

Disruptores endocrinos como factor de riesgo de cáncer de mama y ovario

Endocrine Disruptors as a Risk Factor for Breast and Ovarian Cancer

ARTÍCULO DE REVISIÓN · EDICIÓN ESPECIAL FIKLiv 2026

Laura Paola Espejo Morales¹

Estudiante de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Semillero ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2640-066X> · lpespejo@universidadmayor.edu.co

Jennifer Carolina Gutiérrez Suárez²

Docente, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca; líder del Semillero ECZA.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6597-6368> · jcarolinagutierrez@universidadmayor.edu.co

Recibido: 28-05-2026 Aceptado: 15-08-2026

Resumen

La exposición a disruptores endocrinos se ha convertido en un problema de salud pública por su amplia presencia en plásticos, pesticidas, cosméticos y productos industriales. En esta revisión se analizó la evidencia disponible sobre su participación en la carcinogénesis mamaria y ovárica, con énfasis en las alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, la activación de receptores hormonales y los cambios epigenéticos asociados. Los resultados reportados en la literatura muestran que compuestos como PFAS, PCBs, Organofosforados, BPA y ftalatos pueden favorecer la proliferación celular, inflamación crónica, disfunción ovárica y progresión tumoral. Así mismo se correlaciona el riesgo potencial, con los factores bioacumulativos de estos compuestos, evidenciando el incremento de tasas de prevalencia de cáncer en la población femenina, por lo cual se concluye que los disruptores endocrinos representan un factor de riesgo relevante en la salud oncológica femenina y justifica la ampliación de la vigilancia regulatoria, ambiental y epidemiológica.

Palabras clave: Disruptores endocrinos, microambiente tumoral, regulación hormonal femenina

Abstract

Exposure to endocrine-disrupting chemicals has emerged as a major public health concern due to their widespread presence in plastics, pesticides, cosmetics, and industrial products. This review examined the current evidence regarding their involvement in breast and ovarian carcinogenesis, with particular emphasis on disruptions of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, activation of hormone receptors, and associated epigenetic modifications. Findings reported in the literature indicate that compounds such as per- and polyfluoroalkyl substances, polychlorinated biphenyls, organophosphates, bisphenol A, and phthalates may contribute to cellular proliferation, chronic inflammation, ovarian dysfunction, and tumor progression. Furthermore, the potential oncogenic risk has been associated with the bioaccumulative properties of these compounds, highlighting the increasing prevalence of cancer among the female population. Collectively, the available evidence suggests that endocrine disruptors constitute a significant risk factor for female oncological health, thereby supporting the need for strengthened regulatory, environmental, and epidemiological surveillance.

Key Words: Endocrine Disruptors, tumor microenvironment, female hormonal regulation

Introducción

Actualmente se identifican más de 85.000 sustancias de origen químico que se clasifican como disruptores endocrinos (DE). Estos compuestos químicos han tomado importancia en las últimas décadas al ser capaces de alterar la homeostasis hormonal. La naturaleza química heterogénea de los DE y los fuertes procesos de industrialización ha favorecido que el ser humano se encuentre constantemente expuesto a estos contaminantes, ya sea por vía ambiental, dérmica, consumo de alimentos o agua, convirtiéndose en un problema de salud pública que hace imperativo la inspección y endurecimiento de la regulación en el uso de estos compuestos(1, 2, 3, 4, 5)

Actualmente organismos regulatorios como la FDA (Food Drug Administration) así como la OMS (Organización Mundial de la Salud) han reportado un número importante de compuestos con esta actividad, entre estos se reconocen claramente químicos sintéticos como los bifenilos policlorados, plastificantes, pesticidas, fungicidas, fitoestrógenos y agentes farmacéuticos, los cuales mediante distintas investigaciones

han sido detectados en modelos animales, así como se ha identificado su presencia en diferentes fluidos corporales, tejidos y órganos de los seres humanos, destacando su acumulación en el tejido adiposo, cordón umbilical, útero, leche humana, líquido amniótico, sangre u orina y como consecuencia se reporta alta capacidad de alterar el correcto funcionamiento de los ejes hormonales mediante el mimetismo molecular, alteraciones de expresión génica o alteraciones epigenéticas variables a las cuales se ve enfrentado el ser humano desde su concepción (6, 7, 8, 9, 10)

Debido a las múltiples fuentes de exposición y a su importante absorción durante la pubertad, el desarrollo de consecuencias a largo plazo en la salud de los individuos se ve favorecida, reportando así alteraciones clínicas referentes al crecimiento, reproducción y desarrollo sexual, (11, 12, 13, 14, 15) así como impacto en la obesidad, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular e incluso cáncer.

Dada la importancia que han tomado los DE, las investigaciones sobre sus mecanismos de acción consideran que actúan interfiriendo en la síntesis y secreción hormonal, su metabolismo, transporte, secreción y unión a receptores , llegando a favorecer el desarrollo de neoplasias a nivel reproductivo, gracias a la alteración y desregulación del eje hipotálamo - hipófisis - ovario, junto con la activación de mecanismos moleculares que estimulan la proliferación celular exacerbada, lo que tiene un impacto significativo en la fisiopatología de cánceres como el ovárico y mamario . Por lo tanto, esta revisión busca describir y determinar los principales disruptores endocrinos que actúan como factor de riesgo en la carcinogénesis mamaria y ovárica correlacionando sus efectos con la síntesis endocrina, mimetismo molecular y expresiones epigenéticas. (16, 17, 18, 19, 20)

Metodología

Se realizó una revisión crítica de la literatura publicada durante los años 2019 y 2026 en las bases de datos, PubMed, MDPI, ScienceDirect y Google Scholar, utilizando palabras clave, en términos simples, y Medical Subject Headings. En la búsqueda se aceptaron artículos publicados en inglés, español y portuges, como criterio clave de búsqueda, se consideraron los artículos que evalúan la exposición a diferentes disruptores endocrinos y su efecto modulador de tejidos humanos, específicamente su impacto sobre el tejido mamario y ovárico.

Dentro de la estrategia de búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave vinculadas mediante los operadores booleanos “Endocrine Disruptor” “or” “and” “cancer de ovario” “cancer de mama” y “reproduccion femenina”. Así mismo, se revisaron boletines epidemiológicos y artículos, citados por los estudios potenciales, para incluir bibliografía suplementaria. Una vez recopilados y analizados los documentos, se excluyeron artículos duplicados, documentos sin contenido relacionado a la revisión y publicaciones de baja sustentación metodológica.

La selección de artículos se realizó siguiendo los lineamientos metodológicos PRISMA. La búsqueda incluyó inicialmente 313 documentos, entre artículos de revisión, artículos de investigación, capítulos de libros y boletines epidemiológicos. Se excluyeron 27 documentos: 11 estudios duplicados, 15 eliminados por no cumplir con el rigor académico y 1 artículo retractado. El segundo filtro, comprendió un total de 286 artículos, de los cuales, posterior al estudio de título y resumen, se eliminaron 135 estudios al considerarlos irrelevantes o inexactos, obteniendo 151 artículos para su lectura completa. Posteriormente se descartaron 81 artículos, dado que no cumplían con el contenido necesario para la revisión, relacionaban palabras clave como “Endocrine Disruptor” sin asociarlo directamente con cáncer o patologías a nivel de reproducción femenina, se eliminaron 4 estudios al no obtener el acceso completo, quedando así 66 artículos que constituyen la base teórica de la presente revisión literaria. En la figura 1 se presenta el diagrama de flujo sustentando el proceso.

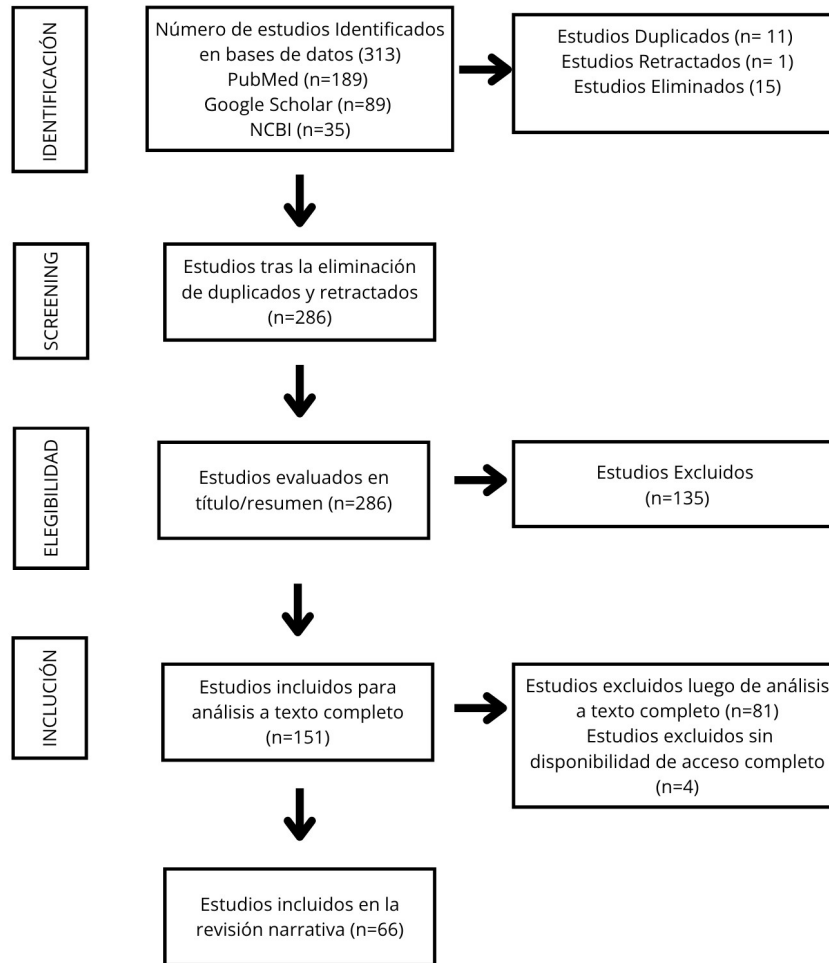


Figura 1. Diagrama de flujo declaración PRISMA, para selección de artículos.

Eje gonadal femenino

El eje Hipotálamo, hipófisis ovario (HHO) cumple como función principal la regulación del ciclo reproductivo femenino a través de las variaciones hormonales ocurridas dentro del mismo (21, 22), describen la acción del eje hormonal donde se evidencia que el ovario propicia la secreción de las hormonas FSH y LH, favoreciendo el desarrollo de folículos dentro del ovario para la liberación del estradiol (7,8). En ciclos regulares durante 28 a 32 días se genera el proceso de maduración del óvulo y la construcción de la capa externa del endometrio, por lo cual los procesos de síntesis y segregación hormonal, así como el ciclo endometrial y el ciclo ovárico se manifiestan de forma simultánea (23, 24, 25).

Durante los primeros días del ciclo, al comenzar la menstruación, las hormonas FSH, LH, Estrógenos y Progesterona, se encuentran en niveles mínimos; No obstante para el día 6 a 8 se presenta la secreción de GnRH en el hipotálamo, la cual estimula la adenohipófisis, para la liberación pulsátil de FSH y LH dando inicio a la fase proliferativa (días 7 a 14 del ciclo menstrual). Producto del incremento de FSH se da la selección del folículo de Graaf e inicia su proceso de maduración acompañado del incremento en la liberación de estrógeno. Tras la maduración del óvulo seleccionado (día 15 a 17 del ciclo), este genera pico de liberación de estrógenos lo que a su vez promueve la secreción de LH por parte de la pituitaria, ocasionando finalmente la liberación del ovocito maduro (tipo 2) el cual es captado por las trompas de falopio y quedando

a la espera de su fertilización. Para el día 18 inicia la fase lútea o secretora, en donde el cuerpo graso o también llamado cuerpo lúteo sintetiza y libera progesterona, hormona que a su vez mantiene retroalimentación negativa para la FSH impidiendo el inicio de un nuevo ciclo y preparando el endometrio para la implantación de un posible óvulo fecundado; Una vez fecundado este migrará y se implantará en el endometrio generando la elevación de los niveles de progesterona, favoreciendo la secreción de Gonadotropina Corionica Humana y continuidad del embarazo. En caso contrario, si el día 28 del ciclo no se fecunda el óvulo, se presentará una caída abrupta de progesterona y estrógenos lo que dará paso a un nuevo ciclo reproductivo (26, 27).

Adicional a su papel en el ciclo menstrual, los esteroides sexuales cumplen un papel muy importante en la morfogénesis mamaria, al iniciar la pubertad femenina, se evidencia un incremento significativo del estroma y el epitelio ocasionado por estas hormonas. Durante el tiempo de maduración sexual, la glándula mamaria se ve expuesta al riesgo continuo por la variación hormonal, dado que es un órgano altamente dependiente de la regulación endocrina para alcanzar su maduración funcional, mientras que durante el desarrollo y la preparación para la lactancia, hormonas adicionales a los esteroides sexuales, como la hormona del crecimiento (GH), los glucocorticoides y la insulina actúan de manera coordinada, permitiendo que la hormona GH estimule la proliferación epitelial a través del eje IGF-1, preparando el tejido para responder a señales lactogénicas. Los glucocorticoides, favorecen la diferenciación secretora de los alvéolos mamarios, promoviendo la expresión de genes relacionados con la síntesis de proteínas lácteas y modulando la respuesta inmunológica del tejido. Por su parte, la insulina asegura el aporte energético y metabólico necesario para la producción de componentes de la leche, como lactosa y lípidos, manteniendo la sensibilidad del tejido mamario a las señales hormonales(11,12,28,29).

La interacción entre estas hormonas es esencial para que la glándula mamaria transite de un estado proliferativo a uno secretor plenamente funcional. La GH establece la base estructural del tejido, los glucocorticoides consolidan la capacidad secretora y la insulina garantiza el soporte metabólico. En conjunto, estas señales endocrinas sincronizan crecimiento, diferenciación y metabolismo, permitiendo que la glándula mamaria cumpla su función principal: la producción de leche durante la lactancia. Así, la maduración funcional de esta glándula, depende de un mecanismo hormonal dinámico que integre la proliferación celular, regulación genética y disponibilidad energética(11, 13,30,31).

Ante la presencia de los DE el eje HHO cambia su comportamiento, provocando que haya una mayor secreción FSH, LH y estrógenos en la mujer, dando paso al desarrollo de patologías como el síndrome de Ovario Poliquístico, endometriosis, infertilidad, y diferentes tipos de cáncer(14,15,32).

Cáncer de Ovario y Cáncer de mama

El cáncer de ovario se caracteriza por ser una enfermedad altamente mortal, dado que al no producir sintomatología, la mayoría de pacientes son diagnosticados en estadio 4 en cuya fase los pacientes presentan metástasis a estructuras pélvicas, con alta capacidad de irradiar hasta el intestino, lo que impide un manejo y tratamiento oportuno. Se estima que este cáncer se produce con mayor facilidad en la etapa post menopáusica, al presentar un descenso en las hormonas FSH y LH. De esta etiología se presentan tres tipos, en orden con su baja incidencia, diagnóstico temprano y letalidad: las neoplasias malignas estromales, las neoplasias malignas germinativas y el cáncer de ovario epitelial. Según datos del Instituto Nacional de Cancerología para el año 2023 el 2% de la población colombiana fue diagnosticada con cáncer de ovario (16, 33,34).

Por otra parte el cáncer de mama, se cataloga como una enfermedad altamente nociva al afectar del 70 al 80% del conducto mamario y del revestimiento de los conductos galactóforos, comprometiendo de manera total o parcial la salud del seno y cuyo desenlace es el carcinoma ductal (17). En comparación con los datos epidemiológicos para el cáncer de ovario, para el año 2023 el 8.4% de la población fue diagnosticada con cáncer de mama, lo que evidencia una mayor prevalencia de esta patología en las mujeres colombianas (18, 35,36).

Morfogénesis del cáncer de mama y ovario

La morfogénesis del cáncer de mama y de ovario se caracteriza por ser un proceso multietápico, donde factores genéticos, epigenéticos y el microambiente conceden procesos de transformación celular, mediante mecanismos de proliferación autónoma, inhibición de la apoptosis, invasión de tejidos y metástasis (15, 37, 38). Las mutaciones hereditarias sobre BRCA1 Y BRCA2, genes especializados en la reconstrucción de daños sobre el ADN, se reconocen como factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias en ambas patologías, teniendo en cuenta que su expresión suele darse en edades tempranas (39,40).

El eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO) regula la producción de hormonas sexuales como los estrógenos y la progesterona, esenciales para el desarrollo y mantenimiento de los tejidos mamario y ovárico. No obstante, una estimulación excesiva o prolongada de este eje como ocurre en casos de menarquia temprana, menopausia tardía o exposición hormonal exógena puede incrementar el número de ciclos de proliferación celular en estos tejidos. Cada ciclo representa una oportunidad para la ocurrencia de errores en la replicación del ADN y, en ausencia de mecanismos eficaces de reparación, puedan acumularse y favorecer la aparición de mutaciones oncogénicas (8). Las hormonas del eje HHO influyen en la expresión de genes relacionados con el ciclo celular, apoptosis y angiogénesis. Los estrógenos activan el receptor ERα, que regula a los genes MYC, BCL2 y CCND1, implicados en la proliferación y supervivencia celular (61, 62, 63, 64, 65). En condiciones normales, esta activación está controlada, pero en presencia de mutaciones o sobre estimulación hormonal, se pierde el equilibrio entre proliferación y apoptosis celular, favoreciendo la formación tumoral (19,41).

Para el caso del cáncer de ovario, la influencia hormonal también se manifiesta en la ovulación repetida, lo que genera microtraumas en el epitelio ovárico. Este es un proceso inflamatorio crónico que puede inducir estrés oxidativo y daño en el ADN y si además se combina con una regulación hormonal alterada del eje HHO, promueve la expresión de genes pro inflamatorios y proliferativos, lo que facilita la transformación maligna celular de los epitelios tubárico distal o mülleriano, migración de células tumorales hacia la cavidad peritoneal, adhesión a superficies mesoteliales y la posterior invasión submesotelial, lo que finalmente explicaría el patrón de diseminación difuso de este tipo de cáncer. (42,43)

En el caso de la neoplasia mamaria, se ha descrito que un incremento estrogénico puede llegar a permitir la desregularización del estroma mamario de inicio en la unidad ductolobulillar terminal. La progresión del cáncer comprende la hiperplasia atípica, carcinoma in situ, para culminar en la fase invasora, donde las células cancerosas atraviesan la membrana basal e interactúan de manera patológica con el estroma (43). En este contexto y dado que los DE puede mimetizar acciones hormonales y afectar vías de señalización celular, estos podrían ser un importante factor de riesgo para el desarrollo de estas neoplasias.

Disruptores endocrinos y su relación con cáncer de mama y/o de ovario

La identificación de disruptores endocrinos con potencial participación en la carcinogénesis mamaria y ovárica resulta relevante debido a su capacidad de interferir con la señalización hormonal, particularmente en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, y de modificar procesos biológicos fundamentales como la esteroidogénesis, la proliferación celular y la diferenciación tisular. En este marco, diversos compuestos ambientales, especialmente algunos pesticidas organoclorados, herbicidas, insecticidas y contaminantes persistentes, han sido propuestos como factores de riesgo biológico para alteraciones reproductivas y para el desarrollo de neoplasias hormono-dependientes. (11,44,45,46)

El eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO) regula la producción de hormonas sexuales como los estrógenos y la progesterona, esenciales para el desarrollo y mantenimiento de los tejidos mamario y ovárico. No obstante, una estimulación excesiva o prolongada de este eje (como ocurre en casos de menarquia temprana, menopausia tardía o exposición hormonal exógena) puede incrementar el número de ciclos de proliferación celular en estos tejidos. Cada ciclo representa una oportunidad para el desarrollo de errores en la replicación del ADN y, en ausencia de mecanismos eficaces de reparación, estos pueden acumularse y favorecer la aparición de mutaciones oncogénicas (8). Las hormonas del eje HHO influyen en la expresión de genes

relacionados con el ciclo celular, apoptosis y angiogénesis. Los estrógenos activan el receptor ER α , que regula a los genes MYC, BCL2 y CCND1, implicados en la proliferación y supervivencia celular. En condiciones normales, esta activación está controlada, pero en presencia de mutaciones o sobre estimulación hormonal, se pierde el equilibrio entre proliferación y muerte celular, favoreciendo la formación tumoral (19,47).

En el caso del cáncer de ovario, la influencia hormonal también se manifiesta en la ovulación repetida, que genera microtraumas en el epitelio ovárico. Este proceso inflamatorio crónico puede inducir estrés oxidativo y daño en el ADN. Si se combina con una regulación hormonal alterada del eje HHO, se potencia la expresión de genes pro inflamatorios y proliferativos, lo que facilita la transformación maligna. En mujeres con mutaciones hereditarias como BRCA1/2, cuya capacidad de reparación del ADN está comprometida, el riesgo se incrementa significativamente (17,48,49).

La genética sólo puede explicar entre el 5% al 10% del origen de neoplasias oncogénicas ginecológicas, por lo cual se puede asumir que los casos restantes siendo entre el 90% y el 95% se producen por alteraciones, variaciones y deficiencias ambientales que influyen directamente en la secreción hormonal (19). Así, la interacción entre desregulación hormonal y modificaciones epigenéticas constituye un eje clave en la comprensión de los mecanismos que subyacen al desarrollo del cáncer de mama y ovario, particularmente en escenarios de exposición a tóxicos como los disruptores endocrinos (17,26, 50,51,52).

Efectos del bisfenol A en el Tejido mamario y en el tejido ovárico

El bisfenol A (BPA), un conocido disruptor endocrino con actividad estrogénica, ha sido estudiado por su capacidad nociva al afectar las células epiteliales mamarias normales diversos componentes del microambiente tumoral mamario. Investigaciones recientes han ampliado la comprensión del papel del BPA en la modulación de fibroblastos, adipocitos y su alteración sobre la producción de células inmunes, elementos cruciales en la morfogénesis mamaria y en la progresión del cáncer de mama (CM). Los fibroblastos, al ser la célula principal del estroma mamario, pueden diferenciarse en fibroblastos asociados a cáncer (CAF), que facilitan la remodelación del estroma, la proliferación tumoral y la resistencia terapéutica, procesos que el BPA puede potenciar mediante la activación de vías como ERK1/2 y EGFR (24,25 53,54).

La exposición crónica al BPA induce modificaciones en la producción de colágeno y rigidez del tejido mamario, incrementando la densidad mamográfica, un factor de riesgo epidemiológicamente asociado con un mayor riesgo de desarrollo de CM. Estudios recientes confirman que el BPA afecta la expresión génica en fibroblastos y miofibroblastos mamarios, promoviendo un microambiente propicio para la carcinogénesis al activar vías paracrinas que alteran la arquitectura epitelial y la matriz extracelular (26,55,56). Además, los estudios en modelos animales y en cultivos celulares han sugerido que derivados del BPA como BPS, BPF y BPAF también poseen actividades similares, con potencial obesogénico y efectos en la diferenciación adipocitaria, influyendo en la secreción de adipocinas proinflamatorias vinculadas a la progresión tumoral (10,27,28,57).

El papel del BPA en la inflamación mediada por adipocitos es cada vez más evidente. La exposición a este compuesto eleva niveles circulantes de leptina y TNF- α , y afecta la expresión de otras citoquinas inflamatorias como IL-6, IL-8 y MCP-1 α , que favorecen la proliferación y migración de células cancerosas, así como la angiogénesis en tumores receptor-estrógeno positivos (RE+). Su efecto sobre la aromatasa incrementa la conversión de andrógenos a estrógenos en tejido adiposo, elevando localmente los niveles estrogénicos y promoviendo la

progresión tumoral, un hallazgo confirmado por estudios recientes en humanos y modelos murinos. (10, 29)

En el sistema inmunitario mamario, el BPA modula funciones tanto de células linfoides como mieloides, afectando significativamente la inmunidad antitumoral. Se han observado efectos inmunotóxicos con reducción de la actividad de telomerasa en células T CD8 +, aumentando el estrés oxidativo y alteraciones en la regulación de genes proinflamatorios. La polarización de macrófagos hacia fenotipos M2 pro tumorales y la modulación de linfocitos NK también se han vinculado a la exposición ambiental a BPA, contribuyendo a la promoción del microambiente tumoral y potencialmente a la progresión y agresividad del cáncer de mama.

Finalmente, las alternativas al BPA, como BPS, BPF y BPAF, aunque inicialmente consideradas menos tóxicas, han demostrado efectos potentes sobre la diferenciación adipocitaria, la inflamación y la función inmune, lo

que plantea interrogantes sobre su seguridad a largo plazo en relación con la carcinogénesis mamarias, de igual forma estas sustancias pueden incrementar la acumulación lipídica y alterar vías metabólicas con posibles consecuencias obesogénicas y promotoras de cáncer, evidenciando la necesidad de una regulación más estricta y profundización en la investigación de sus efectos biológicos(17,58)

Estos hallazgos subrayan la complejidad y la multidimensionalidad de los efectos del BPA y sus análogos en el tejido mamario, evidenciando que su impacto trasciende la actividad estrogénica directa sobre células epiteliales y abarca la modulación del entorno eco típico tumoral, con implicaciones significativas para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

En este contexto, los factores hormonales desempeñan un papel central como moduladores del paisaje epigenético, estableciendo un vínculo funcional entre la regulación endocrina y la expresión génica. (28,29), para el microambiente ovario, se manifiesta el estrés oxidativo por influencia de los BPAS, modificando así, su diversidad epitelial, expresión génica antioxidante y alteraciones en los tiempos de apoptosis, a su vez, modifica los genes CDKN1B, TIPARP y EPCAM, incrementando la concentración de ERα y de MMP-2 MMP-9 para la invasión tisular, favoreciendo la inflamación crónica y la necrosis, el desarrollo de la neoplasia ovárica, La resistencia quimioterapéutica emerge como complicación: BPA y análogos promueven alteraciones mitocondriales, similar a PFAS en líneas celulares ováricas. Esto reduce la eficacia del carboplatino, vinculando exposición prolongada a peor pronóstico. Revisiones sobre efectos en salud reproductiva femenina enfatizan sinergias con obesidad y SOP (59,60)

Ftalatos y su incidencia sobre el eje HHO y tejido mamario

Los ftalatos son compuestos químicos ampliamente utilizados en plásticos y cosméticos, y su papel como disruptores endocrinos ha generado preocupación por su relación con el cáncer de mama y ovario. Estudios recientes han demostrado que estas sustancias pueden alterar los sistemas hormonales del cuerpo, especialmente los relacionados con estrógenos y andrógenos, lo que favorece la proliferación celular y la activación de genes vinculados al desarrollo de tumores.(30)

Los ftalatos, como el dietilhexil ftalato (DEHP), han sido asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama debido a que sus metabolitos se encuentran en niveles elevados en la orina de mujeres diagnosticadas con esta enfermedad. Al imitar las hormonas naturales, generan un efecto acumulativo que puede estimular el crecimiento de células malignas en el tejido mamario.

En el caso del cáncer de ovario, aunque la evidencia aún es menos concluyente que en el de mama, los mecanismos de acción de los ftalatos sugieren un riesgo similar. Al alterar el equilibrio hormonal y afectar la función ovárica, estos compuestos pueden contribuir a procesos de inflamación crónica y cambios celulares que facilitan el desarrollo y la proliferación tumoral(27,30,56)

Sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas bioacumulables y su impacto en tejido ovarico y mamarico

Las sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas (PFAS) son sustancias químicas bioacumulables con gran afinidad al sistema hídrico potable mundial(24) dado esta característica el ser humano se encuentra en constante sobre exposición, favoreciendo así las alteraciones sobre los sistemas endocrino, inmune y reproductivo.

Se demostró que el ciclo menstrual es la vía principal, de mayor eficiencia para la excreción de PFAS, así como la acumulación sérica en suero de estos compuestos hasta 7 años después del inicio de la menopausia(24,31,46).

Los DE pueden generar efectos protumorigénicos dependientes a la progesterona y al estrógeno, se evidencia que los BPAS y los PFAS afectan la regulación de DNMT's interrumpiendo las vías transcripcionales y traduccionales generando la activación de los receptores PRAR-α/γ incrementando la producción estradiogénica y la bioacumulación hepática del compuesto, afectando funciones dependientes del estradiol, como la morfogénesis ovárica, testicular, próstata y la formación del tejido celular mamario, al igual que favorece la deficiencia folicular ovárica y el desarrollo de células cancerosas asociadas al cáncer mamario de tipo luminal. Un estudio realizado por la Universidad de California demostró, la asociación positiva de los

receptores hormonales ER+/PR+ favorecen la secreción de la progesterona y por consiguiente el aumento en las células cancerígenas; de igual forma se demostró que las mujeres con mayor exposición a PFAS de cadena larga como PFNA, PFUA presentaban un aumento mayor al 80% de probabilidad de un diagnóstico previo a los melanomas(32,33,44).

Policlorobifenilos y su impacto en el desarrollo de cáncer de mama y ovario

Los policlorobifenilos(pcb's) se originan en residuos eléctricos y mecánicos antiguos, donde los aceites dieléctricos, se caracterizan por ser contaminantes ambientales persistentes en aguas y suelos, debido a esta característica, junto con su actividad bioacumulativa lipofílica, los seres humanos se ven expuestos de forma crónica a través de la dieta y los plásticos (23,61). A nivel molecular, los PCBS se une al receptor estrogénico ERα/B, favoreciendo la activación de vías pro tumorigénicas similares a los estrógenos endógenos estimulando la proliferación celular de los tejidos hormono dependientes como es el caso del tejido mamario y el tejido ovárico. (29)

En el cáncer de mama los PCBS, inducen la transcripción génica vía ER, aumentando la expresión ciclina D1 y c-Myc, estimulando la progresión celular y la hiperplasia ductal precoz, a su vez, induce alteraciones epigenéticas como la metilación del DNA y la acetilación de histonas, silenciando genes como el BRC1(45).

Para el caso del microambiente tumoral, los PCBS tienen actividad de “reclutamiento” de macrófagos tipo M2 y fibroblastos asociados al cáncer, que al secretar TGF-β1, inducen la transición epitelio mesenquima (EMT), invasión y metástasis en tejido (3). A su vez, se evidencia la estimulación de NF-κB y de IL-6, TNF-α, estimulando la vía de supervivencia carcinogénica VEGF, finalmente, la resistencia a los tratamientos de quimioterapia se ven afectados por la estimulación exógena de los PCBS, incrementando los transportadores MDR1, disfunción mitocondrial y la reducción de la eficacia de tamoxifeno (36)

Por otro lado, en el caso de las neoplasias ováricas, los PCBS incrementan el estradiol local, alterando la esteroidogénesis en células granulosas, favoreciendo la transformación serosa maligna. A nivel epigenético, inducen la modificación gametogénesis mediante la metilación del ARN, convirtiéndose características transmisibles de susceptibilidad genética para futuras generaciones (62). De igual forma, expresa la activación de la vía Snail/Slug vía ERβ promueve EMT y facilita la diseminación peritoneal típica del cáncer ovárico avanzado.

De esta manera los PCBS afectan el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HPG), inhibiendo la secreción pulsátil de GnRH y desregulado FSH/LH, lo que conduce a oligomenorrea e infertilidad ("El eje hipotálamo-hipófisis-gonadal"). También inducen apoptosis folicular vía ROS y caspasa-3, reduciendo la reserva ovárica y favoreciendo la menopausia temprana. Elevan kisspeptina, acelerando la pubertad precoz, y fomentan implantes endometriales inflamatorios asociados a endometriosis. (6,62,63,64)

Impacto de los organofosforados en el desarrollo de cáncer de mama y ovario

Los pesticidas organofosforados (OP), como clorpirifos y malatión, representan una seria amenaza para la salud femenina, ya que favorecen el desarrollo de cáncer de mama y ovario y alteran la función reproductiva

Estos compuestos actúan como disruptores endocrinos, agentes genotóxicos y generadores de estrés oxidativo, lo que desencadena una cascada de efectos celulares y moleculares con impacto transgeneracional

La evidencia reciente (2020–2025) confirma que los OP alteran la esteroidogénesis, silencian genes supresores y provocan disfunciones ováricas y mamarias(65,66). En el plano molecular, los OP inhiben la enzima acetilcolinesterasa, acumulando acetilcolina y generando sobreestimulación colinérgica. A largo plazo, esto induce especies reactivas de oxígeno (ROS) y apoptosis mitocondrial, contribuyendo al daño celular y la carcinogénesis. Además, muestran actividad estrogénica al activar receptores ERα, promoviendo proliferación en tejidos mamarios y ováricos. Su genotoxicidad se evidencia en roturas de ADN y formación de aductos en oocitos, lo que genera inestabilidad genómica y riesgo de carcinoma seroso de alto grado. A ello se suman alteraciones epigenéticas, como la hipermetilación de genes supresores (BRCA1, p53), que pueden transmitirse a generaciones posteriores. En el cáncer de mama, la exposición a malatión y clorpirifos se asocia con mayor riesgo en mujeres de contextos agrícolas. El estrés oxidativo activa NF-κB y favorece la liberación de IL-6/8, estimulando angiogénesis dependiente de VEGF. (66) La progresión tumoral se ve potenciada por la hipermetilación de genes supresores y por la modulación de transportadores ABC y

enzimas detoxificantes, lo que reduce la eficacia de terapias como antraciclinas y taxanos. En el cáncer de ovario, los OP alteran la esteroidogénesis, elevando estradiol local y promoviendo proliferación epitelial serosa. Los aductos de ADN en oocitos inducen aneuploidía y aumentan el riesgo de carcinoma seroso de alto grado(64). El estrés oxidativo mitocondrial activa Bax/Bak, agotando la reserva ovárica y favoreciendo la transformación maligna residual. Los cambios epigenéticos en gametos pueden transmitirse a la descendencia, incrementando la susceptibilidad al cáncer ovárico.

Otras alteraciones de los DE sobre el eje HHO

La siguiente tabla sintetiza algunos disruptores endocrinos poco estudiados, pero con evidencia experimental, epidemiológica o mecanística que sugiere una relación con cáncer de mama y/o ovario. Se incluyen además su principal fuente de exposición, la alteración descrita en el eje HHO y las patologías reproductivas asociadas

DISRUPTOR ENDOCRINO	DONDE SE ENCUENTRA	ALTERACIÓN EN EL EJE HHO	PATOLOGÍAS ASOCIADAS
Hexaclorobenceno (HCB)	Suelos contaminados, alimentos grasos, emisiones industriales; persistente en cadena alimentaria	Interfiere con señalización neuroendocrina y puede alterar la homeostasis hormonal central y periférica; además, actúa como ligando de AhR y se asocia con toxicidad reproductiva (64,65)	Alteraciones menstruales, toxicidad ovárica experimental, efectos embriofetales y disfunción reproductiva (66)
Atrazina	Agua superficial, suelos agrícolas, alimentos y escorrentía de zonas de cultivo	Interfiere con el eje HHO/HPG al alterar señales hipotálamicas y la esteroidogénesis gonadal; puede disminuir la producción hormonal	Irregularidad menstrual, alteraciones de ovulación y disfunción gonadal experimental (66)
Clorpirifos	Uso agrícola, superficies tratadas, residuos en alimentos y polvo doméstico	Puede alterar la homeostasis neuroendocrina y modular la secreción de gonadotropinas indirectamente (64)	Disfunción reproductiva, alteraciones del ciclo estral, menor calidad gamética en modelos experimentales (66)
Lindano (γ-HCH)	Plaguicidas residuales, suelos y alimentos contaminados; también exposición ocupacional histórica	Puede alterar señalización esteroidea y neuroendocrina con impacto sobre eje Plaguicidas residuales, suelos y alimentos contaminados; también exposición ocupacional histórica HHO Alteraciones menstruales, toxicidad gonadal y posible impacto en fertilidad (66)	Asociado en algunos estudios con actividad endocrina y carcinogénesis mamaria (66)
Methoxychlor	Exposición agrícola e histórica, residuos ambientales y ocupacionales	Actúa como xenoestrógeno y puede alterar retroalimentación hormonal del eje HHO (64)	Disfunción ovárica, alteraciones del ciclo, cambios en fertilidad y desarrollo reproductivo (66)

Tabla 1. Descripción y análisis de los disruptores endocrinos y su relación con el desarrollo de patologías a nivel del sistema reproductor femenino

Discusión

La presente revisión permite identificar que los bisfenoles, ftalatos, compuestos perfluoroalquilos y policlorados (PFAS), bifenilos policlorados (PCBs) y organofosforados constituyen las principales fuentes contaminantes de interés toxicológico, dado a su amplitud en detección en matrices ambientales, así como de su capacidad para interferir en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, inducir estrés oxidativo, alterar la esteroidogénesis y favorecer procesos proliferativos asociados al desarrollo de neoplasias mamarias y ováricas. Esta evidencia se encuentra en concordancia con la literatura reciente, que reconoce a los disruptores endocrinos como contaminantes emergentes con potencial impacto reproductivo y neurológico, particularmente en mujeres sometidas a exposición crónica y bioacumulativa.

Desde el punto de vista mecánico, el efecto de estas sustancias sobre el tejido mamario y ovárico soporta la capacidad para actuar como miméticos o antagonistas hormonales, activando receptores estrogénicos (ER), modulando la señalización de progesterona y alterando la expresión de genes implicados en la proliferación celular, la apoptosis y la reparación del ADN. La evidencia disponible evidencia que la exposición a disruptores endocrinos presentes en el ambiente representa un problema de salud pública de relevancia

epidemiológica en el contexto de la carcinogénesis hormono-dependiente mamaria y ovárica. En términos generales, los compuestos más frecuentemente detectados en matrices hídricas y ambientales (como PFAS, PCBs, ftalatos, bisfenoles, organofosforados y otros organoclorados persistentes) comparten la capacidad de interferir en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y contribuyen al desarrollo de neoplasias dependientes de la señalización hormonal. La relevancia de estos hallazgos radica en la exposición que no se produce de manera aislada, sino como resultado de una carga acumulativa y prolongada a través de múltiples vías de entrada, incluyendo el agua potable, los alimentos, el aire y el contacto con suelos contaminados(17,44,56).

La mayor parte de los estudios publicados sobre estos contaminantes procede de contextos europeos, donde se ha consolidado una línea de investigación robusta en salud ambiental y toxicología, con análisis de exposición, biomonitoreo biológico y evaluación de desenlaces reproductivos y oncológicos. No obstante, en América Latina también se ha documentado un incremento progresivo de la incidencia de cáncer de mama y ovario, lo que exige reconsiderar el papel de los contaminantes ambientales en la región (66). En este marco, Colombia emerge como un caso especialmente relevante, dada la presencia de aguas y suelos contaminados por residuos agrícolas, industriales y urbanos, situación que podría favorecer una exposición crónica a disruptores endocrinos en poblaciones vulnerables. En consecuencia, los hallazgos actuales no solo respaldan la necesidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica y ambiental, sino también de impulsar estudios locales que permitan estimar con mayor precisión la magnitud del riesgo y su contribución relativa al peso de la carga oncológica (66).

Conclusiones

En conclusión, la evidencia revisada permite sostener que los disruptores endocrinos constituyen un factor de riesgo ambiental de alta relevancia en la salud Pública, afectando con mayor incidencia a la población femenina, debido a su capacidad bioacumulable que le permite alterar la señalización hormonal y favorecer procesos biológicos vinculados con la carcinogénesis mamaria y ovárica. En este sentido, su impacto no debe interpretarse como un efecto aislado o puntual, sino como una exposición continua que puede interferir de manera sostenida con la homeostasis endocrina y los tejidos hormono dependientes.

Desde esta perspectiva, el eje hipotálamo-hipófisis-ovario se comporta como un sistema central para la regulación de la reproducción femenina, por lo que cualquier alteración inducida por sustancias con actividad endocrina puede traducirse en consecuencias clínicas de gran magnitud. Así, la exposición a compuestos como el bisfenol A, los ftalatos, los policlorobifenilos, los PFAS y los organofosforados podría contribuir al desarrollo de alteraciones funcionales que incluyen endometriosis, infertilidad y neoplasias ginecológicas, especialmente cuando la exposición ocurre en etapas de sensibilidad biológica aumentada.

La literatura analizada también permite inferir que estos compuestos actúan mediante mecanismos múltiples y simultáneos, entre los que destacan la activación anómala de receptores estrogénicos, la inducción de respuestas inflamatorias, la generación de estrés oxidativo y la aparición de efectos genotóxicos. En el caso del cáncer de mama, estos procesos pueden modificar el microambiente tumoral y facilitar la progresión neoplásica, mientras que en el cáncer de ovario contribuyen a la disfunción ovárica, la alteración de la esteroidogénesis y la transformación maligna del tejido.

Referencias

1. European Chemical Agency (ECHA), European Food Safety Authority (EFSA), Joint Research Centre (JRC), Andersson N, Arena M, Auteri D, Barmaz S, Grignard E, et al. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. EFSA J. 2018;16(6):e05311. doi:10.2903/j.efsa.2018.5311
2. Parent AS, Franssen D. Endocrine disrupting chemicals and effects on female puberty: a review. Int J Mol Sci. 2020;21(6):2078.
3. Rattan S, Flaws JA. The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations. Biol Reprod. 2019;101(3):635-644. doi:10.1093/biolre/iox081
4. Morgan M, Deoraj A, Felty Q, Roy D. Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. Mol Cell Endocrinol. 2017;457:89-102. doi:10.1016/j.mce.2016.10.003
5. Vargas F, Molina C. Functional consequences of endocrine disruptors on women's health. Curr Womens Health Rev. 2022;18(2):145-159.

6. Baker J, Pogribna M. Epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations. *Biol Reprod.* 2019;101(3):635-645. doi:10.1093/biolre/iox081
7. Vandenberg LN, Prins GS. Endocrine disruptors and female cancers: information for patients. *Oncol Rep.* 2015;33(5):2683-2696.
8. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(7):363-370.
9. Klein CE. El eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. En: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editores. *Medicina oncológica de Holland-Frei*. 6a ed. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13386/>
10. Ortegá Iza H, Pamplona Suárez P. Disruptores endocrinos en botellas plásticas PET y sus efectos en la reproducción [Internet]. 2024. Disponible en: <https://repositorio.universidadmayor.edu.co/handle/unicolmayor/7023>
11. Patricia M, Ángel H, Isabel L, Jaramillo J, Varios, Diego P, et al. Claves para la práctica en la actualidad [Internet]. Disponible en: <https://repository.upb.edu.co/server/api/core/bitstreams/7a4dd0e6-fcc0-4c28-95bd-abcfe209d6fe/content>
12. Mana M. Sex hormones (estrogen, progesterone, testosterone) and hormonal changes in menopause [Internet]. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rcc/v25n1/1409-4142-rcc-25-01-9.pdf>
13. Rodríguez M, Pérez L. Environmental toxin exposure in women with polycystic ovary syndrome and possible ovarian neoplastic risk. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(4):645-652.
14. Herrera L, Gómez S. Evidence assessment on BPA exposure and human reproductive health: a review. *Sci J.* 2019;1(1):11-17.
15. Santos MAP dos, Fernandes FCG de M, Santos EG de O, Bezerra de Souza DL, Barbosa IR. Tendências de incidência e mortalidade por câncer de ovário nos países da América Latina. *Rev Bras Cancerol.* 2020;66(4):e-06813.
16. Hurley S, Goldberg D, Wang M, Park JS, Petreas M, Bernstein L, Anton-Culver H, Nelson DO, Reynolds P. Breast cancer risk and serum levels of per- and poly-fluoroalkyl substances: a case-control study nested in the California Teachers Study. *Environ Health.* 2018;17(1):83. doi:10.1186/s12940-018-0426-6
17. Instituto Nacional de Cancerología. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia. Bogotá: INC; 2020.
18. Duarte J, Gómez L, Hernández P. Polimorfismo de génicos funcionales como indicador de disrupción endocrina en pacientes con cáncer de ovario. *Int J Adv Res.* 2020;8(9):123-130. doi:10.21474/IJAR01/20029
19. Ruiz J, Herrera F. Endocrine-disrupting effects of micro- and nanoplastics in mammals: a review. *Front Endocrinol.* 2022;13:1-15.
20. Souza E, Yoshida A, Peres H, et al. Preservação da fertilidade e dos ovários em mulheres com tumores anexiais benignos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37(1):36-41. doi:10.1590/S0100-720320140005179
21. Roveda AM, Veronesi L, Zoni R, Colucci ME, Sansebastiano G. Exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) in food and cancer risk: recent advances. *Ig Sanita Pubbl.* 2006;62(6):677-696.
22. Jones RR, Madrigal JM, Medgyesi DN, Fisher JA, Calafat AM, Botelho JC, Kato K, Albert PS, Silverman DT, Hofmann JN, Trabert B. Serum concentrations of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and risk of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2025;117(11):2272-2279. doi:10.1093/jnci/djaf204
23. Sun W, Li Y. Endocrine disruptors altering sex hormone activity. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;531:111415.
24. Patel H, Gómez L. Endocrine disruptors and quality of life: a literature review. *Cureus.* 2024;16(3):e83890.
25. Tripathi S, Kusserow K, Palmer K, Dodson A, McClurg D, Speirs V. Effects of bisphenol A and its chemical analogues on the microenvironment and female breast cancer development (Review). *World Acad Sci J.* 2025;7(4):1-10. doi:10.3892/wasj.2025.354
26. Torres E, Medina L. Neurotoxicity of pesticides as endocrine disruptors: a review. *Rev Inst Nac Hig.* 2019;50(2):45-60.
27. Singh DD. Mecanismos epigenéticos de los disruptores endocrinos en el cáncer de mama y su impacto en la ingesta dietética. *J Xenobiot.* 2025;15:1. doi:10.3390/jox15010001
28. Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, Bertinelli N, Predieri B, Lugli L, et al. Endocrine-disrupting chemicals and their effects during female puberty: a review of current evidence. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2078. doi:10.3390/ijms21062078
29. Kumar M, Singh S. Association between estrogenic endocrine disruptors and gynecologic cancers. *J Carcinog Mutagen.* 2017;8(3).
30. Sezavar AH, Rastegar-Pouyani N, Rahimi Kakavandi N, Fakhari F, Jafarzadeh E, Aliebrahimi S, Ostad SN. Examen de la relación entre sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas y cánceres de mama, colorrectal, próstata y ovario: un metaanálisis. *Crit Rev Toxicol.* 2024;54(10):981-995. doi:10.1080/10408444.2024.2425669
31. Pérez F, Nadal A, Navarro A. Early exposure to perfluoroalkyl substances and latent health effects: a review including placenta as target tissue. *Toxicology.* 2020;442:152565. doi:10.1016/j.tox.2020.152565
32. Franklin LB, Bandeira Neta JA, Nogueira PIM, Amaral FLE do, Lira RC de. A implicación de disruptores endócrinos na fertilidade feminina. *REAC.* 2024;47:e16913.
33. Messerlian C, Martínez RM, Hauser R, Baccarelli AA. Sustancias ómicas y disruptores endocrinos: nuevos caminos. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:740.

34. Rickard BP, Tan X, Fenton SE. Select PFAS induce carboplatin resistance in ovarian cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):5176. doi:10.3390/ijms23095176
35. Hu Y, Zhang X, Li L. PFAS exposure alters platinum-based chemotherapy response in endometrial cancer cell lines. *Environ Health.* 2023;22(1):34. doi:10.1186/s12940-023-01034-2
36. Quesada I, Tharakan T. Elevated BPA levels in Thai girls with precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(5-6):505-512.
37. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Friesen MC, Alavanja MC, Blair A, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin JH, Ma X, Zhang Y, Beane Freeman LE. Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med.* 2015;72(10):736-744. doi:10.1136/oemed-2014-102798
38. Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, et al. Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016;44(Suppl 1):S23-S42. doi:10.1016/j.canep.2016.07.013
39. Rickard BP, Tan X, Fenton SE, Rizvi I. Select per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) induce resistance to carboplatin in ovarian cancer cell lines. *Int J Mol Sci.* 2022;23:5176. doi:10.3390/ijms23095176
40. Samtani R, Sharma N, Garg D. Effects of endocrine-disrupting chemicals and epigenetic modifications in ovarian cancer: a review. *Reprod Sci.* 2018;25(1):7-18. doi:10.1177/1933719117711261
41. Martínez F, López C, Duarte J. SAT-725 phenotypic and epigenomic alterations in luminal breast cancer after chronic nanomolar BPA exposure. *J Endocr Soc.* 2020;4(Suppl 1):bvaa046.1652
42. Arvelo F, Sojo F, Cotte C. Contaminación, disruptores endocrinos y cáncer. *Invest Clin.* 2016;57(1):77-92. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332016000100009
43. Suárez G. Acción de disruptores endocrinos en cáncer de mama: rol de TGF- β 1 y del receptor de hidrocarburos aromáticos [tesis doctoral]. Buenos Aires: CONICET; 2019.
44. Patel S, Zhou C. Bisphenol S and bisphenol A disrupt morphogenesis of human mammary epithelial cells MCF-12A. *Sci Rep.* 2019;9:12345. doi:10.1038/s41598-019-5
45. Silva R, Gómez P. Epigenetic mechanisms of endocrine-disrupting chemicals in breast cancer and dietary impact. *J Xenobiot.* 2023;15(1):1-12.
46. López M, Rivera A. Breast cancer: biology, biomarkers and treatments. *Int Immunopharmacol.* 2020;86:106535.
47. Smith J, Carter L. Estrogenic endocrine disruptors BPA and α -zearalenol induce early mammary hyperplasia in female ACI rats. *Cancer Res.* 2024;84(12 Suppl):3575.
48. Boada LD, Zumbado M, Henríquez-Hernández LA, Almeida-González M, Álvarez-León EE, Serra-Majem L, et al. Mezclas complejas de plaguicidas organoclorados como factor determinante del riesgo de cáncer de mama: un estudio poblacional de casos y controles en las Islas Canarias (España). *Salud Ambiental.* 2012;11:28. doi:10.1186/1476-069X-11-28
49. Bimonte VM, Catanzaro G, Po A, Trocchianesi S, Besharat ZM, Spinello Z, Curreli M, Fabi A, Bei R, Milella M, Vacca A, Ferretti E, Migliaccio S. The endocrine disruptor cadmium modulates the androgen-estrogen receptors ratio and induces inflammatory cytokines in luminal (A) cell models of breast cancer. *Endocrine.* 2024;83(3):798-809. doi:10.1007/s12020-023-03594-2
50. Rickard BP, Sapienza-Lundie LA, Overchuk M, Tulino J, Mori MP, McCord JP, Chappell VA, Bortner CD, Bae-Jump VL, Santos JH, Fenton SE, Rizvi I. Chronic PFAS exposure induces chemotherapy resistance by promoting mitochondria-related alterations in ovarian cancer cells. *Environ Res.* 2025;284:122211. doi:10.1016/j.envres.2025.122211
51. Wang L, Zhou X. Endocrine disruptor exposure and decreased female fertility: from pathophysiology to epigenetic risk. *Front Public Health.* 2024;12:1466967.
52. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell R, Ryan A, Kalsi JK, Singh N, Dawney A, Fallowfield L, McGuire AJ, Campbell S, Skates SJ, Parmar M, Jacobs IJ. Mortality impact, risks, and benefits of general population screening for ovarian cancer: the UKTOCS randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2025;29(10):1-93. doi:10.3310/BHBR5832
53. Moss HA, Berchuck A, Neely ML, Myers ER, Havrilesky LJ. Estimating cost-effectiveness of a multimodal ovarian cancer screening program in the United States: secondary analysis of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS). *JAMA Oncol.* 2018;4(2):190-195. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4211
54. Zhao L, Chen Y. Unraveling the core of endometriosis: the impact of endocrine disruptors. *Int J Mol Sci.* 2023;26(15):7600.
55. Roy D, Morgan M, Yoo C, Deoraj A, Roy S, Yadav VK, et al. Integrated bioinformatics, environmental epidemiologic and genomic approaches to identify environmental and molecular links between endometriosis and breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):25285-25322. doi:10.3390/ijms161025285
56. Kielstra P. Controle do câncer, acesso e desigualdade na América Latina: uma história de luz e sombra [Internet]. Economist Intelligence Unit; 2017.
57. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
58. Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, et al. Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016;44(Suppl 1):S23-S42.

59. Meira KC, Santos J dos, Silva CMFP da, Ferreira AA, Guimarães RM, Simões TC. Efeitos da idade-período e coorte na mortalidade por câncer do ovário no Brasil e suas grandes regiões. *Cad Saúde Pública*. 2019;35(3):e00087018. doi:10.1590/0102-311X00087018
60. Zeleznik OA, Balasubramanian R, Ren Y, Tobias DK, Rosner BA, Peng C, Bever AM, Frueh L, Jeanfavre S, Avila-Pacheco J, Clish CB, Mora S, Hu FB, Eliassen AH. Branched-chain amino acids and risk of breast cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(5):pkab059. doi:10.1093/jncics/pkab059
61. Olarewaju E, Obeng-Gyasi E. Association of per- and polyfluoroalkyl substances with pan-cancers associated with sex hormones. *Toxics*. 2025;13(6):501. doi:10.3390/toxics13060501
62. Oliveira R, Souza T. Implicación de disruptores endócrinos na fertilidade feminina. *Rev Cient Aservo*. 2020;5(2):45-52.
63. Garcia M, Pinto L. Influence of endocrine disruptors and interaction with the human body. *Braz J Health Rev*. 2021;4(3):1200-1215.
64. Silveyra GR, Medesani DA, Rodríguez EM. Effects of the herbicide atrazine on crustacean reproduction: mini-review. *Front Physiol*. 2022;13:926492. doi:10.3389/fphys.2022.926492
65. Disease Registry. Toxicological profile for hexachlorobenzene. In: ATSDR's toxicological profiles. Boca Raton (FL): CRC Press; 2002.
66. Gupta P, Mahapatra A, Suman A, Kumar Singh R. Effect of endocrine disrupting chemicals on HPG axis: a reproductive endocrine homeostasis. In: Heshmati HM, editor. *Hot Topics in Endocrinology and Metabolism*. London: IntechOpen; 2021.