobre los mecanismos fisiopatológicos que puedan explicar la relación entre cáncer de mama y la contaminación por material particulado. **Metodología.** Se realizó una búsqueda de literatura en PubMed, Google Académico y Epistemonikos para documentos publicados sobre el tema desde enero de 2016 hasta el 3 de agosto de 2022. **Resultados.** Se encontró que algunos de los mecanismos que podrían explicar dicha relación incluyen: alteraciones endocrinas que favorecen cambios hormonales, induciendo el crecimiento mamario; cambios en las características histológicas del tejido normal, como involución reducida de unidades lobulares ductales terminales; formación de aductos de hidrocarburos aromáticos

¹ Fisioterapeuta, MSc en Epidemiología. Estudiante de Doctorado en Epidemiología y Bioestadística, Escuela de graduados, Universidad CES. Medellín, Antioquia, Colombia. E-mail: amera@ces.edu.co.

² Médica, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Oncología Médica, MSc y PhD en Ciencias Médicas e Investigación, Alta Especialidad en Cáncer de Mama. Directora, Oncología Médica, Centro de Cáncer de Mama, Hospital Zambrano Hellion TecSalud, Tecnológico de Monterrey. Nuevo León, México.

³ Profesional en Estadística e Informática, MSc y PhD en Epidemiología. Directora, Escuela de Graduados, Universidad CES. Medellín, Colombia.

⁴ Fisioterapeuta, Especialista en Pedagogía y Docencia Universitaria, MSc en Epidemiología, PhD en Epidemiología y Bioestadística. Grupo de Investigación Movimiento y Salud. Docente Facultad de Fisioterapia, Universidad CES. Medellín, Colombia.

⁵ Médica, MSc y PhD en Epidemiología. Grupo de investigación en Salud Pública Demografía y Sistemas de Salud (GUIN-DESS). Profesora, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander. Santander, Colombia.

⁶ Médico, MSc en Salud Pública y en Epidemiología con énfasis en Epidemiología Clínica. Instituto de Cancerología Las Américas. Profesor, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2023;27:13-24. <https://doi.org/10.36384/01232576.616>.

Recibido el 19 de agosto de 2022; aceptado el 25 de septiembre de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2023^o.

policíclicos-ácido desoxirribonucleico (HAP-ADN), con mutación específica del gen TP53; activación de la proliferación en la línea celular MCF-7; y, alteraciones en la metilación del ADN. **Conclusión.** Si bien órganos distales como la mama no son la primera entrada de los contaminantes ambientales al cuerpo, estos sí pueden verse afectados tras la exposición a largo plazo, a través de diferentes mecanismos de disrupción endocrina y daño al ADN principalmente.

Palabras clave: contaminación del aire, carcinoma, fisiopatología, neoplasias de la mama.

Abstract. Introduction. Breast cancer is the type of cancer that causes the most deaths in women worldwide. Although the contribution of genetic, hormonal and lifestyle factors are recognized as its main causes, the hypotheses that indicate that environmental pollution has an important role in its development have taken on great strength during the last years. These hypotheses are based on the increase in the incidence of breast cancer that coincides with industrialization processes, in addition to its greater presence in urban regions with high levels of pollution. The aim of this study was to consolidate information on the pathophysiological mechanisms that can explain the relationship between breast cancer and air pollution by particulate matter. **Methodology.** A literature search was carried out in PubMed, Google Scholar and Epistemonikos for documents published on this topic from January 2016 until August 3rd 2022. **Results.** Some of the mechanisms that could explain this association include endocrine alterations that favor hormonal changes, inducing breast growth; changes in the histological characteristics of normal tissue such as reduced involution of terminal duct lobular units; formation of polycyclic aromatic hydrocarbons-deoxyribonucleic acid (PAH-DNA) adducts, with specific mutation of the TP53 gene; an increase in cell proliferation in the MCF-7 cell line; and alterations in DNA methylation. **Conclusion.** Although distal organs such as the breast are not the entry site of environmental pollutants into the body, they can be affected after prolonged exposure, mainly through different mechanisms of endocrine disruption and DNA damage.

Keywords: air pollution, carcinoma, physiopathology, breast neoplasm.

Introducción

El cáncer de mama es el cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo. Representó aproximadamente el 25 % de todos los casos nuevos de cáncer femenino en el 2020. Adicionalmente es el tipo de cáncer que genera mayor cantidad de muertes en mujeres [1].

En este tipo de cáncer se produce un crecimiento anormal e incontrolado de

células malignas que se originan a nivel de las glándulas o los conductos mamaros [2]. Esta enfermedad se considera un problema de salud pública dada su alta incidencia y mortalidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una de cada 12 mujeres se enfermará por cáncer de mama a lo largo de su vida [2], y aunque se ha avanzado en los tratamientos que permiten incrementar la supervivencia, especialmente en países desarrollados, su impacto negativo a ni-

vel de funcionalidad y calidad de vida, señala la necesidad de continuar haciendo esfuerzos para disminuir su incidencia y favorecer la detección temprana [3].

Se ha descrito que la incidencia del cáncer de mama se relaciona principalmente con factores hormonales, genéticos y de estilos de vida, la mayoría adquiridos durante el curso de la vida [4]. Sin embargo, su incremento en los últimos 30 años, lo cual también coincide con procesos de industrialización [5], y su mayor incidencia en regiones de alta emisión de contaminantes ambientales y en áreas metropolitanas [6], ha permitido proponer que algunas exposiciones a otros factores como condiciones laborales y contaminación del ambiente, cumplen un papel importante en su desarrollo [7-10].

Algunos estudios epidemiológicos han reportado hallazgos estadísticamente significativos, que señalan una relación entre la exposición a contaminantes del aire y la incidencia de cáncer de mama [8,11-13]. En la mezcla de contaminantes en el aire confluyen compuestos como hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y metales que pueden actuar como cancerígenos o disruptores endocrinos [14].

Uno de los compuestos que se ha relacionado con el cáncer de mama, tanto en el ámbito laboral como ambiental, es el material particulado (PM, por sus siglas en inglés, *Particulate Matter*) [13], el cual hace parte de los contaminantes del aire clasificados como cancerígenos para los seres humanos, según la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer [15]. El PM es una mezcla heterogénea de partículas y gases que provienen principalmente de diferentes fuentes como la industria, el transporte y la generación de energía [9]. La primera entrada del PM es la

inhalación por el sistema respiratorio y se tiene evidencia de su asociación con patologías pulmonares y cardíacas [16]. Los mecanismos fisiopatológicos relacionados con estos eventos cardiopulmonares se relacionan con procesos de oxidación y de inflamación [17-19].

Por otro lado, se conoce que el PM puede viajar a órganos como el hígado, los riñones, el cerebro y las mamas, especialmente si el diámetro es $\leq 2,5 \mu\text{m}$ (PM 2.5) [20,21]. A pesar de la documentación de una posible relación de contaminantes y desarrollo de cáncer de mama, la investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos de dicha relación es todavía incipiente.

Dado el interés actual por comprender mejor el papel de los factores ambientales en el desarrollo del cáncer de mama, a fin de proponer estrategias que permitan impactar en la disminución de su incidencia [14,22,23], la presente revisión pretende consolidar información respecto a la relación entre la exposición a PM y el cáncer de mama, con énfasis en los mecanismos fisiopatológicos. Se espera que esta revisión sirva para soportar las investigaciones que se interesen por evaluar el impacto de la exposición crónica a estos contaminantes en la salud humana.

Metodología

Para dar respuesta a la pregunta, ¿cuáles son los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales la exposición crónica a PM favorece el desarrollo de cáncer de mama?, se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda avanzada para PubMed y Epistemonikos: (PM2.5 OR PM 2.5 OR PM10 OR PM 10 OR *fine particulate matter*) AND (*breast cancer OR breast neoplasm OR breast carcinoma OR breast tumor*) AND (*risk OR association*) AND

(*physiopathology OR causality*). Para Google Académico se utilizó la estrategia de búsqueda: (*breast cancer*) AND (*particulate matter*) AND (*risk OR association OR relation*), limitada solo al título.

La búsqueda inicial se limitó a documentos que permitiesen el acceso libre a los artículos completos y que hubiesen sido publicados antes del 3 de agosto de 2022 (para incluir literatura actualizada), cuya variable independiente principal fuese el material particulado (PM 2.5 y/o PM 10), y como variable dependiente, la incidencia de cáncer de mama. Se incluyeron tanto estudios originales (experimentales y observacionales), como revisiones documentales que expusieran información sobre posibles mecanismos fisiopatológicos (plausibilidad) en dicha relación. Posteriormente, se incluyeron estudios referenciados en los artículos de la búsqueda inicial, que permitiesen comprender mejor las hipótesis planteadas.

Dado que el PM, ya sea de 2,5 μm o 10 μm , puede estar formado de sustancias como HAP, metales pesados, bisfenol A y benceno [6,14,21], se incluyó información sobre algunas hipótesis reportadas en los documentos seleccionados, en las que se menciona la participación de este tipo de sustancias, especialmente sobre los dos primeros que se han descrito como disruptores endocrinos ambientales, que pueden inducir estrés oxidativo y aumentar el riesgo de cáncer de mama [14,23].

A través de la búsqueda inicial, se identificaron 58 artículos de los cuales se excluyeron cinco duplicados. De los 53 artículos seleccionados para revisión de título y resumen, quedaron 18 para revisión de texto completo, 10 de estos artículos fueron excluidos porque no respondían a la pregunta de investigación, esto es: otro tipo de cáncer, tenían

desenlaces de interés diferentes como supervivencia o muerte, o no incluían información sobre el mecanismo fisiopatológico de interés, quedando ocho artículos. Adicionalmente, para mejorar la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos identificados, se incluyeron 13 artículos referenciados en los estudios obtenidos en la búsqueda inicial, para un total de 21 artículos incluidos en la revisión. La **figura 1** muestra el flujograma de búsqueda y selección de los artículos para la revisión.

Resultados

A continuación, se presentan algunas teorías que plantean mecanismos mediante los cuales la exposición crónica a contaminantes del aire, principalmente el PM, pueden favorecer el desarrollo de cáncer de mama. La **figura 2** resume estos hallazgos.

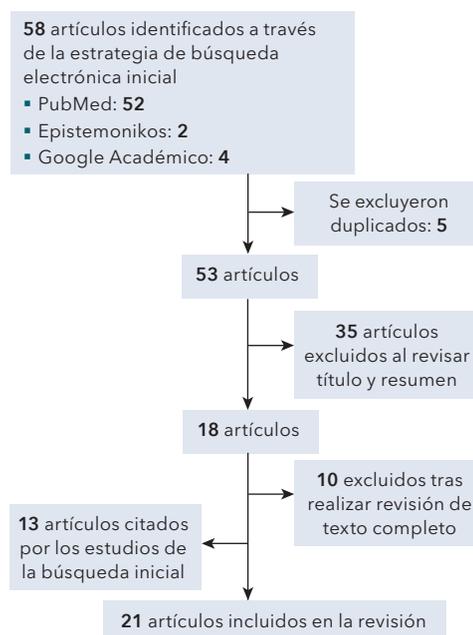


Figura 1. Flujograma de selección de la literatura incluida en la revisión.

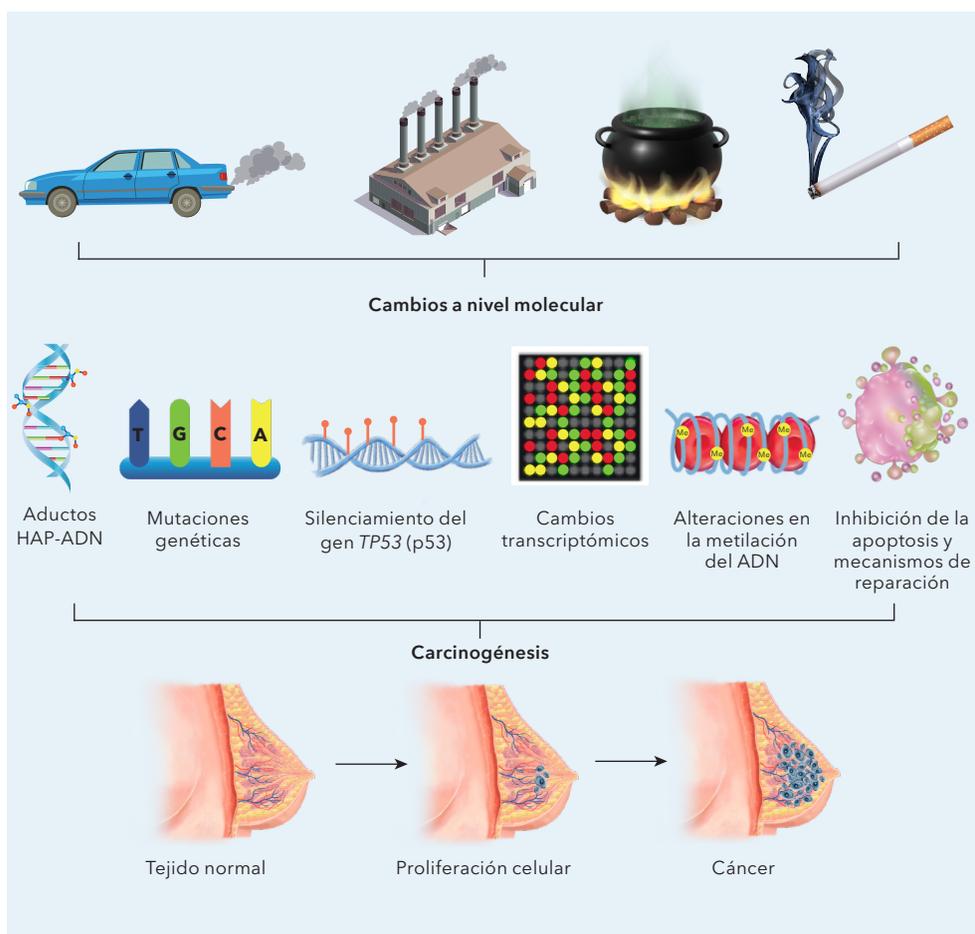


Figura 2. Algunos mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar la relación entre la exposición al material particulado (PM) y el cáncer de mama.

Aumento de la densidad mamaria

Si bien la densidad mamaria está determinada principalmente por la genética, existe evidencia que señala que algunos factores del estilo de vida y exposiciones ambientales podrían también ser determinantes [23]. La exposición a contaminantes del aire puede generar alteraciones endocrinas, que a su vez, favorecen cambios hormonales, induciendo el crecimiento mamario a través de la acción de químicos endocrino-perturbadores como los xenoestrógenos [8,24].

Se ha encontrado correlación positiva entre los niveles de exposición a PM y la densidad mamaria [25]. También se ha señalado que los metales y los HAP pueden influir en la densidad mamaria a través del estrés oxidativo o la alteración endocrina [23]. White y colaboradores [23] encontraron que los niveles altos de arsénico (OR=1,20; IC95% 1,17-1,23), cobalto (OR=1,60; IC95% 1,56-1,64), plomo (OR=1,56; IC95% 1,52-1,64), manganeso (OR=1,18; IC95% 1,15-1,21), níquel (OR=1,23; IC95% 1,20-1,26) o HAP (OR=1,27; IC95% 1,23-1,31) se asociaron con mayor densidad ma-

maria. La probabilidad de tener senos densos fue especialmente mayor para las mujeres premenopáusicas.

Esta relación positiva entre la exposición a contaminantes del aire y la densidad mamaria se considera un aspecto relevante, dado que una mayor densidad mamaria se relaciona con mayor riesgo de cáncer de mama. Las personas con mamas más densas tienen mayor cantidad de tejido estromal y epitelial, y más probabilidad de desarrollar cáncer de mama durante su vida en comparación con personas con densidad mamaria baja. Además, el tamizaje en población con densidad mamaria alta es menos eficaz y se puede relacionar con diagnóstico tardío [26].

Involución lobulillar reducida del conducto terminal de la mama normal

Las unidades lobulillares del conducto terminal (TDLU), son estructuras ubicadas dentro de la mama, que producen leche durante la lactancia y representan la fuente principal de precursores del cáncer de mama [27]. Con el envejecimiento y la terminación de la lactancia, estas TDLU disminuyen mediante procesos de involución, por tanto, disminuye el tejido disponible para el desarrollo del cáncer.

Se ha descrito que algunas condiciones como la exposición a PM, pueden reducir dicho proceso de involución y, por tanto, se dispone de más TDLU y más epitelio en riesgo de cáncer de mama. Un estudio que analizó el tejido mamario de 1.904 mujeres estadounidenses, encontró que niveles altos (RR=1,74; IC95% 1,08-2,80) y medios (RR=1,82; IC95% 1,13-2,93) de exposición a PM 2.5, se asociaron con mayor cantidad de TDLU, comparado con los niveles bajos [28].

Aumento de la proliferación en la línea celular MCF-7

MCF-7 es una línea celular de cáncer de mama humano que expresa receptores de estrógeno. Se ha encontrado que al exponerla a polvo urbano, se aumenta la proliferación celular con el doble de cambios en 41 transcritos de ARN, incluyendo genes involucrados en la activación de cancerígenos [21,29].

Según los hallazgos de Chen y colaboradores [30], las partículas en el aire inducen disminución en la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) intracelulares en las células MCF-7, a través de la activación de la polimerasa-1, mediada por la formación de roturas de cadenas de ADN. Además, aumentan significativamente la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en células MCF-7, lo que puede favorecer el daño oxidativo del ADN, y este a su vez, contribuir en la carcinogénesis.

Aductos de HAP-ADN y mutación específica del gen TP53

Se conoce que los contaminantes del aire pueden causar directamente mutaciones genéticas, ya que son cancerígenos [8]. Los HAP son contaminantes ambientales que componen el PM y resultan de la combustión incompleta de material orgánico. Estos compuestos están presentes en muchas partes; en los alimentos preparados al carbón, ahumados o asados, en el humo producido por las estufas/fogones de leña, y en el humo del tabaco o en el aire [31]. Se ha reportado que los HAP presentan efectos tanto estrogénicos como antiestrogénicos [23], así como efecto mutagénico y cancerígeno [32].

Con la exposición crónica a HAP, se forman aductos de HAP-ADN [31,32], los cuales se consideran un paso en las carcinogénesis y reflejan la existencia de daño en el ADN [33]. Una vez presentes estos aductos, se deben dar procesos de reparación a través de proteínas como la p53 (supresora de tumores), pero ese proceso de reparación puede verse afectado por patrones de mutación inducidos por los mismos contaminantes, y si no hay procesos de reparación adecuados, estos aductos persisten y se favorece la aparición de daño a nivel de la mama [21,31]. Se ha reportado que esta mutación del gen *TP53* se presenta en aproximadamente el 15 % de la población con cáncer de mama [31].

Además de reprimir la expresión de supresores de tumores y otros genes importantes para el funcionamiento normal de las células, los HAP pueden aumentar la expresión de oncogenes [10].

Es importante tener en cuenta que personas con mayor grado de antecedentes familiares de cáncer de mama, tienen más probabilidades de tener una expresión reducida de los genes de reparación del ADN, y por tanto, es probable que en estas personas sea más fuerte la asociación entre exposición a sustancias como los HAP y el cáncer de mama [34].

Alteraciones en la metilación del ADN

La metilación del ADN es un proceso por el cual se añaden grupos metilo al ADN. Esta metilación generalmente actúa para inhibir la transcripción génica y se considera esencial para reprimir procesos como el envejecimiento y la carcinogénesis. Según los hallazgos de Callahan y colaboradores [35], la hiper o hipometilación de genes específicos

puede estar asociada con la exposición a partículas suspendidas totales y emisiones de tráfico en etapas específicas de la vida, lo que a su vez puede afectar la programación epigenética y persistir hasta la edad adulta.

Respecto a la hipometilación, esta puede conferir inestabilidad genómica y mayores tasas de mutación [10], especialmente en regiones promotoras de tumores de cáncer de mama, con lo cual se favorece la carcinogénesis [32]. Se ha encontrado que la exposición de la madre a partículas suspendidas totales en el primer parto, se asoció con una disminución de la metilación del gen *SCGB3A1*, y la exposición a emisiones de tráfico en el primer parto, veinte años antes del diagnóstico y diez años antes del diagnóstico, se asoció con una disminución de la metilación del gen *CCND2* [35]. Por su parte, los niveles más altos de metilación en las regiones promotoras de tumores de cáncer de mama pueden silenciar los genes supresores de tumores [10]. La exposición a partículas suspendidas totales durante la menarquia y luego durante el primer parto, se ha asociado con una mayor metilación del gen *SYK* [35].

Los hallazgos respecto a la hipótesis de que la relación entre la exposición a PM y el cáncer de mama podría explicarse por las alteraciones en la metilación del ADN, no son concluyentes y se requieren análisis más completos sobre este mecanismo fisiopatológico [35,36].

Disrupción endocrina

Se conoce como disrupción endocrina a los procesos mediante los cuales la homeostasis hormonal se puede ver alterada y conducir a afectaciones en la salud.

Los HAP y los metales de manera independiente o como compuesto del PM, se han descrito como importantes disruptores endocrinos [37]. Los metales pueden alterar el ADN y sus vías de reparación de daño, por medio de la generación de radicales libres y el consiguiente estrés oxidativo, lo que favorece la incidencia de cáncer de mama [9,21,24]. Esto ocurre especialmente en mujeres posmenopáusicas, lo que puede deberse al mayor tiempo de exposición [38].

La exposición a estos metales puede producirse a través del aire, la dieta, el agua y el tabaco [38,39], y en regiones con altos niveles de contaminación estos metales pueden co-localizarse con más grupos de disruptores endocrinos.

Se ha encontrado que el aumento de las concentraciones residenciales de cadmio, antimonio y cobalto en el aire, se asociaron con mayor probabilidad de cáncer de mama hormona-negativo. Entre los mecanismos que podrían explicar dicha relación, se incluye la rotura de hebras del ADN, la inhibición de mecanismos de reparación del daño [24], y la activación del receptor de estrógeno α , lo que su vez puede inducir la proliferación de células del cáncer dependientes de estrógenos [38].

Discusión

Con la presente revisión se encontró que la exposición crónica a PM y a algunos de sus componentes como HAP y metales, podría favorecer la aparición de cáncer de mama de manera directa o indirecta, a través de mecanismos como el aumento en la densidad mamaria, la involución lobulillar reducida del conducto terminal de la mama normal, las mutaciones genéticas, el aumento de la actividad proliferativa de

MCF-7, la inactivación del gen *TP53*, la formación de aductos de HAP-ADN, los cambios en la metilación y la disrupción endocrina.

Es importante tener en cuenta que el cáncer en la mayoría de los casos implica la acumulación de múltiples cambios genéticos, epigenéticos y fisiológicos que generalmente surgen en un periodo largo de tiempo y que resulta de la acción conjunta de diferentes condiciones [40]. Además, los diferentes compuestos que contaminan el aire se encuentran mezclados y en muchos casos comparten mecanismo de acción, por lo que aislar el efecto de cada uno es una tarea difícil y se pueden subestimar los efectos acumulativos de las mezclas. Adicionalmente, las exposiciones en el aire son solo una fuente de exposición a contaminantes como los HAP, pero las personas pueden estar expuestas a estos compuestos a través de otras fuentes como la dieta, el agua y el humo del tabaco [23].

La información consolidada en la presente revisión, sumada a hallazgos sobre mayor concentración de algunas sustancias como zinc y cromo en tejido mamario [41]; arsénico, cadmio y cromo en orina [42]; o plomo en sangre [43], en población con cáncer de mama comparado con personas sin esta patología, señala que es plausible una relación entre PM y cáncer de mama, y que existen mecanismos fisiopatológicos que pueden explicar dicha asociación. Sin embargo, los estudios poblacionales que han evaluado la asociación entre la exposición a la contaminación del aire y el cáncer de mama no han sido consistentes [44]. Si bien se han encontrado asociaciones fuertes con óxidos de nitrógeno (NO_x) y dióxido de nitrógeno (NO_2) [11,14], especialmente con cáncer de mama ER(+)/PR(+)[45], en el caso del PM, los hallazgos de estudios

epidemiológicos recientes son muy variables, encontrándose relaciones fuertes [13], moderadas o débiles; incluso algunos estudios han sugerido que la exposición a PM puede aumentar la mortalidad pero no la morbilidad por esta patología [21].

Es posible que la exploración de la relación entre el PM y el cáncer de mama se haya visto limitada, entre otros, por la larga latencia de esta patología, su etiología multifactorial, la dificultad para reconstruir exposiciones que hayan ocurrido mucho antes del diagnóstico [9], y la historia residencial incompleta [32], lo cual a su vez plantea desafíos para implementar programas de prevención exitosos con sustento desde el análisis etiológico [42]. Por tanto, se requiere mejorar las estrategias que permitan caracterizar de manera cada vez más precisa la variabilidad espacio-temporal de las exposiciones, especialmente considerando tiempos más prolongados [46].

En el caso del cáncer de mama, White y colaboradores [14] han señalado que se requiere mucha más investigación que permita explorar si dichas asociaciones varían según el subtipo del receptor tumoral. También se conoce que existen ventanas en las cuales se puede ser más susceptible a los efectos de los contaminantes como el periodo prenatal, la pubertad, el embarazo y la transición a la menopausia, los cuales se deben tener en cuenta dado que son periodos en los que ocurren cambios estructurales y funcionales importantes a nivel de la glándula mamaria, así como alteraciones en la señalización hormonal [47]. Considerar estos elementos y continuar en la exploración de las causas ambientales del cáncer, para actuar desde un enfoque preventivo más preciso, es una necesidad [48].

Finalmente, es importante resaltar cómo factores contextuales pueden influir en el desarrollo de patologías como el cáncer de mama, es decir, que su aparición no solo está condicionada por características individuales o por el estilo de vida de las personas; por lo cual en aras de mejorar la evaluación e intervención en este tipo de condiciones, los clínicos, por ejemplo, deberían observar y medir también las exposiciones en niveles externos de las mujeres, y no indagar solo por los factores intrapersonales [49].

Conclusiones

Existe investigación preliminar que da cuenta de posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en la relación de exposición a PM y el desarrollo de cáncer de mama. Entre estos, se destacan el efecto de componentes del PM como disruptores endocrinos y la formación de aductos de HAP-ADN, que finalmente generan cambios estructurales y funcionales en las células, y favorecen procesos de carcinogénesis.

Referencias

1. **World Health Organization (WHO).** Global Cancer Observatory-Estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Acceso 5 de julio de 2022. Disponible en <https://gco.iarc.fr/>
2. **World Health Organization (WHO).** Cáncer de mama. Ginebra, Suiza: WHO; 2021. Acceso 10 de julio de 2022. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
3. **Mera-Mamián AY, Reyes-Burgos B, Bedoya-Carvajal ÓA, Quirós-Gómez Ó, Muñoz-Rodríguez DI, Segura-Cardona ÁM.** Factores relacionados con la recuperación de la capacidad funcional en mujeres con cáncer de mama: revisión sistemática. *Cult Cienc y Deporte*

- 2021;16:235-246. <https://doi.org/10.12800/ccd.v16i48.1714>.
4. **Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A.** Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27397. <https://doi.org/10.1002/pbc.27397>.
 5. **Parikh PV, Wei Y.** PAHs and PM2.5 emissions and female breast cancer incidence in metro Atlanta and rural Georgia. *Int J Environ Health Res* 2016;26:458-466. <https://doi.org/10.1080/09603123.2016.1161178>.
 6. **Wei Y, Davis J, Bina WF.** Ambient air pollution is associated with the increased incidence of breast cancer in US. *Int J Environ Health Res* 2012;22:12-21. <https://doi.org/10.1080/09603123.2011.588321>.
 7. **Guo Q, Wang X, Gao Y, Zhou J, Huang C, Zhang Z, et al.** Relationship between particulate matter exposure and female breast cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2021;94:191-201. <https://doi.org/10.1007/s00420-020-01573-y>.
 8. **Hwang J, Bae H, Choi S, Yi H, Ko B, Kim N.** Impact of air pollution on breast cancer incidence and mortality: a nationwide analysis in South Korea. *Sci Rep* 2020;10:5392. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62200-x>.
 9. **Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG.** Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ Res* 2018;160:152-182. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.045>.
 10. **White AJ, Chen J, Teitelbaum SL, McCullough LE, Xu X, Hee Cho Y, et al.** Sources of polycyclic aromatic hydrocarbons are associated with gene-specific promoter methylation in women with breast cancer. *Environ Res* 2016;145:93-100. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.033>.
 11. **Andersen ZJ, Stafoggia M, Weinmayr G, Pedersen M, Galassi C, Jørgensen JT, et al.** Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of postmenopausal breast cancer in 15 European cohorts within the ESCAPE project. *Environ Health Perspect* 2017;125:107005. <https://doi.org/10.1289/ehp1742>.
 12. **Datzmann T, Markevych I, Trautmann F, Heinrich J, Schmitt J, Tesch F.** Outdoor air pollution, green space, and cancer incidence in Saxony: a semi-individual cohort study. *BMC Public Health* 2018;18:715. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5615-2>.
 13. **Gasca-Sánchez FM, Santuario-Facio SK, Ortiz-López R, Rojas-Martínez A, Mejía-Velázquez GM, Garza-Pérez EM, et al.** Spatial interaction between breast cancer and environmental pollution in the Monterrey Metropolitan Area. *Heliyon* 2021;7:e07915. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07915>.
 14. **White AJ, Bradshaw PT, Hamra GB.** Air pollution and breast cancer: A review. *Curr Epidemiol Rep* 2018;5:92-100. <https://doi.org/10.1007/s40471-018-0143-2>.
 15. **International Agency for Research on Cancer (IARC)-World Health Organization (WHO).** Outdoor air pollution. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France: IARC; 2015. 109. Acceso 26 de junio de 2022. Disponible en <https://publications.iarc.fr/538>.
 16. **Mukherjee S, Dasgupta S, Mishra PK, Chaudhury K.** Air pollution-induced epigenetic changes: disease development and a possible link with hypersensitivity pneumonitis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021;28:55981-56002. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-16056-x>.
 17. **Fiordelisi A, Piscitelli P, Trimarco B, Coscioni E, Iaccarino G, Sorriento D.** The mechanisms of air pollution and particulate matter in cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev* 2017;22:337-347. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9606-7>.
 18. **Hahad O, Lelieveld J, Birklein F, Lieb K, Daiber A, Münzel T.** Ambient air pollution increases the risk of cerebrovascular and neuropsychiatric disorders through induction of inflammation and oxidative stress. *Int J Mol Sci* 2020;21:4306. <https://doi.org/10.3390/ijms21124306>.
 19. **Miller MR.** Oxidative stress and the cardiovascular effects of air pollution. *Free Radic Biol Med* 2020;151:69-87. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.004>.
 20. **Gabet S, Lemarchand C, Guénel P, Slama R.** Breast cancer risk in association with atmos-

- pheric pollution exposure: A meta-analysis of effect estimates followed by a health impact assessment. *Environ Health Perspect* 2021;129:57012. <https://doi.org/10.1289/ehp8419>.
21. **Zhang Z, Yan W, Chen Q, Zhou N, Xu Y.** The relationship between exposure to particulate matter and breast cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18349. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018349>.
 22. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
 23. **White AJ, Weinberg CR, O'Meara ES, Sandler DP, Sprague BL.** Airborne metals and polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to mammographic breast density. *Breast Cancer Res* 2019;21:24. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1110-7>.
 24. **Kresovich JK, Erdal S, Chen HY, Gann PH, Argos M, Rauscher GH.** Metallic air pollutants and breast cancer heterogeneity. *Environ Res* 2019;177:108639. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108639>.
 25. **Yaghjian L, Aaro R, Brokamp C, O'Meara ES, Sprague BL, Ghita G, et al.** Association between air pollution and mammographic breast density in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Breast Cancer Res* 2017;19:36. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0828-3>.
 26. **Nazari SS, Mukherjee P.** An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast Cancer* 2018;25:259-267. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-0857-5>.
 27. **Figuroa JD, Pfeiffer RM, Brinton LA, Palakal MM, Degnim AC, Radisky D, et al.** Standardized measures of lobular involution and subsequent breast cancer risk among women with benign breast disease: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2016;159:163-172. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3908-7>.
 28. **Niehoff NM, Keil AP, Jones RR, Fan S, Gierach GL, White AJ.** Outdoor air pollution and terminal duct lobular involution of the normal breast. *Breast Cancer Res* 2020;22:100. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01339-x>.
 29. **Mahadevan B, Keshava C, Musafia-Jeknic T, Pecaj A, Weston A, Baird WM.** Altered gene expression patterns in MCF-7 cells induced by the urban dust particulate complex mixture standard reference material 1649a. *Cancer Res* 2005;65:1251-1258. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-04-2357>.
 30. **Chen ST, Lin CC, Liu YS, Lin C, Hung PT, Jao CW, et al.** Airborne particulate collected from central Taiwan induces DNA strand breaks, Poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation, and estrogen-disrupting activity in human breast carcinoma cell lines. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2013;48:173-181. <https://doi.org/10.1080/10934529.2012.717809>.
 31. **Mordukhovich I, Rossner P, Jr., Terry MB, Santella R, Zhang YJ, Hibshoosh H, et al.** Associations between polycyclic aromatic hydrocarbon-related exposures and p53 mutations in breast tumors. *Environ Health Perspect* 2010;118:511-518. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901233>.
 32. **Cheng I, Tseng C, Wu J, Yang J, Conroy SM, Shariff-Marco S, et al.** Association between ambient air pollution and breast cancer risk: The multiethnic cohort study. *Int J Cancer* 2020;146:699-711. <https://doi.org/10.1002/ijc.32308>.
 33. **Niehoff N, White AJ, McCullough LE, Steck SE, Beyea J, Mordukhovich I, et al.** Polycyclic aromatic hydrocarbons and postmenopausal breast cancer: An evaluation of effect measure modification by body mass index and weight change. *Environ Res* 2017;152:17-25. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.09.022>.
 34. **Niehoff NM, Terry MB, Bookwalter DB, Kaufman JD, O'Brien KM, Sandler DP, et al.** Air pollution and breast cancer: An examination of modification by underlying familial breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022;31:422-429. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-21-1140>.
 35. **Callahan CL, Bonner MR, Nie J, Han D, Wang Y, Tao MH, et al.** Lifetime exposure to ambient air pollution and methylation of tumor suppressor genes in breast tumors. *Environ Res*

- 2018;161:418-424. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.11.040>.
- 36. Tang Q, Cheng J, Cao X, Surowy H, Burwinkel B.** Blood-based DNA methylation as biomarker for breast cancer: a systematic review. *Clin Epigenetics* 2016;8:115. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0282-6>.
- 37. Wei W, Wu BJ, Wu Y, Tong ZT, Zhong F, Hu CY.** Association between long-term ambient air pollution exposure and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021;28:63278-63296. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14903-5>.
- 38. White AJ, O'Brien KM, Niehoff NM, Carroll R, Sandler DP.** Metallic air pollutants and breast cancer risk in a nationwide cohort study. *Epidemiology* 2019;30:20-28. <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000917>.
- 39. Khanjani N, Jafarnejad AB, Tavakkoli L.** Arsenic and breast cancer: a systematic review of epidemiologic studies. *Rev Environ Health* 2017;32:267-277. <https://doi.org/10.1515/reveh-2016-0068>.
- 40. Miller MF, Goodson WH, Manjili MH, Kleinstreuer N, Bisson WH, Lowe L.** Low-dose mixture hypothesis of carcinogenesis workshop: Scientific underpinnings and research recommendations. *Environ Health Perspect* 2017;125:163-169. <https://doi.org/10.1289/ehp411>.
- 41. Ebrahim AM, Eltayeb MA, Shaat MK, Mohamed NM, Eltayeb EA, Ahmed AY.** Study of selected trace elements in cancerous and non-cancerous human breast tissues from Sudanese subjects using instrumental neutron activation analysis. *Sci Total Environ* 2007;383:52-58. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.04.047>.
- 42. Men Y, Li L, Zhang F, Kong X, Zhang W, Hao C, et al.** Evaluation of heavy metals and metabolites in the urine of patients with breast cancer. *Oncol Lett* 2020;19:1331-1337. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11206>.
- 43. Wei Y, Zhu J.** Blood levels of endocrine-disrupting metals and prevalent breast cancer among US women. *Med Oncol* 2020;37:1. <https://doi.org/10.1007/s12032-019-1328-3>.
- 44. Shmuel S, White AJ, Sandler DP.** Residential exposure to vehicular traffic-related air pollution during childhood and breast cancer risk. *Environ Res* 2017;159:257-263. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.015>.
- 45. Reding KW, Young MT, Szpiro AA, Han CJ, DeRoos LA, Weinberg C, et al.** Breast cancer risk in relation to ambient air pollution exposure at residences in the sister study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1907-1909. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-15-0787>.
- 46. Coudon T, Danjou AM, Faure E, Praud D, Severi G, Mancini FR, et al.** Development and performance evaluation of a GIS-based metric to assess exposure to airborne pollutant emissions from industrial sources. *Environ Health* 2019;18:8. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0446-x>.
- 47. Terry MB, Michels KB, Brody JG, Byrne C, Chen S, Jerry DJ, et al.** Environmental exposures during windows of susceptibility for breast cancer: a framework for prevention research. *Breast Cancer Res* 2019;21:96. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1168-2>.
- 48. Cazzolla-Gatti R.** Why we will continue to lose our battle with cancers if we do not stop their triggers from environmental pollution. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:6107. <https://doi.org/10.3390/ijerph18116107>.
- 49. Krieger N.** Health equity and the fallacy of treating causes of population health as if they sum to 100. *Am J Public Health* 2017;107:541-549. <https://doi.org/10.2105/ajph.2017.303655>.