

# ESTILO DE VIDA PARA PREVENIR EL CÁNCER DE MAMA

*Eduardo Castaño Molina\**

Recibido en mayo 30 de 2006, aceptado en junio 30 de 2006

## Resumen

El Cáncer de mama (Ca.m) es la neoplasia más frecuente en la población femenina mundial y es un problema de salud en muchos países desarrollados. Colombia no es ajena a esta problemática y presenta tasas de incidencia y de mortalidad intermedias. En este país se han identificado zonas de alto riesgo, entre las que se encuentran las capitales de los departamentos del Eje Cafetero, el Valle del Cauca, Tolima, Cundinamarca y Santander. Muchos factores de riesgo se han asociado con esta patología; de éstos el que potencialmente se puede modificar más fácilmente es el estilo de vida, que depende en gran parte de cada mujer. Si se adoptan estilos de vida saludables se podrían prevenir, disminuir la morbilidad y mortalidad ocasionada por el Ca.m en las regiones de alta incidencia.

## Palabras clave

Estilos de vida, prevención, Cáncer de mama, Colombia.

## Abstract

## **BREAST CANCER PREVENTING LIFESTYLE**

Breast cancer is the most frequent neoplasm in the global feminine population and it is a public health problem in developed countries. Colombia is not exempt to this problem presenting intermediate rates of incidence and mortality. High risk areas have been identified in Colombia, mainly the capitals of the departments of the Coffee Growing Zone, as well as Valle del Cauca, Tolima, Cundinamarca and Santander. Many risk factors have being associated with this pathology; from these, the factor that can be modified more easily is the lifestyle which mainly depends of each woman. Adopting a healthy lifestyle could prevent these risk factors and diminish the mortality caused by breast cancer in the high incidence regions.

## Keywords

Lifestyles, prevention, Breast cancer, Colombia.

---

\* *Profesor Titular. Grupo de Investigación en Cáncer de Cuello Uterino y Cáncer de mama, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Caldas. Docente e Integrante del Grupo de Investigación Biología Molecular y Salud, de la Universidad Autónoma de Manizales. [genetica1@epm.net.co](mailto:genetica1@epm.net.co)*

Las mujeres que migran a zonas de alto riesgo y adquieren estilos de vida propios de la región, experimentan riesgos similares a las nativas; lo que indica que hay factores de riesgo socioculturales, ambientales y/o estilos de vida relacionados con esta patología<sup>1</sup>; además, sólo a una pequeña proporción de mujeres expuestas en una misma área de riesgo desarrollan la neoplasia, lo que indica que existen otros factores endógenos contribuyentes al desarrollo de la enfermedad; por lo que se ha dirigido la mirada hacia los genes de baja penetrancia, comprometidos en la susceptibilidad genética, y que pueden dar cuenta de una proporción mucho más grande de esta neoplasia porque codifican las enzimas que actúan concertadamente con factores ambientales y/o estilos de vida, y por estar también involucradas en la biotransformación de compuestos endógenos (hormonas esteroideas) y de xenobióticos ambientales que son reconocidos carcinógenos [aminas aromáticas heterocíclicas (AAHs), hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) y compuestos nitrogenados (CNs)], entre otros<sup>2</sup>.

Los factores genéticos no se pueden cambiar, pero los estilos de vida sí. La importancia de identificar los factores socioculturales, ambientales y el estilo de vida relacionados con el riesgo a desarrollar Ca.m, radica en que éstos pueden ser potencialmente modificados para disminuir la morbilidad y mortalidad causada por esta neoplasia. De estos factores el que se puede intervenir de manera más inmediata es el estilo de vida, en el que se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

***Un estilo de vida saludable debe ser promovido desde la infancia, fortalecerlo en las adolescentes y mujeres maduras.*** Las niñas son mucho más receptivas y pueden aceptar más fácilmente un estilo de vida saludable que se va acentuando en la adolescencia y se afianza en la edad madura. Las adolescentes que no han sido iniciadas en un estilo de vida saludable, les cuesta un poco más adoptar estas conductas y son más influenciadas por su entorno social. Cambiar el estilo

de vida de las mujeres maduras es un proceso más difícil y requiere de mayor voluntad para dejar conductas que le desfavorecen su salud, por que también son un grupo vulnerable, no sólo por exposiciones pasadas, sino también por las actuales.

El Ca.m es muy raro antes de los 25 años y se incrementa notoriamente después de los 45 años; pero los factores desencadenantes de esta patología pudieron actuar mucho antes, esto hace a la población adolescente más susceptible, porque las células epiteliales de los conductos y las porciones secretoras de las glándulas mamarias aún no se han diferenciado, tienen gran capacidad de dividirse; y si están expuestas a ambientes desfavorables, fácilmente pueden adquirir mutaciones que son iniciadoras de tumores, que aparecen años más tarde. Además, las mujeres jóvenes deben evitar dietas desbalanceadas, el sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo, el alcoholismo, los tintes para el cabello, exposiciones a radiaciones ionizantes y/o a otros ambientes desfavorables propios de la cultura, el hábitat o por condiciones laborales.

***La historia familiar de la enfermedad.*** Hay familias en las cuales hay varias mujeres afectadas por Ca.m, y si una mujer que vive en un área de alta incidencia y tiene una familiar de primer grado afectada por Ca.m, se incrementa el riesgo al 5,5% y del 13,3% si hay dos familiares afectadas<sup>3</sup>. En estas familias se comparten unos genes conocidos como de baja penetrancia y estilos de vida similares que pasan de generación en generación. Es muy probable que en el estilo de vida de estas familias predominen conductas que no las protegen del riesgo a Ca.m, lo que las hace vulnerables y es indispensable revisar su estilo de vida para identificar aquellos aspectos que inciden negativamente y fortalecer las conductas protectoras.

***Factores reproductivos*** como la edad de la menarquia, la edad de la menopausia, la edad del primer embarazo a término, la paridad, la lactancia y el uso de píldora anticonceptiva, son conductas que se pueden intervenir con el estilo de vida, unas

en mayor grado que otras; veamos brevemente cómo influye cada una de ellas:

***Realizar actividad física puede demorar en la niña la aparición de la menarquia y en la mujer adulta promueve la menopausia.*** Si la ***menarquia*** ocurre antes de los 11 años hay un riesgo del 10 al 12% mayor a Ca.m, y es atribuible a la exposición endógena de las células glandulares mamarias a hormonas esteroideas (estrógenos y progesterona) encargadas de regular los ciclos menstruales<sup>4</sup>; y a los altos niveles de estradiol durante la adolescencia, que inducen la proliferación del epitelio mamario e incrementan en éstas la posibilidad de que se equivoquen y además, son más susceptibles a químicos procarcinogénicos que van induciendo mutaciones. La niña que realiza ***actividad física puede demorar la aparición de la menarquia***, como se ha encontrado en las niñas deportistas e incluso son más comunes los ciclos anovulatorios en las atletas, disminuyendo los efectos de las hormonas esteroideas. Si la actividad física es realizada por la mujer madura, se presenta con mayor frecuencia la ***menopausia*** entre los 45 y 53 años; si no se realiza ejercicio, la menopausia se presenta más tardíamente duplicándose el riesgo de Ca.m; y más aún si ha ocurrido una menarquia temprana, lo que indica mayor número de ovulaciones y a su vez mayores efectos de las hormonas esteroideas. Después de la menopausia los niveles hormonales caen y este evento se correlaciona con una disminución de la proliferación celular del epitelio mamario<sup>4</sup>. En la menopausia inducida quirúrgicamente por ovariectomía o histerectomía antes de los 35 años se disminuye en un 60% el riesgo a Ca.m, con respecto a una mujer que experimenta una menopausia natural<sup>5</sup>.

***La edad al primer embarazo a término no debe ser mayor de 30 años:*** si es a temprana edad protege, pero si es después de 30 años hay un incremento en el riesgo de Ca.m. El embarazo promueve la diferenciación del epitelio mamario haciéndolo menos susceptible a alteraciones en la división celular; en cambio si el primer embarazo

es tardío, no se ha dado la maduración óptima del epitelio y ha estado expuesto durante mayor tiempo a los efectos hormonales y a los diversos agentes ambientales procarcinógenos. Las mujeres que tienen su primer nacimiento a término después de los 35 años presentan un riesgo de Ca.m similar al de las nulíparas<sup>4</sup>. También en estas mujeres, las que experimentan serias náuseas e intensos vómitos, son indicativos de altos niveles de estradiol y tienen elevado riesgo de desarrollar Ca.m, probablemente debido a la exposición de altos niveles de hormonas gestacionales<sup>6</sup>.

***Tener varios hijos y la lactancia disminuyen el riesgo a Ca.m;*** el riesgo se reduce en un 7% por cada nacimiento, y por cada año de lactancia se disminuye el riesgo de Ca.m en un 4,3%<sup>7</sup>. En ambos casos el efecto protector se da por la inducción de la diferenciación del epitelio mamario que la hace menos susceptible a carcinógenos ambientales y por ausencia de ciclos ovulatorios con sus respectivos efectos hormonales<sup>4</sup>.

***El uso de la píldora anticonceptiva tiene más ventajas que desventaja, pero es mejor no tomarla antes de los 20 años de edad;*** a parte de ser un anticonceptivo muy eficaz, regula la menstruación, reduce de pérdida menstrual y la anemia consecuente, reduce la dismenorrea, disminuye el embarazo ectópico, mejora el síndrome premenstrual y disminuye el riesgo de cáncer invasivo de ovario. Pero en algunas mujeres se ha encontrado asociación entre el uso de la píldora y un ligero incremento de riesgo a Ca.m<sup>8</sup>; lo que parece indicar que hay otros factores de riesgo asociados, entre ellos probablemente el polimorfismo genético relacionado con este metabolismo. Se ha estimado que el riesgo relativo de Ca.m entre las mujeres jóvenes usuarias de la píldora anticonceptiva es de 1,24, comparadas con las que no la toman; y el riesgo desaparece diez años después de discontinuar su uso. Según la Sociedad Europea de Embriología y Reproducción humana (2004)<sup>9</sup>, el número absoluto de casos de Ca.m por cada 10.000 mujeres que usan anticonceptivos

orales, es de 1,5 entre los 20 y 24 años de edad; y de 4,7 casos entre los 25 y 29, aún 10 años después de dejarla de tomar. En general, el uso de la píldora es más benéfico, y se debe recomendar no tomarla antes de los 20 años de edad, aunque se deben tener precauciones con la presencia simultánea de otros factores de riesgo que en conjunto suman desfavorablemente.

***Las terapias de reemplazo hormonal deben estar permanentemente bajo control médico:*** estudios previos han demostrado que la terapia de reemplazo hormonal incrementa el riesgo a Ca.m<sup>10-12</sup> porque ejerce un efecto parecido al de la menopausia tardía<sup>3</sup>. El uso de hormonas después de la menopausia incrementa el riesgo a Ca.m y depende de la duración de la exposición y de si se usan sólo estrógenos o combinados con progestágenos<sup>13</sup>. Después de cinco años, el uso de sólo estrógenos incrementa el riesgo en un 10% y si es una terapia combinada el riesgo de Ca.m se eleva al 30%; y el riesgo se incrementa en 8 casos/10.000 por año de uso<sup>14</sup>. Hay una tendencia a utilizar fitoestrógenos que son mejor tolerados y con menos riesgo a Ca.m. Considero que este tema de terapia hormonal, amerita un artículo aparte y necesitamos explorar este aspecto en nuestra región para verificar si éste, al igual que otros factores de riesgo sí se asocian realmente con la presencia de Ca.m en la población femenina caldense.

Otros estilos de vida muy arraigados en la población femenina susceptible son: el consumo de licor, el hábito de fumar, o tinturarse el cabello para estar a la moda y tener su propia identidad; consideremos cada caso:

***Las mujeres que no consumen licor, tienen menos riesgo de desarrollar Ca.m;*** lamentablemente el consumo de licores fuertes, comunes en la región, ha aumentado en los últimos tiempos en la población femenina adolescente; y se considera que posiblemente el licor es el causante del 4% de estas neoplasias<sup>15</sup>. Son diversos los mecanismos propuestos mediante los cuales el

consumo de alcohol se asocia con el riesgo a desarrollar cáncer: a- Entre sus productos se encuentra el acetaldehído, que es un carcinógeno primario en animales<sup>16</sup> y se han reportado elevados niveles de aductos (especies químicas ajenas adheridas al ADN) de acetaldehído en leucocitos de consumidores de alcohol<sup>17</sup>; b- Incrementa la producción de intermediarios reactivos del oxígeno, evidenciada por la peroxidación lipídica; c- Aumenta la actividad microsomal de la enzimas CYP450, hecho éste que se observa en consumidores crónicos, los que a su vez incrementan la activación de procarcinógenos y mutágenos<sup>18</sup>; d- Interfiriendo con la detoxificación y metabolismo de posibles carcinógenos<sup>19</sup> o también, produciendo compuestos citotóxicos como proteínas generadas durante su metabolismo y disminuyendo los niveles de glutatión y de vitamina A<sup>20</sup>; y e- Interactuando con el humo del cigarrillo, o bien como solvente y/o disminuyendo la capacidad detoxificadora para carcinógenos del tabaco<sup>21</sup>. Se debe resaltar que se ha correlacionado el consumo diario de una pequeña copa de vino rojo con la protección de la aparición de neoplasias, porque tiene un compuesto llamado resveratrol que induce la apoptosis en células que potencialmente se pueden convertir en neoplásicas<sup>22</sup>.

***Las mujeres que no fuman reducen el riesgo a Ca.m;*** el humo del cigarrillo contiene más de 4700 químicos, de los cuáles al menos 43 son reconocidos carcinógenos en animales y algunos de ellos son conocidos carcinógenos humanos<sup>23</sup>, que podrían actuar indirectamente a través del flujo sanguíneo<sup>24</sup>. Se tienen indicios de que algunos derivados del humo del cigarrillo están involucrados en la carcinogénesis de mama, tales como el Benzo[á]Pireno, aminas aromáticas heterocíclicas y nitrosaminas<sup>23,25</sup>. Otras evidencias moleculares de la acción del tabaquismo están dadas por los altos niveles de aductos en el ADN, en fumadores afectados por Ca.m<sup>26</sup>. El riesgo se incrementa con la intensidad y duración del hábito, ya que estos derivados generan radicales libres bastante reactivos que atacan al material genético promoviendo mutaciones que inducen al

descontrol de la división celular que se presenta en las neoplasias<sup>24</sup>.

**No abuse de las tinturas para el cabello;** tinturarse es una conducta muy común en la población adolescente y estos tintes contienen algunas aminas aromáticas que pueden ser absorbidas percutáneamente y se ha encontrado que son mutagénicas *in vitro* y carcinogénicas en animales y en humanos<sup>27</sup>. Los estudios acerca de estos compuestos son contradictorios, algunos estudios han encontrado asociación con el riesgo a Ca.m y en un meta análisis realizado por Takkouche et al. no encontró asociación entre el uso de estos colorantes y el riesgo a Ca.m<sup>28,29</sup>; y la posible explicación puede ser la baja concentración de potenciales carcinógenos en estos colorantes y el hecho de que algunos componentes tales como el 2,4 diamino tolueno y el 2,4 diamino anisole fueron descontinuados en los años 70 por su actividad carcinogénica en roedores<sup>29</sup>. No se sabe nada sobre el efecto de estos compuestos en la población caldense y si tiene o no relación con el Ca.m, por lo que sería prudente no abusar de esta práctica.

**Evite al máximo exposiciones desfavorables presentes en el vecindario,** en la población de bajos estratos se conjugan unos factores de riesgo y en las de estratos altos otros. Las evidencias apuntan hacia la existencia de posibles factores protectores en los estratos altos (buena alimentación y menos efectos nocivos ambientales) pero están presentes la nuliparidad, la no lactancia, el sedentarismo, y la obesidad, entre otros. En cambio en los estratos bajos, los pocos ingresos económicos impiden a la población acceder fácilmente a una alimentación más sana; habita generalmente en áreas de poca calidad ambiental y están expuestos a mayor cantidad de factores de riesgo ambientales desfavorables, como desechos, toxinas, contaminantes, polución en el aire, cocinan con leña, mala calidad de agua, hacinamiento, baja calidad de la vivienda, pocas facilidades de educación, ambientes inadecuados de trabajo, condiciones insalubres del vecindario, entre otros. Todo ello

genera una mala calidad ambiental que afecta la salud, y es posible que la acumulación de exposición a múltiples y subóptimas condiciones físicas, más que una exposición ambiental puntual, pueda explicar parcialmente el efecto del estrato socioeconómico sobre el riesgo a Ca.m<sup>30</sup>. Se debe tratar al máximo de evitar las exposiciones ambientales desfavorables; desintoxique su cuerpo asistiendo a campos abiertos ricos en vegetación y realice actividades físicas y recreativas.

**Evitando la obesidad y el sedentarismo se disminuye el riesgo a Ca.m;** son dos factores que van muy relacionados con el riesgo a Ca.m. Las mujeres sedentarias incrementan fácilmente su índice de masa corporal e incrementan su volumen de tejido adiposo. Recordemos que en el seno abunda el tejido adiposo, que a su vez es rico en lípidos que hacen las veces de “esponjas” que atrapan una gran cantidad de compuestos químicos, muchos de ellos procarcinógenos que se van acumulando y liberando lentamente, exponiendo las células epiteliales de los ductos glandulares a sus efectos nocivos, actuando como potenciales iniciadores del tumor<sup>31</sup>. Ya ha sido comprobada la presencia de procarcinógenos en extractos de lípidos mamario de mujeres que han sufrido mamoplastias reductoras<sup>32</sup> en extractos de leche materna, y también se ha detectado actividad mutagénica en aspirados del pezón<sup>31,33</sup> y en fluidos de quiste de mama<sup>34</sup>. Por lo tanto la obesidad, y más en mujeres posmenopáusicas, es prácticamente tan dañina como el hábito de fumar y promueve la retención de agentes genotóxicos en células proliferantes, lo que aumenta la probabilidad de acumular mutaciones en genes que desencadenan el desarrollo del carcinoma. Mientras, que la **actividad física regular** de la mujer promueve la aparición temprana de la menopausia, y **la protege** de un incremento de tejido adiposo; sus glándulas mamarias tendrían menor posibilidad de atrapar y retener compuestos tóxicos que desencadenarían su efecto lento pero que paulatinamente hacen que la patología se manifieste años más tarde, dependiendo de la presencia de otros factores de riesgo y su



susceptibilidad genética. En general el Ca.m es tres veces más común en las mujeres sedentarias, obesas y con actividades profesionales que demandan poca actividad física, que en las mujeres activas y más delgadas. Incluso el riesgo es menor en las mujeres posmenopáusicas sin antecedentes familiares de Ca.m y que realizan frecuentemente actividades recreativas.

**Con una dieta saludable se reduce al riesgo a Ca.m**, un complejo alimenticio rico en frutas, vegetales y antioxidantes, reduce el riesgo a Ca.m; mientras, que una dieta abundante en grasa de origen animal y rica en energía incrementa el riesgo a Ca.m. A pesar de que existen controversias acerca del efecto de una dieta rica en frutas y vegetales sobre el riesgo a Ca.m, muchos estudios indican que esta dieta tiene un efecto protector y en un meta análisis llevado a cabo por la IARC, 2005<sup>35</sup> (*International Agency for Research on Cancer*) no se demostró el efecto protector contra el Ca.m. Lo mejor es promover este tipo de dietas para evitar la sobrecarga de compuestos genotóxicos en el tejido mamario y fomentar, en especial el consumo de brócoli, coliflor, col, col de Bruselas, nabos y repollo, que tienen un efecto protector, debido en parte a los altos niveles de glucosinolatos, los cuales son hidrolizados en el organismo a índoles e isotiocianatos que promueven la detoxificación celular de compuestos químicos reactivos potencialmente mutagénicos<sup>36</sup>; y un suplemento con vitamina E, beta caroteno, complejo B, té verde y el consumo de soya, que se asocian con efectos protectores contra el Ca.m, sobre todo si es consumido por las mujeres adolescentes<sup>37</sup>. En general varios mecanismos han sido propuestos para el efecto protector de la dieta “verde” sobre el desarrollo del cáncer, incluyendo actividad antioxidante, cambios en las vías de señalamiento celular, inducción de apoptosis, modulación de hormonas endógenas y un incremento en la actividad de enzimas detoxificadoras<sup>15</sup>.

**Evite exposiciones ocupacionales riesgosas**, hay un incrementado riesgo de Ca.m en las mujeres expuestas a radiaciones ionizantes, particularmente

durante la pubertad, incluso algunas son muy sensibles a bajas dosis<sup>38</sup>. La exposición de la glándula mamaria a altas dosis de radiación ionizante, como ocurre en las fluoroscopias para el tratamiento de la tuberculosis y más recientemente para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, incrementa el riesgo de Ca.m<sup>39</sup>. Las mamografías se consideran que producen muy bajas dosis de radiación (200-400 mrad) y su uso diagnóstico no es dañino<sup>40</sup>. Las exposiciones ambientales a compuestos órgano clorados presentes en los pesticidas también se han estudiado pero no se ha encontrado una asociación significativa<sup>41</sup>; de todas maneras es mejor evitar estas exposiciones para no agregar efectos adversos que posiblemente aumenten el riesgo a Ca.m.

## CONCLUSIONES

Muchos de los estilos de vida podrían ser modificados para aminorar los efectos adversos o proteger contra el desarrollo de Ca.m. Si la mujer ya ha presentado lesiones benignas de mama o cuenta con antecedentes personales de Ca.m debe tomar decisiones más radicales con respecto a su estilo de vida. La prevención es mucho mejor que la cura; si educamos a las mujeres para que adopten estilos de vida saludables, que practiquen deporte, tengan dietas balanceadas, no fumen, no consuman licor, no abusen de los tintes para el cabello, no usen píldora anticonceptiva antes de los 20 años, que si ‘piensa’ tener hijos, no tengan su primer embarazo después de los 30 años, que realice la lactancia, que evite al máximo exposiciones ambientales desfavorables y que desintoxique su organismo asistiendo a parques con zonas verdes y realizando actividades recreativas, se protegería ostensiblemente del riesgo a desarrollar Ca.m; y si este estilo de vida lo transmite a sus descendientes les estaría promoviendo la salud y se disminuiría la morbilidad y mortalidad causada por esta neoplasia en la población femenina madura del departamento de Caldas, y en especial de Manizales, en donde hay una alta incidencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Mitra A. K., Faruque F. S., Avis A. L., Breast cancer and environmental risks: where is the link? *J. Environ. Health* 66 (2004) 24-32.
- 2 Chacko P., Joseph T., Mathew B. S., Rajan B., Pillai M. R., Role of xenobiotic metabolizing gene polymorphisms in breast cancer susceptibility and treatment outcome, *Mutation Research* 581 (2005) 153-163.
- 3 Veronesi U., Boyle P., Goldhirsch A., Orecchia R., Viale G., Breast cancer, *Lancet*; 365 (2005) 1727-41.
- 4 Bernstein L., Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer, *J. Mammary. Gland. Biol. Neoplasia.*, 7 (2002) 3-15.
- 5 Dumitrescu R. G., Cotarla I., Understanding breast cancer risk -where do we stand in 2005? *J. Cell. Mol. Med.*, 9 (2005) 208-221.
- 6 Lambe M., Hsieh C., Trichopoulos D., Ekblom A., Pavia M., Adami H. O., Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth, *N. Engl. J. Med.*, 331 (1994) 5-9.
- 7 Beral V., Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease, *The Lancet*, 360 (2002) 187-195.
- 8 Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Contraception*, 54 (1996) 1S-106S.
- 9 European Society of Human Reproduction and Embryology. Hormones and breast cancer. *Human Reproduction Update*; 10 (2004) 281-293.
- 10 Jernstrom H., Bendahl P. O., Lidfeldt J. et al. A prospective study of different types of hormone replacement therapy use and the risk of subsequent breast cancer: the women's health in the lund area (WHILA) study (Sweden). *Cancer Causes and Control*, 14 (2003) 673-680.
- 11 Beral V., Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet*; 362 (2003) 419-427.
- 12 La Vecchia C., Estrogen and combined estrogen-progestogen therapy in the menopause and breast cancer. *Breast*; 13 (2004) 515-518.
- 13 Ross R. K., Paganini-Hill A., Wan P. C., Pike M. C., Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin, *J. Natl. Cancer Inst.*, 92 (2000) 328-332.
- 14 Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L., LaCroix A. Z., Kooperberg C., Stefanick M. L., Jackson R. D., Beresford S. A., Howard B. V., Johnson K. C., Kotchen J. M., Ockene J., Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial, *JAMA*, 288 (2002) 321-333.
- 15 Rieck G., Fiander A., The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 20 (2006) 227-251.
- 16 Blot W. J., Invited commentary: more evidence of increased risks of cancer among drinkers. *Am J Epidemiol*, 150 (1999) 1138-1140.
- 17 Fang J. L., Vaca C. E., Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers, *Carcinogenesis*, 18 (1997) 627-632.

- 18 Seitz H. K., Garro A. J., Lieber C. S., Enhanced pulmonary and intestinal activation of procarcinógenos and mutagens after chronic ethanol consumption in the rat. *Eur J Clin Investig*, 11 (1981) 33-38.
- 19 Swann P. F., Coe A. M., Mace R., Ethanol and dimethylnitrosamine and diethylnitrosamine metabolism and disposition in rat. Possible relevance to influence of ethanol on human cancer incidence, *Carcinogenesis*, 5 (1984) 1337-1343.
- 20 Lieber C., Cytochrome P-450E1: Its Physiological and pathological Role *Physiol Rev*, 77 (1997) 517-544.
- 21 Ardies C. M., Smith T. J., Kim S., Yang C. S., Induction of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridil)-butanona (NNK) activation in rat lung microsomes by chronic ethanol consumption and repeated running exercise, *Cancer Lett*, 103 (1996) 209-218.
- 22 Gronbaek M., Becker U., Johansen D. et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Annals of Internal Medicine*, 133 (2000;) 411-419.
- 23 Schoke B., Phillips D., Kostic S., Vincze I., Smoking-associated bulky DNA adducts in bronchial tissue related to CYP1A1 MspI and GSTM1 genotypes in lung patients. *Carcinogenesis*, 19 (1998) 841-846.
- 24 González, C. A., Pera, G., Agudo, A., Palli, D., Krogh, V., Vineis, P., Tumino, T., et al., Smoking and the risk of gastric cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) *Int. J. Cancer*, 107 (2003) 629-634.
- 25 Mirvish, S. S., Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett.*, 93 (1995) 17-48.
- 26 Iwata, F., Zhang, X. Y., Leung, F. W., Aggravation of gastric mucosal lesions in rat stomach by tobacco cigarette smoke. *Digest. Dis. Sci.*, 40 (1995) 1118-1124.
- 27 Sontag J. M., Carcinogenicity of substitutedbenzodiamines *J Natl Cancer Inst.*; 66 (1981) 591-602.
- 28 Petro-Nustas W., Norton M. E., al-Masarweh I.; Risk factors for breast cancer in Jordanian women, *J Nurs Scholarsh*, 34 (2002) 19-25.
- 29 Takkouche B., Mahyar E., Montes-Martínez A., Personal Use of Hair Dyes and Risk of Cancer A Meta-analysis, *JAMA*, 293 (2005) 2516-2525.
- 30 Evans G. W., Kantrowitz E., Socioeconomic status and health: The Potential Role of Environmental Risk Exposure. *Annu. Rev. Public Health*, 23 (2002) 303-31.
- 31 Martin F. L., Venitt S., Carmichael P. L., Crofton-Sleigh C., Stone E. M., Cole K. J., et al., DNA damage in breast epithelial cells: detection by the single-cell gel (comet) assay and induction by human mammary lipid extracts, *Carcinogenesis*, 18 (1997) 2299-2305.
- 32 Martin, F. L., Carmichael P. L., Crofton-Sleigh C., Venitt S., Phillips D. H., Grover P. L., Genotoxicity of human mammary lipid. *Cancer Res.*, 56 (1996) 5342-5346.
- 33 Scott W. N., Miller W. R., The mutagenic activity of human breast secretions. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 116 (1990) 499-502.
- 34 Martin F. L., Cole K. J., Harvey D. P., Weaver G., Williams J. A., Millar B. C., et al., DNA damage in human breast milk cells and its induction by "early" and "late" milk extracts. *Carcinogenesis* 21 (2000) 799-804.
- 35 IARC (International agency for research on cancer) Press Release No. 157: Vegetables and fruits do not protect against breast cancer. [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr); 2005.
- 36 IARC (ed.) Cruciferous Vegetables, Isothiocyanates and Indoles. Lyon: IARC Press, 2004.
- 37 Yamamoto S., Sobue T., Kobayashi M. et al. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *Journal of the National Cancer Institute*; 95 (2003) 906-913.



- 38 Modan B., Alfandary E., Chetrit A., Katz L. Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. *Lancet*; 333 (1989) 629-31.
- 39 Hulka B. S., Moorman P. G., Breast cancer: hormones and other risk factors, *Maturitas*, 38 (2001) 103-113.
- 40 Biglia N., Defabiani E., Ponzzone R., Mariani L., Marengo D., Sismondi P., Management of risk of breast carcinoma in postmenopausal women, *Endocr. Relat. Cancer*, 11 (2004) 69-83.
- 41 Laden F., Collman G., Iwamoto K., et al. 1,1-Dichloro-2,2-bis(pchlorophenyl) ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five US studies. *J Natl Cancer Inst* 93 (2001) 768-776.