

Prevención del Cáncer de Mama: Factores de Riesgo y Factores Protectores Modificables. Revisión y Recomendaciones en Educación para la Salud (EpS).

Pablo Pérez García.

RESUMEN

Esta revisión tiene como objetivo identificar, para el cáncer de mama, factores de riesgo y protectores, modificables y potencialmente modificables, susceptibles, por tanto, de ser incluidos en un programa de Educación para la Salud (EpS). Se revisaron estudios tanto experimentales como observacionales en las principales bases de datos. Se identificaron como factores de riesgo y/o protectores relevantes modificables o potencialmente modificables los siguientes: dieta, paridad y lactancia, actividad física, control del peso, trastornos médicos y psicológicos y exposición a tóxicos. Estos resultados llevan a la conclusión de que modificando hábitos puede reducirse el riesgo de un primer cáncer de mama así como de sus recidivas y que, por tanto, son factibles y necesarios nuevos esfuerzos en EpS dirigidos a la prevención primaria y terciaria del cáncer de mama. Se incluyen recomendaciones en este sentido.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común entre mujeres de todo el mundo y su incidencia crece año tras año tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (1). En 2008 se diagnosticaron 1.38 millones de nuevos casos de cáncer de mama y 458.000 mujeres murieron por causa de la enfermedad (2). Es mucho más frecuente entre las mujeres de los países desarrollados (3), aunque la incidencia es creciente en los países en vías de desarrollo y zonas recientemente enriquecidas (4). La incidencia del cáncer de mama ha crecido en las últimas décadas y previsiblemente seguirá haciéndolo en las próximas a un ritmo mayor. La distribución del cáncer de mama por regiones es muy diferente, siendo mucho menor, en general, en los países pobres que en los ricos (2).

El cáncer de mama familiar abarca un 13% si consideramos sólo parientes de primer grado con la enfermedad (5) y hasta un 19% si incluimos también parientes de segundo y tercer grado (6). Los dos genes de alta penetrancia que confieren una predisposición hereditaria identificados hasta la fecha, BRCA-1 y BRCA-2 son responsables de entre un 3-5% de todos los casos de cáncer de mama (7,8). La probabilidad de desarrollar la enfermedad para los portadores de estas mutaciones es de 65% para BRCA1 y 45% para BRCA2 (9).

La mayor parte de las variaciones poblacionales e individuales se deben a factores ambientales (10) y de estilo de vida (11-15). Estudios con inmigrantes que alteran su estilo de vida muestran un rápido cambio en el riesgo de cáncer de mama (11,16). Por ello, es

fundamental identificar estos factores de riesgo modificables o potencialmente modificables, ambientales y de estilo de vida, responsables de más de un 80% de todos los casos de cáncer de mama, para así poder implementar una política de prevención primaria y terciaria eficaz basada en la Educación para la Salud (EpS) y la reducción de los tóxicos ambientales.

ESTRÓGENOS Y OTROS FACTORES DE RIESGO HORMONALES RELACIONADOS

Está fuera de toda duda que los estrógenos juegan un papel fundamental en el desarrollo del cáncer de mama (17-19). Algunos factores de riesgo relacionados con una mayor exposición a estrógenos son el hecho de ser mujer, una menarquia más temprana, una menopausia más tardía y niveles séricos más altos:

Indicador	Riesgo Bajo	Riesgo Alto	Riesgo Relativo	Referencias
Sexo	Hombre	Mujer	150.0	21
Edad (años)	30-34	70-74	17.0	22
Edad menarquia	>14	<12	1.5	21
Uso anticonceptivos orales	Nunca	Previo o durante	1.07-1.2	21,23,24
Edad al primer parto	<20	≥30	1.9-3.5	21,22,25-27
Dar el pecho(meses)	≥16	0	1.37	28
Paridad	≥5	0	1.4	21,22,26,27
Edad menopausia natural	<45	≥55	2.0	21
Terapia estrogenica	nunca	actual	1.2-1.4	21,29
Terapia estrógeno-progesterona	Nunca	actual	1.4	29
Masa corporal postmenopausica	<22.9	>30.7	1.6	21
Historia familiar	No	Si	2.6	22
Estradiol sérico	Quartil inferior	Quartil superior	1.8-5.0	30-32
Densidad mamas en mamografía	0	≥75	6.0	33
Densidad osea	Quartil inferior	Quartil superior	2.7-3.5	34,35

Cuadro 1: Factores de riesgo relacionados con estrógenos (20).

ESTRÓGENOS Y DIETA

Los elevados niveles de estrógenos en las mujeres occidentales están íntimamente relacionados con la “típica dieta occidental”, rica en grasas y proteínas animales y pobre en fibra vegetal (36-42). Estudios ecológicos indican que el nivel de estrógenos en sangre es un 26-63% más elevado entre las mujeres occidentales que entre las mujeres orientales rurales (43). Se ha observado que una disminución del 17% en los niveles de estrógenos, conseguida con una restricción de la ingesta de grasas animales, reduce marcadamente el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (44).

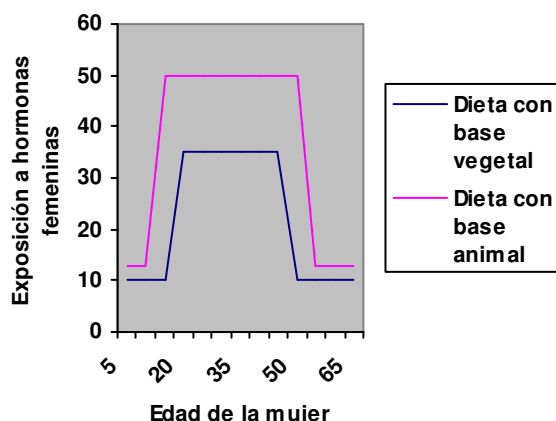


Gráfico 1: Exposición a hormonas femeninas en base a la dieta. Adaptado de: Campbell TC y Campbell TM, The China Study, Bembella Books, 2006.

MACRONUTRIENTES

Carbohidratos:

La disregulación de la insulina e IGF-1 (factor de crecimiento asociado a la insulina) se relacionan con un mayor riesgo de cáncer de mama tanto en estudios con animales, estudios de caso como de cohortes (45-52), incrementándose el riesgo con un IGF-1 alto hasta siete veces (49). Los carbohidratos que ingerimos son los mayores responsables de las variaciones de los niveles de glucosa (relacionados con la alimentación) en sangre y por tanto de las fluctuaciones de la insulina e IGF-1. La respuesta glicémica producida por la ingesta de carbohidratos (respuesta postprandial) puede ser estudiada a través del índice glicémico (GI) y la carga glicémica (GL; $GL = GI \times \text{contenido de carbohidratos por ración}$) de las comidas (53-55). El consumo durante un periodo corto de tiempo de alimentos con un alto GI ha sido asociado positivamente a mayores niveles de insulina tras la comida en adultos sanos (56,57), así como en adultos obesos y con resistencia a la insulina (58). El consumo prolongado de dietas con un alto GI ha sido asociado positivamente con el desarrollo de Diabetes tipo II en adultos con peso normal y obesos (59,60), condición asociada al cáncer de mama (ver

apartado: El síndrome metabólico). Las principales fuentes de carbohidratos son los cereales, frutas, verduras (principalmente la patata) legumbres y edulcorantes. De entre ellos, las frutas y legumbres en estado natural y los granos integrales tienden a presentar un GI más bajo, mientras que los granos refinados y sus derivados (pastas, galletas, bollería, pasteles), la patata y la mayoría de los edulcorantes tienden a presentar un GI más elevado. Los estudios de caso encuentran, en general, una relación positiva significativa entre el consumo frecuente de productos ricos en carbohidratos de alto GI (postres, dulces y sodas, sobre todo) y el cáncer de mama (61-64); de los estudios revisados sólo uno encontró una relación positiva no significativa (65). Entre los estudios epidemiológicos la tendencia es una relación positiva entre el GI y/o GL altos y cáncer de mama, aunque los resultados no son homogéneos: mientras que uno encuentra una relación significativa positiva en conjunto (66) otro lo hace sólo entre mujeres postmenopáusicas (67), otro sólo entre mujeres con sobrepeso, tanto premenopáusicas como postmenopáusicas (68) otro con mujeres premenopáusicas con poca actividad física (69); y uno no encuentra una relación significativa (70). A la espera de más estudios, debemos tener en cuenta que los alimentos con bajo GI (legumbres, cereales integrales, frutas y verduras en general, excepto patata y otros) ya han demostrado su efecto protector en enfermedades cardiovasculares (71,72) y diabetes tipo II (73), mientras que los carbohidratos refinados de alto GI, comúnmente presentes en la “dieta occidental” (pastas, dulces, pizza, etc.) tienden a ser asociadas con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (74,75), trombosis (76), diabetes (74,77) y cáncer de colon (78-81).

Proteínas:

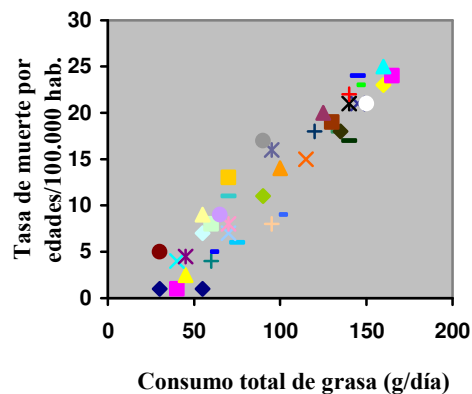
La asociación entre consumo de proteína animal y cáncer de mama sigue siendo controvertida. En estudios de laboratorio con animales, varias investigaciones muestran que un mayor consumo de proteínas animales promueve el desarrollo del cáncer de mama (82-84). En estudios ecológicos, ha sido asociado consistentemente con un incremento de la incidencia (85,86) y mortalidad (87). Se ha observado una tendencia ecológica de incremento de la incidencia del cáncer de mama que coincide con el incremento del consumo de productos cárnicos a partir de la IIGM (88). Sin embargo, en estudios epidemiológicos, los resultados varían: unos indican una relación positiva (89-91), otros no encuentran ninguna relación (92-94) y algunos encuentran una relación negativa con los productos lácteos (95,96). En 2007 el World Cancer Research Fund concluyó que los estudios epidemiológicos no relacionaban consistentemente el consumo de ningún producto animal (en realidad de ningún factor dietético) con el cáncer de mama en general (97). Sin embargo, en 2003, un meta-análisis que revisa 14 estudios epidemiológicos y 31 de caso indica una significativa relación dosis-dependiente entre el consumo de carne y

el cáncer de mama (98). La carne roja parece ser la fuente de proteína animal más claramente relacionada con el cáncer de mama (99,90). La inconsistencia de los resultados puede deberse a varios factores: la comparación de muestras con patrones de consumo similares (consumo de carne elevado con consumo de carne medio, en vez de verdaderamente bajo); falta de homogeneidad de la muestra (que incluye individuos con patrones de consumo disímiles); que en la muestra no se incluya (o no se diferencie) población joven/premenopáusica y población postmenopáusica, así como que no se distinga entre cánceres hormonodependientes y los que no lo son. Esto último puede ser especialmente relevante, ya que es sabido que las tasas de incidencia de cánceres no hormonodependientes se mantienen relativamente constantes, mientras que la de cánceres hormonodependientes se ha incrementado en los últimos años entre la mujeres diagnosticadas entre los 40-49 años (100), tanto dependientes de estrógenos (ER+) como de progesterona (PR+); y que los estudios epidemiológicos apuntan a que existen diferentes factores etiológicos para los cánceres con receptores hormonales positivos y negativos (101-107). Teniendo en cuenta las condiciones hormonales de los tumores, el consumo de carne roja se relaciona más claramente con el cáncer de mama tanto ER+ como PR+ en mujeres premenopáusicas (90,108). Por último, hay que tener en cuenta que algunos estudios apuntan al riesgo de cocinar la carne a altas temperaturas (109), mientras que otros no (110). Conviene mencionar que existen muchas fuentes de proteínas en los vegetales, cuya relación con el cáncer de mama, como se ve en este mismo estudio, tiende a ser neutra o protectora.

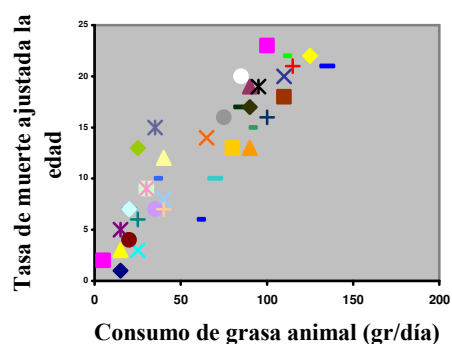
Grasas:

La relación positiva entre el consumo de grasa y el cáncer de mama es una de las cuestiones mejor establecidas hoy día. Tanto los estudios con animales (111-115) como los estudios ecológicos (116) indican tal relación. Existen varias revisiones de estudios epidemiológicos de caso y prospectivos: dos de ellas indican dicha relación positiva (117,118) mientras uno no encuentra apenas relación (119). Algunos estudios epidemiológicos que no encuentran una relación significativa pueden estar midiendo un rango de consumo de grasa muy estrecho (120). Si se estudia por separado la grasa animal y la grasa vegetal vemos que es la grasa animal y no la grasa vegetal la responsable de esta relación positiva (121,122) (ver gráficos 2-4). Si además discriminamos entre grasas saturadas e insaturadas, la asociación es significativamente positiva para las grasas saturadas (118,123) pero no es clara para las grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas (124). Si diferenciamos, dentro de las poliinsaturadas, Ácido Linoleico (Om6) y Ácido Alfa-linolénico (Om3), vemos que es el Om6 el que se relaciona positivamente con el cáncer de mama (125,126) mientras que el Om3 muestra una relación inversa (ver apartado “Om3” en “Micronutrientes y alimentos anticancerosos”).

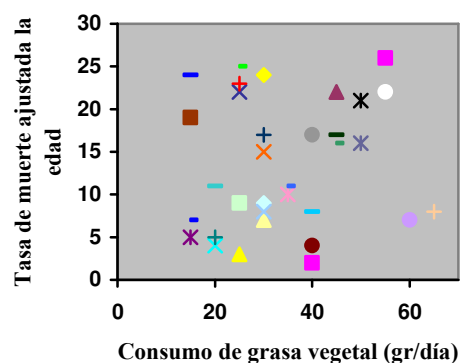
Consumo total de grasa y cáncer de mama por países



Consumo de grasa animal y cáncer de mama por países



Ingesta de grasa vegetal y cáncer de mama por países



Gráficos 2, 3 y 4: Cáncer de mama por países en relación con el consumo de grasas. Adaptados de: Campbell TC y Campbell TM, *The China Study*, Bembella Books, 2006.

Fibra:

La fibra dietética sólo está presente en los productos de origen vegetal poco o nada procesados. Por ello, las personas que siguen una dieta basada en este tipo de alimentos (legumbres, granos integrales, frutas y verduras) ingieren más fibra que las personas que siguen una dieta rica en productos de procedencia animal y/o muy procesados (127-129). Hace casi tres décadas se señalaba ya la relación inversa entre el consumo de fibra y el cáncer de mama (130). La fibra puede reducir la reabsorción de estrógenos y favorecer su excreción (131) además de modular la resistencia a la insulina y el IGF, factores asociados al cáncer de mama (132-134). Una revisión de 12 estudios de caso encontró una relación inversa significativa entre el consumo de fibra y cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (135). Los estudios epidemiológicos prospectivos arrojan resultados dispares, aunque ninguno encuentra una ausencia absoluta de relación inversa: uno encontró una relación inversa significativa (136) varios encontraron una relación inversa no significativa (137-142), dos encontraron una relación inversa significativa en mujeres premenopáusicas (143,144) otros dos en postmenopáusicas (145,146), uno con cánceres ER-PR- (147) y otro una relación inversa significativa entre la fibra de la fruta y todos los tipos de cáncer de mama, así como entre la fibra de los cereales y los ER+/PR+ (148). Sin embargo, un reciente metaanálisis de 10 estudios prospectivos por cohortes indica una clara relación inversa significativa dosis-respuesta entre el consumo de fibra dietética y el cáncer de mama (149).

NUTRICIÓN EN EDADES TEMPRANAS

La nutrición en la infancia y la adolescencia podría afectar al riesgo de desarrollar un cáncer de mama en la edad adulta, aunque en la actualidad el volumen de investigaciones es escaso y los resultados no permiten extraer una conclusión clara. La “típica dieta occidental”, rica en grasas y proteínas animales y pobre en fibra vegetal puede incrementar los niveles de estrógenos en la mujer (36-42) y adelantar la edad de la menarquia (ver gráfico 1) incrementando el riesgo de cáncer de mama (21). Un estudio de caso indica que puede existir un mayor riesgo de cáncer de mama para aquellas mujeres que han consumido mucha cantidad de carne rica en grasas durante la adolescencia (150). Sin embargo, en otros dos, no se encuentra una relación clara entre la grasa dietética consumida durante la niñez y la adolescencia y el riesgo de cáncer de mama en la edad adulta (151,152). Un estudio epidemiológico retrospectivo encuentra una relación positiva con las comidas de alto índice glicémico y una relación inversa con dietas ricas en grasa vegetal y vitamina E (153). El consumo de soja (isoflavonas) y lino (lignanos), ambos fitoestrógenos, durante la adolescencia ha mostrado un efecto protector contra el cáncer de mama en varios estudios de caso (154-156). La obesidad en la adolescencia se asocia a mayor prevalencia del Síndrome Metabólico (MS) y menor presencia de Om3

en sangre (157) factores de riesgo para el cáncer de mama (ver Apts: “Om3” y “Síndrome Metabólico”).

MICRONUTRIENTES ESPECÍFICOS Y ALIMENTOS POTENCIALMENTE PROTECTORES

Lignanos del lino y otras semillas:

Los lignanos son un tipo de fitoestrógeno presente en semillas y granos. Los lignanos, in vitro con células de cáncer de mama, han mostrado actuar como inhibidores de la aromatasas (158-160), competir con el estradiol (E2) y la estrona (E1) por sus receptores (161), inhibir el crecimiento de células de cáncer de mama hormonodependientes en presencia de estrógenos (162,163), estimular la síntesis de SHBG (sex-hormone-binding globuline) (164) y unirse a los ER, particularmente a los ER-β (165). Los lignanos también actúan como antioxidantes (166-169) e inhibidores de la angiogénesis (170). En animales, un incremento en la ingesta de lino redujo la incidencia y el tamaño de los tumores en fases inicial y de promoción (171-173) y el tamaño en tumores ya desarrollados (174), la incidencia y/o crecimiento de las metástasis se redujo tanto en ER+ (175) como ER- (176,177) y el efecto del tamoxifeno se incrementó (178). Los estudios epidemiológicos han mostrado reducciones significativas de riesgo de cáncer de mama en mujeres con alta presencia de lignanos en orina (179) y en sangre (180) y con elevada ingesta de ellos (181). En otro estudio la relación inversa apareció, aunque sólo fue significativa para mujeres con sobrepeso (182). En una revisión sobre cáncer de mama inducido por radiaciones se recomienda el consumo de semillas de lino (183). Las semillas de lino son la fuente más rica en lignanos, conteniendo entre 100 y 800 veces más que el resto de los vegetales (184). El lino presenta una concentración extremadamente elevada (57% de todos sus ácidos grasos) de ácido α-linolénico (Om3), que juega un importante papel en la prevención del cáncer de mama (ver aptdo. “Om3”). Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama que recibieron lino en la dieta mostraron reducción de Ki-67 y expresión de c-erbB2 (HER2/neu), así como incremento de la apoptosis (185). Un estudio epidemiológico retrospectivo mostró que el consumo de lino se relacionaba inversamente de manera significativa con el posterior desarrollo de cáncer de mama (186). Otro estudio epidemiológico mostró una reducción en el riesgo de cáncer de mama con un incremento en la ingesta de lino, especialmente en mujeres con genotipo CYP17 (187). Otro estudio mostró un incremento significativo del 2-hidroxyestrogeno (2-OHEstrogen) y del ratio 2/16 alpha-OHE1, mientras mantiene los niveles de 16 alpha-hydroxyestrone (16 alpha-OHE1) (188), lo cual tiene un importante efecto protector contra el cáncer de mama (189-202; ver también Apto. “Verduras Crucíferas”).

Isoflavonas de la soja y otras leguminosas:

Las isoflavonas son fitoestrógenos presentes abundantemente en las leguminosas.

En el laboratorio se ha investigado mucho en animales las propiedades de las isoflavonas de la soja resultando protectoras en la mayoría de los casos (207-210) e inductoras de cáncer de mama en unos pocos (211). Sin embargo, en humanos, algunas investigaciones apuntan a que el consumo de soja en la edad adulta no ejerce dicho efecto protector (93), mientras otras indican que el efecto protector se consigue gracias tanto al consumo en la infancia y adolescencia como en la edad adulta (156). En un estudio prospectivo reciente el consumo tanto de las proteínas como las isoflavonas de la soja se relacionó inversamente con la recurrencia y mortalidad en cáncer de mama, tanto ER+ como ER-, usuarias o no de Tamoxifeno (212). En una revisión se llega a la conclusión de que el consumo de soja en la edad adulta no produce efectos significativos protectores ni de riesgo (213), mientras en otra más actual se concluye que el consumo de soja se relaciona inversamente con el cáncer de mama, siendo la relación significativa para mujeres premenopausicas, aunque debido al resultado contrario de algunos de los estudios revisados se recomienda prudencia a la hora de utilizar suplementos en altas dosis (214). Por otro lado, en cuanto a las isoflavonas en comprimidos, existen muchos productos de baja calidad que no responden en contenido y biodisponibilidad a lo anunciado por el fabricante (215). También se ha escrito sobre la interacción entre la genisteína y el paclitaxel (Taxol) y parece que la ingesta de la primera mejora la acción del segundo (216), por lo que, durante un tratamiento de QT, hay que tenerlo en cuenta para ajustar las dosis o bien interrumpir el consumo de genisteína unos días antes y reanudarlo unos días después de cada ciclo de QT. Además, actualmente se cultiva soja en muchas regiones del mundo a partir de organismos genéticamente modificados (OGM) y, ante esta situación de incertidumbre, se recomienda consumir soja orgánica, no modificada genéticamente. Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, el consumo moderado de soja no parece que pueda presentar ningún efecto peligroso para el cáncer de mama. A la espera de más datos, la Agencia Francesa de Seguridad Alimentaria (AFSSA) recomienda que las mujeres que hayan padecido cáncer de mama restrinjan el consumo de soja a cantidades moderadas (217). En cualquier caso, la soja no es la única leguminosa que contiene fitoestrógenos. Otras leguminosas, como las alubias, también tienen la capacidad de reducir el nivel sérico de estrógenos, sobretodo E1 (estrone) y Androstenediona en mujeres postmenopausicas (218).

Verduras y frutas ricas en Carotenoides y Vit E:

El carotenoide más abundante en la naturaleza y presente en la dieta humana es el caroteno (β -caroteno) presente en las frutas y verduras de color amarillento y anaranjado como la zanahoria, la calabaza o la naranja, así como en algunas verduras de hoja verde como las espinacas, las acelgas o el brócoli. Otro carotenoide muy estudiado y abundante es el licopeno, presente en frutas y verduras de color rojizo, como el tomate o la

sandía. La Vit E se encuentra principalmente en alimentos de origen vegetal, sobre todo en las verduras de hoja verde (brócoli, espinacas) y semillas y frutos secos (aceites o semillas de girasol, sésamo, oliva, y nueces, almendras o avellanas).

En estudios de laboratorio el betacaroteno (219, 220) y el licopeno (219) inhiben el crecimiento de células de cáncer de mama humanas tanto ER+ (MCF7) como ER- (MDA-MB). El licopeno parece reducir la progresión de células MCF7 (ER+) interfiriendo en la acción del IGF-1 (221,222). La Vit E (tocoferoles y tocotrienoles) ha demostrado en células ER+ y ER- inducir apoptosis (223-229) y colaborar con la acción del tamoxifeno (225). Entre los estudios epidemiológicos, los estudios de caso en su mayoría indican una relación inversa significativa entre el consumo de alimentos ricos en β -caroteno y Vitamina E y el cáncer de mama (230-234) aunque alguno no encuentra dicha relación (235). Los estudios prospectivos muestran una tendencia a una relación inversa, aunque débil, entre el consumo de β -caroteno, licopeno y Vitamina E y el cáncer de mama (236-240).

Verduras crucíferas (Brassica):

El metabolito estrogénico 16 α -hydroxyestrone (16HE) incrementa la proliferación de las células de cáncer de mama in-vitro (241-243), promueve tumores mamarios en modelos animales (241) y puede actuar sobre el ADN como mutágeno (244). El metabolito alternativo estrogénico, 2-hydroxyestrone, muestra menos afinidad por los receptores estrogénicos (241,242) y es inhibidor de la angiogénesis (245-247). El ratio entre estos dos metabolitos, medido en orina, puede ser usado como biomarcador del cáncer de mama en humanos (248-252). Los IGSs son una categoría de fitoquímicos que sólo se encuentran en las verduras crucíferas (brócoli, coliflor, repollo, coles de Bruselas, etc.) y su presencia incrementa el ratio 2:16 (2-hydroxyestrone: 16 α -hydroxyestrone) (253-259). Incrementando la ingesta de repollo (260) o de I3C (derivado de IGSs) se reduce la incidencia o se retrasa el crecimiento del cáncer de mama en modelos animales (261,262). En humanos, tanto in vitro como in vivo, el I3C induce la apoptosis de las células neoplásicas en tumores ER+ (263-265) y ER- (266,267) y suprime el crecimiento de varias líneas celulares tanto en ER+ (268, 269) como ER- (266,268). El sulforaphano de las crucíferas, especialmente presente en el Brócoli, también ha mostrado inhibir el crecimiento del cáncer de mama en mujeres (270). Entre los estudios observacionales, los resultados son más heterogeneos: Cuatro estudios de caso encontraron niveles significativamente menores de 2:16 o niveles elevados de 16EH en mujeres con cáncer de mama (252,271-273). Un estudio prospectivo encontró una marcada relación inversa entre el consumo de crucíferas y el cáncer de mama (274). Un estudio de caso indica una relación inversa significativa entre las crucíferas y el cáncer de mama en conjunto (275) mientras que otro no encuentra una protección clara por la ingesta de estas verduras (276); otro indica una relación inversa con el

brócoli en mujeres premenopausicas (277). La disparidad en estos resultados puede ser debida en parte a la baja cantidad de crucíferas ingerida por la población de estudio: mientras en los estudios experimentales se manejan ingestas diarias de 500 gr/día de crucíferas (259) en los estudios observacionales, el grupo de mayor ingesta puede rondar los 40gr/día en Japón y los 13 gr./día en USA (278). Por otro lado, las crucíferas, como tantas otras frutas y verduras, pueden perder muchas de sus cualidades en función del procesamiento y tratamiento que se les dé (279).

Verduras Liliáceas (Allium):

Las principales verduras de este género son el ajo, la cebolla, la cebolleta y el ajopuerro. Las propiedades del género Allium se deben principalmente a su contenido en fitoquímicos azufrados, mayormente la aliina, que se transforma en alicina y esta, a su vez, en distintos compuestos como el sulfuro de diadilo (SDA) y el disulfuro de diadilo (DSDA). El ajo y su compuesto el DSDA han demostrado en el laboratorio sus propiedades anticancerígenas para el cáncer de mama tanto in vitro como en animales (280-287). Aunque el número de estudios epidemiológicos es escaso, la mayoría de los estudios de caso encuentran una relación inversa significativa entre el consumo de ajo y cebolla y el cáncer de mama (288-290).

Te verde:

Los estudios experimentales han demostrado que los polifenoles del te muestran propiedades antitumorales en cáncer de mama. Los cuatro polifenoles principales encontrados en el te son la epigallocatequina gallata (EGCG), epigallocatequina, epicatequina gallata y epicatequina, siendo la más abundante la EGCG. Los distintos modos de procesar el te hacen que el té verde, en el que se produce una mínima oxidación, conserve en gran medida los polifenoles del te fresco, 30-40% del total del peso en seco, mientras que el te negro, que atraviesa un proceso de fermentación, contiene solamente entre un 3-10% de polifenoles (291,292). Aproximadamente, el 78% del te producido en el mundo es te negro, mayormente consumido en Estados Unidos y Europa, mientras que el 20% es te verde, que se consume mayoritariamente en Japón y zonas de China (291). Los polifenoles del te, especialmente EGCG, han demostrado en el laboratorio, sobre células humanas de cáncer de mama, inducción de apoptosis (293), efecto citostático (294), regulación a la baja de la telomerasa (295), inhibición de la angiogénesis (296), supresión de la actividad de la aromatasas (297) y potenciar los efectos del tamoxifeno (298). Entre los estudios epidemiológicos, se han realizado tres revisiones importantes de estudios de caso y prospectivos sobre la relación del té verde con el cáncer de mama, y todos ellos encuentran una relación inversa (299-301). En cuanto al te negro los estudios tienden a mostrar una ligera relación positiva (301,302). Esta diferencia entre la relación del te verde y el te negro con

el cáncer de mama, puede deberse no sólo a que el té verde preserve más polifenoles, sino también a que el té verde reduzca la cantidad de estrógenos circulantes mientras que el te negro la incremente (303).

Cúrcuma y otras especias:

La cúrcuma es un polvo amarillo muy utilizado en la India y poco conocido en Occidente. Proviene de la planta Curcuma Longa y su principal principio activo es el polifenol curcumina (diferuloylmetano). Usada popularmente como colorante, en las últimas décadas se han constatado sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (304) demostrando su utilidad como quimiopreventivo tanto en el inicio como en la progresión de los tumores (305). En la Medicina tradicional india se viene utilizando para tratar enfermedades inflamatorias desde hace siglos (304,306,307). La curcuma ha demostrado inducir apoptosis en células humanas de cáncer de mama (308), muestra propiedades antiangiogénicas (309) (actúa como bloqueante del VEGF-A, de manera similar al Avastin) y bloquea el HER2 (310) (de manera similar al Herceptin). Ha mostrado efectividad sinérgica con el Taxol e incluso efectividad en tumores metastáticos resistentes al Taxol (311) por su capacidad para suprimir la transcripción del NFkB (310-314). También ha mostrado efectividad contra cáncer de mama ER+ inducido por Xenoestrógenos (315). Así mismo ha mostrado inhibir el crecimiento de la telomerasa en líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7) (316). La curcuma tiene la propiedad de ser un producto aditivo natural no tóxico en dosis farmacológicas (304,317) y no mutagénico (317,318). La mayor limitación terapéutica que presenta la cúrcuma es su baja biodisponibilidad una vez ingerida oralmente (304) lo cual puede ser radicalmente modificado con el consumo conjunto de piperina (319). No por casualidad la curcuma se ha consumido conjuntamente con pimienta formando el tradicional curry (320).

El gengibre en sus dos variedades (Zingiber officinale y Zingiber zerumbet) pertenece a la misma familia de la cúrcuma y ha mostrado capacidad antioxidante, antiinflamatoria y anticancerosa (321,322), inhibiendo la actividad de la COX-2 (323,324), IL-1 (324), TNF (325,326) y del NFkB (323). En células humanas de cáncer de mama ha mostrado inhibir el crecimiento de los tumores (327) y el desarrollo de metástasis (328).

Dos familias más de especias, las lamináceas (menta, tomillo, mejorana, orégano, albahaca, romero, etc.) y las apiáceas (perejil, cilantro, comino, hinojo, anís, perifollo) contienen múltiples principios activos con propiedades anticancerosas, antiinflamatorias y antimicrobianas en diversos cánceres, incluyendo el de mama (329-331).

La uva y el vino tinto:

El Resveratrol es un polifenol naturalmente presente en la uva y el vino tinto que ha mostrado capacidad antiestrogénica en células de cáncer de mama (332-334). Sin embargo, otros estudios han indicado su

actividad estrogénica (335-337). Estos resultados parecen deberse a que el resveratrol actúa como antiestrogénico para el ER α y como estrogénico para el ER β (338). Mientras que el ER α muestra mayor afinidad por los estrógenos, el ER β parece regular la expresión del ER α (20) y se ha visto que en tejido mamario canceroso los niveles de ER α aumentan en relación a los de ER β (339). Por tanto, a través de su acción agonista sobre los ER β puede lograr un efecto final antiestrogénico. Sin embargo, los beneficios de la uva y el vino tinto no se limitan al Resveratrol y su efecto antiestrogénico. El vino tinto contiene otros muchos polifenoles como catequina, epicatequina y quercetina, y ha demostrado su capacidad antiproliferativa en células humanas de cáncer de mama tanto ER+ como ER- (340). Otras sustancias presentes en el vino tinto como trans-astringina y trans-piceatanol han mostrado su capacidad antiproliferativa y antineoplásica en tumores mamarios animales (341). Además las flavonas, un tipo de flavonoides presentes en la piel de las uvas, han mostrado en estudios epidemiológicos una relación inversa significativa con el riesgo de cáncer de mama (342,343). Por otro lado, se ha visto que un consumo mínimo de vino tinto (1-3 unds. por semana), no incrementa el riesgo por cáncer de mama y reduce el riesgo de muerte por otras causas (344) (ver también Apto. “Alcohol”). Finalmente, el resveratrol antagoniza el efecto del ácido linoleico (Om6), reconocido promotor del cáncer de mama (345) (ver sección “Ácidos grasos Omega 3”).

Ácidos grasos Om-3

El estudio de la relación entre ingesta de grasa y cáncer de mama ha evidenciado que el tipo de grasa que se consume es determinante. Mientras las grasas saturadas (principalmente animales) se han relacionado claramente con mayor riesgo de cáncer de mama (118), las grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas han mostrado una relación esquivada (124). Una de las posibles razones de esto es que entre las grasas poliinsaturadas encontramos, por un lado, ácido linoleico (ácido graso Om6) promotor del cáncer de mama (125,126) y por otro, ácido alfa-linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) (ácidos grasos Om3) que parecen jugar un importante papel protector contra el cáncer de mama. Los ácidos grasos Om3 han demostrado inhibir la proliferación de células de cáncer de mama humanas en cultivos y en animales (126, 203, 346-351) incluso de la progresión metastásica (352,353). Se han identificado varios mecanismos, entre ellos, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (354,355) y reducción del EGFR (356). Una revisión de estudios experimentales corrobora estos resultados (357). Entre los estudios epidemiológicos tiende a aparecer una relación inversa significativa entre el consumo o presencia en el tejido adiposo de ácidos grasos Om3 y el cáncer de mama (206). Dos revisiones, una de ellas con biomarcadores, lo confirman (357,358). También relevante es el ratio Om3/Om6, incrementándose la relación protectora

según aumenta la proporción de Om3 (359-361). Estudios experimentales con personas indican que el Om3 puede ser útil a nivel preventivo así como adyuvante (204). Estudios ecológicos sobre el consumo de aceites de pescado ricos en Om3 muestran dicho efecto protector (362-364). Otro de los alimentos más ricos en Om3 es el lino, que también ha mostrado un marcado efecto protector (ver apartado “Lignanos del lino y otras semillas”).

Algas:

Las algas son un alimento muy rico en yodo, sustancia cuya deficiencia se ha asociado con mayor riesgo de cáncer de mama y cuya suplementación indica un efecto protector en cáncer de mama (ver aptdo. “Enfermedad tiroidea y yodo”). Además del yodo, las moléculas halocynthiaxantina, fucoxantol y fucoidano presentes en las algas marrones han mostrado inducir apoptosis en células humanas de cáncer de mama (365,366). Extractos de algas (wakame, mekabu, laminaria) han mostrado un efecto antiproliferativo en tumores mamarios animales (367-370) y en células humanas de cáncer de mama (371,372). Aunque los abundantes estudios experimentales apuntan a un efecto protector de las algas, los estudios epidemiológicos son más escasos, en parte debido a que es un producto escasamente consumido en occidente. En Japón, donde su consumo es más común, una menor prevalencia del cáncer de mama (373) ha sido relacionada con la mayor ingesta de este alimento (371,374,375).

Cítricos y frutas rojas

La naranja y el pomelo y sus flavonoides hesperetina y naringenina han mostrado reducir la proliferación de células humanas de cáncer de mama ER- en animales (376,377). Otro flavonoide presente en los cítricos (así como en otras muchas frutas y verduras) el quercetin, puede inhibir el crecimiento de tumores mamarios en animales (378). Distintos limonoides (de la familia de los triterpenos) presentes en los cítricos, han mostrado inhibir fuertemente la proliferación de células humanas de cáncer de mama ER+ y ER-, en cultivos y en animales (379,380, tabla 1). En estudios epidemiológicos, la Vit C ha sido asociada inversamente con el cáncer de mama en muchos estudios de caso (232,234, 381,382) aunque no en todos (383) incluso en uno se encontró una relación positiva (384). En una revisión la relación inversa fue significativa (135). Entre los estudios prospectivos los resultados muestran una tendencia a una relación inversa, aunque dicha relación no es clara. Un estudio por cohortes encontró una relación inversa significativa con el cáncer de mama en conjunto (385) otro sólo con mujeres premenopausicas y con antecedentes familiares (386); otros dos encuentran una relación inversa, aunque débil, en mujeres postmenopausicas (387,388) y otro no encuentra ninguna relación (389).

Limonoideos estudiados	ER+ MCG-7 (+) *	ER- MDA-MB-435 (-)*
Limonin	2.0	12.5
Limonin glucoside	35.0	75.0
Nomilin	0.05	0.04
Limonoide glucoside mixture	0.05	0.08
Tamoxifeno	0.04	90.0

Cuadro 2: Actividad de limonoides cítricos contra la proliferación de células de cáncer de mama (390). *IC50 en mg/ml (concentración del compuesto estudiado que inhibe el crecimiento en un 50% de los casos)

Pero no sólo los cítricos muestran propiedades protectoras contra el cáncer de mama. La granada ha mostrado reducir significativamente la proliferación e inducir apoptosis en células de cáncer de mama ER+ en laboratorio (391,392). Los arándanos, las fresas, las frambuesas y otros frutos rojos también han mostrado inhibir el crecimiento e inducir la apoptosis en células de cáncer de mama in vitro (393,394). Muchas de estas frutas, por otro lado, son ricas en carotenoides, cuyo consumo, como se ha visto (apdo: “Verduras y frutas ricas en Carotenoides y Vit E”) puede proteger contra el cáncer de mama.

Setas:

Las propiedades anticancerosas de las setas se atribuyen a sus polisacáridos, polímeros complejos constituidos por varias unidades de determinados azúcares, antitumorales e inmunomoduladoras (395-406), y a su contenido en polifenoles y triterpenoides, que han mostrado efectos antiinflamatorios, antimutagénicos y anticarcinógenos (407-413). Varias especies de setas han mostrado distinto efecto antiproliferativo en tumores de mama (ver Grafico 1). In vitro, *Coprinellus* sp., *Coprinus comatus* y *Flammulina velutipes* (CME, CCE y FVE) han mostrado su capacidad antiproliferativa y citotóxica en tumores de mama tanto ER+ como ER- (414) y la *Antrodia camphorata* en ER+ (415). La seta de botón blanco mostró inhibir la actividad de la aromataasa (419); *Ganoderma lucidum* la proliferación de células humanas de cáncer de mama incluso en estadios avanzados (420). Un compuesto de distintas setas también mostró inhibir la proliferación en estadios avanzados (416).

Existen pocos estudios epidemiológicos. Dos estudios de caso muestran una relación inversa significativa entre el consumo de setas y el cáncer de mama en conjunto (417,418); otro estudio de caso encuentra esta misma relación sólo en mujeres postmenopáusicas (419).

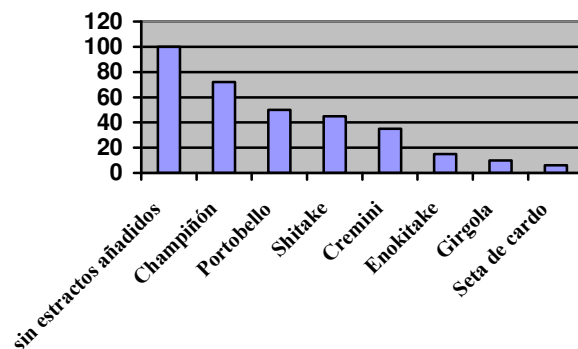


Grafico 5: Inhibición crecimiento de células aisladas de un tumor de mama con extractos de setas (421).

TABACO

Fumar es uno de los hábitos más asociados al cáncer en general. Sin embargo, el tabaco parece intervenir en el catabolismo de los estrógenos, incrementando la 2-hidroxilación del estradiol en mujeres premenopáusicas (422,423), lo cual tiene un efecto protector contra el cáncer de mama en comparación con la 16-hidroxilación (424,425). Esto puede explicar en parte porque algunos estudios indican que las mujeres fumadoras pueden presentar menor riesgo de cáncer uterino (426) y de cáncer de mama premenopáusico (427). Sin embargo, otros estudios indican el efecto dañino del tabaco para el cáncer de mama (428). En cualquier caso, un posible efecto protector del tabaco para el cáncer de mama no sería relevante de cara a un programa de EpS, debido a los perjuicios que genera en otros aspectos.

ALCOHOL

Estudios prospectivos (429) y dos importantes revisiones (430,431) han mostrado una relación lineal entre el consumo de alcohol y el cáncer de mama. Sin embargo, estudios epidemiológicos de caso (432) y prospectivos (433,434) y una revisión (435) indican que un adecuado consumo de folato puede reducir o eliminar el riesgo elevado de cáncer de mama por consumo de alcohol. En un estudio en el que se miden consumos muy bajos de alcohol (1-3 unds. por semana), dicho consumo no incrementa el riesgo por cáncer de mama y reduce el riesgo de muerte por otras causas (344). Por otro lado, el vino parece ser la excepción, ya que en el laboratorio ha mostrado proteger contra el cáncer de mama por varias vías (ver en “Micronutrientes: la uva y el vino tinto”). No se encontraron estudios observacionales en que el único alcohol consumido fuera el vino, pero en un estudio por cohortes, el consumo ligero-moderado de vino redujo la mortalidad en general y por cáncer en las personas que consumían otro tipo de alcohol (436).

SOBREPESO/OBESIDAD Y EJERCICIO FÍSICO

El sobrepeso y la obesidad se relacionan positivamente con muchos tipos de cáncer, incluyendo el de mama (437). Dicha relación aparece como significativamente

positiva para mujeres postmenopausicas tras varias revisiones de estudios epidemiológicos (438-440). En mujeres premenopausicas los resultados son menos claros: mientras la mayoría de los estudios epidemiológicos, tanto prospectivos como de caso, según indica una revisión (441) tienden a mostrar una ligera relación inversa entre el volumen de masa corporal (BMI) y el riesgo de desarrollar un cáncer de mama, si se atiende a la distribución de la grasa corporal, en concreto a la acumulación de grasa en la zona abdominal (parámetros como el ratio cintura/cadera-WHR- o las circunferencias totales de cintura y cadera) los resultados indican una marcada relación positiva (442-445) lo cual resulta más relevante si tenemos en cuenta que la acumulación de grasa en la zona abdominal forma parte del síndrome metabólico, condición también asociada con el cáncer de mama (ver aptdo.: “Síndrome metabólico”). Varios estudios prospectivos (446-448) y de caso (449,450) indican que la ganancia de peso en la edad adulta (tendiendo al sobrepeso y la obesidad) incrementa el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopausicas, así como mantenerlo y bajar de peso intencionadamente (cuando ha habido sobrepeso) puede reducirlo (451). Una revisión de estudios epidemiológicos indica una peor prognosis en mujeres con sobrepeso, relación que es más marcada en postmenopausicas y con nula o reducida invasión linfática (452).

La mayoría de los estudios epidemiológicos, según indica una revisión (453) encuentran una relación inversa entre el ejercicio físico (ya sea practicado como entretenimiento o por la ocupación) y el riesgo de cáncer de mama. Realizar ejercicio físico después del diagnostico, según indican varios estudios prospectivos, puede mejorar la prognosis, reduciendo las recurrencias y la mortalidad (451,454-456).

TRASTORNOS MÉDICOS

Síndrome metabólico y Diabetes tipo 2:

El Síndrome Metabólico (acumulación de grasa en la zona abdominal, insulinoresistencia e hiperinsulinemia, hipertensión y dislipidemia -colesterol y triglicéridos), la diabetes tipo II y el cáncer de mama han aumentado paralelamente en las últimas décadas, principalmente en los países industrializados (457). El Síndrome Metabólico y la diabetes tipo II tienen una prevalencia más elevada en pacientes de cáncer de mama (458) y se ven favorecidos, según indican dos revisiones (457,459) por una ingesta desequilibrada de ácidos grasos (ratio Om6/Om3 alto) y elevada de carbohidratos refinados, acumulación de grasa abdominal y falta de ejercicio físico, factores que también favorecen el desarrollo del cáncer de mama (ver apdts: “Om3 o Ácido graso α -Linolénico ” y “Sobrepeso/Obesidad y Ejercicio Físico”). La evidencia indica que la ingesta de carbohidratos refinados y de alto Índice/Carga Glucémicos (IG/CG) incrementa los picos de insulina tras las comidas y el IGF-1, lo que favorece el desarrollo del cáncer de mama, así como la diabetes tipo II y otras enfermedades (ver Apdo: “Carbohidratos”).

Todos los componentes del Síndrome Metabólico se han relacionado individualmente en estudios epidemiológicos, en algunos casos de manera significativa, con una mayor incidencia de cáncer de mama: acumulación de grasa abdominal (ver aptdo: “Sobrepeso-obesidad y ejercicio físico”, hiperinsulinemia (460) hipertensión (458) HDL (“colesterol bueno”) bajo (460-466) LDL (“colesterol malo”) alto (464,467) y triglicéridos (TG) altos (460,463,465,468).

Enfermedad tiroidea y Yodo:

La glándula tiroides y las glándulas mamarias comparten la capacidad de acumular yodo para protegerse contra los daños peroxidativos (469). Sin embargo, la acumulación de yodo en las mamas está casi exclusivamente limitado a los periodos de embarazo y lactancia (469), ambos protectores contra el cáncer de mama (ver aptdo. “Estrógenos y otros factores de riesgo hormonales”). Los daños peroxidativos se relacionan con carcinogenesis mamaria (470,471). La restricción dietética de yodo en animales genera alteraciones patológicas mamarias (472) mientras que la administración de yodo ha mostrado un efecto supresor del crecimiento de tumores mamarios en animales (473,474). Se ha encontrado una relación positiva entre hipotiroidismo (475,476) tamaño del tiroides (477) anormalidades en general del tiroides (478,479) y el cáncer de mama. También se ha encontrado menor presencia de yodo en tumores y tejido circundante de cáncer de mama en relación a otros tejidos con patología mamaria benigna (480).

Patología mamaria previa:

Un cáncer de mama previo, así como otras patologías de la mama, incrementan el riesgo de desarrollar un posterior cáncer de mama:

Factor de Riesgo	Categoría de Riesgo	Categoría de Comparación	Riesgo Relativo
CM previo	CM invasivo	No CM invasivo	6.8
Otros hallazgos histológicos	C. lobulillar insitu C. ductal insitu	Sin anormalidades detectadas	16.4 17.3
Biopsia (hiperplasia)	Sin atipia Con atipia Con atipia e historia familiar	No hiperplasia No hiperplasia No hiperplasia, sin historia familiar	1.9 5.3 11
Citología (proliferación)	Sin atipia Con atipia Con atipia e historia familiar	Sin anormalidades detectadas	2.5 4.9-5 18.1

Cuadro 3: Patologías de la mama y cáncer de mama (481).

TRASTORNOS PSÍQUICOS

Traumas psíquicos, Estrés crónico y Depresión nerviosa:

Los sucesos vitales estresantes mayores (la muerte de un ser querido, una catástrofe, una agresión, el

diagnóstico de una enfermedad grave, etc) pueden ser traumáticos (el individuo no se sobrepone al suceso y no se adapta saludablemente a las nuevas condiciones) sobre todo si se combinan con falta de apoyo social, represión emocional y/o sentimiento de impotencia. Los sucesos vitales estresantes que se configuran como traumas psíquicos generan ansiedad y estrés crónicos (Estrés postraumático-TEPT) y síntomas depresivos (depresión mayor) (482) que se retroalimentan entre sí (483). Una revisión de estudios clínicos y experimentales indica que el estrés y la depresión crónicas y la falta de apoyo social pueden constituir riesgos para el desarrollo y progresión del cáncer (484). Estudios de caso (485,486) prospectivos (487) y revisiones (488,489) encuentran relación entre represión emocional y cáncer de mama en mujeres. En un estudio prospectivo con mujeres intervenidas por cáncer de mama el sentimiento de impotencia aumentaba significativamente el riesgo de recurrencia (490). Algunos estudios epidemiológicos, tanto de caso (491-494) como prospectivos (495-497) indican que los mayores eventos vitales estresantes sucedidos incluso veinte años antes, pero no el estrés diario (498) especialmente un divorcio/separación, muerte del marido o de un ser querido, incrementan el riesgo de cáncer de mama, mientras que otros no encuentran dicha relación (499,500); ello puede deberse a que estudian un periodo de tiempo más reducido (499), un solo tipo de vivencia traumática (500) o que no tienen en cuenta la respuesta de adaptación del individuo. Así mismo, algunos encuentran relación entre situaciones vitales estresantes o potencialmente traumáticas y riesgo de recurrencia (501) mientras que otros no (502). En una revisión se encuentra una relación, aunque moderada, entre los factores psicológicos y el cáncer de mama, siendo esta relación más marcada para la represión emocional y los mayores eventos vitales estresantes (488). En otra revisión se indica que el factor crucial que favorece el desarrollo del cáncer de mama es la combinación de eventos vitales estresantes, la falta de apoyo emocional y la propia dificultad para enfrentar el estrés (503). En una tercera revisión sobre el tema, se obtiene como resultado una relación significativa entre las situaciones vitales estresantes en general y muerte de un esposo o de un ser querido en particular y el riesgo de cáncer de mama, aunque en la discusión, arguyendo sesgos de publicación y heterogeneidad en los resultados, la relación queda reducida a modesta y sólo con la muerte del esposo (504). En una última revisión encontrada sobre el tema, se indica una relación significativa entre represión/negación emocional, experiencias de pérdida y separación y situaciones vitales estresantes y el desarrollo del cáncer de mama (489). El diagnóstico de una enfermedad grave puede considerarse un suceso vital estresante, y se ha observado que entre el diagnóstico y el comienzo de los tratamientos las pacientes de cáncer de mama viven con un elevado nivel de estrés (505); así mismo, los síntomas de ansiedad y depresión tienen una elevada prevalencia no

sólo desde que comienzan los tratamientos, sino hasta hasta pasados varios años (lo cual puede indicar que el individuo no se ha adaptado a la nueva situación, es decir, se ha conformado un trauma psíquico). Una revisión indica que ante recaídas la ansiedad y depresión son especialmente elevadas (506). En un estudio prospectivo se encontró que mujeres intervenidas por cáncer de mama con síntomas depresivos tenían probabilidades significativamente mayores de morir en los cinco años siguientes (507). En cuanto a la relación entre depresión y riesgo de desarrollar cáncer de mama, algunos estudios prospectivos la encuentran (508) mientras que otros no (509).

Efectos sobre el Cortisol, la Glucosa y el Sistema endocrino:

El Eje Hipotalámico-hipofiso-adrenal (HPA) responsable de la secreción y control de los niveles de cortisol, una de las principales hormonas implicadas en la respuesta de estrés, se desorganiza con los trastornos del estrés, la ansiedad y la depresión. El nivel de cortisol alcanza, en personas sanas, su punto más alto al levantarse y disminuye durante el día (510). Esta hormona presenta una disregulación tanto en la secreción puntual como en las variaciones circadianas en personas con estrés postraumático (TEPT) (511-513). En personas deprimidas la secreción de cortisol aparece anormalmente elevada en la tarde y la curva circadiana aplanada (514). La acumulación de grasa abdominal y todas las patologías incluidas en el Síndrome Metabólico parecen favorecer la disfunción del Eje HPA y la secreción excesiva de cortisol (515). La excesiva secreción de cortisol debida al estrés crónico puede favorecer la aparición de depresión nerviosa, así como todas las patologías incluidas en el Síndrome Metabólico, inmunosupresión y osteoporosis (516). Según dos revisiones, la depresión es un factor de riesgo importante en el desarrollo de Diabetes Tipo 2 y puede acelerar sus complicaciones (517,518). Otra revisión confirma que la depresión es más prevalente en pacientes con Diabetes II (519). Una cuarta revisión indica que la depresión se relaciona significativamente con la hiperglucemia en pacientes con diabetes I y II (520). Un estudio prospectivo indica que la depresión incrementa significativamente la mortalidad en pacientes diabéticos (521). Otra revisión indica que la vivencia de situaciones vitales estresantes combinada con una escasa capacidad para gestionar el estrés incrementa el riesgo de desarrollar diabetes y repercute negativamente en el control de la glucosa (522) (ver también Apdo. "Síndrome Metabólico y Diabetes Tipo 2"). Varios estudios de caso (523-525) y al menos una revisión (526) relacionan el estrés crónico con mayor tensión arterial, mayor ritmo cardíaco y riesgo cardiovascular. Los eventos vitales estresantes y la falta de apoyo social se relacionan, según una revisión, con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (527). Los sucesos estresantes son capaces de elevar el nivel de colesterol (528) y los triglicéridos (529). La vivencia de

situaciones vitales estresantes puede contribuir a una peor regulación de la glucosa, mientras que aprender a manejar el estrés puede tener el efecto inverso en pacientes con diabetes tipo I (530). Ante situaciones muy estresantes, pacientes con diabetes I y II pueden mostrar una peor regulación de la glucosa (531). En mujeres con cáncer de mama varios estudios de caso indican niveles anormalmente altos y pobres variaciones circadianas de cortisol (532-535). Prospectivamente se ha encontrado que las mujeres con cáncer de mama que tenían pobres variaciones circadianas de cortisol morían antes y sus Natural Killers (NK) eran menos numerosos y estaban menos activos (536). Las relaciones personales de calidad pueden reducir, según un estudio de caso, los niveles elevados de cortisol en mujeres con cáncer de mama metastásico (537).

Efectos sobre el Sistema Inmune:

En una revisión sobre los efectos del estrés crónico y la depresión en el sistema inmune de pacientes con cáncer se encuentra que la actividad de las células T citotóxicas y NK está reducida, lo que puede favorecer el desarrollo de los tumores, la mutación celular y la inestabilidad genómica (538). Otra revisión de estudios experimentales y epidemiológicos sobre el tema encuentra, a nivel celular, leucocitosis, alta concentración de neutrófilos, menor proliferación de linfocitos y fagocitosis de neutrófilos; a nivel molecular, entre otros, mayor concentración de IL-1, IL-6, TNF- α , desequilibrio en la respuesta Th1/Th2, actividad reducida de las células T citotóxicas y NK; y además una relación con daños en el ADN, factores de crecimiento y angiogenesis, metaloproteinasas de matriz, y especies de oxígeno reactivo (539). Tres revisiones indican que la activación prolongada del sistema inmune periférico y sus citocinas pro-inflamatorias, que tiene lugar en procesos de cáncer, favorece la aparición de depresión (540), que el estrés crónico produce factores pro-inflamatorios y que estos también favorecen la depresión (541) y que la inflamación es fundamental para la progresión de los tumores (542). Estudios con animales indican que es la falta de control o impotencia ante el estresor, y no el estresor en sí mismo, lo que favorece el crecimiento de los tumores, reduce la supervivencia (543) y tiene efectos antiproliferativos sobre los leucocitos (544). Dos estudios de caso indican que en pacientes de cáncer de mama que tras tratamiento muestran síntomas de depresión o falta de apoyo emocional la actividad de sus NK es significativamente menor (545,546). Un estudio prospectivo indica que mujeres tratadas por cáncer de mama con falta de apoyo emocional y aficiones presentan peor prognosis (547). La abundancia de macrófagos en el micromilieu tumoral mamario se relaciona con varios factores de desarrollo tumoral (EGF, VEGF y fibrilogenesis del colágeno) y con peor prognosis (548,549). Un estudio de caso indica que el estrés y la depresión aumentan significativamente el efecto de los macrófagos sobre el crecimiento y angiogenesis de tumores ginecológicos y que un

adecuado apoyo social lo reduce, así como que las hormonas del estrés norepinefrina y cortisol pueden incrementar directamente estos efectos de los macrófagos (producción de MMP9) (550). Experimentalmente se ha observado en animales que la activación neuroendocrina producida por estrés favorece las metástasis a distancia de tumores mamarios (551).

Una intervención psicológica adecuada puede reducir el riesgo de depresión en mujeres tratadas por cáncer de mama con estadios iniciales (552). Una revisión sobre el efecto biológico de las intervenciones psicológicas en pacientes de cáncer de mama no metastásico indica que estas pueden tender repercusiones positivas a nivel neuroendocrino (ej: cortisol) e inmunológico, especialmente proliferación de linfocitos y producción de citocina Th1 (553).

LA NEUROHORMONA MELATONINA

La melatonina, conocida como la “hormona del sueño”, está implicada en la regulación de múltiples variables fisiológicas (ritmos circadianos, funciones neuroendocrinas, producción de hormonas gonadales, sistema inmunitario). En animales es capaz de reducir la incidencia de cáncer de mama e in-vitro puede ser oncoestática y citotóxica para células de cáncer de mama (554). Otra revisión de estudios experimentales in vitro y en animales indica que la melatonina reúne las condiciones para ser considerada un medicamento antiestrogénico para cáncer de mama hormonodependiente, ya que reduce los niveles de estradiol circulante, bloquea los receptores ER α (actúa como SERM-modulador selectivo de los receptores de estrógenos) y reduce la expresión de la aromatasa (actúa como SEEM-modulador selectivo de las enzimas estrogénicas) (555). En mujeres con cáncer de mama los niveles de melatonina parecen estar modificados, apareciendo más bajos durante la noche (556,557) y más altos durante el día (558).

La reducción en la producción de melatonina se asocia a la exposición a la luz, campos electromagnéticos y depresión. Una revisión indica que los campos electromagnéticos consecuentes a la industrialización y la tecnología reducen la producción de melatonina y su efecto oncoestático, tanto en animales como en trabajadores expuestos a CEM (Campos Electromagnéticos) (559). (ver también Apdo. “Radiaciones”). La depresión, según varios estudios de caso, también se asocia a una reducida secreción de melatonina durante la noche (560-562). La exposición a la luz modifica los niveles de melatonina: tanto una reducida exposición a la luz natural diurna, según una revisión (563), como la exposición a luces intensas nocturnas (564) reducen los niveles nocturnos de melatonina. Una revisión indica que mujeres que trabajan en turnos de noche, con la consiguiente exposición nocturna a la luz y supresión de melatonina, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (565).

TOXICIDAD MEDIOAMBIENTAL

Sustancias químicas carcinógenas y potencialmente carcinógenas:

La revisión más extensa en este campo, que analizó estudios de la IARC (566), US National Toxicology Program (567,568), Carcinogenicity Potency Database (418) y Chemical Carcinogenicity Research Information System (569), encontró 216 sustancias químicas cancerígenas o potencialmente cancerígenas para tumores mamarios en animales (570,571), sustancias que se encuentran habitualmente en el agua, en el aire, en los alimentos y en múltiples productos de uso diario humano (ver gráfico 6).

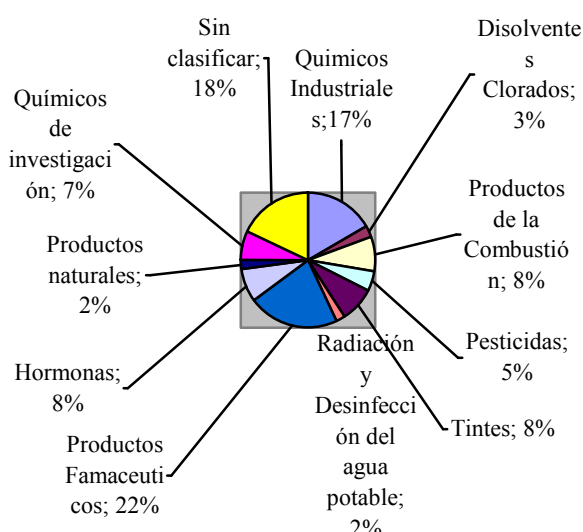


Gráfico 6: Sustancias cancerígenas o potencialmente cancerígenas para tumores mamarios en animales (570).

Sustancias químicas xenoestrógenas o Disruptores endocrinos:

Además de las sustancias que pueden causar la aparición de un cáncer de mama (carcinógenas), son de especial interés aquellas sustancias que pueden facilitar su desarrollo (disruptores endocrinos). Los disruptores endocrinos más estudiados en relación al cáncer de mama son los xenoestrógenos. Los xenoestrógenos o estrógenos sintéticos son sustancias que han sido diseñadas siguiendo la estructura de los estrógenos naturales de origen humano o animal con fines farmacológicos; o bien se trata de sustancias cuya actividad biológica fue descubierta por casualidad. Hablamos de xenoestrógenos como disruptores endocrinos cuando interfieren en la homeostasis hormonal (DDT y sus metabolitos, endosulfán, ftalatos, alquifenoles, bisfenoles, etc.). Desde los años 80 se asocian estas sustancias con el crecimiento de los tumores (572,573).

Los pesticidas o plaguicidas organoclorados, el DDT y sus metabolitos (el principal el DDE), el aldrín (insecticida) o el lindano se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama en varios estudios prospectivos y se han encontrado en mayores cantidades en mujeres con cáncer de mama en algunos estudios de caso, aunque en otros muchos no se ha encontrado esta

relación, por lo que, según dos revisiones, no se pueden extraer conclusiones inequívocas (574,575). Ello no resta importancia a los efectos perjudiciales de estas sustancias, cuyo uso ha sido prohibido o restringido, según los países, por su peligro para la salud humana y el medioambiente (576). Mientras que a nivel epidemiológico los resultados son poco concluyentes, a nivel experimental la evidencia sobre el efecto estrógeno potencialmente peligroso para el cáncer de mama, es mayor. Existen sustancias estrogénicas o potencialmente estrogénicas en el aire por la polución industrial (577,578), en los alimentos por el uso de insecticidas, fungicidas, pesticidas y aditivos artificiales (579-587) así como provenientes de los envases plásticos y metálicos (588-590), en los productos de cosmética (591-595), incluidas las cremas solares (591,596-599), en las amalgamas dentales (600-603), en los materiales de construcción (604,605), en los detergentes (606) y en el agua potable (607,608), entre otros.

Aunque se han realizado varios estudios epidemiológicos y estos no indican claramente la relación entre los xenoestrógenos y el cáncer de mama (575,609), estos estudios incurren, según algunos autores, en errores de diseño (610), ya que debe tenerse en cuenta el efecto combinado de múltiples sustancias (611); de esta manera, varios estudios experimentales encuentran efectos aditivos relevantes en el desarrollo del cáncer de mama entre sustancias que individualmente tienen una presencia o efecto poco o nada significativos (612,613). En una revisión reciente se indica que el efecto combinado de la exposición a distintos xenoestrógenos, todos ellos presentes en niveles bajos, puede tener un efecto relevante sobre el cáncer de mama (614).

Por otro lado, los disruptores endocrinos no sólo pueden afectar al cáncer de mama actuando directamente como xenoestrógenos. En algunos casos, aunque la sustancia original muestra escasa o ninguna estrogeneidad, su metabolito sí puede tener una marcada actividad sobre células de cáncer de mama ER+ (615,616). Según indican varias revisiones, los disruptores endocrinos pueden afectar a la respuesta inmune (617,618) desequilibrar el tiroides (619), y favorecer el síndrome metabólico (620) condiciones que, como se ha visto, se relacionan con el cáncer de mama.

Radiaciones Ionizantes:

Se consideran radiaciones ionizantes aquellas que pueden modificar el potencial eléctrico de los átomos ionizándolos y dañar el ADN favoreciendo las mutaciones y la carcinogénesis. Se trata de radiaciones con corta longitud de onda y frecuencia elevada. Son radiaciones ionizantes las partículas subatómicas alfa, beta y protones, los rayos gamma y X. Proviene principalmente de la tierra y del sol, de algunas pinturas y materiales de construcción y de los dispositivos médicos. Una revisión indica que el cáncer de mama es un tumor muy sensible a múltiples tipos de radiaciones (621). Dos revisiones confirman que las azafatas de

aerolíneas, presumiblemente debido a las radiaciones cósmicas, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (622,623).

Las radiaciones utilizadas en radioterapia (tradicionalmente fotones y recientemente también protones) se han relacionado en algunos estudios con la aparición de segundos tumores primarios años después del tratamiento (624-626). Según una revisión, las radiaciones ionizantes provenientes de la radioterapia y las pruebas de rayos X, favorecen la aparición de cáncer de mama, pudiendo provocar alteraciones genéticas pro-cancerosas en BRCA1, BRCA2 y p53 (627). Los rayos X recibidos en el pecho pueden incrementar el riesgo de cáncer de mama en portadores de mutaciones en BRCA1 y BRCA2, sobre todo los recibidos antes de los 40 años (628). Dos revisiones sobre los efectos de múltiples tipos de radiaciones ionizantes indican una relación lineal con el cáncer de mama, incrementándose el efecto cuando la exposición sucede en edades tempranas (621,629). Los rayos gamma también se han asociado en dos revisiones con mayor riesgo de cáncer de mama (621,629).

Radiaciones No-ionizantes: las radiaciones no-ionizantes son ondas de baja frecuencia y se considera que no pueden dañar directamente el ADN. Radiaciones de este tipo son la luz visible, los infrarrojos, algunos ultravioletas, las microondas, las radiofrecuencias y los campos electromagnéticos de los dispositivos y redes eléctricas. Para la configuración de los estándares de seguridad actuales se considera que las radiaciones no ionizantes, frecuencias extremadamente bajas (ELF) como las provenientes de los tendidos eléctricos, y radiofrecuencias (RF) como las de los teléfonos móviles, no pueden causar daños mutagénicos si no producen calor en los tejidos. En el mismo sentido, una revisión descarta cualquier efecto significativo de las RF y microondas si no media un calentamiento de los tejidos (630). Sin embargo, algunas investigaciones más recientes indican que los campos electromagnéticos (EMF), tanto las ELF como las RF, sí pueden causar daños en el ADN sin producir calentamiento en los tejidos (631). Una revisión indica que mientras los estudios experimentales confirman que las radiaciones no ionizantes no tienen efectos mutagénicos, existen estudios epidemiológicos que indican que los campos magnéticos (MF) de las torres y equipos eléctricos se asocian a un modesto incremento de distintos tipos de cáncer (632). La misma revisión indica un efecto promotor de dichos MF sobre el cáncer de mama en animales, interfiriendo la expresión genética, la respuesta inmune y la síntesis de melatonina. Otra revisión de estudios experimentales indica que los MF pueden estar implicados en la multiplicación y promoción de los tumores (633). Una tercera revisión indica que las ELF pueden alterar la síntesis de RNA, la expresión genética y la concentración de proteínas específicas en el citoplasma celular (634). Los campos electromagnéticos también se han relacionado con un deterioro de la respuesta inmune (635). Los campos

electroestáticos, así mismo, se han relacionado en animales con mayor desarrollo del cáncer de mama (636). Estudios experimentales (637) de caso (638) y por cohortes (639) indican una relación positiva entre los EMF y el cáncer de mama. Una revisión sobre el tema indica que los EMF pueden afectar al cáncer de mama, reduciendo la secreción nocturna de melatonina, tanto en animales como en humanos (641). Sin embargo, otra revisión sólo encuentra un efecto claro en animales (640) y otra no encuentran ninguna relación significativa (642). En cáncer de mama masculino, un estudio de caso indica que los EMF pueden incrementar el riesgo (643) y una revisión sobre el tema no descarta dicha posibilidad (644).

CONCLUSIÓN

La revisión de estudios llevada a cabo confirma que el cáncer de mama es una enfermedad ligada mayormente al estilo de vida, a condiciones personales, sociales y medio-ambientales modificables o potencialmente modificables, y sólo en menor medida a condiciones heredadas no modificables.

El cáncer de mama es una enfermedad muy compleja y en su etiología y desarrollo se combinan múltiples factores, algunos de los cuales aun no entendemos bien. Para abordar el estudio de esta complejidad de factores es útil establecer relaciones también complejas. Como se ha visto, además de la exposición a tóxicos, químicos o radiaciones, asociados al cáncer de mama aparecen una serie de problemas médicos (Síndrome metabólico, diabetes, enfermedad tiroidea y patología mamaria previa) y psicológicos (traumas psíquicos, estrés crónico y depresión nerviosa) relacionados con conductas o hábitos que parecen tener un papel causal o promotor a menudo en varios de ellos y entre los que podemos observar dichas relaciones complejas: el consumo elevado de carbohidratos refinados se relaciona directamente con el cáncer de mama a través del IGF-1 pero también indirectamente a través de la diabetes tipo 2. El consumo elevado de productos de origen animal se puede relacionar directamente con el cáncer de mama, pero también indirectamente a través de la dislipidemia. La acumulación de grasa abdominal se relaciona directamente con el cáncer de mama, pero también indirectamente, ya que favorece la secreción excesiva de cortisol, que se ha encontrado en pacientes con cáncer de mama. La escasa actividad física se relaciona directamente con el cáncer de mama pero también indirectamente, ya que favorece el sobrepeso. La depresión se relaciona directamente con el cáncer de mama a través de una peor prognosis, pero también indirectamente favoreciendo la diabetes tipo 2. La represión/negación emocional y ausencia de relaciones humanas de calidad ante eventos vitales estresantes puede favorecer el desarrollo del cáncer de mama directamente, pero también indirectamente, ya que se relaciona con diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, relacionadas a su vez con la dislipidemia y el Síndrome metabólico, factores de riesgo para el cáncer de mama, etc.

Son necesarias más investigaciones que sigan este tipo de aproximación al estudio del cáncer de mama, buscando relaciones complejas, interacciones y sinergias de varios factores, para mejorar la comprensión y el abordaje de esta compleja enfermedad.

La plausibilidad biológica que indican los estudios experimentales in-vitro y con animales, sumada a las marcadas relaciones que se observan en algunos estudios prospectivos que, sin embargo, no son significativas, indican la conveniencia de más estudios experimentales con voluntarios humanos en los que, a través de un programa de EpS, se intervenga sobre la mayor cantidad posible de aspectos involucrados en el desarrollo del cáncer de mama.

Así mismo es necesario, seguramente a nivel internacional, un mayor compromiso de los gobiernos para modificar la legislación de cara a reducir la presencia de sustancias y radiaciones tóxicas en el ambiente y productos de uso cotidiano.

El “campo de la salud”, como se definió en el Estudio Lalonde, está compuesto por la biología humana, el medioambiente, el estilo de vida y la organización del sistema de salud. Sin embargo, mientras que la atención médica o la organización del sistema de salud vienen consumiendo la mayor parte de las inversiones y los esfuerzos institucionales, la protección del medioambiente y la EpS siguen recibiendo insuficiente atención, cuando son factores, estos últimos, que a medio y largo plazo pueden resultar más rentables.

El lenguaje científico juega a veces en contra de médicos, pacientes e instituciones, ya que su lenguaje está plagado de “sies”, “peros” y “quizás” que confunden y retrasan una intervención necesaria para la prevención y control del cáncer de mama hoy, que debe contar con un mensaje claro, directo e inequívoco basado en lo que ya se sabe o se sospecha y no en lo falta por saber.

Con los datos existentes, revisados y analizados en este estudio, parece factible y recomendable una intervención en Educación para la Salud (EpS) para la prevención primaria (reducir el riesgo de un primer tumor) y terciaria (reducir sus recidivas y agresividad de estas) del cáncer de mama.

A continuación se anexan recomendaciones para la prevención del cáncer de mama sobre alimentación, exposición a tóxicos, cuidado psico-emocional, actividad física y control de peso. Dichas recomendaciones tienen la ventaja de, previsiblemente, ser inocuos o favorables para otros aspectos de la salud del individuo, otros cánceres, enfermedades vasculares y mentales en particular. No pretenden ser exhaustivas y son, en algunos casos, discutibles, pero teniendo en cuenta, por un lado, la preocupante situación y tendencia actuales del cáncer de mama y por otro, la evidencia científica de que disponemos, representan, desde el punto de vista del autor, una aproximación válida para la prevención del cáncer de mama, útil para profesionales de la medicina, instituciones, pacientes y sociedad en general.

ANEXO: RECOMENDACIONES

ALIMENTACIÓN

Evitar/reducir su ingesta	Recomendados
Harinas refinadas y carbohidratos de alto GI (pastas, pan, galletas, bollería, dulces, etc.) Azúcares añadidos y edulcorantes artificiales (sacarosa, sacarina, etc.) (excepción: sirope de agave) Productos de procedencia animal (huevos, carne, lacteos) sobre todo de explotaciones intensivas y alimentados desnaturalizadamente (excepción: pescado azul pequeño) Fritos, quemados (parrilla) y ahumados Grasas saturadas, hidrogenadas o parcialmente hidrogenadas y aceites refinados. Agua del grifo con altos niveles de fluor, cloro, nitratos y otras sustancias contaminantes.	Granos y harinas integrales o de bajo GI. Frutas (especialmente cítricos y frutas rojas). Legumbres, especialmente habas, y verduras, especialmente crucíferas (coles, repollo, brócoli, etc.) y liliáceas (cebolla, ajo, etc) Frutos secos al natural Cocidos, al vapor y asados Aceites vegetales vírgenes en general (moderadamente) Aceite (y semillas) de lino Agua de manantial, embotellada (atención al tipo de plástico: 1,2,4,5 son más seguros que 3,6,7) o filtrada.
Alimentos envasados(plástico y latas) procesados, precongelaados, precocinados...	Alimentos frescos al natural (de ser envasados, en cristal) Té verde Setas y algas Cúrcuma (con pimienta) y especias variadas.
Salar en exceso y consumir alimentos con alto contenido en sal (como la “comida rápida” o “comida basura” en general) Alcohol	Mínimas cantidades de vino tinto y chocolate negro $\geq 70\%$

QUÍMICOS SINTÉTICOS (higiene, limpieza, hogar, etc.):

Evitar/reducir exposición	Recomendados
Parabenos (etil, metil propil y butil parabenos además del benzoato de sodio) en cosméticos, cremas solares, desodorantes y otros productos de higiene personal.	Existen cosméticos “naturales” libres de parabenos.
Alquifenoles (nonoxinol, octoxinol, nonilfenol, octilfenol, etc.) y Bisfenoles (BPA y otros) en detergentes, desinfectantes y productos de limpieza, champúes, cremas solares, geles, tintes y maquillajes, envases de comida precocinada y latas de refresco y conservas.	Utilizar detergentes ecológicos (u otros métodos tradicionales como el vinagre blanco para superficies de madera, bicarbonato o jabón de Marsella).
Ftalatos (DBP, DEHP) en envases plásticos de bebidas, papel reciclado, selladores dentales, perfumes, geles, esmaltes de uñas, etc.	Cosméticos naturales y ecológicos sin ftalatos. Consumir bebidas en envases plásticos no peligrosos. Preferir envases de cristal en vez de plásticos y latas.
Formaldehído: materiales de construcción, pinturas, papel, plásticos, cosméticos y materiales aislantes; también se produce como consecuencia de la combustión de los coches, cigarros, etc.	Preferir Bio-Construcción para vivir y trabajar. Reducir la exposición a humos.
Benzofenonas: en cremas solares, barnices, cosméticos, envases de papel, cartón (ej.: embalajes para las pizzas). Con altas temperaturas o congelación pueden transmitirse a los alimentos.	Reducir consumo de alimentos envasados, precocinados, congelados y comida rápida o comida basura.
DDT: insecticida organoclorado prohibido en España desde 1977. Es una sustancia que no se degrada y se acumula progresivamente en la cadena alimentaria.	Productos cárnicos ecológicos y/o salvajes (caza y pesca extractiva de zonas poco contaminadas) y de pequeño tamaño (ej.: las sardinas mejor que el atún).
Policlorados (PCBS) En el jamón curado, en el pollo y en el queso. También en plaguicidas, fungicidas y	Preferir productos vegetales a cárnicos, cárnicos ecológicos a no ecológicos y frescos y crudos a ahumados y

herbicidas.	preservados.
Organoclorados (dioxinas, furanos, aldrin, dieldrin, lindano, metoxicloro y endosulfan)	Igual que para el DDT: preferir productos cárnicos ecológicos y/o salvajes y de pequeño tamaño.
Bromados: en aparatos eléctricos y en el polvo de las moquetas.	Reducción de la exposición a radiaciones y contacto con aparatos eléctricos. Preferir materiales naturales a sintéticos (ej.: alfombra de lana frente a acrílica).
Metales pesados (mercurio, plomo, arsénico o cadmio) En aditivos para pinturas, textiles, muchos productos ignífugos y utensilios domésticos. También en la atmósfera por la incineración de desechos industriales y la combustión de los coches.	Utilizar pinturas y tejidos naturales, utensilios domésticos de acero. Preferir ambientes naturales y limpios a otros más contaminados e industriales.

RADIACIONES (645)

1. Alta permanencia: evita situar tu lugar de descanso o de trabajo sobre zonas con alteraciones geofísicas, que alteran los campos magnéticos naturales en la superficie y provocan inestabilidad e intensa radiación terrestre. Los lugares donde pasas más horas al día deben estar libres de radiaciones naturales.

2. Descanso: no coloques en tu mesilla de noche aparatos eléctricos, como radiodespertadores, lámparas halógenas con transformadores o teléfonos inalámbricos. No pongas el móvil a cargar al lado de tu cama. Evita los colchones de muelles y los somieres con piezas ferromagnéticas.

3. Móviles: al hablar por el móvil, hazlo con el manos libres; evitas colocar el aparato junto al cuerpo, sobre todo junto a la cabeza. Conecta el Bluetooth o el WiFi sólo cuando lo necesites. Procura que los niños no usen los móviles.

4. Electrodomésticos: la lavadora, microondas, caldera, cocinas de inducción o vitrocerámica no deben estar en la pared contigua a la cabecera de tu cama. Aun estando apagados emiten radiaciones que traspasan la pared.

5. Instalación eléctrica: comprueba que el cableado no emite más radiación de lo estrictamente necesario y que las tomas de tierra funcionan bien.

6. Tecnologías inalámbricas: las tecnologías sin cables, como los teléfonos inalámbricos o los routers WiFi, saturan nuestro entorno de radiaciones de altas frecuencias. Elige preferiblemente tecnologías con cable

y recurre (o tecnologías inalámbricas menos radiactivas) a las tecnologías inalámbricas sólo si es inevitable, siempre colocando las fuentes de radiaciones lejos de los lugares de alta permanencia.

7. Antenas y cables: antes de adquirir una nueva vivienda u oficina, vigila que no haya cerca antenas de telecomunicaciones o de teléfonos móviles, líneas de alta tensión, tendido eléctrico o transformadores urbanos.

8. Electricidad estática: evita el uso excesivo de materiales sintéticos en moquetas, tejidos, encimeras de cocina, mobiliario, etc. Coloca humidificadores y utiliza preferentemente materiales naturales.

9. Edificios inteligentes: los lugares cerrados con ventanas impracticables, suelos o techos técnicos y aires acondicionados son caldo de cultivo de bacterias y hongos por el aumento de la ionización positiva del aire. Hace falta una buena ventilación y utilizar ionizadores para mejorar la calidad del ambiente.

CUIDADO PSICO-EMOCIONAL

Practicar Meditación: a partir de 30 minutos diarios, seis días por semana. Las dos técnicas de meditación con mayor validación científica son el Mindfulness o meditación de atención plena y la Técnica de inducción de la Coherencia Cardíaca. El Mindfulness (MBSR) ha mostrado en pacientes de cáncer de mama ser capaz de mejorar el estado de ánimo y la calidad de vida, reducir los síntomas del estrés y producción de cortisol, y mejorar el funcionamiento del sistema inmune: más actividad de NK y menos producción de citokinas pro-inflamatorias (646-651). La meditación de Coherencia Cardíaca mejora el índice HRV (652) (variabilidad del ritmo cardíaco), deteriorado en pacientes de cáncer de mama (653) que se asocia a menor esperanza de vida en pacientes de cáncer y población de mediana y avanzada edad en general (654); también reduce la secreción de cortisol y los síntomas de estrés, ansiedad y depresión, así como la fatiga y la percepción de dolor, incrementa la secreción de DHEA y mejora la respuesta inmune (IgA) (655-660).

Tratamiento en Psicotraumatología: psicoterapia dirigida a tratar los traumas psíquicos. El método cuya eficacia está más ampliamente demostrada es el EMDR (661-668), con resultados muy superiores a los de los fármacos (669-672).

Reducir o evitar la medicación psiquiátrica antidepressiva a medio y largo plazo: debe ser reducida al mínimo por varias razones: un reciente metanálisis indica que su efectividad es escasa o nula, más allá del efecto placebo, para muchos trastornos depresivos leves y moderados (673). En segundo lugar, algunos ISRS, como paroxetina o fluoxetina, inhiben la enzima del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y, por lo tanto, el metabolismo del tamoxifeno lo cual podría disminuir el efecto anticancerígeno de su metabolito (endoxifeno) en cánceres hormonodependientes (674-676). Por último, el uso de fármacos antidepressivos se ha relacionado positivamente de manera reiterada con un mayor riesgo de cáncer de mama o efectos proliferativos sobre este (677,678).

Desarrollar la inteligencia Emocional: identificar, expresar y atender sentimientos son las bases de la inteligencia emocional. Ya se vio que la represión emocional se relaciona positivamente con el cáncer de mama y las relaciones interpersonales de calidad protegen contra él. Así mismo se ha visto que la represión emocional y el aislamiento social favorecen la formación de traumas psíquicos. Los grupos terapéuticos centrados en favorecer la expresión emocional y la escucha empática pueden prevenir y reducir los síntomas de estrés y depresión, aliviar el dolor, mejorar el funcionamiento social y reducir sentimientos de desesperanza e impotencia (679-681) e incluso se han relacionado con mayor intervalo libre de enfermedad en determinados subgrupos de cáncer de mama (682-683).

SOBREPESO/OBESIDAD Y EJERCICIO FÍSICO

Aunque la comprensión sobre la relación entre sobrepeso/obesidad y cáncer es aun incompleta, los individuos con sobrepeso/obesidad deberían ser animados y asesorados para que pierdan peso. Una de las maneras más sanas de bajar peso es reducir el consumo de azúcares añadidos, grasas saturadas e hidrogenadas y alcohol, que aportan muchas calorías y pocos o ningún nutriente esenciales (ej. fritos, pasteles, galletas, helados y refrescos). Dichos alimentos y bebidas deberían ser reemplazados por frutas y verduras, granos integrales, legumbres y líquidos bajos en calorías (684). La “comida rápida” o “comida basura” aporta muchas calorías, grasas insanas y pocos nutrientes esenciales.

Junto a una dieta sana, el ejercicio físico es la estrategia más eficaz para bajar peso. La práctica de más de 60 minutos diarios de ejercicio físico entre moderado e intenso (laboral o de ocio) reduce las probabilidades de adquirir sobrepeso, así como resulta útil para reducirlo (685,686).

REFERENCIAS

Intro.

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002, CA Cancer J Clin 2005; 55: 74–108.
2. J Ferlay, H Shin, F Bray, D Forman, C Mathers and D Parkin, Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008, Int. J. Cancer 2010; 127: 2893–2917.
3. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Cancer Res 2004; 6: 229–39.
4. D Parkin and L Fernández, Use of Statistics to Assess the Global Burden of Breast Cancer, The Breast Journal 2006; 12: S70–S80.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58, 209 women with breast cancer and 101, 986 women without the disease. Lancet 2001; 358: 1389-99.

6. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk: the Utah population database. *JAMA* 1993; 270: 1563-68.
7. Kaufman DJ, Beaty TH, Struwing JP. Segregation analysis of 231 Ashkenazi Jewish families for evidence of additional breast cancer susceptibility genes, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12 (10): 1045-52.
8. Wooster R and Weber B., Breast and ovarian cancer, *NEJM* 2003; 348: 2339-47.
9. A. Antoniou, P. Pharoah, S. Narod et als., Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 studies, *The American Journal of Human Genetics* 2003; 72 (5): 1117-30.
10. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer* 2002; 99: 260-66.
11. Wiseman RA. Breast cancer: critical data analysis concludes that estrogens are not the cause, however lifestyle changes can alter risk rapidly, *J Clin Epidemiol.* 2004; 57 (8):766-72.
12. Linos E, Holmes MD, Willett WC. Diet and breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2007; 9: 31-41.
13. Duncan AM. The role of nutrition in the prevention of breast cancer. *AACN Clin Issues* 2004; 15: 119-35.
14. Cummings SR. Primary prevention of breast cancer: new approaches. *Maturitas* 2007; 57: 39-41.
15. Mokbel K. Risk-reducing strategies for breast cancer—a review of recent literature. *Int J Fertil Womens Med* 2003; 48: 274-7.
16. Nancy J. Nelson, Migrant Studies Aid the Search for Factors Linked to Breast Cancer Risk, *Oxford Journals Medicine, JNCI* 98 (7): 436-38.
- Estrógenos y otros factores de riesgo hormonales relacionados.**
17. Bernstein L, Ross RK “Endogenous hormones and breast cancer risk” *Epidemiol. Revs.* 1993; 15: 48-65.
18. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, et al. “Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation and breast cancer risk” *Epidemiol. Revs.* 1993; 15: 17-35.
19. Lupulescu A. Estrogen use and cancer incidence: a review. *Cancer Invest* 1995; 13: 287-95.
- Cuadro:**
20. Clemons M, Goss P, “Estrogen and the risk of breast cancer” *N Engl J Med*, 2001, Vol. 344 (4), pg: 276-285.
21. Hulka BS. Epidemiologic analysis of breast and gynecologic cancers, *Prog Clin Biol Res* 1997; 396: 17-29.
22. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1681-5.
23. Ursin G, Ross RK, Sullivan-Halley J, Hanisch R, Henderson B, Bernstein L. Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:175-84.
24. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives. *Contraception* 1996;54:Suppl:1S- 106S.
25. Leon DA, Carpenter LM, Broeders MJ, Gunnarskog J, Murphy MF. Breast cancer in Swedish women before age 50: evidence of a dual effect of completed pregnancy. *Cancer Causes Control* 1995;6:283-91.
26. Ramon JM, Escriva JM, Casas I, et al. Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol* 1996;12:449-53.
27. Lambe M, Hsieh CC, Chan HW, Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population- based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38:305-11.
28. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Breastfeeding experience and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:365-9.
29. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-75.
30. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:190-7.
31. Thomas HV, Key TJ, Allen DS, et al. A prospective study of endogenous serum hormone concentrations and breast cancer risk in post-menopausal women on the island of Guernsey. *Br J Cancer* 1997;76:401-5.
32. *Idem.* A prospective study of endogenous serum hormone concentrations and breast cancer risk in premenopausal women on the island of Guernsey. *Br J Cancer* 1997;75:1075-9.
33. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:670-5.
34. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt MT, Browner WS, Cummings SR. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the study of osteoporotic fractures. *JAMA* 1996;276:1404-8.
35. Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;336:611-7.
- Estrógenos y dieta:**
36. Wu AH, Pike MC and Stram DO: “Meta-Analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels and the risk of breast cancer.” *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 529-34.
37. Rosenthal MB, Barnard RJ, Rose PD et al.: “Effects of a high-complex-carbohydrate, low-fat, low cholesterol diet on levels of serum lipids and estradiol.” *American Journal of Medicine* 1985; 78: 23-27.
38. Adlercreutz H, “Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations.” *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* 1990; 50: (201): S3-S23.
39. Heber D, Ashley JM, Leaf DA et al.: “Reduction of serum estradiol in postmenopausal women given free

access to low-fat high-carbohydrate diet", *Nutrition* 1997; 7: 137-9.

40. Rose DP, Goldman M, Connolly JM et al.: "High-fiber diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women", *Am. J. Clin. Nutr* 1991; 54: 520-5.

41. Rose DP, Lubin M and Connolly JM: "Effects of diet supplementation with wheat bran on serum estrogen levels in the follicular and luteal phases of the menstrual cycle", *Nutrition* 1997; 13: 535-9.

42. Tymchuk CN, Tessler SB and Barnard RJ: "Changes in sex hormone-binding globulin, insulin and serum lipids in postmenopausal women on a low-fat, high-fiber diet combined with exercise", *Nutr. Cancer* 2000; 38: 158-62.

43. Key TJA, Chen J, Wang DY, et al. "Sex hormones in women in rural China and in Britain" *Brit. J. Cancer* 1990; 62: 631-6.

44. Prentice R, Thompson D, Clifford C et al.: "Dietary fat reduction and plasma estradiol concentration in healthy postmenopausal women", *J. Natl. Cancer Inst.* 1990; 82: 129-34.

Macronutrientes potencialmente peligrosos.

Carbohidratos refinados y de alto índice glucémico:

45. Papa, V., Pezzina, V., Costantino, A., Belfiore, A., Ghiuffrida, D., Frittitta, L., Vannelli, G. B., Brand, R., Goldfine, I. D., and Vigneri, R. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1503-10.

46. Helle, S. I., and Lonning, P. E. Insulin-like growth factors in breast cancer. *Acta Oncol.* 1996; 35 (5): S19-S22.

47. Bruning, P. F., Bonfrer, J. M. G., van Noord, P. A. H., Hart, A. M., de Jong-Bakker, M., and Nuijten, W. J. Insulin resistance and breast cancer risk. *Int. J. Cancer* 1992; 52: 511-6.

48. Del Giudice, M. E., Fantus, I. G., Ezzat, S., McKeown-Eyssen, G., Page, D., and Goodwin, P. J. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.* 1998; 47: 111-20.

49. Hankinson, S. E., Willett, W. C., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Michaud, D. S., Deroo, B., Rosner, B., Speizer, F. E., and Pollack, M. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351: 1393-6.

50. Bohlke, K., Cramer, D. W., Trichopoulos, D., and Mantzoros, C. S. Insulinlike growth factor-I in relation to premenopausal ductal carcinoma in situ of the breast. *Epidemiology* 1998; 9: 570-3.

51. Agurs-Collins, T., Adams-Campbell, L. L., Kim, K. S., and Cullen, K. J. Insulin-like growth factor-I and breast cancer risk in post-menopausal African-American women. *Cancer Detect. Prev.* 2000; 24: 199-206.

52. Yang, G., Lu, G., Jin, F., Dia, Q., Best, R., Shu, X., Chen, J., Pan, X., Shrubsole, M., and Zheng, W. Population-based, case-control study of blood C-peptide level and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2001; 10: 1207-11.

53. Smith U. Carbohydrates, fat and insulin action. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59: S686-S689.

54. Wolever, T. M. S., and Jenkins, D. J. A. The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 43: 167-72.

55. K Foster-Powell, S Holt, and J Brand-Miller, International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76 (1): 5-56.

56. Brand Miller, J. C. Importance of glycemic index in diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59: S747-S752.

57. Holt, S. H. A., Brand Miller, J. C., and Petocz, P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 66: 1264-76.

58. Periera, M. A., Jacobs, D. R., Pins, J. J., Raatz, S. K., Gross, M. D., Slavin, J. L., and Seaquist, E. R. Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75: 848-55.

59. Salmeron, J., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Wing, A. L., and Willett, W. C. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277: 472-7.

60. Salmeron, J., Ascherio, A., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Spiegelman, D., Jenkins, D. J., Stampfer, M. J., Wing, A. L., and Willett, W. C. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 20: 545-50.

61. N Potischman, R Coates, C Swanson, R Carroll, J Daling, D Brogan, M Gammon, D Midthune, J Curtin & L Brinton, Increased risk of early-stage breast cancer related to consumption of sweet foods among women less than age 45 in the United States. *Cancer Causes and Control* 2002; 13: 937-46.

62. Augustin, L. S. A., Dal Maso, L., La Vecchia, C., Parpinel, M., Negri, E., Vaccarella, S., Kendall, C. W. C., Jenkins, D. J. A., and Franceschi, S. Dietary glycemic index and glycemic load, and breast cancer risk: a case-control study. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1533-8.

63. Ingram DM, Nottage E, Roberts T. The role of diet in the development of breast cancer: a case-control study of patients with breast cancer, benign epithelial hyperplasia and fibrocystic disease of the breast. *Br J Cancer* 1991; 64: 187-91.

64. M Lajous, W Willett, E Lazcano-Ponce, L Sanchez-Zamorano, M Hernandez-Avila and I Romieu, Glycemic Load, Glycemic Index, and the Risk of Breast Cancer Among Mexican Women, *Cancer Causes and Control* 2005; 16 (10): 1165-9.

65. F Levi, C Pasche, F Lucchini, C Bosetti and C. La Vecchia, Glycaemic index, breast and colorectal cancer, *Ann Oncol.* 2002; 13 (10): 1688-9.

66. S Sieri, V Pala, F Brighenti, N Pellegrini, P Muti, F Berrino y otros, Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of breast cancer in an Italian prospective cohort study, *Am J Clin Nutr.* 2007; 86 (4): 1160-6.

67. S Navarro, M Jain, G Howe, A Miller, T Rohan, Dietary carbohydrates and breast cancer risk: A

prospective study of the roles of overall glycemic index and glycemic load, *Int Journal of Cancer* 2005; 114 (4): 653–8.

68. M Lajous, M Boutron-Ruault, A Fabre, F Clavel-Chapelon and I Romieu, Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (5): 1384-91.

69. S Higginbotham, Z Zhang, I Lee, N Cook, J E Buring, and S Liu, Dietary Glycemic Load and Breast Cancer Risk in the Women's Health Study, *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2004; 13: 65-70.

70. C Jonas, M McCullough, L Teras, K Walker-Thurmond, M Thun, and E Calle, Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, and Risk of Incident Breast Cancer in Postmenopausal Women, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12: 573.

71. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 1455–61.

72. Liu S, Buring JE, Sesso HD, et al. A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 49–56.

73. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277: 472–7.

74. Brunner EJ, Mosdol A, Witte DR, et al., Dietary patterns and 15-y risks of major coronary events, diabetes, and mortality. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1414–21.

75. Fung TT, Willett WC, Stampfer MJ, et al., Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1857–62.

76. Fung TT, Stampfer MJ, Manson JE, et al., Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. *Stroke* 2004; 35: 2014–9.

77. Nettleton JA, Steffen LM, Ni H, et al. Dietary patterns and risk of incident type 2 diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 2008; 31: 1777–82.

78. Slattey ML, Boucher KM, Caan BJ, et al., Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol.* 1998; 148: 4–16.

79. Fung T, Hu FB, Fuchs C, et al. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 309–14.

80. Kim MK, Sasaki S, Otani T, et al., Dietary patterns and subsequent colorectal cancer risk by subsite: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 2005;115:790-8.

81. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al., Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298:754–64.

Proteínas:

82. Hawrylewicz EJ, Huang HH, Kissane JQ, et al. "Enhancement of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) mammary tumorigenesis by high dietary protein in rats" *Nutr. Reps. Int.* 1982;26:793-806.

83. Hawrylewicz EJ. "Fat-protein interaction, defined 2-generation studies" In: C. Ip, D. F. Bier, A. E. Rogers and C. Mettlin (eds.) *Dietary fat and cancer*, pp. 403-434. New York: Alan R. Liss, Inc, 1986.

84. Huang HH, Hawrylewicz EJ, Kissane JQ, et al. "Effect of protein diet on release of prolactin and ovarian steroids in female rats" *Nutr. Rpts. Int.* 1982;26:807-20.

85. Gray GE, Pike MC, Henderson BE. Breast-cancer incidence and mortality rates in different countries in relation to known risk factors and dietary practices. *Br J Cancer* 1979;39:1–7.

86. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15:617–31.

87. Prieto-Ramos F, Serra-Majem L, La Vecchia C, Ramon JM, Tresserras R, Salleras L. Mortality trends and past and current dietary factors of breast cancer in Spain. *Eur J Epidemiol* 1996;12:141–8.

88. Tretli S, Gaard M. Lifestyle changes during adolescence and risk of breast cancer: an ecologic study of the effect of World War II in Norway. *Cancer Causes Control* 1996;7:507–12.

89. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer* 2007;96:1139-46.

90. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166:2253–9.

91. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer* 2007;96:1139-46.

92. Holmes MD, Colditz GA, Hunter DJ, et al. Meat, fish and egg intake and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2003;104:221–7.

93. Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, et al. Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br J Cancer* 1999; 81:1248–56.

94. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002;31:78–85.

95. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1301–11.

96. Hjartaker A, Laake P, Lund E. Childhood and adult milk consumption and risk of premenopausal breast cancer in a cohort of 48,844 women- The Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer* 2001;93:888-93.

97. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.* Washington, DC: AICR, 2007.

98. NF Boyd, J Stone, KN Vogt, BS Connelly, LJ Martin and S Minkin, "Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature", *British Journal of Cancer* 2003;89:1672-85.

99. Van der Hel OL, Peeters PH, Hein DW, et al. GSTM1 null genotype, red meat consumption and breast cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control* 2004;15:295–303.
100. Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. *J Clin Oncol.* 2003;21:28-34
101. Potter JD, Cerhan JR, Sellers TA, et al. Progesterone and estrogen receptors and mammary neoplasia in the Iowa Women's Health Study: how many kinds of breast cancer are there? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4:319-26.
102. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Longnecker MP, Bernstein L. Alcohol consumption and breast cancer oestrogen and progesterone receptor status. *Br J Cancer.* 1999;79:1308-14.
103. Sellers TA, Vierkant RA, Cerhan JR, et al. Interaction of dietary folate intake, alcohol, and risk of hormone receptor-defined breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:1104-7.
104. Olsen A, Tjønneland A, Thomsen BL, et al. Fruits and vegetables intake differentially affects estrogen receptor negative and positive breast cancer incidence rates. *J Nutr.* 2003;133:2342-7.
105. Cotterchio M, Kreiger N, Theis B, Sloan M, Bahl S. Hormonal factors and the risk of breast cancer according to estrogen- and progesterone-receptor subgroup. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:1053-60.
106. McCredie MR, Dite GS, Southey MC, Venter DJ, Giles GG, Hopper JL. Risk factors for breast cancer in young women by oestrogen receptor and progesterone receptor status. *Br J Cancer.* 2003;89:1661-3.
107. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Daling JR. The relationship between alcohol use and risk of breast cancer by histology and hormone receptor status among women 65-79 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:1061-6.
108. E Cho, W Chen, D Hunter, M Stampfer, D Graham, A Colditz, S Hankinson, W Willett, "Red Meat Intake and Risk of Breast Cancer Among Premenopausal Women", *Arch Intern Med.* 2006;166:2253-9.
109. Dai Q, Shu XO, Jin F, Gao YT, Ruan ZX, Zheng W, Consumption of animal foods, cooking methods, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:801-8.
110. Gertig DM, Hankinson SE, Hough H, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC, Kelsey KT, Hunter DJ, N-acetyl transferase 2 genotypes, meat intake and breast cancer. *Int J Cancer* 1999; 80:13-7.
- Grasas:**
111. Elias B. Gammal, Kenneth K. Carroll2, and Earl R. Plunkett, Effects of Dietary Fat on Mammary Carcinogenesis by 7,12-Dimethylbenz(α)anthracene in Rats, *Cancer Res* October 1967;27:1737.
112. K. K. Carroll and G. J. Hopkins, Dietary polyunsaturated fat versus saturated fat in relation to mammary carcinogenesis, *Lipids*, 1979; 14(2):155-8.
113. Clifford W. Welsch2, Relationship between Dietary Fat and Experimental Mammary Tumorigenesis: A Review and Critique, *Cancer Res.* 1992; 52: S2040-S8.
114. Po-Chuen Chan, Karen A. Ferguson, and Thomas L. Dao, Effects of Different Dietary Fats on Mammary Carcinogenesis, *Cancer Res.* 1983;43:1079-83.
115. C Welsch, J House, B Herr, S Eliasberg and M Welsch, Enhancement of Mammary Carcinogenesis by High Levels of Dietary Fat: A Phenomenon Dependent on Ad Libitum Feeding, *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1990;82(20):1615-20.
116. D Rose, A Boyar, Er Wynder, International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption, *Cancer* 1986;58(11):2363-71.
117. N. F. Boyd, L. J. Martin, M. Noffel, G. A. Lockwood, and D. L. Trichler A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk, *Br J Cancer,* 1993;68(3):627–36.
118. A Wu, M Pike, D Stram, Meta-analysis: Dietary Fat Intake, Serum Estrogen Levels, and the Risk of Breast Cancer, *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(6):529-34.
119. D J Hunter, D Spiegelman, H Adami, L Beeson, et als Cohort Studies of Fat Intake and the Risk of Breast Cancer, A Pooled Analysis, *N Engl J Med* 1996;334:356-61.
120. Arthur Schatzkin, MD, DrPH; Peter Greenwald, MD, DrPH; David P. Byar, MD; Carolyn K. Clifford, PhD, The Dietary Fat—Breast Cancer Hypothesis Is Alive, *JAMA*, 1989;261(22):3284-7.
121. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1079-85.
122. Caygill, C. P. J., Charlett, A. & Hill, M. J. Fat, fish, fish oil and cancer. *Br. J. Cancer* 1996;74:159-64.
123. Howe, GR, Hirohata, T, Hislop, TG, *et al.*. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:561–9.
124. S Sieri, V Krogh, P Ferrari, F Berrino, V Pala et als. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, *Am J Clin Nutr* 2008;88:1304-12.
125. Connolly JM, Gilhooly EM, Rose DP. Effects of reduced dietary linoleic acid intake, alone or combined with an algal source of docosahexaenoic acid, on MDA-MB-231 breast cancer cell growth and apoptosis in nude mice. *Nutr Cancer* 1999;35:44–9.
126. Hatala MA, Rayburn J, Rose DP. Comparison of linoleic acid and eicosapentaenoic acid incorporation into human breast cancer cells. *Lipids* 1994;29:831–7.
- Fibra dietética:**
127. Davies GJ, Crowder M, Dickerson JWT. Dietary fibre intakes of individuals with different eating patterns. *Hum Nutr Appl Nutr* 1985;39A: 139-48.
128. Howie BJ, Shultz TD. Dietary and hormonal interrelationships among Seventh-Day Adventists and nonvegetarian men. *Am J im Nutr* 1985;42:127-34.

129. Ibson RS, Anderson BM, Sabry JH. The trace metal status of a group of post-menopausal vegetarians. *J Am Diet Assoc* 1983;82: 46-50.
 130. Goldin, BR, Adlercreutz, H, Gorbach, SL, *et al.*. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N Engl J Med* 1982;307:1542-7
 131. Cohen, LA, Zhao, Z, Zang, EA, Wynn, TT, Simi, B & Rivenson, A. Wheat bran and psyllium diets: effects on N-methylnitrosourea-induced mammary tumorigenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:899-907.
 132. Yu, H & Rohan, T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1472-89.
 133. Chandalia, M, Garg, A, Lutjohann, D, von Bergmann, K, Grundy, SM & Brinkley, LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:1392-8.
 134. Lawlor, DA, Smith, GD & Ebrahim, S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Causes Control* 2004;15:267-75
 135. Howe, GR, Hirohata, T, Hislop, TG, *et al.*. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:561-9
 136. Rohan TE, Howe GR, Friedenreich CM, Jain M and Miller AB. (1993). Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 1992;4:29-37.
 137. Verhoeven, DT, Assen, N, Goldbohm, RA, *et al.*. Vitamins C and E, retinol, beta-carotene and dietary fibre in relation to breast cancer risk: a prospective cohort study. *Br J Cancer* 1997;75:149-55.
 138. Terry P, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE. No association among total dietary fiber, fiber fractions, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1507-8.
 139. Horn-Ross, PL, Hoggatt, KJ, West, DW, *et al.*. Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA). *Cancer Causes Control* 2002;13:407-15.
 140. Cho, E, Spiegelman, D, Hunter, DJ, Chen, WY, Colditz, GA & Willett, WC. Premenopausal dietary carbohydrate, glycemic index, glycemic load, and fiber in relation to risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1153-8.
 141. Holmes MD, Liu S, Hankinson SE, Colditz GA, *et al.*. Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2004;159:732-9.
 142. Lajous, M, Boutron-Ruault, MC, Fabre, A, Clavel-Chapelon, F & Romieu, I. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1384-91.
 143. Cade JE, Burley VJ, Greenwood DC. Dietary fibre and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2007; 36:431-8.
 144. Cade, JE, Burley, VJ & Greenwood, DC. Dietary fibre and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2007;36:431-8.
 145. Mattisson, I, Wirfalt, E, Johansson, U, Gullberg, B, Olsson, H & Berglund, G. Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer—a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Br J Cancer* 2004;90:122-7.
 146. Y Park, L Brinton, A Subar, A Hollenbeck and A Schatzkin, "Dietary fiber intake and risk of breast cancer in postmenopausal women: the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study".
 147. Giles, GG, Simpson, JA, English, DR, *et al.*. Dietary carbohydrate, fibre, glycaemic index, glycaemic load and the risk of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 2006;118:1843-7.
 148. Suzuki R, Rylander-Rudqvist T, Ye W, Saji S, Adlercreutz H, Wolk A. Dietary fiber intake and risk of postmenopausal breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study among Swedish women. *Int J Cancer* 2008;122:403-12.
 149. J Dong, K He, P Wang, and L Qin, Dietary fiber intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies, *Am J Clin Nutr.* 2011;94 (3):900-5.
- Nutrición en edades tempranas:**
150. Potischman N, Weiss HA, Swanson CA, *et al.* Diet during adolescence and risk of breast cancer among young women. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:226-33.
 151. J Dorgan, L Liu, C Klifa, *et al.* Adolescent Diet and Subsequent Serum Hormones, Breast Density, and Bone Mineral Density in Young Women: Results of the Dietary Intervention Study in Children Follow-up Study, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1545-56.
 152. M Pryor, M Slattery, L Robison, and M Egger, Adolescent Diet and Breast Cancer in Utah, *Cancer Research* 1989; 49:2161-7.
 153. Frazier AL, Li L, Cho E, *et al.* Adolescent diet and risk of breast cancer. *Cancer Causes and Control* 2004;15:73-82.
 154. Shu XO, Jin F, Dai Q, *et al.* Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:483-8.
 155. Thanos J, Cotterchio M, Boucher BA, *et al.* Adolescent dietary phytoestrogen intake and breast cancer risk (Canada). *Cancer Causes and Control* 2006;17:1253-61.
 156. Wu, AH, Wan, P, Hankin, J, Tseng, CC, Yu, MC & Pike, MC. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis* 2002;23:1491-6.
 157. Klein-Platat C, Draï J, Oujaa M, Schlienger JL, Simon C, Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents, *Am J Clin Nutr.* 2005;82:1178-84.
- Micronutrientes y alimentos específicos potencialmente protectores.**

Lignan del lino y otras semillas:

158. Adlercreutz H, Bannwart K, Wahala T, et al. Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;44:147-53.
159. Wang C, Makela T, Hase T, Adlercreutz H, Kurzer MS. Lignans and flavonoids inhibit aromatase enzyme in human preadipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;50:205-12.
160. Brooks JD, Thompson LU. Mammalian lignans and genistein decrease the activities of aromatase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in MCF-7 cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. In press 2005.
161. Garreau B, Vallette G, Adlercreutz H, et al. Phytoestrogens: new ligands for rat and human α -fetoprotein. *Biochem Biophys Acta* 1991;1094:339-45.
162. Mousavi Y, Adlercreutz H. Enterolactone and estradiol inhibit each other's proliferative effect on MCF-7 breast cancer cells in culture. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;41:615-9.
163. Wang C, Kurzer MS. Effect of phytoestrogens on DNA synthesis in MCF-7 cells in the presence of estradiol or growth factors. *Nutr Cancer* 1998;31:90-100.
164. Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J et al. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;41:331-7.
165. Saarinen NM, Warri A, Makela SI, et al. Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (*Picea abies*). *Nutr Cancer* 2000;36:207-16.
166. Kitts DD, Yuan YV, Wijewickreme, Thompson LU. Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglycoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone. *Mol Cell Biochem* 1999;202:91-100.
167. Prasad K., Hydroxyl radical-scavenging property of secoisolariciresinol diglucoside (SDG) isolated from flaxseed. *Mol Cell Biochem* 1997;168:117-23.
168. Kangas L, Saarinen N, Mutanen M, et al. Antioxidant and antitumor effects of hydroxymatairesinol (HM-3000, HMR), a lignan isolated from the knots of spruce. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:S48-57.
169. Yuan YV, Rickard SE, Thompson LU. Short term feeding of flaxseed or its lignan has minor influence on in vivo hepatic antioxidant status in young rats. *Nutr Res* 1999;19:1233-43.
170. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, et al. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci US A* 1993;90:2690-4.
171. Serraino M, Thompson LU. The effect of flaxseed supplementation on early risk markers for mammary carcinogenesis. *Cancer Lett* 1991;60:135-42.
172. Serraino M, Thompson LU. The effect of flaxseed supplementation on the initiation and promotional stages of mammary tumorigenesis. *Nutr Cancer* 1992;17:153-9.
173. Rickard SE, Yuan YV, Chen J, Thompson LU. Dose effects of flaxseed and its lignan on methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumorigenesis in rats. *Nutr Cancer* 1999;35:50-7.
174. Thompson LU, Rickard S, Orcheson L, Seidl MM. Flaxseed and its lignan and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1996;17:1373-6.
175. Chen J, Hui E, Yip T, Thompson LU. Dietary flaxseed enhances the inhibitory effect of tamoxifen on the growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) in nude mice. *Clin Cancer Res* 2004; 10:7703-11.
176. Chen J, Stavro M, Thompson LU. Dietary flaxseed inhibits breast cancer growth and metastasis and downregulates expression of epidermal growth factor receptor and insulin-like growth factor. *Nutr Cancer* 2002;43:187-92.
177. Dabrosin C, Chen J, Wang L, Thompson LU. Flaxseed inhibits metastasis and decreases extracellular vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts. *Cancer Lett* 2002;186:31-7.
178. Jianmin Chen, Evon Hui, Terence Ip, et al. Dietary Flaxseed Enhances the Inhibitory Effect of Tamoxifen on the Growth of Estrogen-Dependent Human Breast Cancer (MCF-7) in Nude Mice. *Clin Cancer Res* 2004;10:7703-7711.
179. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, Lopez D. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997;350:990-4.
180. Dai Q, Franke AA, Jin F, et al. Urinary excretion of phytoestrogens and risk of breast cancer among Chinese women in Shanghai. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:815-21.
181. Pietinen P, Stumpf K, Mannisto S, Kataja V, Uusitupa M, Adlercreutz H. Serum enterolactone and risk of breast cancer: a case-control study in eastern Finland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:339-44.
182. Michelle Cotterchio, Beatrice A. Boucher, Nancy Kreiger, Catherine A. Mills and Lilian U. Thompson. Dietary phytoestrogen intake—lignans and isoflavones—and breast cancer risk (Canada). *Cancer Causes and Control* Volume 19, Number 3, 259-272.
183. P E Goss and S Sierra, Current perspectives on radiation-induced breast cancer, *JCO* January 1998 vol. 16 no. 1 338-347.
184. Thompson LU, Robb P, Serraino M, Cheung F. Mammalian lignan production from various foods. *Nutr Cancer* 1991;16:43-52.
185. Lilian U. Thompson, Jian Min Chen, Tong Li, et al. Dietary Flaxseed Alters Tumor Biological Markers in Postmenopausal Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:3828-3835.
186. F Boccardo, G Lunardi P Guglielmini et al. Serum enterolactone levels and the risk of breast cancer in women with palpable cysts. *European Journal of Cancer* 2004 Volume 40, Issue 1, Pages 84-89.
187. S McCann, K Moysich, J Freudenheim, C Ambrosone and P Shields, The Risk of Breast Cancer Associated with Dietary Lignans Differs by CYP17 Genotype in Women. *J. Nutr.* 2002;132: 3036-3041.

188. Haggans CJ, Hutchins AM, Olson BA et al. Effect of flaxseed consumption on urinary estrogen metabolites in postmenopausal women, *Nutrition and Cancer* 1999, 33(2):188-95.
189. Y Wang, K Lee, F Chan, S Chen and L Leung, The Red Wine Polyphenol Resveratrol Displays Bilevel Inhibition on Aromatase in Breast Cancer Cells, *Toxicological Sciences* 2006, 92(1), 71-77.
190. Kaizer L, Boyd NF, Kriukov V, Tritchler D. Fish consumption and breast cancer risk: an ecological study. *Nutr Cancer* 1989;12:61-8.
191. Connolly JM, Gilhooly EM, Rose DP. Effects of reduced dietary linoleic acid intake, alone or combined with an algal source of docosahexaenoic acid, on MDA-MB-231 breast cancer cell growth and apoptosis in nude mice. *Nutr Cancer* 1999;35:44-9.
192. Rose DP, Connolly JM. Antiangiogenicity of docosahexaenoic acid and its role in the suppression of breast cancer cell growth in nude mice. *Int J Oncol* 1999;15:1011-5.
193. Noguchi M, Minami M, Yagasaki R, Kinoshita K, Earashi M, Kitagawa H, Taniya T, Miyazaki I. Chemoprevention of DMBA-induced mammary carcinogenesis in rats by low-dose EPA and DHA. *Br J Cancer* 1997;75:348-53.
194. Jeanne M. Connolly, Elaine M. Gilhooly & David P. Rose Effects of Reduced Dietary Linoleic Acid Intake, Alone or Combined With an Algal Source of Docosahexaenoic Acid, on MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Growth and Apoptosis in Nude Mice, , *Nutrition and Cancer* , Volume 35, Issue 1, 1999
195. Rose DP, Connolly JM, Coleman M. Effect of omega-3 fatty acids on the progression of metastases after the surgical excision of human breast cancer cell solid tumors growing in nude mice. *Clin Cancer Res* 1996;2:1751-6.
196. Jeanne M. Connolly, David P. Rose, Effects of fatty acids on invasion through reconstituted basement membrane ('Matrigel') by a human breast cancer cell line, *Cancer Letters*, Volume 75, Issue 2, 10 December 1993, Pages 137-142
197. Hatala MA, Rayburn J, Rose DP. Comparison of linoleic acid and eicosapentaenoic acid incorporation into human breast cancer cells. *Lipids* 1994;29:831-7.
198. Rose DP, Connolly JM. Effects of fatty acids and inhibitors of eicosanoid synthesis on the growth of a human breast cancer cell line in culture. *Cancer Res* 1990;50:7139-44.
199. B Culp, B Titus, W Lands, Inhibition of prostaglandin biosynthesis by eicosapentaenoic acid, *Prostaglandins and Medicine*, Volume 3, Issue 5, November 1979, Pages 269-278
200. D Rosea, J Rayburnb, M Hatalab & J Connollyb, Effects of dietary fish oil on fatty acids and eicosanoids in metastasizing human breast cancer cells, *Nutrition and Cancer* 1994; Vol 22, Issue 2.
201. P Schley, D Brindley and C Field, (n-3) PUFA Alter Raft Lipid Composition and Decrease Epidermal Growth Factor Receptor Levels in Lipid Rafts of Human Breast Cancer Cells, *J. Nutr.* March 1, 2007 vol. 137 no. 3 548-553.
202. B A Stoll, n-3 Fatty acids and lipid peroxidation in breast cancer inhibition, Review article, *British Journal of Nutrition* (2002), 87, 193-198
203. W T Cave, Omega-3 polyunsaturated fatty acids in rodent models of breast cancer *Breast Cancer Research and Treatment*, Volume 46, Numbers 2-3, 239-246, 1997.
204. D P Rose, Dietary fat, fatty acids and breast cancer, *Breast Cancer*, Volume 4, Number 1, 7-16.
205. M Saadatian-Elahi, T Norat, J Goudable, E Riboli, Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: A meta-analysis, *International Journal of Cancer*, Volume 111, Issue 4, pages 584-591, 10 September 2004
206. M Gago-Dominguez, J-M Yuan, C-L Sun, H-P Lee and M C Yu, Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study, *British Journal of Cancer* (2003) 89, 1686-1692.
- Isoflavonas de la soja y otras leguminosas:**
207. Murrill WB, Brown NM, Zhang JX, Manzollillo PA, Barnes S, Lamartiniere CA Prepubertal genistein exposure suppresses mammary cancer and enhances gland differentiation in rats. *Carcinogenesis*, 1996; 17:1451-7.
208. Brown NM, Wang J, Cotroneo MS, Zhao YX, Lamartiniere CA, Prepubertal genistein treatment modulates TGFalpha, EGF, and EGF-receptor mRNAs and proteins in the rat mammary gland. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;144:149-65.
209. Fritz WA, Coward L, Wang J, Lamartiniere CA Dietary genistein: perinatal mammary cancer prevention, bioavailability and toxicity testing in the rat. *Carcinogenesis*, 1998;19:2151-8.
210. B. A. Stoll, Eating to beat breast cancer: Potential role for soy supplements, *Ann Oncol.* 1997;8(3):223-5.
211. Y H Ju, C D Allred, K F Allred, K L Karko, D R Doerge and W G Helferich, Physiological Concentrations of Dietary Genistein Dose-Dependently Stimulate Growth of Estrogen-Dependent Human Breast Cancer (MCF-7) Tumors Implanted in Athymic Nude Mice, *J. Nutr.* 2001;131(11):2957-62.
212. X O Shu, Y Zheng, H Cai, et als., Soy Food Intake and Breast Cancer Survival, *JAMA* 2009; 302 (22): 2437-43.
213. Messina MJ, Loprinzi CL, Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J Nutr* 2001;131(11):S3095-S108.
214. Bruce J. Trock , Leena Hilakivi-Clarke , Robert Clarke, Meta-Analysis of Soy Intake and Breast Cancer Risk, *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(7):459-71.
215. K Setchell, N Brown, P Desai, L Zimmer-Nechemias, et als., Bioavailability of Pure Isoflavones in Healthy Humans and Analysis of Commercial Soy Isoflavone Supplements, *J. Nutr.* 2001;131(4):S1362-S75.
216. X Lia, J Choia, Effect of genistein on the pharmacokinetics of paclitaxel administered orally or

intravenously in rats, *International Journal of Pharmaceutics* 2007;337(1-2):188-93.

217. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, "Sécurité et bénéfices des phito-estrogènes aportes par l'alimentation", Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 2005, inf. n° 2002-SA-231.

218. A H Wu, F Z Stanczyk, A Seow, H Lee and M C Yu, Soy Intake and Other Lifestyle Determinants of Serum Estrogen Levels among Postmenopausal Chinese Women in Singapore, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:844-51.

Verduras y frutas ricas en Carotenoides y Vit E:

219. P Prakash, R M Russell and N I Krinsky, In Vitro Inhibition of Proliferation of Estrogen-Dependent and Estrogen-Independent Human Breast Cancer Cells Treated with Carotenoids or Retinoids, *J. Nutr.* 2001; 131(5):1574-80.

220. E C Tibaduiza, J C Fleet, R M Russell and N I Krinsky, Excentric Cleavage Products of β -Carotene Inhibit Estrogen Receptor Positive and Negative Breast Tumor Cell Growth In Vitro and Inhibit Activator Protein-1-Mediated Transcriptional Activation, *J. Nutr.* 2002;132(6):1368-75.

221. M Karas, H Amir, D Fishman, M Danilenko et als., Lycopene Interferes With Cell Cycle Progression and Insulin-Like Growth Factor I Signaling in Mammary Cancer Cells, *Nutrition and Cancer* 2000; 36(1):101-11.

222. J Levya, E Bosina, B Feldmana, Y Giata et als., Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either α - carotene or β - carotene, *Nutrition and Cancer*, 1995;24(3):257-66.

223. W Yuab, M Simmon-Menchacaab, A Gaporc, B G Sandersa & Kimberly Klined, Induction of apoptosis in human breast cancer cells by tocopherols and tocotrienols *Nutrition and Cancer* 1999;33(1):26-32.

224. N Guthrie, A Gapor, A F Chambers and K K Carroll, Inhibition of Proliferation of Estrogen Receptor-Negative MDA-MB-435 and -Positive MCF-7 Human Breast Cancer Cells by Palm Oil Tocotrienols and Tamoxifen, Alone and in Combination^{1,2}, *J. Nutr.* 1997;127(3):S544-S8.

225. K Nesaretnam, N Guthrie, A F Chambers and K K Carroll, Effect of tocotrienols on the growth of a human breast cancer cell line in culture , *Lipids* 1995;30(12):1139-43.

226. K Nesaretnam, R Stephen, R Dils and P Darbre, Tocotrienols inhibit the growth of human breast cancer cells irrespective of estrogen receptor status *Lipids* 1998;33(5):461-9.

227. G Sigounasa, A Anagnostoub & Manfred Steinerb, dl- α -tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells, *Nutrition and Cancer* 1997;28(1):30-5.

228. M P Malafa, L T Neitzel M.S., Vitamin E Succinate Promotes Breast Cancer Tumor Dormancy, *Journal of Surgical Res.* 2000;93(1):163-70.

229. M Shun, W Yu, A Gapor, R Parsons, J Atkinson, B G Sanders & Kline, Pro-apoptotic Mechanisms of

Action of a Novel Vitamin E Analog (α -TEA) and a Naturally Occurring Form of Vitamin E (δ -Tocotrienol) in MDA-MB-435 Human Breast Cancer Cells, *Nutrition and Cancer*, 2004;48(1):95-105.

230. Levi F., Vecchia C. L., Gulie C., Negri E. Dietary factors and breast cancer risk in Vaud, Switzerland. *Nutr. Cancer*, 1993;19:327-35.

231. Franceschi S., Parpinel M., LaVecchia C., Favero A, Talamini R., Negri E. Role of different types of vegetables and fruit in the prevention of cancer of the colon, rectum, and breast. *Epidemiology*, 1998;9:338-41.

232. F Levil, C Pasche, F Lucchini¹, C La Vecchia, Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk, *International Journal of Cancer* 2001;91 (2):260-3.

233. Mezzetti M, La Vecchia C, Decarli A, Boyle P, Talamini R, Franceschi S Population attributable risk for breast cancer: diet, nutrition, and physical exercise, *Journal of the National Cancer Institute* 1998; 90(5):389-94.

234. E Negril, C La Vecchia, S Franceschi, B D'Avanzo, R Talamini et als., Intake of selected micronutrients and the risk of breast cancer, *International Journal of Cancer* 1996;65(2):140-4.

235. E. Marubini, A. Decarli, C. Mazzoleni¹, E. Capitelli, F. Cavallo, S. Salvini, A. Costa et als., The relationship of dietary intake and serum levels of retinol and beta-carotene with breast cancer. Results of a case-control study, *Cancer* 1988;61(1):173-80.

236. G van Poppel and RA Goldbohm , Epidemiologic evidence for beta-carotene and cancer prevention, *Am J Clin Nutr* December 1995;62(6):S1393-S402.

237. E Giovannucci, Tomatoes, Tomato-Based Products, Lycopene, and Cancer: Review of the Epidemiologic Literature, *JNCI J Natl Cancer Inst* 1999;91(4):317-31.

238. Zhang S., Hunter D., Forman M. R., Rosner B. A., Speizer F. E., Colditz G. A., Manson J. E., Hankinson S. E., Willett W. C. Dietary carotenoids and vitamin A, C, and E and risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999;91:547-56.

239. D. T. Verhoeven, N. Assen, R. A. Goldbohm, E. Dorant, P. van 't Veer, F. Sturmans, R. J. Hermus, and P. A. van den Brandt, Vitamins C and E, retinol, beta-carotene and dietary fibre in relation to breast cancer risk: a prospective cohort study, *Br J Cancer.* 1997; 75(1): 149-55.

240. J F Dorgan, A Sowell, Ch A Swanson et als., Relationships of serum carotenoids, retinol, a-tocopherol, and selenium with breast cancer risk: results from a prospective study in Columbia, Missouri (United States) *Cancer Causes and Control*, 1998;9(1):89-97.

Verduras Crucíferas (Brassica):

241. Bradlow H. L., Telang N. T., Sepkov D. W., Osborne M. P. 2-Hydroxyestrone: the "good" estrogen. *J. Endocrinol.* 1996, 150: S256-S65.

242. Schneider J., Huh M. M., Bradlow H. L., Fishman J. Antiestrogen action of 2-hydroxyestrone on MCF-7

- human breast cancer cells. *J. Biol. Chem.* 1984;259:4840-5.
243. Nebert D. W. Elevated estrogen 16- α -hydroxylase activity: Is this a genotoxic or nongenotoxic biomarker in human breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 1888-91.
244. Telang N. T., Suto A., Wong G. Y., Bradlow H. L. Induction by estrogen metabolite 16 α -hydroxyestrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 84: 634-8.
245. Fotsis T., Zhang Y., Pepper M. S., Adlercreutz H., Montesana R., Nawroth P. P., Schweigerer L. The endogenous estrogen metabolite 2-methoxyestradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumor growth. *Nature* 1994;368:237-9.
246. Klauber N., Parangi S., Flynn E., Hamel E., D'Amato R. J. Inhibition of angiogenesis and breast cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and taxol. *Cancer Res.* 1997;57:81-6.
247. Zhu B. T., Conney A. H. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis* 1998;19:1-27.
248. Bradlow H. L., Herschcopf R. J., Martucci C. P., Fishman J. Estradiol 16 α -hydroxylation in the mouse correlates with mammary tumor incidence and presence of murine mammary tumor virus: a possible model for hormonal etiology of breast cancer in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985;82:6295-99.
249. Bradlow H. L., Sepkovic D. W., Telang N. T., Osborne M. P. Indole-3-carbinol: a novel approach to breast cancer prevention. *Ann. NY Acad. Sci.* 1995;30: 180-200.
250. Telang N. T., Bradlow H. L., Osborne M. P. Molecular and endocrine biomarkers in non-involved breast: relevance to cancer chemoprevention. *J. Cell. Biochem.* 1992;16G:161-9.
251. Taioli E., Garte S. J., Trachman J., Garbers S., Sepkovic D. W., Osborne M. P., Mehl S., Bradlow H. L. Ethnic differences in estrogen metabolism in healthy women. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996;88:617.
252. Kabat G. C., Chang C. J., Sparano J. A., Sepkovic D. W., Hu X-P., Khalil A., Rosenblatt R., Bradlow H. L. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 1997; 6: 505-9.
253. Kall M. A., Vang O., Clausen J. Effects of dietary broccoli on human in vivo drug metabolizing enzymes: evaluation of caffeine, estrone, and chlorzoxazone. *Carcinogenesis* 1996;17: 793-9.
254. Jellinck P. H., Forkert P. G., Riddick D. S., Okey A. B., Michnovicz J. J., Bradlow H. L. Ah receptor binding properties of indole carbinols and induction of hepatic estradiol hydroxylation. *Biochem. Pharmacol.* 1993;45:1129-36.
255. Jellinck P. H., Michnovicz J. J., Bradlow H. L. Influence of indole-3-carbinol on the hepatic microsomal formation of catechol estrogens. *Steroids* 1991;56:446-50.
256. Bradlow H. L., Michnovicz J. J., Telang N. T., Osborne M. P. Effects of dietary indole-3-carbinol on estradiol metabolism and spontaneous mammary tumors in mice. *Carcinogenesis* 1991;12:1571-4.
257. Sepkovic D. W., Bradlow H. L., Michnovicz J., Murtezani S., Levy I., Osborne M. P. Catechol estrogen production in rat microsomes after treatment with indole-3-carbinol, ascorbigen, or B-naphthoflavone: a comparison of stable isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry and radiometric methods. *Steroids*, 1994;59:318-23.
258. Vang O., Jensen H., Autrup H. Induction of cytochrome P-450IA1, IA2, IIB1, and IIE1 by broccoli in rat liver and colon. *Chem.-Biol. Interact.* 1991;78: 85-96.
259. J Fowke, C Longcope, J Hebert "Brassica Vegetable Consumption Shifts Estrogen Metabolism in Healthy Postmenopausal Women" *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9:773-9.
260. Bresnick E., Birt D. F., Wolterman K., Wheeler M., Markin R. S. Reduction in mammary tumorigenesis in the rat by cabbage and cabbage residue. *Carcinogenesis* 1990;11:1159-63.
261. Wattenberg L. W. Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer Res.* 1978;38:1410-3.
262. Kojima T., Tanaka T., Mori H. Chemoprevention of spontaneous endometrial cancer in female donryu rats by dietary indole-3-carbinol. *Cancer Res.* 1994; 54:1446-9.
263. Rahman KM, Aranha O, Sarkar FH. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. *Nutr Cancer* 2003;45:101-12.
264. Rahman KM, Li Y, Sarkar F. Inactivation of Akt and NF- κ B plays important roles during I3C-induced apoptosis in breast cancer cells. *Nutr Cancer* 2004;48:84-94.
265. Cover CM, Hsieh SJ, Cram EJ, et al. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1999;59: 1244-51.
266. L Howells, B Gallacher-Horley, C Houghton, et al. Indole-3-carbinol Inhibits Protein Kinase B/Akt and Induces Apoptosis in the Human Breast Tumor Cell Line MDAMB468 but not in the Nontumorigenic HBL100 Line, *Mol Cancer Ther* 2002;1:1161-72.
267. Rahman KM, Aranha O, Glazyrin A, Chinni SR, Sarkar FH. Translocation of Bax to mitochondria induces apoptotic cell death in indole-3-carbinol (I3C) treated breast cancer cells. *Oncogene* 2000;19:5764-71.
268. Cover CM, Hsieh SJ, Tran SH, et al. Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G1 cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling. *J Biol Chem* 1998;273:3838-47.
269. Tiwari RK, Guo L, Bradlow HL, Telang NT, Osborne MP. Selective responsiveness of human breast cancer cells to indole-3-carbinol, a chemopreventive agent. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:126-31.

270. Yanyan LiTao ZhangSuling Liu, et al. "Sulforaphane, a Dietary Component of Broccoli/Broccoli Sprouts, Inhibits Breast Cancer Stem Cells" Clin Cancer Res, 2010;16(1): 2580-90.
 271. Coker A. L., Crane M. M., Sticca R. P., Sepkovic D. W. Re. Ethnic differences in estrogen metabolism in healthy women. J. Natl. Cancer Inst. 1997;89:89-90.
 272. Schneider J., Kinne D., Fracchia A., Pierce V., Anderson K. E., Bradlow H. L., Fishman J. Abnormal oxidative metabolism of estradiol in women with breast cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1982;79: 3047-51.
 273. Ho G., Luo X., Ji C., Foo S., Ng E. Urinary 2/16 α -hydroxyestrone ratio: correlation with serum insulin-like growth factor binding protein-3 and a potential biomarker of breast cancer risk. Ann. Acad. Med. Singapore, 1998;27:294-9.
 274. Meilahn E., DeStavola B., Allen D., Fentim I., Bradlow H., Sepkovic D., Kuller L. Do urinary oestrogen metabolites predict breast cancer?. Guernsey III cohort follow-up. Br. J. Cancer, 1998;78:1250-5.
 275. Jay H. Fowke, Fung-Lung Chung, Fan Jin, Dai Qi, Qiuyin Cai, Cliff Conaway, Jia-Rong Cheng, Xiao-Ou Shu, Yu-Tang Gao, and Wei Zheng. Urinary Isothiocyanate Levels, Brassica, and Human Breast Cancer, Cancer Res 2003 63; 3980-6.
 276. Graham S., Marshall J., Mettlin C., Rzepka T., Nemoto T., Byers T. Diet in the epidemiology of breast cancer. Am. J. Epidemiol. 1982, 116: 68-75.
 277. Ch B Ambrosone, S E McCann, J L Freudenheim, J R Marshall, Y Zhang and P G Shields, Breast Cancer Risk in Premenopausal Women Is Inversely Associated with Consumption of Broccoli, a Source of Isothiocyanates, but Is Not Modified by GST Genotype, J. Nutr. 2004;134(5):1134-8.
 278. S A Shi C-Y., Chung F-L., Jiao D., Hankin J. H., Lee H-P., Coetzee G. A., Yu M. C. Urinary total isothiocyanate (ITC) in a population-based sample of middle-aged and older Chinese in Singapore: relationship with dietary total ITC and glutathione S-transferase M1/T1/P1 genotypes. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 1998;7:775-81.
 279. Nugon-Baudon L., Rabot S. Glucosinolates and glucosinolate derivatives: implications for protection against chemical carcinogenesis. Nutr. Res. Rev. 1994; 7:205-31.
- Verduras Liliaceas (Allium):**
280. Ip c, Lisk DJ, and Stoewsand GS "Mamary cancer prevention by regular garlic and selenium-enriched garlic" Nutr. Cancer 1992;17:279-86.
 281. Schaffer EM, LiuJZ, Green J, Dangler CA and Milner JA "Garlic and associated allyl sulfur components inhibit N-methyl-N nitrosoarea induced rat mammary carcinogenesis" Cancer Lett. 1996;102: 199-204.
 282. Suzui N, Sugie S, Rahman KM, Ohnishi M, Yoshimi N, Wakabayashi K and Mori H "Inhibitory effects of diallyl disulfide or aspirin on 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo pyridine-induced mammary carcinogenesis in rats" Jpn J. Cancer Res 1997;88: 705-11.
 283. Sigounas G, Hooker J, Anagnostou A and Steiner M "S-Allylmercaptocysteine inhibits cells proliferation and reduces the viability of erythroleukemia, breast and prostate cancer cell lines" Nutr. Cancer 1997;27: 186-91.
 284. Sundaram SG and Milner JA "Impact of organosulfur compounds in garlic on canine mammary tumor cells in culture" Cancer Lett. 1993;74:85-90.
 285. Lea MA and Ayyala US "Differentiating and growth inhibitory effects of diallyl disulfide on cancer cells" Int. J. Oncology 1997;11:181-5.
 286. Amagase H, Schaffer EM and Milner JA "Dietary components modiy the ability of garlic to suppress 7-12-dimethylbenz(α)anthracene-induced mammary DNA adducts" J. Nutr. 1996;126:817-24.
 287. Mori H, Sugie S, Rahman KM and Suzui N, "Chemoprevention of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo pyridine-induced mammary carcinogenesis in rats" Cancer Lett. 1999;143:195-8.
 288. Levi F, LaVecchia C, Gulie C and Negri E "Dietary factors and breast cancer risk in Vau, Switzerland" Nutr. Cancer 1993;19:327-35.
 189. Challier B, Perarnau JM and Viel JF "Garlic, onion and cereal fibre as protective factors for breast cancer: a french case-control study" Eur. J. Epidem. 1998;14:737-47.
 290. C Galeone, C Pelucchi, F Levi, E Negri, S Franceschi, R Talamini, A Giacosa and C La Vecchia, Onion and garlic use and human cancer, Am J Clin Nutr. 2006;84(5):1027-32.
- Té verde:**
291. Graham, H.N. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. Prev. Med. 1992;21, 334-350.
 292. Balentine,D.A., Wiseman,S.A. and Bouwens,L.C. The chemistry of tea flavonoids. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 1997, 37, 693-704.
 293. Vergote,D., Cren-Olive,C., Chopin,V., Toillon, R.A., Rolando,C., Hondermarck,H. and Le Bourhis,X. Epigallocatechin (EGC) of green tea induces apoptosis of human breast cancer cells but not of their normal counterparts. Breast Cancer Res. Treat. 2002;76:195-201.
 294. Liang, Y.C., Lin-Shiau, S.Y., Chen, C.F. and Lin, J.K. Inhibition of cyclin-dependent kinases 2 and 4 activities as well as induction of Cdk inhibitors p21 and p27 during growth arrest of human breast carcinoma cells by (-)-epigallocatechin-3-gallate. J. Cell. Biochem. 1999;75:1-12.
 295. Mittal,A., Pate,M., Wylie,R., Tollefsbol,T. and Katiyar,S. EGCG down-regulates telomerase in human breast carcinoma MCF-7 cells, leading to suppression of cell viability and induction of apoptosis. Int. J. Oncol. 2004;24:703-10.
 296. Sartippour,M.R., Shao,Z.M., Heber,D., Beatty,P., Zhang,L., Liu,C., Ellis,L., Liu,W., Go,V.L. and Brooks,M.N. Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells. J. Nutr. 2002;132:2307-11.

297. Way, T., Lee, H., Kao, M. and Lin, J. Black tea polyphenol theaflavins inhibit aromatase activity and attenuate tamoxifen resistance in HER2/neu-transfected human breast cancer cells through tyrosine kinase suppression. *Eur. J. Cancer*, 2004;40:2165–74.
 298. M R Sartippour, R Pietras, D C Marquez-Garban, H Chen, D Heber, S M Henning, G Sartippour, L Zhang, M Lu, O Weinberg, J Rao and M N Brooks. The combination of green tea and tamoxifen is effective against breast cancer. *Carcinogenesis* 2006;27(12):2424-33.
 299. Adeyemi A. Ogunleye, Fei Xue and Karin B. Michels, Green tea consumption and breast cancer risk or recurrence: a meta-analysis, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2010;119(2):477-84.
 300. D Edward, J. Mills, P Wu, S Verma et als, The Effects of Green Tea Consumption on Incidence of Breast Cancer and Recurrence of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis, *Integr Cancer Ther* 2005;4(2):144-55.
 301. Can-Lan Sun, Jian-Min Yuan, Woon-Puay Koh and Mimi C. Yu. Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Carcinogenesis* 2006 27(7):1310-15.
 302. Goldbohm, R.A., Hertog, M.G., Brants, H.A., van Poppel, G. and van den Brandt, P.A. Consumption of black tea and cancer risk: a prospective cohort study. *J. Natl Cancer Inst.* 1996; 88:93–100.
 303. A Wu, K Arakawa, F Stanczyk, D Van Den Berg, W Koh and Yu I. Tea and circulating estrogen levels in postmenopausal Chinese women in Singapore. *Carcinogenesis* 2005;26(5):976-80.
- Cúrcuma y otras especies:**
304. Ammon, H. P. T., and M. A. Walh. Pharmacology of Curcuma longa. *Planta Med*, 1991. 57:1:1-7.
 305. Stoner, G. D. and Mukhtar, H., Polyphenols as cancer chemopreventive agents. *Journal of Cellular Biochemistry*, 1995;59:169-80.
 306. Nadkarni, K. M. 1976. Curcuma Long. Popular Prskashan Publishing Co., Bombay.
 307. Chopra, R. N., I. C. Chopra, K. L. Handa, and L. D. Kapur. 1958. Indigenous drugs of India. In Dhur, 2nd Ed. pp. 325.
 308. Choudhuri T. "Curcumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53-dependent Bax induction", *FEBS Letters*, 512 (1):334.
 309. Bharat B. Aggarwal, Chitra Sundaram, Nikita Malani and Haruyo Ichikawa, "The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease", *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2007;595:1-75.
 310. B B Aggarwal, S Shishodia, Y Takada et al. "Curcumin Suppresses the Paclitaxel-Induced Nuclear Factor- k B Pathway in Breast Cancer Cells and Inhibits Lung Metastasis of Human Breast Cancer in Nude Mice", *Clin Cancer Res* 2005;11:7490-8.
 311. Singh, S., and B. B. Aggarwal. Activation of transcription factor NF-kB is suppressed by curcumin. *J. Biol. Chem*, 1995. 270:24995-5000.
 312. Kumar, A., S. Dhawan, N. J. Hardegen, and B. B. Aggarwal. Curcumin (diferuloylmethane) inhibition of tumor necrosis factor (TNF)-mediated adhesion of monocytes to endothelial cells by suppression of cell surface expression of adhesion molecules and of nuclear factor-kB activation. *Biochem. Pharmacol.* 1998;55:775.
 313. Pendurthi, U. R., J. T. Williams, and L. V. M. Rao. Inhibition of tissue factor gene activation in cultured endothelial cells by curcumin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:3406.
 314. Bierhaus, A., Y. Zhang, P. Quehenberger, T. Luther, M. Haase, M. Muller, N. Mackman, R. Ziegler, and P. P. Nawroth. The dietary pigment curcumin reduces endothelial tissue factor gene expression by inhibiting binding of AP-1 to the DNA and activation of NF-kB. *Thromb. Haemost.* 1997; 77:772.
 315. S Verma, E Alamone and B Goldin, Curcumin and Genistein, Plant Natural Products, Show Synergistic Inhibitory Effects on the Growth of Human Breast Cancer MCF-7 Cells Induced by Estrogenic Pesticides. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997;233(3):692-6.
 316. C Ramachandran, H Fonseca, P Jhabvala, E A Escalon, S J Melnicka "Curcumin inhibits telomerase activity through human telomerase reverse transcriptase in MCF-7 breast cancer cell line" *Cancer letters* 2002;184(1):1-6.
 317. Commander, J. N. M., and N. P. E. Vermeulen. Cytotoxicity and cytoprotective activities of natural compounds. the case of curcumin. *Xenobiotica* 1996;26:667.
 318. Nagabhushan, M., and S. V. Bhide, Nonmutagenicity of curcumin and its antimutagenic action versus chili and capsaicin. *Nutr. Cancer* 1986, 8:201.
 319. Shoba, G., D. Joy, T. Joseph, M. Majeed, R. Rajendran, and P. S. S. R. Srinivas. "Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers". *Planta Med*, 1998; 64:353.
 320. Govindaraja, V. S. 1980. Turmeric: chemistry, technology, and quality. *Crit. Rev. Food Sci. Nutri.* 12:199.
 321. Y Shukla and M Singha, Cancer preventive properties of ginger: A brief review, *Food and Chemical Toxicology*, 2007;45(5):683-90.
 322. Murakami A, Takahashi D, Koshimizu K, Ohigashi H. Synergistic suppression of superoxide and nitric oxide generation from inflammatory cells by combined food factors. *Mutat Res* 2003;523-4:151–61.
 323. Kim, S. O., Chun, K.-S., Kundu, J. K. and Surh, Y.-J. Inhibitory effects of [6]-gingerol on PMA-induced COX-2 expression and activation of NF-kB and p38 MAPK in mouse skin. *BioFactors*, 2004;21: 27–31.
 324. Murakami A, Matsumoto K, Koshimizu K, Ohigashi H. Effects of selected food factors with chemopreventive properties on combined lipopolysaccharide- and interferon-gamma-induced

IkappaB degradation in RAW264.7 macrophages. *Cancer Lett* 2003; 195: 17–25.

325. Murakami A, Takahashi D, Kinoshita T, Koshimizu K, Kim HW, Yoshihiro A et al. Zerumbone, a Southeast Asian ginger sesquiterpene, markedly suppresses free radical generation, proinflammatory protein production, and cancer cell proliferation accompanied by apoptosis: the alpha, beta-unsaturated carbonyl group is a prerequisite. *Carcinogenesis* 2002; 23: 795–802.

326. Murakami A, Hayashi R, Tanaka T, Kwon KH, Ohigashi H, Safitri R. Suppression of dextran sodium sulfate-induced colitis in mice by zerumbone, a subtropical ginger sesquiterpene, and nimesulide: separately and in combination. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1253–61

327. Kirana C, McIntosh GH, Record IR, Jones GP. Antitumor activity of extract of *Zingiber aromaticum* and its bioactive sesquiterpenoid zerumbone, *Nutr Cancer* 2003; 45: 218–25.

328. Hyun Sook Leea, Eun Young Seob, Nam E Kangc, Woo Kyung Kimb, [6]-Gingerol inhibits metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells, *Journal of nutritional biochemistry* 2008;19(5): 313-319.

329. Bharat B. Aggarwal, Ajaikumar B. Kunnumakkara, Kuzhuvelil B. Harikumar, Sheeja T. Tharakan, Bokyoung Sung and Preetha, Potential of Spice-Derived Phytochemicals for Cancer Prevention, *Planta Med* 2008; 74: 1560-9.

330. R Beliveau, D Gingras, Recetas con los alimentos contra el cáncer, Integral, 2010.

331. I Sakpakdeejaroen and A Itharat, Cytotoxic compounds against breast adenocarcinoma cells (MCF-7) from pikutbenjakul, *J Health Res* 2009, 23(2): 71-76.

La uva y el vino tinto:

332. Jang, M., Cai, L., Udeani, G. O., Slowing, K. V., Thomas, C. F., Beecher, C. W. W., Fong, H. H., Farnsworth, N. R., Kinghorn, A. D., Mehta, R. G., Moon, R. C., and Pezzuto, J. M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997, 275: 218–220.

333. Lu, R., and Serrero, G. Resveratrol, a natural product derived from grape, exhibits antiestrogenic activity and inhibits the growth of human breast cancer cells. *J. Cell. Physiol.* 1999, 179: 297–304.

334. Mgbonyebi, O. P., Russo, J., and Russo, I. H. Antiproliferative effect of synthetic resveratrol on human breast epithelial cells. *Int. J. Oncol.* 1998, 12: 865–869.

335. Gehm, B. D., McAndrews, J. M., Chien, P. Y., and Jameson, J. L. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94: 14138-43.

336. Mizutani, K., Ikeda, K., Kawai, Y., and Yamori, Y. Resveratrol stimulates the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998;253:859–63.

337. Yoon, K., Pellaroni, L., Ramamoorthy, K., Gaido, K., and Safe, S. Ligand structuredependent differences in activation of estrogen receptor in human HepG2 liver and U2 osteogenic cancer cell lines. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000;162:211–20.

338. Bowers, J. L., Tyulmenkov, V. V., Jernigan, S. C., and Klinge, C. M. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors α and β . *Endocrinology* 2000;141:3657-67.

339. Leygue E, Dotzlaw H, Watson PH, Murphy LC. Altered estrogen receptor alpha and beta messenger RNA expression during human breast tumorigenesis. *Cancer Res* 1998;58:3197-201.

340. Damianaki, A., Bakogeorgou, E., Kampa, M., Notas, G., Hatzoglou, A., Panagiotou, S., Gemetzi, C., Kouroumalis, E., Martin, P.-M. and Castanas, E. Potent inhibitory action of red wine polyphenols on human breast cancer cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2000;78: 429–441.

341. Waffo-Tégou P, Hawthorne ME, Cuendet M, Mérillon JM, Kinghorn AD, Pezzuto JM, Mehta RG Potential cancer-chemopreventive activities of wine stilbenoids and flavans extracted from grape (*Vitis vinifera*) cell cultures. *Nutr Cancer.* 2001;40(2):173-9.

342. Peterson J, Lagiou P, Samoli E, et al. Flavonoid intake and breast cancer risk: a case-control study in Greece. *Br J Cancer* 2003;89:1255-9.

343. C Bosetti, L Spertini, M Parpinel, P Gnagnarella, P Lagiou, E Negri, S Franceschi, M Montella, J Peterson, J Dwyer, A Giacosa and C La Vecchia, Flavonoids and Breast Cancer Risk in Italy, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(4):805–8.

344. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, Kawachi I, et al. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995;332:1245-50.

345. H Nakagawa, Y Kiyozuka, Y Uemura, H Senzaki, N Shikata, K Hioki and A Tsubura. Resveratrol inhibits human breast cancer cell growth and may mitigate the effect of linoleic acid, a potent breast cancer cell stimulator. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2001;127(4):258-64.

Omega 3:

346. Rose DP, Connolly JM. Antiangiogenicity of docosahexaenoic acid and its role in the suppression of breast cancer cell growth in nude mice. *Int J Oncol* 1999;15:1011–5.

347. Noguchi M, Minami M, Yagasaki R, Kinoshita K, Earashi M, Kitagawa H, Taniya T, Miyazaki I. Chemoprevention of DMBA-induced mammary carcinogenesis in rats by low-dose EPA and DHA. *Br J Cancer* 1997;75:348–53.

348. J Connolly, E Gilhooly & D Rose, Effects of Reduced Dietary Linoleic Acid Intake, Alone or Combined With an Algal Source of Docosahexaenoic Acid, on MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Growth and Apoptosis in Nude Mice, , *Nutrition and Cancer* , Volume 35, Issue 1, 1999

349. Rose DP, Connolly JM. Effects of fatty acids and inhibitors of eicosanoid synthesis on the growth of a

human breast cancer cell line in culture. *Cancer Res* 1990;50:7139–44.

350. Basil A. Stoll, n-3 Fatty acids and lipid peroxidation in breast cancer inhibition, Review article, *British Journal of Nutrition* 2002; 87:193-8.

351. William T. Cave, Omega-3 polyunsaturated fatty acids in rodent models of breast cancer, *Breast Cancer Research and Treatment* 1997;46(2-3):239-46.

352. Rose DP, Connolly JM, Coleman M. Effect of omega-3 fatty acids on the progression of metastases after the surgical excision of human breast cancer cell solid tumors growing in nude mice. *Clin Cancer Res* 1996;2:1751–6.

353. J Connolly, D Rose, Effects of fatty acids on invasion through reconstituted basement membrane ('Matrigel') by a human breast cancer cell line, *Cancer Letters* 1993;75(2):137-42.

354. B Culp, B Titus, W Lands, Inhibition of prostaglandin biosynthesis by eicosapentaenoic acid, *Prostaglandins and Medicine* 1979;3(5):269-78.

355. D Rose, J Rayburn, M Hatala & J Connolly, Effects of dietary fish oil on fatty acids and eicosanoids in metastasizing human breast cancer cells, *Nutrition and Cancer* 1994;22(2):131-41.

356. P Schley, D Brindley and C Field, (n-3) PUFA Alter Raft Lipid Composition and Decrease Epidermal Growth Factor Receptor Levels in Lipid Rafts of Human Breast Cancer Cells, *J. Nutr.* 2007;137(3):548-53.

357. D Rose, Dietary fat, fatty acids and breast cancer, *Breast Cancer*, 1997;4(1):7-16.

358. M Saadatian-Elahi, T Norat, J Goudable, E Riboli, Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: A meta-analysis, *International Journal of Cancer* 2004;111(4):584–91.

359. M Gago-Dominguez, J-M Yuan, C-L Sun, H-P Lee and M C Yu, Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study, *British Journal of Cancer* 2003;89: 1686–1692.

360. Simonsen, N., van't Veer, P., Strain, J. J., Martin-Moreno, J. M., Huttunen, J. K., Navahas, J. F., Martin, B. C., Thamm, M., Kardinaal, A. F. M., Kok, F. J. & Kohlmeier, L., Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147: 342– 352.

361. Maillard, V., Bougnoux, P., Ferrari, P., Jourdan, M.-L., Pinault, M., Lavillonniere, F., Body, G., Le Floch, O. & Chajes, V. n-3 and n-6 Fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int. J. Cancer* 2002; 98: 78–93.

362. Kaizer L, Boyd NF, Kriukov V, Trichtler D. Fish consumption and breast cancer risk: an ecological study. *Nutr Cancer* 1989;12:61–8.

363. Wynder, E. L., Fujita, Y., Harris, R. E., Hirayama, T. & Hiyama, T., Comparative epidemiology of cancer between the United States and Japan. *Cancer* 1991; 67: 746–763.

364. Caygill, C. P. J., Charlett, A. & Hill, M. J., Fat, fish, fish oil and cancer. *Br. J. Cancer* 1996;74:159-64.

Algas:

365. Konishi I, Hosokawa M, Sashima T, Kobayashi H, Miyashita K, Halocynthiaxanthin and fucoxanthinol isolated from *Halocynthia roretzi* induce apoptosis in human leukemia, breast and colon cancer cells., *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2006;142(1-2):53-9.

366. Y Yamasaki-Miyamoto, M Yamasaki, H Tachibana and K Yamada, Fucoindan Induces Apoptosis through Activation of Caspase-8 on Human Breast Cancer MCF-7 Cells, *J. Agric. Food Chem.*, 2009;57(18):8677–8682.

367. Yamamoto, I., Maruyama, H. and Moriguchi, M. The effect of dietary seaweed on 7,12-dimethylbenz[a]-anthracene-induced mammary tumorigenesis in rats. *Cancer Lett.* 1987; 35: 109–118.

368. Ohigashi, H., Sakai, Y., Yamaguchi, K., Umezaki, I. and Koshimizu, K. Possible anti-tumor promoting properties of marine algae: an in vivo activity of wakame seaweed extract. *Biosci. Biotech. Biochem.* 1992; 56: 994–995.

369. H Funahashi, T Imai, Y Tanaka, K Tsukamura, Y Hayakawa, T Kikumori, T Mase, T Itoh, M Nishikawa, H Hayashi, A Shibata, Y Hibi, M Takahashi and T Narita, Wakame Seaweed Suppresses the Proliferation of 7,12-Dimethylbenz(a)-anthracene-induced Mammary Tumors in Rats, *Jpn. J. Cancer Res.* 1999; 90: 922–927.

370. J Teas, M L Harbison, and R S Gelman, Dietary Seaweed (*Laminaria*) and Mammary Carcinogenesis in Rats, *Cancer Res.* 1984; 44: 2758-2761.

371. H Funahashi, T Imai, T Mase, M Sekiya, K Yokoi, H Hayashi, A Shibata, T Hayashi, M Nishikawa, N Suda, Y Hibi, Y Mizuno, K Tsukamura, A Hayakawa and S Tanuma, Seaweed Prevents Breast Cancer?, *Jpn. J. Cancer Res.* 2001; 483–487.

372. M Sekiya, H Funahashi, K Tsukamura, T Imai, A Hayakawa, T Kiuchi and A Nakao, Intracellular signaling in the induction of apoptosis in a human breast cancer cell line by water extract of Mekabu, *International Journal of Clinical Oncology* 2005;10(2): 122-126.

373. Reddy, B. S., Cohen, L. A., McCoy, G. D., Hill, P., Weisburger, J. H., and Wynder, E. L. Nutrition and its relationship to cancer. *Adv. Cancer Res.* 1980; 32: 237-332.

374. Teas, J. The consumption of seaweed as a protective factor in the etiology of breast cancer. *Med. Hypotheses* 1981; 7: 601– 613.

375. Jane Teas The consumption of seaweed as a protective factor in the etiology of breast cancer, *Medical Hypotheses* 1981; 7(5):601-613.

Cítricos y Frutas rojas:

376. So FV, Guthrie N, Chambers AF, Moussa M, Carroll KK Inhibition of human breast cancer cell proliferation and delay of mammary tumorigenesis by flavonoids and citrus juices. *Nutr Cancer.* 1996;26(2):167-81.

377. Guthrie N, Carroll KK. Inhibition of mammary cancer by citrus flavonoids *Adv Exp Med Biol.* 1998;439:227-36.
 378. A Yerma, J Johnson, M Gould, and M Tanner, Inhibition of 7,12-Dimethylbenz(<z)anthracene- and Af-Nitrosomethylurea-induced Rat Mammary Cancer by Dietary Flavonol Quercetin1, *Cancer Res.* 1988;48: 5754-5758.
 379. Guthrie, N., Hasegawa, S., Manners, G. and Vandenberg,T., Inhibition of human breast cancer cells by citrus limonoids. In: *Citrus Limonoids: Functional Chemicals in Agriculture and Foods*, Ed. Berhow, M., Hasegawa, S. and Manners, G. ACS Symposium series, 2000;758:164-174.
 380. Q Tian, E Miller, H Ahmad, L Tang & B Patil, Differential Inhibition of Human Cancer Cell Proliferation by Citrus Limonoids, *Nutrition and Cancer* 2001;40(2): 180-184.
 381. Zaridze DG, Lifanova Y, Maximovitch D, Day NE and Duffy SW, Diet, alcohol consumption and reproductive factors in a case-control study of breast cancer in Moscow. *Int. J. Cancer* 1991;48:493-501.
 382. J. M. Yuan, Q. S. Wang, R. K. Ross, B. E. Henderson, and M. C. Yu, Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China, *Br J Cancer.* 1995; 71(6): 1353-1358.
 383. E Cho, D Spiegelman, D Hunter, W Chen, S Zhang, G Colditz, and W Willett, Premenopausal Intakes of Vitamins A, C, and E, Folate, and Carotenoids, and Risk of Breast Cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* August 2003; 12:713-720.
 384. S Nissen, A Tjønneland, C Stripp, A Olsen, J Christensen, K Overvad, L Dragsted and B Thomsen, Intake of vitamins A, C, and E from diet and supplements and breast cancer in postmenopausal women, *Cancer Causes and Control* 2003;14(8):695-704.
 385. Rohan TE. Howe GR, Friedenreich CM. Jain M and Miller AB, Dietary fiber, vitamins A. C. and E. and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 1992; 4: 29-37.
 386. S Zhang, D Hunter, M Forman, B Rosner, et als., Dietary Carotenoids and Vitamins A, C, and E and Risk of Breast Cancer, *JNCI J Natl Cancer Inst* 1999, 91 (6): 547-556.
 387. Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, Zheng W, Folsom AR. Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; 144:165-74.
 388. Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Intake of vegetables, fruits, betacarotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *Br J Cancer* 1992;66:673-9.
 389. D Hunter, J Manson, G Colditz, M Stampfer, B Rosner, C Hennekens, F Speizer, and W Willett, A Prospective Study of the Intake of Vitamins C, E, and A and the Risk of Breast Cancer, *N Engl J Med* 1993; 329:234-240.
 390. Guthrie, N., Hasegawa, S., Manners, G. and Vandenberg,T., Inhibition of human breast cancer cells by citrus limonoids. In: *Citrus Limonoids: Functional Chemicals in Agriculture and Foods*, Ed. Berhow, M., Hasegawa, S. and Manners, G. ACS Symposium series, 2000, 758:164-174.
 391. M.A. Louis Jeune, J. Kumi-Diaka, and J. Brown, Anticancer Activities of Pomegranate Extracts and Genistein in Human Breast Cancer Cells, *Journal of Medicinal Food*, Winter 2005, 8(4): 469-475
 392. M Dikmen, N Ozturk, and Y Ozturk, The Antioxidant Potency of Punica granatum L. Fruit Peel Reduces Cell Proliferation and Induces Apoptosis on Breast Cancer, *Journal of Medicinal Food.* December 2011, 14(12): 1638-1646.
 393. N Seeram, L Adams, Y Zhang, R Lee, D Sand, H Scheuller, and D Heber, Blackberry, Black Raspberry, Blueberry, Cranberry, Red Raspberry, and Strawberry Extracts Inhibit Growth and Stimulate Apoptosis of Human Cancer Cells In Vitro *J. Agric. Food Chem.*, 2006, 54 (25):9329-39.
 394. D Wedge, K Meepagala, J Magee, S Smith, G Huang, L Larcom, Anticarcinogenic Activity of Strawberry, Blueberry, and Raspberry Extracts to Breast and Cervical Cancer Cells *Journal of Medicinal Food.* March 2001, 4(1): 49-51.
- Setas:**
395. Borchers AT, Stern JS, Hackman RM, Keen CL, Gershwin ME, Mushrooms, tumors, and immunity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999, 221:281-293.
 396. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME., Mushrooms, tumors, and immunity: an update. *Exp Biol Med* 2004, 229:393-406.
 397. A Borchers, A Krishnamurthy, C KEEN, F Meyers Aand M Gerswin, The Immunobiology of Mushrooms, Minireview, *Exp Biol Med* 2008, 233:259-276.
 398. Wasser SP., Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl Microbiol Biotechnol* 2002;60:258-74.
 399. Kidd PM. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. *Altern Med Rev* 2000;5:4-27.
 400. Monro JA. Treatment of cancer with mushroom products. *Arch Environ Health* 2003;58:533.
 401. Ikekawa T. Beneficial effects of edible and medicinal mushrooms on health care. *Int J Med Mushrooms* 2001;3:291-98.
 402. Grube BJ, Eng ET, Kao YC, Kwon A, Chen S. White button mushroom phytochemicals inhibit aromatase activity and breast cancer cell proliferation. *J Nutr* 2001;131:3288-93.
 403. Jiang J, Slivova V, Sliva D. Ganoderma lucidum inhibits proliferation of human breast cancer cells by down-regulation of estrogen receptor and NF- κ B signaling. *Int J Oncol* 2006;29:695-703.
 404. Thyagarajan A, Jiang J, Hopf A, Adamec J, Sliva D. Inhibition of oxidative stress-induced invasiveness of cancer cells by Ganoderma lucidum is mediated through the suppression of interleukin-8 secretion. *Int J Mol Med* 2006;18:657-64.

405. Chen S, Oh SR, Phung S, Hur G, Ye JJ, Kwok SL, Shrode GE, Belury M, Adams LS, Williams D. Anti-aromatase activity of phytochemicals in white button mushrooms (*Agaricus bisporus*). *Cancer Res* 2006;66:12026–34.
 406. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:881–94.
 407. T.Y. Song, G.C. Yen, Antioxidant properties of *Antrodia camphorata* in submerged culture, *J. Agric. Food Chem.* 2002;50:3322–7.
 408. A.V. Rao, D.M. Gurfinkel, The bioactivity of saponins: triterpenoid and steroidal glycosides, *Drug Metab. Drug Interact.* 2000;17:211–35.
 409. F. Liu, V.E. Ooi, S.T. Chang, Free radical scavenging activities of mushroom polysaccharide extracts, *Life Sci.* 1997;60:763–71.
 410. M. Zhu, Y. Gong, Z. Yang, G. Ge, C. Han, J. Chen, Green tea and its major components ameliorate immune dysfunction in mice bearing Lewis lung carcinoma and treated with the carcinogen NNK, *Nutr. Cancer* 1999;35:64–72.
 411. S.P. Wasser, A.L. Weis, Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective, *Crit. Rev. Immunol.* 1999;19:65–96.
 412. H. Itoh, H. Itoh, H. Noda, Inhibitory action of a (1/6)-beta- D-glucan-protein complex (F III-2-b) isolated from *Agaricus blazei* Murill ('himematsutake') on Meth A fibrosarcomabearing mice and its antitumor mechanism, *Jpn. J. Pharmacol.* 1994;66:265–271.
 413. T. Mizuno, T. Hagiwara, T. Nakamura, H. Ito, K. Shimurat, Antitumor activity and some properties of water-soluble polysaccharides from 'Himematsutake', the fruiting body of *Agaricus blazei* murill, *Agric. Biol. Chem.* 1990;54:2889–2896.
 414. Gu YH, Leonard In vitro effects on proliferation, apoptosis and colony inhibition in ER-dependent and ER-independent human breast cancer cells by selected mushroom species, *J. Oncol Rep.* 2006, 15(2):417–23.
 415. H Yanga, C Chenb, W Changc, F Luc, Y Laia, C Chend, T Hseud, C Kuoe, Y Hseue, Growth inhibition and induction of apoptosis in MCF-7 breast cancer cells by *Antrodia camphorata*, *Cancer letters* 2006;231 (2):215–27.
 416. J Jiang and D Sliva, Novel medicinal mushroom blend suppresses growth and invasiveness of human breast cancer cells, *Int. J. Oncology* 2010, 37: 1529–1536.
 417. Lee SA, Kang D, Nishio H, Lee MJ, Kim DH, Han W, Yoo KY, Ahn SH, Choe KJ, Hirvonen A, Noh DY. Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism, diet, and breast cancer in Korean women. *Exp Mol Med* 2004;36:116–21.
 418. M Zhang, J Huang, X Xie and C Holman, Dietary intakes of mushrooms and green tea combine to reduce the risk of breast cancer in Chinese women, *Int. J. Cancer* 2009, 124, 1404–8.
 419. Seo Ah Hong¹, Kirang Kim¹, Seok-Jin Nam², Gu Kong³ and Mi Kyung Kim, A case-control study on the dietary intake of mushrooms and breast cancer risk among Korean women. *Int. J. Cancer* 2008;122:919–23.
 420. Thyagarajan A, Zhu J, Sliva D. Combined effect of green tea and *Ganoderma lucidum* on invasive behavior of breast cancer cells. *Int J Oncol* 2007;30:963–9.
 421. R Beliveau, D Gingras, Recetas con los alimentos contra el cancer, Integral 2010.
- Tabaco:**
422. J Michnovicz, R Herschopf, H Naganuma, H Bradlow, and J Fishman, Increased 2-Hydroxylation of Estradiol as a Possible Mechanism for the Anti-Estrogenic Effect of Cigarette Smoking, *N Engl J Med* 1986; 315:1305–1309.
 423. J Michnovicz, H Naganuma, R Herschopf, H Bradlow, J Fishman, Increased urinary catechol estrogen excretion in female smokers, *Steroids* 1988;52(1-2):69–83
 424. Meilahn EN, De Stavola B, Allen DS, et al. Do urinary oestrogen metabolites predict breast cancer? Guernsey III cohort follow-up. *Br J Cancer* 1998;78:1250–5.
 425. Kabat GC, Chang CJ, Sparano JA, et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:505–9.
 426. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Moroni S, Chatenoud L. Smoking and risk of endometrial cancer: results from an Italian case-control study. *Gynecol Oncol* 1995;56:195–9.
 427. Gammon MD, Schoenberg JB, Teitelbaum SL, et al. Cigarette smoking and breast cancer risk among young women (United States). *Cancer Causes Control* 1998;9:583–90.
 428. Manjer J, Janzon L. Covariance of breast cancer incidence with smoking-, oestrogen- and diet-related cancers in pre- and postmenopausal women in Sweden. *Med Hypotheses* 1999;52:561–8.
- Alcohol:**
429. Zhang SM, Lee IM, Manson JE, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 2007;165:667–676.
 430. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87:1234–1245.
 431. Chen WY, Willett WC, Rosner B, Colditz GA. Moderate alcohol consumption and breast cancer, *J Clin Oncol* 2005;23:S7.
 432. Linos E, Willett WC. Diet and breast cancer risk reduction. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:711–718.
 433. Zhang SM, Willett WC, Selhub J, et al. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:373–80.
 434. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999;281:1632–7.

435. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:64–76.

436. M Grønbaek, U Becker, D Johansen, A Gottschau, P Schnohr, H Hein, G Jensen, and T Sørensen, “Type of Alcohol Consumed and Mortality from All Causes, Coronary Heart Disease, and Cancer”, *Ann Intern Med*. 2000;133:411-419.

Sobrepeso/Obesidad y Ejercicio Físico:

437. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–1638

438. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91:421–430.

439. Vainio H, Bianchini F. Weight Control and Physical Activity, vol. 6. Lyon, France: International Agency for Research Cancer Press; 2002.

440. Van den Brandt P, Spiegelman D, Yaun S, et al Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000;152:514–527.

441. G Ursin, M Longnecker, R Haile and S Greenland, A Meta-Analysis of Body Mass Index and Risk of Premenopausal Breast Cancer, *Epidemiology* 1995;6(2):137-41.

442. E Sonnenschein, P Toniolo, M B Terry, P F Bruning, I Kato, K L Koenig and R E Shore, Body fat distribution and obesity in pre- and postmenopausal breast cancer, *Int. J. Epidemiol.* (1999) 28 (6): 1026-1031.

443. P Lahmann, K Hoffmann, N Allen, C van Gils et als., Body size and breast cancer risk: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC), *International Journal of Cancer* 2004;111(5):762-71.

444. R Ballard-Barbash, A Schatzkin, C Carter, W Kannel, et als., Body Fat Distribution and Breast Cancer in the Framingham Study, *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1990;82(4):286-90.

445. X Shu1, F Jin, Q Dai, J Shi et als., Association of body size and fat distribution with risk of breast cancer among Chinese women, *International Journal of Cancer* 2001;94(3):449-55.

446. Radimer KL, Ballard-Barbash R, Miller JS, et al. Weight change and the risk of late-onset breast cancer in the original Framingham cohort. *Nutr Cancer* 2004;49:7–13.

447. Parker ED, Folsom AR. Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1447–1452.

448. Harvie M, Howell A, Vierkant RA, et al. Association of gain and loss of weight before and after menopause with risk of postmenopausal breast cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:656–661

449. Eng SM, Gammon MD, Terry MB, et al. Body size changes in relation to postmenopausal breast cancer

among women on Long Island, New York. *Am J Epidemiol* 2005;162:229–237.

450. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM, et al. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11:533–542.

451. McTiernan, A Goodwin P, in Taylor and Francis Group, “Energy balance and cancer prognosis: Breast cancer. Cancer Prevention and Management Through Exercise and Weight Control”, ed McTiernan (2006) pp 405–435.

452. Pamela J. Goodwin 1' *and Norman F. Boyd Body size and breast cancer prognosis: a critical review of the evidence, *Breast Cancer Research and Treatment* 1990;16: 205-214.

453. Gammon M, John E, Britton J, “Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer”, *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:100–117.

454. P Abrahamson, M Gammon, M Lund, J Britton, et als, Recreational physical activity and survival among young women with breast cancer, *Cancer* 2006;107(8):1777-85.

455. Holick C, Newcomb P, Trentham-Dietz A, et al., Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2008, 17:379–386.

456. Holmes M, Chen W, Feskanich D, et al., Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005, 293:2479–2486.

Trastornos Médicos.

Síndrome Metabólico y Diabetes Tipo 2:

457. F Xue and K Michels, Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence, *American Journal of Clinical Nutrition* 2007;86(3): S823-S835.

458. D. Sinagra, C. Amato, A.M. Scarpitta, M. Brigandi, M. Amato, G. Saura, M.A. Latteri, G. Caimi, Metabolic syndrome and breast cancer risk, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2002;6:55-9.

459. Stoll BA. Western nutrition and the insulin resistance syndrome: a link to breast cancer. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:83–7.

460. Schreier LE, Berg GA, Basilio FM, Lopez GI, Etkin AE, Wikinski RL. Lipoprotein alterations, abdominal fat distribution and breast cancer. *Biochem Mol Biol Int* 1999;47:681–90.

461. A Kucharska-Newton, W Rosamond, P Mink, A Alberg, E Shahar, A Folsom, HDL-Cholesterol and Incidence of Breast Cancer in the ARIC Cohort Study, *Annals of Epidemiology* 2008;18:671-7.

462. A Furberg, M Veierød, T Wilsgaard, L Bernstein and I Thune, Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol, Metabolic Profile, and Breast Cancer Risk, *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(15):1152-60.

463. C. Agnolia, F. Berrinob, C.A. Abagnatoc, P. Mutid, S. Panicoe, P. Crosignanif, V. Krogh, Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: A nested case–control study, *Nutrition*,

Metabolism and Cardiovascular Diseases 2010;20(1):41-8.

464. Ray G, Husain SA. Role of lipids, lipoproteins and vitamins in women with breast cancer. Clin Biochem 2001;34:71-6.

465. Hoyer AP, Engholm G. Serum lipids and breast cancer risk: a cohort study of 5207 Danish women. Cancer Causes Control 1992;3:403-8.

466. Moorman PG, Hulka BS, Hiatt RA, Krieger N, Newman B, Vogelmann JH, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer varies by menopausal status. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:483-8.

467. P Tarter, A Papatestas, J Ioannovich, M Mulvihill, G Lesnick, and A Aufses, Cholesterol and Obesity as Prognostic Factors in Breast Cancer, Cancer 1981;7:2222-7.

468. P Goodwin, N Boyd, WHanna, W Hartwick et al., Elevated levels of plasma triglycerides are associated with histologically defined premenopausal breast cancer risk, Nutrition and Cancer 1997;27(3):284-92.

Enfermedad tiroidea y yodo:

469. S. Venturi, Is there a role for iodine in breast diseases?, The Breast 2001;10(5):379-82.

470. Marnett LJ Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde., Mutat Res. 1999, 424(1-2):83-95.

471. N.F. Boyd, V. McGuire, The possible role of lipid peroxidation in breast cancer risk, Free Radical Biology and Medicine 1991;10(3-4):185-90.

472. BA Eskin, Iodine and mammary cancer Adv Exp Med Biol, 1977:293-304.

473. Funahashi, H., Imai, T., Tanaka, Y., Tobinaga, J., Wada, M., Morita, T., Yamada, F., Tsukamura, K., Oiwa, M., Kikumori, T., Narita, T. and Takagi, H. Suppressive effect of iodine on DMBA-induced breast tumor growth in rat. J. Surg. Oncol. 1996;61:209-13.

474. O Arroyo-Helguera, B Anguiano, G Delgado and C Aceves, Uptake and antiproliferative effect of molecular iodine in the MCF-7 breast cancer cell line, Endocr Relat Cancer 2006;13:1147-58.

475. I. Mittra, J.L. Hayward, Hypothalamic-Pituitary-Thyroid axis in breast cancer, The Lancet 1974;303(7863):885-9.

476. B.S. Thomas, R.D. Bulbrook, M.J. Russell, J.L. Hayward, R. Millis, Thyroid function in early breast cancer, European Journal of Cancer and Clinical Oncology 1983;19(9):1213-9.

477. Smythe, P. P. A. Thyroid disease and breast cancer. J. Endocrinol. Invest. 1993;16:396-401.

478. C Giani, P Fierabracci, R Bonacci, A Gigliotti et al., Relationship between Breast Cancer and Thyroid Disease: Relevance of Autoimmune Thyroid Disorders in Breast Malignancy, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996;81(3):990-4.

479. Peter PA Smyth, The thyroid, iodine and breast cancer, Breast Cancer Res 2003, 5:235-238

480. M. T. Kilbane, R. A. Ajjan, A. P. Weetman, R. Dwyer, E. W. M. McDermott, N. J. O'Higgins and P. P. A. Smyth, Tissue Iodine Content and Serum-Mediated

125I Uptake-Blocking Activity in Breast Cancer, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000;85(3):1245-50.

Patología mamaria previa:

481. S. Eva Singletary, Rating the Risk Factors for Breast Cancer, Annals of Surgery, 2003;237(4):474-82.

Trastornos Psíquicos: Traumas psíquicos, estrés crónico y depresión nerviosa:

482. Ariele Y. Shalev, M.D.; Sara Freedman, M.A.; Tuvia Peri, Ph.D.; Dalia Brandes, M.Sc.; Tali Sahar, M.Sc.; Scott P. Orr, Ph.D.; Roger K. Pitman, M.D. Prospective Study of Posttraumatic Stress Disorder and Depression Following Trauma, Am J Psychiatry 1998;155:630-637.

483. Meaghan L, O'Donnell, M Creamer, P Pattison, Posttraumatic Stress Disorder and Depression Following Trauma: Understanding Comorbidity, Am J Psychiatry 2004; 161:1390-1396.

484. M. H. Antoni, S. K. Lutgendorf, S. W. Cole y otros, "The influence of bio-behavioural factors on tumor biology: pathways and mechanisms", Nature Reviews Cancer 2006;6(3):240-8.

485. Brémond A, Kune GA, Bahnson CB. Psychosomatic factors in breast cancer patients: results of a case control study. J Psychosom Obstet Gynecol 1986;5:127-36.

486. Fox CM, Harper AP, Hyner GC, et al. Loneliness, emotional repression, marital quality, and major life events in women who develop breast cancer. J Community Health 1994;19:467-82.

487. C. L., Cooper, E. B., Faragher, "Psychosocial stress and breast cancer: the inter-relationship between stress events, coping strategies and personality" Psychol Med. 1993;23(3):653-62.

488. Butow PN, Hiller JE, Price MA, Thackway SV, Kriker A, Tennant CC, Epidemiological evidence for a relationship between life events, coping style, and personality factors in the development of breast cancer, J Psychosom Res. 2000;49(3):169-81.

489. McKenna MC, Zevon MA, Corn B, Rounds J., Psychosocial factors and the development of breast cancer: a meta-analysis, Health Psychol. 1999;18(5):520-31.

490. M Watson, JS Haviland, S Greer, J Davidson, JM Bliss, Influence of psychological response on survival in breast cancer: a population-based cohort study, The Lancet 1999;354(9187):1331 - 1336.

491. Chen CC, David AS, Nunnerley H, Michell M, Dawson JL, Berry H, Dobbs J, Fahy T. Adverse life events and breast cancer: case-control study, BMJ. 1995;311(7019):1527-30.

492. Ginsberg A, Price S, Ingram D, et al. Life events and the risk of breast cancer: a case-control study. Eur J Cancer 1996;32A: 2049-52.

493. Brémond A, Kune GA, Bahnson CB. Psychosomatic factors in breast cancer patients: results of a case control study. J Psychosom Obstet Gynecol 1986;5:127-36.

494. Cooper CL, Cooper R, Faragher EB. Incidence and perception of psychosocial stress: the relationship with breast cancer. *Psychol Med* 1989;19:415–22.
 495. K Lillberg, P Verkasalo, J Kaprio, L Teppo, H Helenius and M Koskenvuo, “Stressful life events and risk of breast cancer in 10.808 women: a cohort study”, *American Journal of Epidemiology* 2003;157:415-23.
 496. Geyer S. Life events prior to manifestation of breast cancer: a limited prospective study covering eight years before diagnosis. *J Psychosom Res* 1991;35:355–63.
 497. Jacobs JR, Bovasso GB. Early and chronic stress and their relation to breast cancer. *Psychol Med* 2000;30:669–78.
 498. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stress of daily activities and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Finland, *Int J Cancer*. 2001 Mar 15;91(6):888-93.
 499. Protheroe D, Turvey K, Horgan K, Benson E, Bowers D, House A. Stressful life events and difficulties and onset of breast cancer: case-control study, *BMJ*. 1999;319(7216):1027-30.
 500. Kvikstad A, Vatten LJ. Risk and prognosis of cancer in middleaged women who have experienced the death of a child. *Int J Cancer* 1996;67:165–9.
 501. O. Palesh, L. D. Butler, C. Koopman et als., Stress history and breast cancer recurrence, *Journal of Psychosomatic Research* 2007;63(3):233-9.
 502. Graham J, Ramirez A, Love S, Richards M, Burgess C. Stressful life experiences and risk of relapse of breast cancer: observational cohort study, *BMJ*. 2002, 324(7351):1420.
 503. Hilakivi-Clarke L, Rowland J, Clarke R, Lippman ME Psychosocial factors in the development and progression of breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*. 1994;29(2):141-60.
 504. S Duijts, M Zeegers, B Borne, The association between stressful life events and breast cancer risk: A meta-analysis, *International Journal of Cancer* 2003;107(6):1023-9.
 505. M Watson, JS Haviland, S Greer, J Davidson, JM Bliss, Influence of psychological response on survival in breast cancer: a population-based cohort study, *The Lancet* 1999;354(9187):1331-6.
 506. Cimprich, Bernadine Ph.D., R.N., Pretreatment symptom distress in women newly diagnosed with breast cancer, *Cancer Nursing* 1999;22(3):185-94.
 507. M J Massie, Prevalence of Depression in Patients With Cancer, *Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:57-71.
 508. Jacobs JR, Bovasso GB. Early and chronic stress and their relation to breast cancer. *Psychol Med* 2000;30:669–78.
 509. C Burgess, V Cornelius, S Love, J Graham, M Richards, A Ramirez, Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study, *BMJ* 2005;330:702.
- Efectos sobre el Cortisol, la Glucosa y el Sistema Endocrino:**
510. Posener JA, Schildkraut JJ, Samson JA, Schatzberg AF. Diurnal variation of plasma cortisol and homovanillic acid in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21:33–8.
 511. Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, Levengood RA, Siever LJ. Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry* 1996;40:79–88.
 512. R Yehuda, J A Golier, S Kaufman, Circadian Rhythm of Salivary Cortisol in Holocaust Survivors With and Without PTSD, *Am J Psychiatry* 2005;162:998-1000.
 513. M B Stein, R Yehuda, C Hanna, Enhanced Dexamethasone Suppression of Plasma Cortisol in Adult Women Traumatized by Childhood Sexual Abuse, *Biological Psychiatry*, 1997;42(8):680-6.
 514. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Korner A, Schmider J, et al. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus–pituitary– adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:234–8.
 515. Rosmond R, Dallman M, Bjorntorp P. Stressrelated cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1853–9.
 516. Chrousos G, Gold PW. A healthy body in a healthy mind—and vice versa—the damaging power of “uncontrollable” stress [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1842–5.
 517. D L Musselman, L S Phillips, H Larsen E Betan, Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment, *Biological Psychiatry* 2003;54(3):317-29.
 518. M. J. Knol . J. W. R. Twisk . A. T. F. Beekman, R. J. Heine . F. J. Snoek . F. Pouwer, Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis, *Diabetologia* 2006;49: 837–845.
 519. S. Ali, M. A. Stone, J. L. Peters, M. J. Davies, K. KhuntiThe prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis, *Diabetic Medicine* 2006;23(11):1165-73.
 520. P J Lustman, R J Anderson, K E Freedland, M de Groot, R M Carney and R E Clouse, Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature, *Diabetes Care*, 2000;23(7):934-42.
 521. W Katon, C Rutter, G Simon, E Lin, E Ludman, P Ciechanowski, L Kinder, B Young and M Von Korff, The Association of Comorbid Depression With Mortality in Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* 2005;28(11):2668-72.
 522. C Lloyd, J Smith and K Weinger, Stress and Diabetes: A Review of the Links, *Diabetes Spectrum* 2005;18(2):121-7.
 523. Brand N, Hanson E, Godaert G. Chronic stress affects blood pressure and speed of short-term memory. *Percept Mot Skills* 2000;91:291– 8.
 524. Cacioppo JT, Burleson MH, Poehlmann KM, Malarkey WB, Kiecolt- Glaser JK, Berntson GG, Uchino BN, Glaser R. Autonomic and neuroendocrine responses to mild psychological stressors: effects of

chronic stress on older women. *Ann Behav Med* 2000;22:140-8.

525. Su CT, Yang HJ, Lin CF, Tsai MC, Shieh YH, Chiu WT. Arterial blood pressure and blood lipids as cardiovascular risk factors and occupational stress in Taiwan. *Int J Cardiol* 2001;81:181-7.

526. A Rozanski, J Blumenthal, J Kaplan, Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy, *Circulation*. 1999;99:2192-2217.

527. C Tennant, Life stress, social support and coronary heart disease, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1999;33(5):636-641.

528. Coleman CA, Friedman AG, Burright RG. The relationship of daily stress and health-related behaviors to adolescents' cholesterol levels. *Adolescence* 1998;33:447-60.

529. Su CT, Yang HJ, Lin CF, Tsai MC, Shieh YH, Chiu WT. Arterial blood pressure and blood lipids as cardiovascular risk factors and occupational stress in Taiwan. *Int J Cardiol* 2001;81:181-7.

530. Lloyd CE, Dyer PH, Lancashire RJ, Harris T, Daniels JE, Barnett AH. Association between stress and glycemic control in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1278-83.

531. Griffith LS, Field BJ, Lustman PJ. Life stress and social support in diabetes: association with glycemic control. *Int J Psychiatry Med* 1990; 20:365-72.

532. van der Pompe G, Antoni MH, Heijnen CJ. Elevated basal cortisol levels and attenuated ACTH and cortisol responses to a behavioural challenge in women with metastatic breast cancer. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21: 361-74.

533. Touitou Y, Bogdan A, Levi F, Benavides M, Auzéby A. Disruption of the circadian patterns of serum cortisol in breast and ovarian cancer patients: relationships with tumour marker antigens. *Br J Cancer* 1996;74:1248-52.

534. Touitou Y, Levi F, Bogdan A, Benavides M, Bailleul F, Misset JL. Rhythm alteration in patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995;121:181-8.

535. H Abercrombie, J Giese-Davis, S Sephton, E Epel, J Turner-Cobb, D Spiegel, Flattened cortisol rhythms in metastatic breast cancer patients, *Psychoneuroendocrinology* 2004;29(8):1082-92.

536. S E Sephton, R M Sapolsky, H C. Kraemer, D Spiegel, Diurnal Cortisol Rhythm as a Predictor of Breast Cancer Survival, *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2000; 92 (12): 994-1000.

537. J M. Turner-Cobb, S E Sephton, C Koopman, J Blake-Mortimer and D Spiegel, Social Support and Salivary Cortisol in Women With Metastatic Breast Cancer, *Psychosomatic Medicine*, 2000;62(3):337-45.

Efectos sobre el Sistema Inmune:

538. E. M. V. Reiche, S. O. V. Nunes y H. K. Morimoto, "Stress, depression, the immune system and cancer", *Lancet Oncology* 2004;5(10):617-25.

539. E Reiche, H Morimoto and Sandra Vargas, Stress and depression-induced immune dysfunction:

Implications for the development and progression of cancer, *International Review of Psychiatry*, 2005;17(6):515-27.

540. R Dantzer, J O'Connor, G Freund, R Johnson & K Kelley, From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain, *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9:46-56.

541. A Miller, V Maletic, C Raison, Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression Review Article, *Biological Psychiatry* 2009;65(9):732-41.

542. L Coussens and Z Werb, Inflammation and cancer, review, *Nature* 2002;420:860-7.

543. M. A. Visintainer, J. R. Volpicelli y M. E. P. Seligman, "Tumor rejection in rats after inescapable or escapable shock", *Science* 1982;216:437-439.

544. ML Laudenslager, SM Ryan, RC Drugan, RL Hyson and SF Maier, Coping and immunosuppression: inescapable but not escapable shock suppresses lymphocyte proliferation, *Science* 1983;221(4610): 568-70.

545. S. M. Levy, R. B. Herberman, M. Lippman, T. D'Angelo, "Correlation of stress factors with sustained depression of natural killers cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer", *Journal of Clinical Oncology* 1987;5(3):348-353.

546. SM Levy, RB Herberman, T Whiteside, K Sanzo, J Lee and J Kirkwood Perceived social support and tumor estrogen/progesterone receptor status as predictors of natural killer cell activity in breast cancer patients, *Psychosomatic Medicine* 1990;52(1):73-85.

547. K Tominaga, J Andow, Y Koyama, S Numao, E Kurokawa, M Ojima and M Nagai, Family Environment, Hobbies and Habits as Psychosocial Predictors of Survival for Surgically Treated Patients with Breast Cancer, *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1998;28(1): 36-41.

548. J. W. Pollard, "Macrophages define the invasive microenvironment in breast cancer", *Journal of Leukocyte biology*, 2008;84:623-30.

549. Elaine Y. Lin2, and Jeffrey W. Pollard, Tumor-Associated Macrophages Press the Angiogenic Switch in Breast Cancer, *Cancer Res* June 1, 2007 67; 5064

550. Lutgendorf SK, Lamkin DM, Jennings NB, et al. Biobehavioral influences on matrix metalloproteinase expression in ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:6839-46.

551. E Sloan, S Priceman, B Cox, S Yu, M Pimentel, V Tangkanangnukul, J Arevalo, K Morizono, et als., The Sympathetic Nervous System Induces a Metastatic Switch in Primary Breast Cancer, *Cancer Res* 2010; 70:7042.

552. Antoni, M H, Lehman J M, Klibourn K M, Boyers A E, et als, Cognitive-behavioral stress management intervention decreases the prevalence of depression and enhances benefit finding among women under treatment for early-stage breast cancer, *Health Psychology* 2001;20(1) 20-32.

553. B McGregor, M Antoni, Psychological intervention and health outcomes among women treated

for breast cancer: A review of stress pathways and biological mediators, *Brain, Behavior, and Immunity* 2009;23(2):159-166.

La Neurohormona Melatonina:

554. Tynes T. Electromagnetic fields and male breast cancer. *Biomed & Pharmacother* 1993; 47: 425-427.

555. Sánchez-Barceló EJ, Cos S, Mediavilla D, Martínez-Campa C, González A, Alonso-González C, Melatonin-estrogen interactions in breast cancer, *J Pineal Res.* 2005;38(4):217-22.

556. Tamarkin L, Danforth D, Lichter A. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Science* 1982, 216:1003-1005.

557. Bartsch C, Bartsch H, Fuchs U. Stage-dependent depression of melatonin in patients with primary breast cancer. *Cancer* 1989, 64:426-433.

558. Lissoni P, Crispino S, Barni S. Pineal gland and tumor cell kinetics: serum levels of melatonin in relation to Ki-67 labeling rate in breast cancer. *Oncology* 1990, 47:275-277.

559. Stevens RG, Davis S, Thomas DB, Anderson LE, Wilson BW, Electric power, pineal function, and the risk of breast cancer, *FASEB J.* 1992;6(3):853-60.

560. Barbara L. Parry, MD; Sarah L. Berga, MD; Daniel F. Kripke, MD; Melville R. Klauber, PhD; Gail A. Laughlin; Samuel S. C. Yen, MD, DSc; J. Christian Gillin, MD, Altered Waveform of Plasma Nocturnal Melatonin Secretion in Premenstrual Depression, *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47(12):1139-1146.

561. Brown R., Kocsis J. H., Caroff S., Amsterdam J., Winokur A., Stokes P. E. and Frazer A., Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *Am. J. Psychiatry* 1985;142:811-6.

562. Frazer A., Brown R., Kocsis J., Caroff S., Amsterdam J., Winokur A., Sweeney J. and Stokes P., Patterns of melatonin rhythms in depression. *J. Neural Transm.* 1986;21: S269-S290.

563. R J Wurtman, Biological implications of artificial illumination, National Technical Conference of the Illuminating Engineering Society, 1968.

564. Sat Bir S Khalsa, Megan E Jewett, Christian Cajochen and Charles A Czeisler A phase response curve to single bright light pulses in human subjects, *The Journal of Physiology* 2003, 549, 945-952.

565. S Megdal, C Kroenke, F Laden, E Pukkala, E Schernhammer, Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis, *European Journal of Cancer*, 2005;41(13):2023-32.

Toxicidad Medioambiental.

Sustancias Químicas. Carcinógenos y potenciales carcinógenos:

566. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2005. Geneva: World Health Organization; 2005.

567. National Toxicology Program: Department of Health and Human Services. Study Reports and

Abstracts Collection. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2005.

568. National Toxicology Program: Department of Health and Human Services. 11th Report on Carcinogens. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2005.

569. Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS). Bethesda, MD: National Library of Medicine; 1994. Updated July 18, 2006.

570. R Rudel, K Attfield, J Schifano, J Brody, Environmental Factors in Breast Cancer, Chemicals Causing Mammary Gland Tumors in Animals Signal New Directions for Epidemiology, Chemicals Testing, and Risk Assessment for Breast Cancer Prevention, *Cancer* 2007;109:2635-66.

571. J Brody, R Rudel, K Michels, K Moysich, L Bernstein, K Attfield, S Gray, Environmental pollutants, diet, physical activity, body size, and breast cancer *Cancer* 2007;109(Suppl.12):2627-2634.

Sustancias químicas. Disruptores endocrinos y Xenoestrógenos:

572. Colborn T, Clement C “Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Princeton Scientific Publishing, Princeton NJ. 1992.

573. Olea N, Olea-Serrano MF “Oestrogens and the environment” *Eur. J. Cancer Prevention* 1996;5:491-6.

574. S M Snedeker, Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin, *Environ Health Perspect.* 2001; 109(Suppl 1): 35-47.

575. López-Cervantes M, Torres-Sánchez L, Tobías A, López-Carrillo L., Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence, *Environ Health Perspect.* 2004;112(2):207-14.

576. Jaga K, Dharmani C, Global surveillance of DDT and DDE levels in human tissues *Int J Occup Med Environ Health.* 2003;16(1):7-20.

577. Satoh K, Nagai F, Aoki N, Several environmental pollutants have binding affinities for both androgen receptor and estrogen receptor α . *Journal of Health Science* 2001, 47(5):495-501.

578. Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N, Serrano FO, The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect* 1995, 103 (Suppl. 7):113-122.

579. Bitman J, Cecil HC, Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls. *Journal of Agricultural & Food Chemistry* 1970;18(6):1108-12.

580. Routledge EJ, Sumpter JP, Estrogenic activity of surfactants and some of their degradation products assessed using a recombinant yeast screen. *Environ Toxicol Chem.* 1996, 15(3):241-248.

581. Du G, Shen O, Sun H, Fei J, Lu C, Song L, Xia Y, Wang S, Wang X, Assessing hormone receptor activities of pyrethroid insecticides and their metabolites in reporter gene assays. *Toxicol Sci* 2010, 116(1):58-66.

582. Sanderson JT, Letcher RJ, Heneweer M, Giesy JP, van den Berg M. Effects of chloro-s-triazine herbicides and metabolites on aromatase activity in various human cell lines and on vitellogenin production in male carp hepatocytes. *Environ Health Perspect.* 2001; 109(10):1027-1031.
583. Cheney MA, Fiorillo R, Criddle RS. Herbicide and estrogen effects on the metabolic activity of *Elliptio complanata* measured by calorespirometry. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol.* 1997;118(2):159-164.
584. Orton F, Lutz I, Kloas W, Routledge EJ. Endocrine disrupting effects of herbicides and pentachlorophenol: in vitro and in vivo evidence. *Environ Sci Technol.* 2009;43(6):2144-2150.
585. Okubo T, Kano I. 2003. [Studies on estrogenic activities of food additives with human breast cancer MCF-7 cells and mechanism of estrogenicity by BHA and OPP]. *Yakugaku Zasshi* 123(6):443-452.
586. Taxvig C, Vinggaard AM, Hass U, Axelstad M, Metzdorff S, Nellemann C. 2008. Endocrine-disrupting properties in vivo of widely used azole fungicides. *Int J Androl* 31(2):170-176.
587. Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, Niiyama K, Kobayashi K. 2004. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ Health Perspect* 112(5):524-531.
588. Ogawa Y, Kawamura Y, Wakui C, Mutsuga M, Nishimura T, Tanamoto K. 2006. Estrogenic activities of chemicals related to food contact plastics and rubbers tested by the yeast two-hybrid assay. *Food Additives & Contaminants* 23(4):422-430.
589. Jane Muncke, Exposure to endocrine disrupting compounds via the food chain: Is packaging a relevant source? Review Article, *Science of The Total Environment* 2009;407(16):4549-59.
590. A. Ozakia & T. Babab, Alkylphenol and bisphenol A levels in rubber products, *Food Additives and Contaminants* 2003;20(1):92-8.
591. Gomez E, Pillon A, Fenet H, Rosain D, Duchesne MJ, Nicolas JC, Balaguer P, Casellas C. Estrogenic activity of cosmetic components in reporter cell lines: parabens, UV screens, and musks. *J Toxicol Environ Health*, 2005;68(4):239-251.
592. Chen JG, Ahn KC, Gee NA, Gee SJ, Hammock BD, Lasley BL. Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 221(3):278-284.
593. Boberg J, Metzdorff S, Wortziger R et als. Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. *Toxicology* 2008; 250(2-3):75-81.
594. Taxvig C, Vinggaard AM, Hass U, Axelstad M, Boberg J, Hansen PR, Frederiksen H, Nellemann C. 2008. Do parabens have the ability to interfere with steroidogenesis? *Toxicol Sci* 106(1):206-213.
595. Bitsch N, Dudas C, Korner W, Failing K, et als., Estrogenic activity of musk fragrances detected by the E-screen assay using human mcf-7 cells. *Arch Environ Contam Toxicol* 2002; 43(3):257-264.
596. Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, et als., Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters - an update. *Toxicology* 2004; 205(1-2):113-122.
597. Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Christoffel J, Rimoldi G, Wuttke W. 2006. Comparison of effects of estradiol (E2) with those of octylmethoxycinnamate (OMC) and 4-methylbenzylidene camphor (4MBC)--2 filters of UV light - on several uterine, vaginal and bone parameters. *Toxicol Appl Pharmacol* 210(3):246-254.
598. Ma RS, Cotton B, Lichtensteiger W, Schlumpf M. UV filters with antagonistic action at androgen receptors in the MDA-kb2 cell transcriptional-activation assay. *Toxicol Sci.* 2003; 74(1):43-50.
599. Schreurs RH, Sonneveld E, Jansen JH, Seinen W, van der Burg B. Interaction of polycyclic musks and UV filters with the estrogen receptor (ER), androgen receptor (AR), and progesterone receptor (PR) in reporter gene bioassays. *Toxicol Sci.* 2005; 83(2):264-272.
600. Hashimoto Y, Moriguchi Y, Oshima H, Kawaguchi M, Miyazaki K, Nakamura M. Measurement of estrogenic activity of chemicals for the development of new dental polymers. *Toxicol in Vitro* 2001; 15(4-5):421-425.
601. Y. Hashimoto, Y. Moriguchi, H. Oshima, J. Nishikawa, T. Nishihara and M. Nakamura, Estrogenic activity of chemicals for dental and similar use in vitro, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 2000;11(8):465-8.
602. N Olea, R Pulgar, P Pérez, F Olea-Serrano, A Rivas, A Novillo-Fertrell, V Pedraza, A M Soto, and C Sonnenschein, Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry, *Environ Health Perspect.* 1996; 104(3): 298-305.
603. D. Arenholt-Bindslev, V. Breinholt, A. Preiss and G. Schmalz, Time-related bisphenol-A content and estrogenic activity in saliva samples collected in relation to placement of fissure sealants, *Clinical Oral Investigations* 1999;3(3):120-125.
604. Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicol Lett.* 2009; 189(1):67-77.
605. Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP. 1995. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect* 103(6):582-587.
606. Jobling S, Sumpter JP. 1993. Detergent components in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: An in vitro study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Aquatic Toxicology* 27(3-4):361-372.
607. Gregory A. Loraine and Mark E. Pettigrove, Seasonal Variations in Concentrations of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Drinking Water and Reclaimed Wastewater in Southern

California, Environ. Sci. Technol., 2006, 40 (3):687–695

608. Holger M. Kuch and Karlheinz Ballschmiter, Determination of Endocrine-Disrupting Phenolic Compounds and Estrogens in Surface and Drinking, Environ. Sci. Technol., 2001; 35 (15):3201–3206

609. S M Snedeker, Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin, Environ Health Perspect. 2001; 109(Suppl 1): 35–47.

610. Fernández MF, Pedraza V, Olea N, “Estrogens in the environment: is there a breast cancer connection?” Cancer J. 1998; 11: 11-17.

611. Soto A, Fernández MF, Luizzi M, Oles Karasko AS, Sonnenschein C, “Developing a marker of exposure to xenoestrogen mixtures in human serum” Environ. Health Perspect. 1997; 105: 647-663.

612. Payne J, Scholze M, Kortenkamp A “Mixtures of four organochlorines enhance human breast cancer cell proliferation” Environ. Health Perspect. 2001, 104: 391-397.

613. Aubé M, Larochelle C, Ayotte P, Differential effects of a complex organochlorine mixture on the proliferation of breast cancer cell lines, Environ Res. 2011;111(3):337-47.

614. Kortenkamp A, Breast cancer, oestrogens and environmental pollutants: a re-evaluation from a mixture perspective, Int J Androl. 2006;29(1):193-8.

615. Kitamura S, Sanoh S, Kohta R, Suzuki T, Sugihara K, Fujimoto N, Ohta S., Metabolic activation of proestrogenic diphenyl and related compounds by rat liver microsomes. Journal of Health Science 2003, 49(4):298-310.

616. S Kitamura, T Suzuki, S Sanoh, R Kohta, et als., Comparative Study of the Endocrine-Disrupting Activity of Bisphenol A and 19 Related Compounds, Toxicol. Sci. 2005;84 (2): 249-259.

617. S Ahmed, The immune system as a potential target for environmental estrogens (endocrine disrupters): a new emerging field, Toxicology 2000;150(1–3):191-206.

618. M. Chalubinski, M. L. Kowalski, Endocrine disrupters – potential modulators of the immune system and allergic response, Allergy 2006;61(11): 326–1335.

619. M Boas, U Feldt-Rasmussen, N Skakkebaek and K Main, Environmental chemicals and thyroid function, Eur J Endocrinol. 2006;154:599-611

620. E Swedenborg, J Ru, S Makela and I Pongratz, Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders, Journal of Molecular Endocrinology, 2009;43:1–10.

Radiaciones Ionizantes:

621. D Preston, A Mattsson, E Holmberg, R Shore, N Hildreth, and J Boice, Radiation Effects on Breast Cancer Risk: A Pooled Analysis of Eight Cohorts. Radiation Research 2002;158(2):220-235.

622. A Sigurdson and E Ron, Cosmic Radiation Exposure and Cancer Risk Among Flight Crew, Cancer investigation 2004;22(5):743-761

623. Sarah P. Megdal, Candace H. Kroenke, Francine Laden, Eero Pukkala, Eva S. Schernhammer Night work

and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis, European Journal of Cancer;41(13):2023-2032.

624. Harvey EB, Brinton LA: Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82, Natl Cancer Inst Monogr 1985, 68:99-112.

625. Neugut AI, Weinberg MD, Ahsan H, Rescigno J: Carcinogenic effects of radiotherapy for breast cancer, Oncology 1999, 13:1245-1256

626. W Zhang, A Becciolini, A Biggeri, P Pacini and C Muirhead, Second malignancies in breast cancer patients following radiotherapy: a study in Florence, Italy, Breast Cancer Research 2011, 13:R38

627. P E Goss and S Sierra, Current perspectives on radiation-induced breast cancer, JCO 1998;16(1):338-47.

628. N Andrieu, D Easton, J Chang-Claude, M Rookus, R Brohet, E Cardis, A Antoniou, T Wagner, J Simard, G Evans, S Peock, J Fricker, C Nogues, et als., Effect of Chest X-Rays on the Risk of Breast Cancer Among BRCA1/2 Mutation Carriers in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study: A Report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group, JCO 2006;24(21):3361-3366.

629. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer. A review of current evidence. Breast Cancer Res 2005;7: 21 – 32.

Radiaciones No Ionizantes:

630. R K Adair, Biophysical limits on athermal effects of RF and microwave radiation, Bioelectromagnetics 2003;24(1):39–48.

631. M Blank, Health Risk of Electromagnetic Fields: Research on the Stress Response, Prepared for the BioInitiative Working Group July 2007.

632. Löscher W, Mevissen M., Animal studies on the role of 50/60-Hertz magnetic fields in carcinogenesis, Life Sci. 1994;54(21):1531-43.

633. B Holmberg, Magnetic fields and cancer: animal and cellular evidence--an overview, Environ Health Perspect. 1995; 103(Suppl 2): 63–67.

634. T.S. Tenforde, Biological interactions of extremely-low-frequency electric and magnetic fields. Review Article, Bioelectrochemistry and Bioenergetics 1991;25(1):1-17.

635. O Johansson, Evidence for effects on the immune system, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. Prepared for the BioInitiative Working Group, July 2007.

636. J Gray, C Frith, and J Parker, Cancer Growth Acceleration By Ex-ternal Electrostatic Fields. Proceedings of the Electrostatics Society of America 2004 Annual Conference.

637. Lyburdy RP, Sloma TR, Sokolic R, Yaswen P. ELF magnetic fields, breast cancer, and melatonin:

60 Hz fields block melatonin's oncostatic action on ER+ breast cancer cell proliferation. J Pineal Res 1993; 14: 89-97.

638. P Coogan, R Clapp, P Newcomb, T Wenzl, G Bogdan, R Mittendorf, J Baron and M Longnecker, Occupational Exposure to 60-Hertz Magnetic Fields and

Risk of Breast Cancer in Women, *Epidemiology* 1996;7(5):459-464.

639. T Tynes, M Hannevik, A Andersen, Ar Vistnes and T Haldorsen, Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators, *Cancer Causes and Control*, 1996;7(2):197-204.

640. L Caplan, E Schoenfeld, E O'Leary and C Leske, Breast Cancer and Electromagnetic Fields—A Review, *Ann Epidemiol* 2000;10:31-44.

641. Stevens RG, Davis S, Thomas DB, Anderson LE, Wilson BW, Electric power, pineal function, and the risk of breast cancer, *FASEB J.* 1992;6(3):853-60.

642. Brainard GC, Kavet R, Kheifets LI, The relationship between electromagnetic field and light exposures to melatonin and breast cancer risk: a review of the relevant literature, *J Pineal Res.* 1999;26(2):65-100.

643. P Demers, D Thomas, K Rosenblatt, L Jimenez, A et als., Occupational Exposure to Electromagnetic Fields and Breast Cancer in Men, *Am. J. Epidemiol.* (1991) 134 (4): 340-347.

644. Tynes T., Electromagnetic fields and male breast cancer, *Biomed Pharmacother.* 1993;47(10):425-7.

Recomendaciones.

Radiaciones No Ionizantes:

645. Decálogo de Salud Geoambiental, Fundación para la Salud Geoambiental, 2010, www.saludgeoambiental.com

Cuidado Psico-Emocional:

646. L Carlson, M Specia, P Faris and K Patel, One year pre-post intervention follow-up of psychological, immune, endocrine and blood pressure outcomes of mindfulness-based stress reduction (MBSR) in breast and prostate cancer outpatients, *Brain, Behavior, and Immunity* 2007;21(8):1038-1049.

647. L Witek-Janusek, K Albuquerque, K R Chroniak, C Chroniak, R Durazo-Arvizu and H L. Mathews, Effect of mindfulness based stress reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early stage breast cancer. *Brain, Behavior, and Immunity* 2008;22 (6):969-981.

648. L Carlson, M Specia, K Patel and E Goodey, Mindfulness-Based Stress Reduction in Relation to Quality of Life, Mood, Symptoms of Stress, and Immune Parameters in Breast and Prostate Cancer Outpatients, *Psychosomatic Medicine* 2003;65:571-81.

649. M Moscoso, M Barta, BS, Me M Shelton, C Lengacher, Lymphocyte Recovery After Breast Cancer Treatment and Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR) Therapy, *Cancer Survivorship Research*, 2010 Biennial Conference, www.cancer.org/survivorship2010.

650. A Altschuler, E Rosenbaum, P Gordon, S Canales and A L Avins, Audio recordings of mindfulness-based stress reduction training to improve cancer patients' mood and quality of life—a pilot feasibility study, *Supportive Care in Cancer*, DOI: 10.1007/s00520-011-1216-7.

651. Lengacher, CA., Reich, RR., Post-White, J., Moscoso, MS., Shelton, MM., Barta, M., & Budhrani,

P. Mindfulness-Based Stress Reduction in post-treatment breast cancer patients: An examination of symptoms and symptoms clusters. *Journal of Behavioral Medicine* 2011; Vol 34.

652. R McCraty, M Atkinson, W A Tiller, G Rein, A D Watkins, The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart rate variability, *The American Journal of Cardiology* 1995;76(14):1089-93.

653. H. Bettermann, M. Kröz, M. Girke, C. Heckmann, Heart rate dynamics and cardiorespiratory coordination in diabetic and breast cancer patients, *Clinical Physiology* 2001, 21(4):411-420.

654. J M Dekker, E G Schouten, P Klootwijk, J Pool, C A Swenne and D Kromhout, Heart Rate Variability from Short Electrocardiographic Recordings Predicts Mortality from All Causes in Middle-aged and Elderly Men, *American Journal of Epidemiology* 1997;145 (10):899-908.

655. R McCraty, B Barrios-Choplin, D Rozman, M Atkinson and A D Watkins, The impact of a new emotional self-management program on stress, emotions, heart rate variability, DHEA and cortisol, *Integrative Physiological and Behavioral Science* 1998;33(2):151-170.

656. F Luskin, M Reitz, et al., A controlled pilot study of stress management training in elderly patients with congestive heart failure, *Preventive Cardiology* 2002;5 (4):168-172.

657. B Barrios-Choplin, R McCraty et al., An inner quality approach to reducing stress and improving physical and emotional wellbeing at work, *Stress Medicine* 1997;13(3):193-201.

658. E Baulieu, G Thomas et al, Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate and aging: contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue, *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2000;97(8):4279-4284.

659. C Kirschbaum, O Wolf et al, Stress and treatment-induced elevation of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults, *Life Sciences* 1996;8(17):1475-83.

660. G Rein, R McCraty et al., Effects of positive and negative emotions on salivary IgA, *Journal of the advance medicine* 1995;8(2):87-105.

661. Expertise-Collective-INSERM, O Canceil, J Cottraux y otros, *Psychothérapie: Trois approches évaluées* (553 pags) *Synhèse* (55pags), París, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, France 2004.

662. R Bradley, J Greene, E Russ, L Dutra y D Westen, A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD, *American Journal of Psychiatry* 2005;162:214-227.

663. J I Bisson, A Ehlers, R Matthews, S Pilling, D Richards y S Turner, Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder: Systematic review and meta-analysis, *British Journal of Psychiatry* 2007;190:97-104.

664. M L van Etten and S Taylor, Comparative Efficacy of Treatments for Post-Traumatic Stress Disorder: a

Meta-Analysis, Clinical Psychology and Psychotherapy 1998;51:126-144.

665. L Maxfield and L A Hyer, The relationship between efficacy and methodology in studies investigating EMDR treatment of PTSD, Journal of Clinical Psychology 2002;5(8):23-41.

666. M Sack, W Lempa and F Lamprecht, Study quality and effect-sizes: a meta-analysis of EMDR-treatment for posttraumatic stress disorder, Psychotherapi, Psychosomatik, Medizinische Psychologie 2001; 51(9-10):350-355.

667. P R Davidson and K C H Parker, Eye movement desensibilization and reprocesing (EMDR): a meta-analysis, Journal of Consulting and Clinical Psychology 2001;69:305-316.

668. B A van der Kolk, J Spinazzola, M Blaustein et al., A randomized clinical trial of EMDR, Fluoxetine and Pill Placebo in the treatment of PTSD: treatment effects and long-term maintenance, Journal of Clinical Psychiatry 2007;68:970-980.

669. S Solomon, E T Gerrity and A M Muff, Efficacy of treatments for post-traumatic stress disorder, JAMA 1992;268:633-638.

670. K Brady, T Pearlstein, G Asnis et al., Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder, JAMA 2000;283:1837-1844.

671. J R T Davidson, B O Rothbaum, B van der Kolk et al., Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder, Archives of General Psychiatry 2001;58:485-92.

672. G M Asnis, S R Kohn, M Henderson y N L Brown, SSRI versus non-SSRI in post-traumatic stress disorder: an update with recommendations, Drugs 2004;64(4):383-404.

673. Jay C. Fournier; Robert J. DeRubeis; Steven D. Hollon; et al. Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-analysis, JAMA, 2010, 303(1):47-53.

674. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC and Paszat LF. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ 2010; 340:c693.

675. Desmarais JE and Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. The Journal of clinical psychiatry. 2009; 70 (12) :1688-97.

676. Spina E, Santoro V and D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. Clinical therapeutics. 2008; 30 (7) :1206-27.

677. Cosgrove L, Shi L, Creasey DE, Anaya-McKivern M, Myers JA, Huybrechts KF. Antidepressants and breast and ovarian cancer risk: a review of the literature and researchers' financial associations with industry, PLoS One. 2011 6(4):e18210.

678. Chi-Un Pae, Association between antidepressants and breast/ovarian cancer Expert Opinion on Pharmacotherapy 2012;13(3):441-4.

679. P Goodwin, M Leszcz, M Ennis et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med 2001;345:1719-26.

680. Kissane, D. W., Grabsch, B., Clarke, D. M., Smith, G. C., Love, A. W., Bloch, S., Snyder, R. D. and Li, Y. Supportive-expressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psychosocial outcome from a randomized controlled trial. Psycho-Oncology 2007;16(4):277-286.

681. C Classen, L D. Butler, C Koopman, E Miller, S DiMiceli, J Giese-Davis, P Fobair, R W Carlson, H C Kraemer, D Spiegel, Supportive-Expressive Group Therapy and Distress in Patients With Metastatic Breast Cancer, A Randomized Clinical Intervention Trial, Arch Gen Psychiatry 2001, 58:494-501.

682. D Spiegel, H C Kraemer, J R Bloom E Gottheil, Effects of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer, The Lancet 1989;334 (8668):888-91.

683. D Spiegel, L D Butler, J Giese-Davis, C Koopman, E Miller, S DiMiceli, C Classen, P Fobair, R W Carlson, H C Kraemer, Effects of Supportive-Expressive Group Therapy on Survival of Patients With Metastatic Breast Cancer A Randomized Prospective Trial, Cancer 2007;110(5):1130-8.

Sobrepeso y ejercicio físico:

684. Rolls BJ, Drewnowski A, Ledikwe JH. Changing the energy density of the diet as a strategy for weight management. J Am Diet Assoc 2005;105:S98-S103.

685. Dietary Guidelines for Americans, 2005 [Stock number 001-000-04719-1]. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture; 2005.

686. L H Kushi, T Byers, C Doyle, E V Bandera, M McCullough, T Gansler, K S Andrews, M J Thun, "Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity", American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention, The American Cancer Society 2006.