

ESTILO DE VIDA Y ALIMENTACIÓN EN CÁNCER DE MAMA PREVENCIÓN PRIMARIA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO

Clelia Vico

RESUMEN

Se llama "quimioprevención" a la acción de sustancias que previenen el desarrollo de tumores, al ser capaces de impedir (bloquear) o revertir (suprimir) el proceso de la carcinogénesis. La prevención del cáncer de mama en las pacientes premenopáusicas se realiza con la ingesta de tamoxifeno, según aprobación de la FDA. En las pacientes posmenopáusicas el empleo de raloxifeno es tan efectivo como el tamoxifeno para reducir el riesgo de cáncer invasor de mama en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, el raloxifeno es menos efectivo que el tamoxifeno en la prevención del cáncer no invasor de mama (ductal y lobulillar in situ).

Hay factores de riesgo de cáncer de mama modificables como el embarazo, la lactancia, la actividad física y la obesidad en las mujeres posmenopáusicas.

El 11% de los cánceres de mama se atribuyen a la inactividad física. La actividad física abarca lo recreativo, las tareas de la casa y lo ocupacional. Una explicación genómica conecta el conocido beneficio de la dieta mediterránea; los ácidos monoinsaturados del aceite de oliva inducen la formación inhibitoria del PEA3, factor de transcripción que se une al DNA del complejo del HER-2/neu, oncogén promotor de cáncer de mama y ovario.

El té verde, a través de su principio activo epigallocatechin gallate (EGCG), estaría provocando un efecto apoptótico sobre las células de cáncer de mama.

Palabras clave

Quimioprevención. Carcinogénesis. Dietas. Actividad física. Factores de riesgo.

SUMMARY

Carcinogenesis in the breast cancer is an hormonally dependent process. The prevention of breast cancer has led to the development of agents that either, inhibit estrogen action at the estrogen receptor [selective estrogen receptor modulators (SERMS)]. Breast cancer prevention in premenopausal women, tamoxifen is the only FDA approved drug for reducing breast cancer risk with few adverse effects. In postmenopausal women, raloxifene is as effective as tamoxifen in the prevention of primary invasive breast cancer in high risk women. Raloxifene is less effective than tamoxifen in the prevention of non-invasive breast cancer (LCIS and DCIS).

Cancer risk factors modifiable: pregnancy, lactation, physical activity, postmenopausal obesity/adult weight gain. The 11% of breast cancer is attributable to physical inactivity.

The physical activity assessment included recreational, household and occupational activities.

A genomic explanation connecting Mediterranean diet, olive oil and cancer: oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, induces formation of inhibitory PEA3 transcription factor-PEA3 DNA binding site complexes at the HER-2/neu (erbB-2) oncogene promoter in breast, ovarian and stomach cancer cells. Vegetarian nutrition: preventive potential and possible risks.

Green tea has been suggested for prevention of cancers because the effect of the main constituent of green tea, epigallocatechin gallate (EGCG), on apoptosis of breast cancer cells.

Key words

Prevention. Carcinogenesis. Diets. Physical activity. Risk factors.

A más de un millón de mujeres se le diagnostica anualmente cáncer de mama, la incidencia y la mortalidad de esta enfermedad llevaron en el mundo a distintos grupos de investigadores a buscar la forma de evitar la consecución de las distintas etapas de la carcinogénesis del cáncer de mama y una de las formas es a través de la quimioprevención, que es la acción de sustancias que previenen el desarrollo de tumores, al ser capaces de impedir (bloquear) o revertir (suprimir) el proceso de la carcinogénesis. Para Boone y Kelloff, la estrategia de la quimioprevención es bloquear el efecto mutagénico y mitogénico.

Los agentes quimiopreventivos requieren de un prolongado tiempo de acción para ejercer sus efectos protectores y de un prolongado tiempo de observación. Esto dificulta que tengamos más agentes de quimioprevención que podamos utilizar en los pacientes de riesgo.

El STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) NSABP - P2, ensayo fase III, doble ciego, se realizó con un objetivo o *endpoint* primario, la reducción de la incidencia de cáncer de mama. Se planeó con el ingreso de 22.000 mujeres posmenopáusicas mayores de 60 años que recibirían tamoxifeno 20 mg/día *versus* raloxifeno (keoxifeno) 60 mg/día, por 5 años. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 60 años con cáncer lobulillar *in situ*; pacientes entre 35 y 59 años, con los factores de riesgo (Gail); y pacientes posmenopáusicas con Gail mayor o igual a 1,67%.

En la reunión anual de la Sociedad de Oncología Clínica que se realizó en la ciudad de Atlanta en EE.UU. en junio de 2006, D. L. Wickert y colaboradores informaron los resultados del STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene): que comienza el reclutamiento de mujeres en enero de 1999 y se cierra en noviembre de 2004, con el ingreso de 19.747 mujeres posmenopáusicas. El tiempo promedio del estudio fue de 47 meses.

El resultado indica que no se observó diferencia en la aparición de cáncer de mama invasor entre los dos grupos. Las pacientes que recibieron tamoxifeno presentaron 163 cánceres de mama y las que recibieron raloxifeno presentaron 167 cánceres invasores. El riesgo relativo fue 1,02. Se presentaron menos cánceres no invasores en el grupo con tamoxifeno, que fue de 57 casos, mientras que en el de raloxifeno fue de 81 casos; riesgo relativo 1,41.

Otras investigaciones son el IBIS-I (The International Breast Cancer Intervention Study) que estudió tamoxifeno *versus* control; el tamoxifeno reduce el riesgo en un 32% ($p=0,013$). No hubo incremento de cáncer de endometrio (11 *versus* 5; $p=0,2$).

Es interesante conocer la función de la aromatasa en la síntesis de estrógenos y su conexión con el crecimiento tumoral, en nuestro caso en lo relacionado al cáncer de mama. Se llama inhibidores de la aromatasa a las drogas no esteroideas que hacen un bloqueo transitorio de la aromatasa; por ejemplo, anastrozol y letrozol. Se

llama inactivador a la droga esteroidea que hace un bloqueo insoluble con la aromatasa, lo que algunos llaman unión suicida, la aromatasa se destruye; por ejemplo, exemestane.

En el IBIS-II, Prevención (BIG 05-02a), el objetivo primario es determinar si el anastrozol es efectivo en prevenir el cáncer de mama. El estudio *randomiza* anastrozol 1 mg/día por 5 años *versus* placebo por 5 años, en mujeres posmenopáusicas entre 40 y 70 años; es un estudio multicéntrico internacional en pacientes de alto riesgo de cáncer de mama.

La apertura se inició en febrero de 2003 y está reclutando mujeres (similar al IBIS-I) y mujeres con mamografía con una densidad hasta el 50%; el reclutamiento fue de 6.000 mujeres.

En la reunión de San Antonio que se desarrolló entre el 14 y 17 de diciembre de 2006 (28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2006), J Cuzick, investigador del estudio IBIS-I, comentó una actualización de los resultados iniciales, después de un seguimiento medio de 96 meses, 146 cánceres de mama fueron diagnosticados en el grupo con tamoxifeno y 196 en el grupo con placebo ($p=0,005$).

No hubo reducción de riesgo en los cánceres invasores con receptores de estrógeno negativos (tamoxifeno 34 casos *versus* placebo 35 casos); en cambio, en los cánceres con receptores de estrógeno positivos, la reducción del riesgo fue de 33% (tamoxifeno 80 casos *versus* placebo 120 casos).

El efecto se prolongó en RE+ RP+ y en RE+ RP- y el efecto del tamoxifeno se mantenía a los 9 años; así mismo, no fue claro el beneficio en las pacientes que habían recibido terapia hormonal de reemplazo concurrente.

Recientemente, Leslie Ford, de la División de Prevención de Cáncer del National Cancer Institute de EE.UU., sugiere que el tratamiento preventivo con tamoxifeno debe ser recomendado en pacientes premenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama. Para pacientes posmenopáusicas, que no tienen hecha una histe-

rectomía, la recomendación es raloxifeno; en las pacientes posmenopáusicas que tienen hecha una histerectomía es apropiado el tamoxifeno o el raloxifeno.

También manifestó que actualmente la expectativa en prevención farmacológica está centrada en los inhibidores de la aromatasa, esperando mayor efectividad que la que demostraron los SERMs (modificadores selectivos de respuesta a los estrógenos), ya que los inhibidores de la aromatasa bloquean dos caminos de la carcinogénesis, el relacionado con los estrógenos, el de la proliferación celular y la desintegración o daño de los metabolitos mutagénicos, mientras que los SERMs sólo bloquean la proliferación celular (mencionado también por Richard J Santen, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Virginia).

El NSABP P4 STELLA siguió la *randomización* STAR/día/5 años más letrozol placebo por 5 años *versus* letrozol 2,5 mg/día por 5 años más SERMs placebo por 5 años. El STELLA se suspende hace días, para continuar más adelante valorando factores de tipo biológico moleculares.

¿Qué otros elementos son importantes como factores de riesgo? Está considerada la obesidad, la actividad física, la ingesta de alcohol y algunos alimentos.

¿Qué pasa con la obesidad?

Lo referido a obesidad está basado en estudios caso-control; no hay ensayos prospectivos que realmente la avalen, creo que es más una inquietud, que se viene repitiendo a través del tiempo. De todas maneras son puntos que es interesante que se tengan en consideración. En lo que hace a la obesidad se sabe que el índice de masa corporal (IMC) en las pacientes posmenopáusicas, en estudios de caso-control entre 55 y 64 años, tenía valor cuando no había historia familiar, pero era muy superior el valor del riesgo que tenían las pacientes si existía un antece-

dente de historia familiar.

Cuando se hace una comparación entre países de la Unión Europea y Estados Unidos se sabe que los europeos tenían aproximadamente 13% de obesidad en el período de 1982-1996 y el riesgo para el cáncer era del 4,5%. En los EE.UU., donde la obesidad alcanza el 33%, en el período 1999-2000, el riesgo fue del 7,6%.

En el Nurses Health Study, conocido como el estudio de las enfermeras, cuando se evaluó la relación entre el cambio de peso y la incidencia del cáncer invasor, en 87.143 mujeres posmenopáusicas, se observó que en las que habían ganado 25 kg o más de peso a partir de los 18 años, se incrementaba el riesgo de cáncer de mama.

En un estudio caso-control de 1.073 mujeres con mutación del BRCA1/BRCA2, con una pérdida de 10 libras o más de peso, se observó que entre los 30 y 40 años había una disminución del riesgo de cáncer de mama (*odds ratio*, 0,35; IC 95%: 0,18-0,67).

¿Qué rol tiene la actividad física en la protección?

Se sabe que en la mujer premenopáusica la actividad física, el ejercicio, determina un aumento de la liberación de la hormona corticotrofina; y esa hormona provoca una disminución de los factores liberadores de gonadotropinas (GNRH), factores estimulantes del ovario. El bloqueo de estos factores liberadores a nivel del ovario, disminuye los pulsos de LH (hormona luteinizante). Esto está provocando un aumento de las endorfinas (el aumento de las endorfinas es una de las causas por las que se siente placer al realizar actividad física). La disminución de los pulsos de GNRH a nivel ovárico determina trastornos del ciclo que van desde trastornos en la fase lútea, ciclos anovulatorios, oligomenorrea llegando a la amenorrea, situación clínica de cierta frecuencia en la mujer deportista, causados por el descenso de estrógeno y progesterona.

rona.

El IARC, la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer Europea, informa que hay un 11% de cáncer de mama que se puede atribuir a la inactividad física. Hay estudios que evalúan la actividad física realizada a lo largo de la vida y se asocian con un menor riesgo de desarrollar cáncer invasor; y ello estaría conectado con la actividad física que se realiza. Sprague y colaboradores han investigado la asociación entre actividad física recreativa y ocupacional y cáncer de mama.

En un estudio caso-control realizado en Massachusetts, New Hampshire y Wisconsin, se entrevistaron por teléfono 7.630 mujeres caso-controles (20-69 años) con cáncer in situ 1.689 casos y cáncer invasor 6.391 casos, que reportaron que la actividad física ocupacional y recreativa en su vida (*lifetime*) no se asoció con el cáncer in situ.

Mientras que la actividad física recreativa fue asociada con disminución del riesgo del cáncer invasor de mama, con más de 6 horas por semana de actividad recreable intensa hubo valores de *odds ratio* en reducción del 23% de cáncer invasor de mama ($p=0,05$; IC 95%: 0,65-0,92) en comparación con mujeres sin actividad recreable, $p=0,02$ en reducción de riesgo limitada a mujeres sin historia familiar de primer grado.

Petra H. Lahmann y colaboradores, estudian la actividad física y el riesgo de cáncer de mama, revisando los datos de 218.169 mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas de nueve países europeos entre 20 y 80 años, al entrar en una investigación prospectiva valorando actividad física (recreativa, tareas de la casa y actividades ocupacionales). El estudio proporciona evidencia adicional sobre el efecto protector de la actividad física y riesgo de cáncer de mama.

Kruk J. y colaboradores del Institute of Physical Education, Faculty of Natural Sciences, University of Szczecin, Poland, muestran que la actividad física a lo largo de la vida disminuye el

riesgo de cáncer de mama, en un estudio caso-control. Los autores sugieren que la actividad física recreativa, a la edad de 14-20 años, es la más beneficiosa; esos hallazgos confirman los reportados por otros investigadores, sobre cómo la inactividad física es un importante factor de riesgo en cáncer de mama.

Los efectos de la actividad física sobre el riesgo de cáncer de mama fueron recientemente evaluados en una población de 90.509 mujeres entre 40 y 65 años con un RR de 0,82 (IC 95%: 0,49-0,78) que se observó en mujeres que reportaron más de 5 horas de ejercicios por semana, comparado con mujeres que no realizaban actividad recreativa. Esos resultados son apoyados por otro estudio caso-control de 4.538 mujeres con diagnóstico de cáncer invasor de mama (1.605 mujeres negras y 2.833 mujeres blancas) con actividad física y ejercicios; con una reducción del 20% de riesgo de cáncer de mama cuando se compara con mujeres inactivas (*odds ratio* = 0,82; 95% IC: 0,71-0,93).

¿Qué pasa con la dieta?

La dieta es una preocupación y fue tratada en los últimos congresos de oncología americanos y europeos. En la reunión de Saint Gallen 2007 hubo un simposio muy interesante en el cual sorprendió escuchar un relato en el que se comentaba el impacto que tienen algunas infusiones, como el consumo de té verde.

¿Cuál es el beneficio? Actualmente algunos científicos sostienen que este producto contiene una sustancia, su principio activo, que es la Epigallocatechin3-Gallate (EGCG) que es uno de los mayores compuestos biológicamente activo del té verde. El EGCG suprime el crecimiento de células de cáncer de mama porque inhibe la phosphatidylinositol-3 kinase, Akt kinase y las vías de la NFy kB, que son todas vías internas en la célula de la cascada que determinan la proliferación celular. El EGCG y el extracto de té verde suprimen el crecimiento de células en

cáncer de mama humano y en ratones.

¿Qué ocurre con los alimentos? ¿Qué se conoce de los alimentos?

En la prevención del cáncer están los alimentos protectores, que fundamentalmente son los vegetales y frutas. También en esa protección se ve involucrada la soja. Dietas ricas en vegetales, frutas, granos y nueces, disminuyen el riesgo de enfermedad coronaria y diabetes tipo II. El consumo de grasas animales es posible que se asocie con cáncer de colorrecto y probablemente con cáncer de próstata y mama. La alta ingesta de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de colorrecto y mama.

Siempre llamó la atención que la gente de los países mediterráneos, sobre todo los griegos, tenían mucho menos cáncer que otras poblaciones del mundo. Entonces, se empezó a estudiar el aceite que consumían, el aceite de oliva, el ácido oleico. Éstas son grasas monoinsaturadas que tendrían un principio, el PEA3, que es de transcripción de un factor que tiene que ver con el ADN. El PEA3 se pegaría a nivel celular y formaría un complejo en el que también estaría interviniendo el HER-2/neu, es decir, el factor de crecimiento en la promoción de cáncer de mama, de ovario y de estómago.

Algunas de las hipótesis de esta dieta de acción anticáncer son los ácidos grasos monoinsaturados, como el ácido oleico, que regula oncogenes; hay una represión de la actividad de transcripción del HER-2/neu; el ácido oleico en células con cáncer de mama que sobreexpresan el HER-2/neu induce una sobreexpresión de una proteína ETs poliomavirus activador 3, que es la PEA3 que estaría comportándose como represor de la promoción del HER-2/neu. Esto sería, de acuerdo a los conocimientos actuales, el beneficio de la dieta mediterránea. La dieta mediterránea sería un cocktail anti-Her-2.

También son reconocidos los beneficios del consumo de los fitoestrógenos, compuestos quím-

micos elaborados por algunas plantas destinados a su propia protección, reguladores del sistema hormonal vegetal, protección de los rayos ultravioletas, de insectos u otros animales depre-
 dadores. Son fitoestrógenos las isoflavonas, que son sustancias similar a los estrógenos y estrógenos no esteroideos con acción agonista o antagonista, según su acción farmacocinética, como equol, coumestrol, formonotín y quercetín. Son fitoestrógenos la cebada, trigo, cereza, zanahoria, col, aceite de coco, canela, apio, avena, aceite de oliva, lima, hinojo, aceite de maní, ginseng, arroz, tilo, nueces, lúpulo, ciruela, papas, porotos de soja, semillas de lino, semillas de sésamo, piña; metabolito soja, daidzeína, genisteína; y los principales, lignanos de los isoflavonoides.

Los fitoestrógenos:

- Inhiben la enzima topoisomerasa I (DNA-replicación- transcripción).
- Tienen efecto antioxidante.
- Inhiben la tiroxina-quinasa celular (EGF, IGFI, PDGF).
- Tienen acción antiestrógena y antiproliferativa.
- Producen bloqueo de RH (estrógeno débil).
- Producen inhibición de la aromatasa.
- Producen inhibición de la enzima 17 β -Oxidoreductasa tipo I (E1-E2) (genisteína, coumestrol).

Cambiar el estilo de vida es actualmente considerado un aspecto de prevención para el cáncer de mama. Se sabe que hay mujeres que en estado de salud rechazan tomar medicamentos o drogas por largo tiempo, aun sabiendo que son mujeres con incremento de riesgo para el cáncer de mama, por lo tanto prefieren modificar los factores de riesgo que le proporciona el estilo de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast, and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
2. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300.
3. IBIS Investigators. First results from the International Breast Cancer Interventions Study (IBIS-I): A randomized prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817-824.
4. Vogel VC, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741.
5. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A. For the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS) I Investigators long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer —96-month follow-up of the randomized IBIS-I Trial. *JNCI* 2007; 99(4): 272-282.
6. V. Craig Jordan SERMs: Meeting the Promise of Multifunctional Medicines. *JNCI* 2007; 99(5): 350-356.
7. Veronesi U, Maisonneuve P, Decensi A. Tamoxifen: An enduring star. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 258-260.
8. Savage L. Tamoxifen yields long-term reduction in breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 257.
9. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A. For the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS) I Investigators. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer 6-month follow-up of the randomized IBIS-I Trial. *JNCI* 2007; 99(4): 272-282.
10. Jordan VC SERMs: Meeting the Promise of Multifunctional Medicines. *JNCI* 2007; 99(5): 350-356.
11. Veronesi U, Maisonneuve P, Decensi A. Tamoxifen: an enduring star. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 258-260.
12. Savage L. Tamoxifen yields long-term reduction in breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 257.
13. Looing PE. NSABP P 4. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (Suppl): 918s-924s.
14. Brian L. Trentham-Dietz SA, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Egan KM. Cancer epidemiology. *Biomarkers & Prevention* 2007; 16: 236-243.
15. Kruk J. Lifetime physical activity and the risk of breast cancer: a case-control study. *Cancer Detect Prev* 2007; 31(1): 18-28.
16. Bernstein L, Patel AV, Ursin G, et al. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1671-1679.
17. Velie EM, Schairer C, Flood A, et al. Empirically derived dietary patterns and risk of postmenopausal breast cancer in a large prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1308-1319.

18. Zhao X, Tian H, Ma X, Li L. Epigallocatechin gallate, the main ingredient of green tea induces apoptosis in breast cancer cells. *Front Biosci* 2006; 1:11:2428-33.
19. Thangapazham RL, Singh AX, Sharma A, et al. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2007; 245(1-2): 232-41.
20. Lahmann PH, et al. Physical activity and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2007; 16: 36-42.
21. Williams MT, Hord NG. The role of dietary factors in cancer prevention: beyond fruits and vegetables. *Nutr Clin Pract* 2005; 20(4): 451-9.
22. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004; 7(1A): 187-200.
23. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr* 2001; 131(11 Suppl): 3065S-73S.
24. Simopoulos AP. The traditional diet of Greece and cancer. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13(3): 219-30.
25. Chang S-C, Ziegler RG, Dunn B, Stolzenberg-Solomon R, Lacey JV Jr, Huang W-Y, Schatzkin A, Reding D, Hoover RN, Hartge P, Leitzmann MF. Association of energy intake and energy balance with postmenopausal breast cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006; 15: 334-341.
26. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ, et al. Physical activity and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2007; 16: 36-42.
27. Silvera SA, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Energy balance and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97(1): 97-106.
28. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Egan KM. Lifetime recreational and occupational physical activity and risk of in situ and invasive breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2007; 16: 236-243.
29. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, Woods N, Ockene J; Women's health initiative cohort study recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* 2003; 290(10): 1331-6.
30. Thangapazham RL, Singh AX, Sharma A, et al. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2007; 245(1-2): 232-41.
31. Gonzalez CA. Nutrition and cancer: the current epidemiological evidence. *Br J Nutr* 2006; 96(Suppl 1): S42-5.
32. Tehard B. et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 57-64.
33. Williams MT, Hord NG. The role of dietary factors in cancer prevention: beyond fruits and vegetables. *Nutr Clin Pract* 2005; 20(4): 451-9.
34. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004; 7(1A): 187-200.
35. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr* 2001; 131(11 Suppl): 3065S-73S.
36. Simopoulos AP. The traditional diet of Greece and cancer. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13(3): 219-30.
37. Chang S-C, Ziegler RG, Dunn B, Stolzenberg-Solomon R, Lacey JV Jr, Huang W-Y, Schatzkin A, Reding D, Hoover RN, Hartge P, Leitzmann MF. Association of energy intake and energy balance with postmenopausal breast cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006; 15: 334-341.
38. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ, et al. Physical activity and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2007; 16: 36-42.
39. Silvera SA, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Energy balance and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97(1): 97-106.
40. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Egan KM. Lifetime recreational and occupational physical activity and risk of in situ and invasive breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2007; 16: 236-243.
41. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, Woods N, Ockene J. Women's Health Initiative Cohort Study. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* 2003; 290(10): 1331-6.
42. Wien Klin Wochenschr. 2006; 118(23-24):728-37. Vegetarian nutrition: preventive potential and possible risks. Part 2: animal foods and recommendations.
43. Gonzalez CA. Nutrition and cancer: the current epidemiological evidence. *Br J Nutr* 2006; 96(Suppl 1): S42-5.