



SECCIÓN ARTÍCULOS DE REVISIÓN
REVISTA CENTRO DE ESTUDIOS EN SALUD
Año 10 Vol. 1 N° 12 - 2010 (Pags. 120 - 134)

CÁNCER DE MAMA Y DIETA: REVISIÓN

Jairo Alejandro Fernández Ortega¹

Fecha de recepción: Abril 09- 10

Fecha de aceptación: Septiembre 15 - 10

RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad y el número total de casos está aumentando en todo el mundo. En las mujeres, el cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente, su aparición está asociada a varios factores de riesgo: como estilos de vida poco sanos (consumo de tabaco y alcohol, dieta inadecuada, falta de actividad física) y exposición a carcinógenos. El propósito de este estudio es identificar y comprender las relaciones entre la dieta y el riesgo de cáncer de mama. **Método:** Se realizó una revisión de los diferentes estudios publicados en los últimos quince años que abordan esta relación. **Resultados:** La evidencia observada en los diferentes estudios indica una relación bastante compleja y no definitiva entre la dieta y el riesgo de cáncer de mama. **Conclusiones:** La evidencia científica por la dispersión en sus resultados no permite determinar el papel preventivo o promotor que tiene cada uno de los diferentes componentes de la dieta sobre el cáncer de mama.

Palabras clave: Dieta; nutrición; cáncer de mama; grasas; frutas; verduras; soya

ABSTRACT

Cancer is one of the major causes of mortality and the total number of cases is increasing worldwide. In women, breast cancer is the second most common cancer. Its appearance is associated with several risk factors such as unhealthy lifestyles (cigar and alcohol consumption, unhealthy diet, absence of physical activity) and exposure to carcinogens. The purpose of this study is to identify and understand the relationship between diet and breast cancer risk. **Method:** A review was done taking into account the different studies published in the last fifteen years which address this relationship. **Results:** The evidence observed in those studies indicates a fairly complex and no definitive link between diet and breast cancer risk. **Conclusions:** The scientific evidence does not allow determining the preventive or promoter role each of the different components of diet on breast cancer has, because of the dispersion in their results.

Keywords: Diet; nutrition; breast cancer; fats; fruits; vegetables; soy

1. Magíster Fisiología del Ejercicio, candidato a doctor en Fisiología del Ejercicio. Universidad Pedagógica Nacional.
e-mail: jairofdz@pedagogica.edu.co

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más frecuente en la mujer. Es el segundo cáncer más habitual y el más común, 4.7 millones de diagnósticos y 502.000 muertes anuales en el mundo,¹ de las cuales más de la mitad de los casos ocurren en países industrializados. En el 2008 la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) calcula con relación a la morbilidad mundial del cáncer de mama, que se diagnosticaron aproximadamente 1.383.000 nuevos casos y hubo aproximadamente 458.000 defunciones por esta causa, en la región de las Américas se presentaron 320.000 nuevos casos y 82.000 decesos.²

En Colombia el número de defunciones por cáncer de mama se incrementó, entre 1981 y el 2000, pasó de una tasa del 3,5 al 6,8 (por 100.000 habitantes), ubicándolo como la tercera causa de muerte según el tipo de cáncer.³ En el 2006 el cáncer de mama en mujeres mayores de 35 años presentó una tasa de mortalidad del 22,6, para un total de 1.860 muertes.⁴ En el año 2008 la tasa de incidencia fue del 31,2 con 6655 nuevos casos y la tasa de mortalidad del 10 con 2.120 decesos.⁵

Paralelo a este seguimiento estadístico de la morbimortalidad, se han desarrollado una gran cantidad de estudios donde se evidencia el papel que juegan la dieta y los estilos de vida en los niveles de riesgo para el desarrollo del cáncer, debido a que los efectos de la dieta están involucrados en los diferentes procesos de la progresión del cáncer de mama.

Durante los últimos 30 años, se han publicado cientos de estudios epidemiológicos, caso-control, estudios de cohorte, meta-análisis, y estudios experimentales con modelos animales, que han examinado la asociación entre las dietas de los individuos y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, los resultados son contradictorios y no permiten establecer de

forma clara la relación entre la dieta y el riesgo de cáncer de mama. No obstante, a pesar de no existir resultados contundentes e irrefutables, existe un consenso general de la incidencia que tiene la dieta en el riesgo del cáncer de mama, lo cual es de gran importancia para identificar los factores de riesgo modificables en los cuales enfocar los esfuerzos de la prevención.

La comprensión de la dieta y el balance energético como factores de riesgo, requieren información sobre la contribución de cada uno de los factores y de las interacciones entre ellos. El análisis de los diversos estudios ha demostrado claramente, que la composición de la dieta durante el transcurso de la vida, la calidad y cantidad de grasa no saturada y el balance energético, contribuyen de forma independiente al crecimiento de la tumorigénesis de la glándula mamaria, lo cual conduce a desarrollar análisis independientes de cada uno de estos factores para identificar su incidencia en el riesgo de cáncer de mama.⁶

La asociación que se encuentra con más frecuencia en los estudios, es la observada entre el consumo de verduras y frutas y una reducción del riesgo de cáncer de las zonas digestivas y respiratorias. Una dieta que contenga frutas, verduras, granos enteros, y productos lácteos con poca grasa saturada, puede ayudar a disminuir el riesgo del cáncer de mama. Varios estudios realizados demostraron que en la mayoría de los países asiáticos las incidencias del cáncer y enfermedades cardio vasculares son bajas comparadas con las de los países occidentales y puede ser debido a que los asiáticos en sus dietas, consumen altas cantidades de pescado, cereales y bajas cantidades de grasa, a diferencia de los occidentales.⁷

El propósito de este estudio es identificar los mecanismos de acción y el rol de las grasas, las verduras y las frutas, sobre el cáncer de mama desde dos perspectivas: como función preventiva y como función promotora.

METODOLOGÍA

Se desarrolló una revisión de las diferentes publicaciones nacionales e internacionales que sobre el tema se han publicado en los últimos quince años en diferentes idiomas. Se utilizaron varias estrategias de búsqueda; revisión manual de documentación especializada en el área existente en el país, búsqueda en el registro especializado de ensayos controlados del grupo Cochrane de Cáncer de Mama (Cochrane Breast Cancer Specialised Register, 16 de julio de 2004) y en las bases de datos de Medline, Pub Med, Proquest, Cochrane, Hinari, Sport Discus, Embase, Lilacs y Ovid y las páginas Web de la OPS, OMS, CDC de Atlanta y CELAFISCS de Brasil, revisión de tesis doctorales, memorias de congresos y publicaciones secundarias ACP journal. Se determinaron las palabras clave (Dieta, nutrición, cáncer de mama, grasas, frutas, verduras, soya), con las cuales se realizaron diferentes combinaciones para extender el espectro de búsqueda.

La estrategia de exploración en las bases electrónicas se realizó acorde a la metodología de búsqueda sensible para ensayos controlados y aleatorios planteada por (Dickersin 1994) y (Simes 2004). Las listas obtenidas fueron combinadas usando el software bibliográfico EndNote y los duplicados fueron suprimidos, dando un total de 165 títulos los cuales fueron repasados por el equipo de expertos. Varios títulos adicionales fueron sugeridos y otros suprimidos.

Estos estudios se identificaron y analizaron según el título y el resumen y se excluyeron 100, quedando 65 para evaluación en profundidad, de los cuales, se seleccionaron 44 como adecuados para su inclusión en el estudio. Los artículos se examinaron y evaluaron de acuerdo al protocolo Cochrane Review que define los criterios de calidad que se deben tener en cuenta para incluir estudios (tipo de estudio, tamaño de la muestra,

tipo de control, resultados obtenidos y unidades de medición, estadística utilizada).⁸⁻¹⁵

RESULTADOS

El análisis de la relación cáncer de mama y dieta se ha realizado fundamentalmente a partir de cuatro de sus componentes las fibras, el betacaroteno y vitaminas C y E y las grasas, los cuales han sido identificados como los componentes de la dieta que posiblemente tienen una incidencia en el desarrollo o prevención del cáncer de mama. Los estudios que intentan establecer esta relación han sido desarrollados desde dos enfoques metodológicos diferentes: los estudios epidemiológicos y los estudios experimentales, los cuales en su mayoría se realizaron a través de modelos animales y en muy pocos casos con humanos.

Las fibras y su función en el cáncer de mama

La asociación entre el cáncer de mama y la ingesta de fibra tiene un número muy limitado de investigaciones en comparación con las investigaciones entre la ingesta de grasa y el cáncer de mama. Los estudios epidemiológicos, han identificado un posible efecto protector del consumo de fibras en la dieta sobre la incidencia del cáncer de mama. Sin embargo, los resultados en los estudios de caso control y de cohorte presentan resultados contradictorios.

Posibles mecanismos

El incremento en el consumo de fibra en la dieta está asociado a reducciones (bajas, medias y altas) en los niveles de estradiol total y plasmático, en los niveles de estrógeno plasmático, y en un incremento en los niveles del estrógeno vinculado a la globulina (SHBG), que ata el estradiol afectando de esta forma su biodisponibilidad.^{16,17} En los mamíferos, las fibras atan el estrógeno a la circulación enterohepática interfiriendo la reabsorción y

reduciendo las concentraciones del estrógeno circulante. Los mecanismos incluyen la excreción fecal cada vez mayor de estrógenos, la inhibición de la reabsorción intestinal de estrógenos por supresión de la actividad bacteriana del b-glucuronidasa o por vinculación a la fibra de estrógenos no conjugados en el colon. Esto conduce a generar un postulado que plantea la asociación entre la cantidad de fibra ingerida en la dieta, y los receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR). Dentro de las fibras, los fitoestrógenos es uno de los productos de la dieta que han sido ampliamente estudiados por su relación con el cáncer de mama.

Los fitoestrógenos, son compuestos no esteroides que se encuentran en las plantas y en la mayoría de los alimentos de origen vegetal. Son principalmente isoflavonas (genisteína y daidzeína) que se encuentran en altas concentraciones en la soya y las legumbres; y los lignanos (secoisolariciresinol, enterodiol, enterolactona lariciresinol), que son metabolitos secundarios de las plantas y se encuentran en una gran variedad de frutas, verduras y cereales. Los fitoestrógenos tienen una estructura química similar a la del 17 beta estradiol, que puede competir con los estrógenos para enlazarse a los receptores de estrógeno (ER), lo cual permite plantear la hipótesis que los fitoestrógenos se comportan como moduladores selectivos de receptores del estrógeno desempeñando un papel en la quimio prevención del cáncer de mama.¹⁸ Sin embargo, todavía no se comprende claramente el mecanismo exacto mediante el cual la genisteína y daidzeína modulan el riesgo de padecer de cáncer de mama.

El tiempo de exposición a los fitoestrógenos en el ciclo de vida parece tener gran importancia. Estudios¹⁹ de intervención con fitoestrógenos en roedores, demostraron que el efecto quimio- preventivo es dependiente del tiempo de exposición durante el período prepuberal,

momento en el cual la glándula mamaria está experimentando un rápido crecimiento.

Dentro de la familia de los lignanos el lariciresinol representa una parte importante en la dieta de los países occidentales. El consumo de lariciresinol está asociado a la inhibición, crecimiento y angiogénesis del tumor, al mejoramiento de la apoptosis de las células del tumor y a aumentar la expresión de los receptores beta del estrógeno. Sin embargo, se desconocen los mecanismos subyacentes a estos efectos.²⁰ Por otra parte, se ha demostrado que la ingesta de proteína de soya aislada, puede suprimir la expresión de las proteínas necesarias para activar los agentes cancerígenos, e incrementar la diferenciación de la glándula mamaria en un grado significativo y de esa forma reducir el número de células con destino al cáncer de mama.²¹

Evidencia

Los estudios de caso control realizados para identificar los efectos de la ingesta de fibras sobre el cáncer de mama, han permitido consolidar una consistente asociación inversa entre la ingesta de fibra en la dieta (de granos integrales y verduras crudas) y el cáncer de mama, sin embargo en los estudios de cohorte²² no se encuentra suficiente evidencia que demuestre que una dieta con alto contenido en verduras, frutas, fibra y baja en grasas, disminuye la recurrencia de cáncer de mama o muerte, entre las mujeres sobrevivientes.²³ Esta diferencia en los resultados se ratifican en revisiones extensas de diversos estudios como meta análisis, estudios de caso, y estudios de cohorte,^{24,25} donde se evidencian asociaciones inversas estadísticamente significativas, y no significativas, entre la ingesta de fibra y el riesgo de cáncer de mama y los subtipos del tumor de ER/PR. Sin embargo, cuando el análisis se realiza según un tipo específico de fibra, se encuentra un resultado estadístico significativo

de reducción total de riesgo para los tumores ER+PR+ con la fibra de fruta y se identificaron asociaciones inversas no significativas con las fibras provenientes de los cereales y las hortalizas.²⁶ En un estudio prospectivo,²⁷ en mujeres postmenopáusicas que tenían altos consumos de lignanos y de lariciresinol en la dieta, presentaron un menor riesgo de cáncer de mama estadísticamente significativo, en comparación con las mujeres que tenían ingesta más baja. Esta asociación inversa fue únicamente para cánceres de mama ER + /PR +. Los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación inversa entre el consumo de lariciresinol y el riesgo de cáncer de mama.²⁸

La revisión de estudios epidemiológicos y de modelos animales indica,²⁹ que un elevado consumo de soya está asociado a una disminución del riesgo de cáncer de mama. Igualmente se ha demostrado que una dieta con isoflavina genera un efecto de quimiopreención mamario. Finalmente el estudio longitudinal más importante el The Women's Health Initiative (WHI) que es el primer ensayo aleatorio a gran escala para probar si una dieta con bajo contenido en grasas y alto en verduras y frutas, reduce el riesgo de cáncer de mama, demostró después de aproximadamente 8 años de seguimiento, que la incidencia del cáncer de mama fue un 9% menor en las mujeres del grupo de intervención dietética, en comparación con las mujeres del grupo de control (HR, 0,91; 95% CI, 0,83-1,01).³⁰

El betacaroteno y vitaminas C y E y su función en el cáncer de mama

Se ha indagado igualmente sobre las dietas con un alto contenido en beta caroteno y vitaminas C y E, las cuales están relacionadas con un decrecimiento en la recidiva del cáncer de mama y la mortalidad.

Mecanismos

A los carotenoides se les atribuye una serie de funciones protectoras sobre el cáncer de mama. Investigaciones realizadas en animales y en células de cultivo, indican que existe una serie de mecanismos por los cuales una ingesta alta en vegetales (particularmente los carotenoides), tiene un efecto quimiprotector contra la carcinogénesis y su progresión a cáncer metastático.^{31,32,33} Existen varios mecanismos biológicamente viables. Por ejemplo, los carotenoides tienen efectos como retinoide en la capacidad de proliferación diferenciación y apoptosis de las células epiteliales mamarias, efectos inhibitorios de exposición de la célula mamaria, desarrollo de tumores de diámetro más pequeño, diferenciación celular e invasión menos vascularizada y pronósticos más favorables en la recurrencia de tumores.

Los carotenoides tienen una función antioxidante importante que permite contrarrestar los procesos oxidativos que podrían dañar las macromoléculas, tales como las proteínas y el ADN, e interferir de esta forma en el funcionamiento normal de las células. Vegetales como el brócoli, demostraron un efecto favorable sobre el metabolismo del estrógeno a través de la inducción del citocromo P-450.³⁴

Evidencia

La evidencia científica para los estudios de beta caroteno y cáncer de mama presentan resultados igualmente contradictorios. Diferentes estudios han demostrado una relación inversa entre las concentraciones plasmáticas de caroteno y el número de sujetos con cáncer. Una dieta con alto contenido en carotenoides y baja en grasas, conduce a la reducción de muerte temprana, en mujeres con cáncer de mama.^{35 36}

El riesgo de cáncer de mama en un estudio prospectivo de cohorte se duplicó en relación con bajas concentraciones séricas de carotenoides, particularmente beta caroteno, alfa caroteno y luteína. Bajas concentraciones de carotenoides representan un aumento en el riesgo de cáncer de mama de 1,6 a 2.2 veces en comparación con concentraciones más altas.

Un metanálisis³⁷ de 45 estudios que indagaron a partir de la cuantificación de la ingesta de frutas, verduras, betacaroteno o vitamina C, identificó el rol importante de protección de este tipo de dieta especialmente de los vegetales, sobre el cáncer de mama. Por el contrario, un análisis³⁸ de estudios de cohorte norteamericanos, no observó este efecto protector. Dos estudios^{39,40} longitudinales identificaron una relación inversa, estadísticamente significativa entre las concentraciones plasmáticas de carotenoides y el número de casos de cáncer.

Una revisión⁴¹ realizada sobre los estudios de beta-caroteno y cáncer de mama encontraron: que sólo unos pocos estudios epidemiológicos han investigado la asociación entre los niveles de carotenoides en sangre y el cáncer de mama; tres estudios clínicos de caso control realizados en la India, Estados Unidos y Turquía, identificaron asociaciones protectoras para el cáncer de mama con el incremento de las concentraciones sanguíneas de beta-caroteno. Tres estudios similares pero más grandes, realizados en Europa y en Estados Unidos, no mostraron diferencias en beta-caroteno, plasmático y los depósitos de grasa: cinco estudios, de caso-control, anidados de cohorte prospectivos llevados a cabo en los Estados Unidos y Europa, observaron la asociación entre la concentración de carotenoides en sangre y el cáncer de mama con resultados que en términos generales, no son apoyo para determinar asociaciones importantes.

Una revisión⁴² que analizó 25 estudios de caso control sugiere que el consumo de frutas y hortalizas durante la edad adulta no está significativamente asociado con el riesgo de padecer de cáncer de mama. El riesgo de padecer cáncer de mama fue sólo de 13% al 9% menor en las mujeres con más alto consumo de frutas o vegetales en comparación con las mujeres que tenían consumos más bajos. Pero no se identificó el tipo de fruta y los subgrupos de vegetales específicos que presentaban asociaciones estadísticamente significativas con el riesgo de padecer cáncer de mama.

Una segunda revisión⁴³ analizó ocho estudios sobre la ingesta de vegetales y verduras y el cáncer de mama, encontró que en tres estudios se identifica una asociación inversamente significativa, un estudio no encuentra asociación significativa, y el resto de estudios observan una relación inversa con un efecto protector en el riesgo de mortalidad del 20% al 90%.

Un estudio de cohorte⁴⁴ no encontró ninguna asociación entre isoflavonas, lignanos y el total de fibra, con el riesgo de cáncer de mama, en general, o por el estado de ER/PR. Las estimaciones del riesgo fueron similares para el cáncer de mama que ocurre antes o después de los 50 años de edad. Sin embargo el estudio identificó que niveles intermedios de ingesta de cumestrol pueden estar asociados a una disminución en el riesgo para los tumores de mama con ER-/PR-.

Un estudio⁴⁵ realizado en ratas observó que los diferentes tipos de té, pero no los extractos de los polifenoles del té, reducen significativamente el tejido adiposo blanco abdominal en un 43-60% en ratones hembras y en un 65-70% en ratones machos. La combinación de concentrados fitoquímicos de la soya y el té verde reducen las concentraciones de insulina factor de

crecimiento y del estrógeno en el plasma, al igual que las concentraciones séricas de testosterona.

Las grasas y su función en el cáncer de mama

Las grasas han sido otro tema de gran controversia y estudio por su función antagónica de prevención y promoción del cáncer de mama. La evidencia obtenida en los últimos cincuenta años a partir de los diferentes tipos de estudios, sobre el rol que juegan las dietas con altos contenidos de grasas en la tumorigénesis mamaria, en la metástasis y en la diseminación hacia células más distantes, no es concluyente.

Las dietas con altos contenidos en grasas están compuestas por diferentes tipos de grasas, las cuales ejercen efectos específicos sobre el desarrollo del tumor,⁴⁶ razón por la cual, es importante tener en cuenta no sólo la cantidad de grasa consumida, sino también la estructura de sus ácidos grasos, y observar el papel de los ácidos grasos saturados e insaturados sobre el cáncer de mama.

Mecanismos

Las grasas ingeridas en la dieta pueden afectar una gran variedad de procesos que pueden estar involucrados en la progresión del cáncer de mama. Estos mecanismos pueden tener efectos directos o indirectos.

Entre los efectos directos encontramos:

a) Conversión de ácidos grasos esenciales a eicosanoides, que junto con los ácidos grasos polinsaturados (AGPI) (n-6), tienen un efecto estimulador en el crecimiento de las células del tumor. Las células tumorales, producen grandes cantidades de eicosanoides comparadas con células normales. Los eicosanoides, son moléculas de constitución lipídica que se derivan del ácido linoleico, (eicosanoides n-6) y se han ligado al desarrollo, crecimiento, y metástasis del

tumor. Son obtenidos de la oxidación de los ácidos grasos esenciales de 20 carbonos tipo omega -3 y omega-6, que incluyen las prostaglandinas, los leucotrienos, y los tromboxanos. Se conocen como mediadores de una gran variedad de funciones fisiológicas como: movilidad celular, función inmune, inflamación, redes complejas de comunicación celular y desregularizador en las células neoplásicas.⁴⁷

b) La reacción entre el oxígeno y los enlaces dobles conjugados de los ácidos grasos polinsaturados conforman especies reactivas de oxígeno que, a su vez, inducen daños en el ADN; c) La interacción entre los ácidos grasos y la extracción del ADN genómico, conduce a alteraciones en la expresión génica.

En los efectos indirectos podemos mencionar:

a) acción sobre el eje hipotálamo-pituitaria que influencia los niveles hormonales, b) estimulación a nivel de la membrana celular, para enlazar enzimas tales como las oxidasas de función mixta que regulan el catabolismo del estrógeno. Las grasas en la dieta promueven la reabsorción intestinal de los estrógenos por la deconjugación de la actividad enzimática, c) cambios estructurales y funcionales en las membranas celulares dando como resultado la alteración de los receptores hormonales y los factores de crecimiento. d) efectos sobre las funciones inmunes.^{48,49}

Las dietas con alto contenido en grasas saturadas, incrementan la difusión y metástasis del cáncer de mama humano (MCF-7) al pulmón. Este efecto se ha demostrado en el ácido linoléico que depende y es mediado por los productos específicos de la lipooxigenasa, que señala la transcripción del ARN mensajero para el tipo colagenasa IV, enzima clave en el proceso de metástasis que conduce a la invasión de la matriz extracelular. El ácido linoléico modula la expresión del gen en las células MCF-7 con la secuencia de codificación para el oncógeno 4-H-ras, al igual que la disminución de la cantidad de proteínas p53, (producto del gen p53 supresor

del tumor) y la estimulación simultánea del crecimiento del tumor, y de esta forma influencia la actividad de los productos específicos del gen en el nivel post-de translación.⁵⁰ Sin embargo existe controversia por el mecanismo mediante el cual los ácidos grasos específicos incorporan la expresión del gen del núcleo. Actualmente, el mecanismo más plausible implica el atar el ácido graso citoplasmático a una proteína, seguido por el desplazamiento al núcleo, donde el ácido graso obra recíprocamente con los receptores nucleares de familia esteroide del receptor de la hormona.

El riesgo de padecer de cáncer de mama se ha asociado con el catabolismo alterado del estrógeno. La conversión de estrona (E) a estrógenos de catecol 2-OH-estrona, disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama, por el contrario la conversión a 16 a-OH-estrona aumenta el riesgo. El alto consumo de grasas puede redirigir el metabolismo de 2-OH a la vía del 16a-OH. La dieta puede alterar el metabolismo del estrógeno por la influencia que ella tiene en la función de las oxidasas de actividad mixta hepática.⁵¹

En contraste estudios⁵² experimentales con modelos animales han demostrado los efectos inhibitorios de los ácidos grasos polinsaturados (n-3) en los receptores HER-2/-positivo para el cáncer de mama, Los ácidos grasos de (n-3) como el ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) pueden prolongar el estado latente del tumor, reducir la multiplicación de las células tumorígenas y suprimir el crecimiento y la metástasis, debido a que bloquean la reacción de desaturación, primer paso que conduce de ácido linoléico a eicosanoide, lo que explica en parte, sus efectos inhibitorios sobre la tumorigénesis.

Igualmente, se ha demostrado la función de los lípidos insaturados para modular funciones inmunes en los seres humanos y roedores. Se propone que el efecto sobre el sistema inmune ocurre a nivel de la membrana celular, las

alteraciones en la membrana de las células inmunes son debidas a la incorporación de cantidades específicas y clases de ácidos grasos. Las células inmunes son dependientes de los sitios de reconocimiento de la membrana para: 1) secreción de anticuerpos, 2) síntesis de los receptores del antígeno, y 3) activación de los lípidos mediadores de la señal de transducción de cascada trifosfatos del inositol, kinasas del tirosina, y eicosanoides.

Recientemente, se ha propuesto un mecanismo directo para la aducción del ADN-, asociado a dietas altas en ácidos grasos polisaturados.⁵³ Se sabe que la peroxidación de los ácidos grasos polisaturados provoca como producto final, la liberación de varios aldehídos no saturados (alfa y beta), incluyendo malondialdehído, **acroleína** y 4-hidroxinonanal. Este último compuesto forma fácilmente aducciones exocíclicas con la desoxiguanosina, demostrando su rol como mutágeno. Un alto grado en grasas altera la expresión de los genes implicados en la tumorigénesis mamaria. Sin embargo falta por determinar el papel de las aducciones exocíclicas en el cáncer de mama.

Igualmente, se han indicado los daños causados por los radicales libres a las bases de la tiamina del ADN y de los glóbulos blancos periféricos. Existe evidencia de la mediación de los radicales libres en la apertura del anillo en las bases del ADN, lo cual está asociado a la progresión del cáncer de mama.

Hay sin duda relativamente poca comprensión de los mecanismos moleculares específicos mediante los cuales los ácidos grasos como el ácido oleico pueden ejercer efectos sobre el cáncer de mama. Se cree que el desarrollo de la neoplasia es un proceso de varios pasos que afectan la expresión de varios oncógenos. Una de las hipótesis es la capacidad que poseen los ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico (OA; 18:1n - 9) para regular de forma específica

los oncógenos relacionados con el cáncer suprimiendo la sobreexpresión del oncogéno HER2 (Her-2/neu, erB-2), que es uno de los oncógenos más importantes del cáncer de mama y se caracteriza por jugar un papel clave en la etiología, progresión y respuesta al tratamiento de quimioterapia en aproximadamente el 20% de los carcinomas de mama.⁵⁴

Recientemente se identificó que el 7,12-Dimetilbenzantraceno (DMBA) - induce la tumorigénesis mamaria en ratas y una dieta con alto contenido en aceite de oliva actúa como modulador negativo que conduce a que el tumor tenga un comportamiento clínico más benigno y una menor malignidad histopatológica.⁵⁵ Curiosamente, este efecto está acompañado por una disminución en el ARNm que codifica el Her-2/neu.⁵⁶

La principal vía por la cual el DMBA es activado para el agente carcinógeno en la glándula mamaria es principalmente por acción de la enzima, citocromo P450 1B1 (CYP1B1). La expresión génica de CYP1B1 es inducida por su sustrato, DMBA, lo que indica una autorregulación de su activación. Este proceso implica el enlace de los DMBA a los receptores de AH en el citosol de células epiteliales mamarias, la translocación de los receptores de DMBA-AH complejo para el núcleo y el enlace posterior al factor de transcripción de ARNT para formar un heterodimer que se une a elementos de respuesta xenobiótica en la región promotora del gen CYP1B1.⁵⁷

Evidencia

Una revisión analítica de los diferentes estudios internacionales realizados en los últimos cincuenta años sobre dieta y cáncer de mama encontró correlaciones entre, las tasas de incidencia y de mortalidad y el consumo de grasas saturadas, y ratifica el papel de estas en el crecimiento del

tumor. Experimentos in vitro⁵⁸ demostraron mayor proliferación de células cancerígenas, así como células epiteliales mamarias humanas normales en presencia de ácido linoleico (LA), en contraste con los efectos inhibitorios de dietas enriquecidas con el ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) los cuales suprimen tanto el crecimiento tumoral como la metástasis.⁵⁹

Alta ingesta de grasas en la dieta se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama en estudios con animales, sin embargo, esta asociación no se ha encontrado en estudios prospectivos. Para determinados tipos de grasa, la evidencia es más compleja. Estudios de caso control han apoyado una asociación positiva entre el riesgo de padecer de cáncer de mama y la ingesta de grasas saturadas, pero los estudios en animales han apoyado una asociación positiva con grasas poliinsaturadas de n-6. Un análisis combinado⁶⁰ de estudios prospectivos no encontró asociación entre el riesgo de padecer cáncer de mama y la ingesta de grasas o tipos específicos de grasa, con excepción de una asociación débilmente positiva con las grasas saturadas.

Otros estudios⁶¹ indican el efecto de la reducción de las grasas en la dieta sobre la recurrencia de cáncer de mama en mujeres con receptores ER/PR negativos, en comparación con las mujeres con receptores ER/PR positivos. Estos resultados son coherentes con las tendencias que sugieren la influencia que tiene la dieta según el tipo de receptor.

Entre mujeres posmenopáusicas, con una dieta baja en grasas no se identificó una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de cáncer de mama durante un período de seguimiento de 8 años. Sin embargo, se observaron tendencias no significativas que sugieren un menor riesgo con dietas con bajo contenido de grasas.⁶²

Una revisión,⁶³ que analiza los diferentes tipos de estudios sobre grasas y cáncer de mama, ratifica las contradicciones en los resultados de los diferentes estudios e identifica: que los estudios epidemiológicos reportan resultados mixtos, que los estudios de caso control sugieren una relación positiva entre la ingesta de grasa y el riesgo de padecer de cáncer de mama, que los estudios de cohorte no apoyan esta asociación, excepto cuando las mujeres estudiadas son premenopáusicas y que los meta-análisis, identifican una asociación entre la ingesta de grasas en la dieta y el aumento del riesgo de cáncer de mama.

En estudios sobre la ingesta de AGPI n-3 en la dieta en ratas durante el periodo de maternidad, observaron un incremento en el estrógeno, pero reducción en el riesgo de desarrollar tumores mamarios en las crías. En contraste, una ingesta con altos contenidos de genisteína incrementa no significativamente, los niveles del estrógeno durante el embarazo y algunos aspectos de la tumorigénesis mamaria de las crías.⁶⁴

En seres humanos se ha identificado una correlación directa entre una alta ingesta de ácidos grasos polinsaturados n-6 (AGPI) y el riesgo de padecer de cáncer de mama. Un estudio realizado en ratas, observó que las dietas ricas en ácidos grasos polinsaturados omega-6 estimulan el crecimiento y la metástasis de carcinomas mamarios. Por el contrario, los AGPI n-3 han demostrado un efecto protector contra el riesgo de padecer de cáncer de mama. En una reciente revisión de estudios sobre grasas y cáncer de mama,⁶⁵ se identificaron asociaciones positivas y negativas entre el consumo de AGPI n-3 y el riesgo de padecer de cáncer de mama. Análisis,⁶⁶ de estudios de cohorte demostraron que la sustitución de grasas saturadas por mono - o polinsaturados no cambia el riesgo de padecer de cáncer de mama.

Una revisión⁶⁷ de la evidencia científica sobre el consumo de grasa en la dieta y el riesgo de cáncer de mama encontró; que diez de los estudios analizados identificaron que la ingesta total de grasa no estaba asociada con la supervivencia o la recurrencia, y que en general no existía una relación entre la supervivencia y la ingesta de diversos tipos de grasa; un estudio halló una asociación inversamente significativa entre la ingesta de grasas saturadas (pero no el total de la ingesta de grasas) con la supervivencia; dos estudios en los que la ingesta total de grasas se asoció con la supervivencia, un estudio halló que el total de energía ajustado a la ingesta de grasas saturadas está asociado directamente con el riesgo de recurrencia o de un nuevo cáncer; un estudio encontró que la ingesta de grasas monoinsaturadas (además del total consumo de grasa), era inversamente proporcional a la supervivencia.

Un reciente estudio⁶⁸ de cohorte no encontró asociación consistente entre el riesgo de padecer de cáncer de mama y el consumo carne, huevo y productos lácteos. El consumo de carne procesada se asoció con un modesto aumento en el riesgo de padecer de cáncer de mama. La carne roja podría ser un factor de riesgo para ciertos tipos de cáncer de mama, una de las razones son los aminoácidos heterocíclicos creados durante la cocción a alta temperatura de la carne. El consumo regular de carnes bien cocidas se asoció con un aumento de más de 4 veces en el riesgo de padecer de cáncer de mama (odds ratio [OR], 4,62; 95% CI, 1.36–15.70) en comparación con el consumo de carne cocida a término medio. Esta misma relación entre alimentos animales bien cocidos, y el cáncer de mama fue observada en el estudio de casos y controles de Shangai.⁶⁹

CONCLUSIONES

El análisis de los diferentes estudios pone en evidencia que el cáncer de mama es una enfermedad donde confluyen múltiples factores genéticos y ambientales, los cuales se interrelacionan potencializando el riesgo para desarrollarlo. Dentro de los factores ambientales, la dieta juega un papel antagónico bien sea como elemento protector, o como elemento potencializador. Esta dicotomía condujo a múltiples estudios que desde perspectivas epidemiológicas y experimentales indagaron sobre el nivel de relación entre la dieta y el cáncer de mama, a partir del análisis de cada uno de los macronutrientes que la componen. Dentro de los cuales las grasas o lípidos presentan gran relevancia.

Los estudios epidemiológicos soportados en el uso de encuestas, seguimientos, o estudios retrospectivos a grandes grupos poblacionales, indagando sobre los hábitos nutricionales, tipos de nutrientes y tasas de incidencia del cáncer. Los estudios experimentales sustentados principalmente en el uso de modelos animales donde se plantean hipótesis explicativas, de los mecanismos bioquímicos mediante los cuales las macromoléculas actúan sobre el desarrollo o prevención del tumor.

Sin embargo, a pesar de varias décadas de investigación epidemiológica sobre las relaciones causales entre la nutrición y el cáncer de mama, la evidencia científica para muchos de los alimentos es aún insuficiente o inconsistente, e impide establecer conclusiones sólidas frente al nivel de relación entre la dieta y el cáncer de mama. Varias razones pueden explicar esta situación. La dieta biológicamente relevante relacionada con el cáncer de mama es la acaecida muchos años antes de la aparición del tumor, y los hábitos alimentarios son muy difíciles de determinar con cierta exactitud,

lo que conduce a limitaciones metodológicas, relacionadas principalmente con la medición de la frecuencia alimentaria.⁷⁰ El bajo número de sujetos de estos estudios, la correlación entre los tipos específicos de grasa lo cual reduce la potencia estadística para separar el efecto de cada tipo de grasa, el incluir más de un tipo de grasa en un mismo modelo conduce a que el coeficiente de cada tipo de grasa es menos preciso en comparación con los coeficientes de modelos que incluyen un solo modelo, el uso de diversos cuestionarios de frecuencia alimentaria que subestiman el consumo de grasas.

Por otra parte, la investigación epidemiológica ha estado orientada a identificar relaciones entre alimentos y cáncer de mama, cuando posiblemente sea un proceso más complejo en el que interactúan patrones alimenticios con factores metabólicos, hormonales y genéticos.⁷¹ Pocos estudios epidemiológicos han investigado el papel de la dieta en la recidiva y la mortalidad del cáncer de mama.

En los estudios caso-control y prospectivos de cohorte la relación no es tan manifiesta, pero la agrupación de varios de ellos, mediante técnicas de metaanálisis, ha permitido reanalizar los datos con mayor consistencia y, en algunos casos, la relación entre la dieta y cáncer de mama ha quedado manifiesta.

A pesar de la inconsistencia en los resultados existe consenso entre los investigadores que la dieta influye de alguna manera en el cáncer de mama, lo que no se conoce con claridad son los mecanismos, ni qué alimentos específicamente, actúan en el desarrollo del cáncer de mama. Se estableció por ejemplo: el efecto regulador de las frutas en los niveles de estradiol y en los receptores de estrógeno y progesterona; la capacidad antioxidante y la influenciaproliferación, diferenciación y apoptosis celular que tienen los carotenoides;

los efectos directos e indirectos en la regulación del riesgo en diferentes niveles que tienen los alimentos ricos en ácidos grasos omega-3, y la acción del ácido linoleico en el desarrollo del tumor.

REFERENCIAS

1. Marxfeldt H, Staedtler F, Harleman J. Characterisation of two rat mammary tumour models for breast cancer research by gene expression profiling. *Exp toxicol pathol.* 2006; 58:133-43.
2. International Agency for Research on Cancer. Breast cancer incidence and mortality worldwide in 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp> 2010 [cited 2010 28 octubre]
3. Hernández G, Herrán S, Cantor LF. Análisis de las tendencias de mortalidad por cáncer de mama en Colombia y Bogotá, 1981-2000. *Rev Colomb Cancerol* 2007; 32(11):32-9.
4. OMS. Cancer. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.htm> 2008 [cited julio 21]
5. International Agency for Research on Cancer. Breast cancer incidence and mortality worldwide in 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp> 2010 [cited 2010 28 octubre]
6. Westby M, Clarke M, Hopewell S, Ram F. Masking reviewers at the study inclusion stage in a systematic review of health care interventions (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004 Oxford: Update Software. Oxford; 2004.*
7. Badger T, Ronis MJ, Simmen RCM, Simmen FA. Soy Protein isolate and protection against cancer. *Journal of the American College of Nutrition.* 2005; Vol. 24, No. 2:146S-9S.
8. Westby M, Clarke M, Hopewell S, Ram F. Masking reviewers at the study inclusion stage in a systematic review of health care interventions (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004 Oxford: Update Software. Oxford; 2004.*
9. Ghersi D, Dickersin K. Impact of shared scientific or ethical review of multicentre clinical research on the quality of clinical research and the clinical research process (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004 Oxford: Update Software. 2004.*
10. Wang M, Yu B, Westerlind K, Strange R, Khan G, Patil D, Boeneman K, Hilakivi-Clarke L. Prepubertal physical activity up-regulates estrogen receptor β , BRCA1 and p53 mRNA expression in the rat mammary gland. *Breast Cancer Res Treat.* 2008.
11. 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.
12. Villanueva EV, Wasiak J. N-of-1 trials for making therapy decisions (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004 Oxford: Update Software. 2004.*
13. Pala V, Krogh V, Berrino F, Sieri S, Grioni S, Tjønneland A, et al. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr* 2009;90(3):602-12.
14. McDonald S, Crumley E, Eisinga A, Villanueva E. Search strategies to identify reports of randomized trials in MEDLINE (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 2, 2004 Oxford: Update Software; 2004.*
15. Slattery M, Edwards S, Murtaugh M, et al. Physical activity and breast cancer risk among women in the southwestern United States. *Ann Epidemiol.* 2007; Vol. 17:342-53.
16. Wu A, Pike M, Stram D. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:529-34.
17. Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Fujino Y, et al. Effect of physical activity on breast cancer risk: findings of the Japan collaborative cohort study. *cancer epidemiol biomarkers Prev* 2008;17(12):3396-401.
18. Touillaud MS, Thiébaud ACM, Fournier A, Niravong M, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:475 - 86.
19. Luijten M, Verhoef A, Dormansa JAMA, Beemsa RB, Cremers HWJM, Nagelkerke NJD, et al. Modulation of mammary tumor development in Tg.NK

- (MMTV/c-neu) mice by dietary fatty acids and life stage-specific exposure to phytoestrogens. *Reprod Toxicol.* 2007; 23:407-13.
20. Saarinen NM, Wärrri A, Dings RPM, Airio M, Smeds AI, Mäkelä S. Dietary lariciresinol attenuates mammary tumor growth and reduces blood vessel density in human MCF-7 breast cancer xenografts and carcinogen-induced mammary tumors in rats *Int J Cancer.* 2008; 123(5):1196-204.
21. International agency for research on cancer. Breast cancer incidence and Mortality Worldwide in 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp> 2010 [cited 2010 28 octubre]
22. Forman MR. Changes in dietary fat and fiber and serum hormone concentrations: nutritional strategies for breast cancer prevention over the life course. *J Nutr* 2007; 137:170S-4S.
23. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer. *JAMA.* 2007; 298(3):289-98.
24. Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Fujino Y, et al. Effect of physical activity on breast cancer risk: findings of the japan collaborative cohort study. *Cancer epidemiol biomarkers prev* 2008; 17(12):3396-401.
25. Wu A, Pike M, Stram D. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:529-34.
26. Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Fujino Y, et al. Effect of physical activity on breast cancer risk: findings of the japan collaborative cohort study. *Cancer epidemiol biomarkers prev* 2008; 17(12):3396-401.
27. Touillaud MS, Thiébaud ACM, Fournier A, Niravong M, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:475 - 86.
28. Saarinen N, Wärrri A, Dings R, Airio M, Smeds A, Mäkelä S. Dietary lariciresinol attenuates mammary tumor growth and reduces blood vessel density in human MCF-7 breast cancer xenografts and carcinogen-induced mammary tumors in rats. *Int J Cancer.* 2008;123(5):1196-204.
29. Luijten M, Verhoef A, Dormansa JAMA, Beemsa RB, Cremers HWJM, Nagelkerke NJD, et al. Modulation of mammary tumor development in Tg.NK (MMTV/c-neu) mice by dietary fatty acids and life stage-specific exposure to phytoestrogens. *Reprod toxicol.* 2007; 23:407-13.
30. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA.* 2006; 295:629-42.
31. Boyd J, Sell S, Stoewsand G. Inhibition of aflatoxin-induced serum alpha-fetoprotein in rats fed cauliflower. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1979; 161:473-5.
32. Troll W, Wiesner R, Shellabarger C, Holtzman S, Stone J. Soybean diet lowers breast tumor incidence in irradiated rats carcinogenesis. 1980; 1:469-72.
33. International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence in five continents. Lyon, France, Oxford University Press; 1987.
34. Rockhill B, Willett W, Hunter D, et al. Prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch intern med.* 1999; 159:2290-6.
35. Pierce P, Faweber S, Wright F, et al. A randomized trial of the effect of a plant-based dietary pattern on additional breast cancer events and survival: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Controlled control clin trials.* 2002; 23 728-56.
36. Kellen E, Vansant G, Christiaens M, et al. Lifestyle changes and breast cancer prognosis: a review. *Breast cancer res treat.* 2008; 114(1):13-22.
37. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2000; 36:636-46.
38. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun S-S, Adami H-O, Beeson WL, Van den Brandt PA, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer a pooled analysis of cohort studies. *JAMA.* 2001; 285(6):769-76
39. Comstock G, Alberg A, Huang H, Wu K, Burke AE, Hoffman SC, et al. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxy radical absorbing capacity. *Cancer epidemiol biomarkers prev* 1997; 11:907-16.
40. Nomura A, Ziegler R, Stemmermann G, Chyou P, Craft N. Serum micronutrients and upper aerodigestive tract cancer. *Cancer epidemiol*

- biomarkers prev 1997; 6:407-12.
41. Toniolo P, Van Kappel AL, Akhmedkhanov A, Ferrari P, Kato I, Shore RE, et al. Serum carotenoids and breast cancer. *Amer J Epidemiol.* 2001; 153:1142-7.
 42. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun S-S, Adami H-O, Beeson WL, Van den Brandt PA, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer a pooled analysis of cohort studies. *JAMA.* 2001; 285(6):769-76.
 43. Rockhill B, Willett W, Hunter D, et al. Prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch intern med.* 1999; 159:2290-6.
 44. Hedelin M, Lo M, Olsson M, Adlercreutz H, Sandin S, Weiderpass E. Dietary phytoestrogens are not associated with risk of overall breast cancer but diets rich in coumestrol are inversely associated with risk of estrogen receptor and progesterone receptor negative breast tumors in swedish women. *J Nutr.* 2008; 138:938-45.
 45. Zhou J, Li L, Pan W. Dietary soy and tea combinations for prevention of breast and prostate cancers by targeting metabolic syndrome elements in mice. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(3):882-8.
 46. Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE, Winters B, Dwyer JT, Blackburn G. Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(11):766-75.
 47. Ibid.
 48. Kellen E, Vansant G, Christiaens M, et al. Lifestyle changes and breast cancer prognosis: a review. *Breast cancer res treat.* 2008; 114(1):13-22.
 49. Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE, Winters B, Dwyer JT, Blackburn G. Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(11):766-75.
 50. Ibid.
 51. Ibid.
 52. Rose D, Connolly J. Effects of dietary omega-3 fatty acids on human breast cancer growth and metastases in nude mice. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(21):1743-7.
 53. Colomer R, Menéndez JA. Mediterranean diet, olive oil and cancer *Clin Transl Oncol* 2006 8(1):15-21.
 54. Ibid.
 55. Solanas M, Hurtado A, Costa I et al. Effects of high olive diet on the clinical behavior and histopathological features of rat DMBA-induced mammary tumors compared with a high corn oil diet. *Int J Oncol.* 2002;21:745-53.
 56. Menendez JA, Vellon L, Colomer R, Lupu R. Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erb B-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptine) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. *Annals of Oncology* 2005; 16:359-71.
 57. Badger T, Ronis MJJ, Simmen RCM, Simmen FA. Soy protein isolate and protection against cancer. *Journal of the American College of Nutrition.* 2005; Vol. 24, No. 2:146S-9S.
 58. Yee LD, Young DC, Rosol TJ, VanBuskirk AM, Clinton SK. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids inhibit her-2/neu-induced breast cancer in mice independently of the ppar γ ligand rosiglitazone. *J Nutr.* 2005;135:983-8.
 59. Ibid.
 60. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1079-85.
 61. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro AM, Hoy K, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the women's intervention nutrition study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1767 - 76.
 62. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA.* 2006;295:629-42.
 63. Luijten M, Verhoef A, Dormansa JAMA, Beemsa RB, Cremers HWJM, Nagelkerke NJD, et al. Modulation of mammary tumor development in Tg.NK (MMTV/c-neu) mice by dietary fatty acids and life stage-specific exposure to phytoestrogens. *Reprod Toxicol.* 2007; 23:407-13.
 64. Hilakivi-Clarke L, Cho E, Cabanes A, DeAssis SSO, William Helferich MEL, and, Clarke R. Dietary modulation of pregnancy estrogen levels and breast cancer risk among female rat offspring1. *Clinical Cancer Research.* 2002; 8:3601-10.
 65. Luijten M, Verhoef A, Dormansa JAMA, Beemsa RB, Cremers HWJM, Nagelkerke NJD, et al. Modulation of mammary tumor development in Tg.NK (MMTV/c-neu) mice by dietary fatty acids and life stage-specific exposure to phytoestrogens. *Reprod toxicol.* 2007; 23:407-13.

66. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami H-O, Beeson WL, Van Den Brandt PA, Folsom AR, et al. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 2001; 92:767-74.
67. Rockhill B, Willett W, Hunter D, et al. Prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch intern med*. 1999; 159: 2290-6.
68. Pala V, Krogh V, Berrino F, Sieri S, Grioni S, Tjønneland A, et al. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(3):602-12.
69. Linos E, Willett WC. Diet and breast cancer risk reduction. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007; 5(8):711-8.
70. Thompson H, Zhu Z, Jiang W. Dietary energy restriction in breast cancer prevention. *Journal of Mammary gland biology and neoplasia*. 2003; Vol. 8, No. 1:133-42.
71. González CA, Navarro C, Martínez C, Quirós JR, Dorronsoro M, Barricarte A, et al. el estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC). In: 78, editor. *Rev Esp. Salud Pública* Madrid; 2004.