

R. Comino Delgado^a
S. Prieto Alcedo^b

541

Alcohol y cáncer de mama

^aCatedrático y Jefe de Servicio. ^bResidente de segundo año.
Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario
de Puerto Real. Cádiz. Facultad de Medicina de Cádiz.

Fecha de recepción: 16/4/02
Aceptado para su publicación: 1/7/02

R. Comino Delgado, S. Prieto Alcedo. Alcohol y cáncer de mama.

INTRODUCCIÓN

El alcohol etílico ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$) es una sustancia miscible con el agua, de pequeño tamaño molecular que atraviesa la membrana celular por difusión simple. El organismo lo sintetiza en cantidades despreciables, por lo que casi en su totalidad es de origen exógeno. Se absorbe en el estómago y en el intestino delgado, y poco en el grueso, dependiendo de la tasa de absorción, de la cantidad ingerida, del tiempo en el que se ingiere y de que el estómago esté vacío o lleno, siendo mayor cuando se ingiere con el estómago vacío y en corto espacio de tiempo. El alcohol retarda el vaciamiento del estómago¹ y aquí sufre una primera y parcial oxidación (el 20% del ingerido) gracias al sistema enzimático de la alcohol deshidrogenasa (ADH); por tanto esta primera oxidación, de alguna manera, modula la disponibilidad de alcohol en el organismo y naturalmente su toxicidad²⁻⁴, pero en cualquier caso la cantidad de alcohol oxidado en el estómago es menor en la mujer que en el varón (la mujer tiene menor valor de ADH gástrica)⁴, menor si se toma en ayunas y sobre todo en

alcohólicos crónicos, en los que está disminuida la actividad ADH gástrica. En ayunas, posiblemente, hay hipoactividad del sistema ADH y en general enlentecimiento del metabolismo del etanol. Por contra, la abstinencia, durante al menos 2 semanas, favorece la recuperación de la actividad ADH gástrica⁵.

Una vez absorbido, siguiendo la vía portal, llega al hígado, donde se oxida en el 90% y el resto es eliminado por el pulmón, el riñón, el sudor, la saliva y la secreción lacrimal. La máxima capacidad oxidativa en el hígado es de 2 mmol/min y fuera del hígado de 0,4 mmol/min^{5,6}. Cuando se ingiere con el estómago vacío, la máxima alcoholemia se alcanza a los 30-60 min y declina después de forma lineal durante unas 4 h, mientras que si la ingestión se realiza durante la comida o con el estómago lleno, la elevación de la alcoholemia es más lenta y disminuye posteriormente a valores bajos en 3 o 4 h⁷.

Una vez en la circulación general, el alcohol rápidamente se difunde a través de las membranas y la pared capilar, repartiéndose por el agua corporal tanto intra como extracelular, y cabe destacar que el equilibrio entre el alcohol en el cerebro, el pulmón,

542 el hígado y el riñón con el sanguíneo se alcanza rápidamente, y que el 93% del que llega al cerebro queda allí⁸. Por otro lado, cada gramo de etanol supone un aporte calórico de 7,1 kcal.

Para la oxidación del etanol existen tres vías fundamentales en el hígado: la vía ADH situada en la fracción soluble de la célula, la microsomial (MEOS) localizada en el retículo endoplásmico y la vía catalasa en los peroxisomas. Como consecuencia de la oxidación del alcohol por cualquiera de las tres vías se produce acetaldehído, de 10 a 30 veces más tóxico que el etanol, y que se metaboliza en el 90% en el hígado por acción del sistema aldehído deshidrogenasa, localizado en las mitocondrias.

Así, el consumo prolongado de alcohol conlleva aumento del acetaldehído, que produce daño mitocondrial y que a su vez disminuye la metabolización del acetaldehído, cerrando así un círculo vicioso. En cualquier caso, el final metabólico de alcohol es el acetato, que se convierte en acetil-CoA, que al oxidarse pasa a CO₂ y H₂O, o bien se puede sintetizar colesterol, ácidos grados, glicerol, glucógeno, aminoácidos o proteínas. En la tabla 1 se expone la graduación de las bebidas más frecuentes y la equivalencia en gramos de alcohol absoluto por 100 ml de bebida.

Hecha esta breve introducción sobre el metabolismo del alcohol nos proponemos analizar la bibliografía existente sobre la relación entre su ingestión y el riesgo de padecer cáncer de mama (CM); para ello revisaremos, en primer lugar, los posibles mecanismos por los que el alcohol podría actuar elevando el riesgo de padecer CM, después analizaremos los estudios experimentales sobre el tema para más tarde analizar los estudios epidemiológicos en humanos publicados al respecto, finalizando con unos comentarios basados en dichos estudios.

MECANISMOS A TRAVÉS DE LOS CUALES EL ALCOHOL PODRÍA AUMENTAR EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Existen múltiples estudios experimentales y clínicos que indican que el alcohol podría aumentar el riesgo de padecer CM; sin embargo, no conocemos bien el mecanismo por el que lleva a cabo su acción. En cambio, sí sabemos que en las diferentes bebidas alcohólicas se han detectado múltiples agen-

Tabla 1 Graduación de las bebidas más frecuentes, y equivalencia en gramos de alcohol absoluto por 100 ml

Bebida	Grados	g/alcobol/100 ml
Sidra	5°	3,97
Cerveza normal	5°	3,97
Cerveza clara	7°	5,55
Cerveza oscura	8°	6,35
Champán	11-12°	9,00
Vino blanco de mesa	9-10°	7,00
Vino de calidad	10-12°	8,70
Vino tinto	10-12°	8,70
Vino dulce	16-18°	13,50
Anís	25-55°	19,85-43,67
Ginebra	32-38°	25,40-30,17
Brandy o coñac	38°	30,17
Whisky	43°	34,14

Un vaso de agua contiene 200 ml.

tes carcinógenos como nitrosaminas^{9,10}, hidrocarburos policíclicos¹¹, asbestos¹²⁻¹⁴, aflatoxinas¹⁵, aceites fundidos¹⁶; de hecho también sabemos que el alcohol es capaz de actuar como cocarcinógeno con otros carcinógenos en diferentes lugares del organismo¹⁷.

Asimismo conocemos que algunos cánceres de mama son dependientes del estrógeno; por tanto, las mujeres con mayores valores de estrógenos deberían tener mayor riesgo de padecer este cáncer, especialmente en la menopausia, lo que ha sido puesto de manifiesto por algunos autores¹⁸⁻²¹, y es posible, como se verá después, que el alcohol aumente los valores de estrógenos circulantes. Diversos autores se han ocupado de ello y exponen los posibles mecanismos a través de los cuales el alcohol podría actuar en la génesis del CM, y que seguidamente revisaremos:

Rosenberg et al²² citan los siguientes mecanismos por los que el alcohol aumentaría el riesgo de cáncer de mama:

1. El metabolismo del alcohol conduce, como ya expusimos, a acetaldehído, que tiene acción mutagénica y cocarcinógena²³.
2. Actúa sobre la hipófisis y eleva la secreción de prolactina²⁴, que a su vez actúa sobre la mama.
3. Eleva los valores de estrógenos al actuar sobre el hígado, donde disminuiría el metabolismo de aquéllos²⁵.

4. El alcohol facilitaría el transporte de carcinógenos a la mama, alteraría las funciones de la membrana celular o causaría inmunoincompetencia, promocionando deficiencias nutricionales o enfermedad hepática²⁴⁻²⁷.

Pero todos estos posibles mecanismos de acción no pasan de ser especulativos.

Schatzkin et al²⁸ también recogen distintos mecanismos, que igualmente son especulativos:

1. Eleva los valores de estradiol u otras hormonas esteroides que tienen relación con la carcinogénesis²⁹⁻³⁰.
2. Altera el metabolismo hepático de carcinógenos o procarcinógenos³¹.
3. Altera la integridad de la membrana celular, y por tanto influye la comunicación célula a célula, lo que puede causar carcinogénesis³².
4. Produce productos citotóxicos³³.
5. Modifica la vigilancia inmunológica, es decir, la respuesta inmunológica¹⁷.

También en 1994 Velentgas y Daling³⁴ exponen unos posibles mecanismos biológicos por los que el alcohol podría aumentar el riesgo de CM:

1. Aumentando la permeabilidad de la membrana para potenciales carcinógenos²⁶.
2. Estimulando los lípidos peroxidados, lo que conlleva daño del ADN por los radicales libres^{23,36}.
3. Actuando sobre el hígado en el que disminuiría o enlentecería el metabolismo de los estrógenos, y lo que conllevaría aumento de sus valores circulantes^{31,37}.

Wright et al³⁸ proponen un original mecanismo a través del cual podría el alcohol dar lugar al CM:

1. El metabolismo del alcohol produce especies de oxígeno reactivo (*reactive oxygen species*; ROS).
2. El CM se asocia con valores elevados de ADN modificado, mutaciones de ADN, reagrupación de cromosomas, etc.
3. Las ROS alteran el ADN produciéndole mutaciones y daños similares a los hallados en el CM.
4. Por otra parte, en el tejido mamario están presentes enzimas como aldehído oxidasa (AOX), ADH y xantina oxidorreductasa (XOR), y esta última es principal fuente de ROS.

5. Por tanto, puede resumirse diciendo que las ADH, XOR o AOX de la mama pueden generar ROS, que pueden inducir las mutaciones y daño del ADN detectado en el CM³⁹.

Yu y Berkel⁴⁰ proponen un mecanismo en el que los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) desempeñarían un papel fundamental.

Desde luego hay evidencias indicando que niveles elevados de IGF-I en plasma se asocian con aumento de riesgo de padecer CM en premenopáusicas⁴¹; por otra parte, también hay estudios según los cuales en las mujeres bebedoras los valores de IGF-I son más altos que en las no bebedoras⁴², pero también hay algunos datos que indican que en bebedoras de gran cantidad de alcohol los valores de IGF-I no son mayores que en las que beben una cantidad moderada. Pues bien, los IGF se producen, en gran medida, en el hígado, y es posible que las grandes bebedoras tengan ya el hígado muy afectado y no puedan seguir aumentando la producción de IGF, ya que de hecho éstos descienden en pacientes cirróticas⁴³. Así, Yu y Berkel⁴⁰ consideran que en bebedoras de poca y moderada cantidad de alcohol aumentan los valores de IGF que estimulan o promueven el desarrollo y/o crecimiento del CM, pues el IGF-I es un potente mitógeno. Por otro lado, en las mujeres que beben gran cantidad la afectación hepática impide que aumenten los IGF, y por tanto tampoco continúa aumentando el riesgo de CM.

A este respecto Stoll⁴⁴ realiza una revisión en la que concluye a modo de resumen que el CM aumenta especialmente en mujeres que beben > 30 g/día de alcohol durante varios años, lo que puede ser debido a que en estas mujeres ya existe un cierto grado de hiperinsulinemia (típica de los estados con daño hepático) y ésta estimularía la expresión de receptores de IGF-I en la mama, lo que aumenta la acción mutagénica del IGF-I, lo que conduce, en definitiva, al cáncer. Cree el autor que en mujeres que beben cantidad moderada de alcohol durante muchos años, la consiguiente hiperinsulinemia estimularía la progresión de lesiones precancerosas mamarias en los años siguientes, cuando ya serían menopáusicas; por eso, la ingestión de alcohol se asocia más con CM en posmenopáusicas.

Como puede verse, los mecanismos aportados por los diferentes autores para explicar una acción carcinogénica del alcohol son, como es lógico, en

544

muchos casos coincidentes, y entre ellos destacamos la posible elevación de los valores de estrógenos, al actuar el alcohol en el hígado, donde ha de metabolizarse, al igual que las hormonas esteroideas, y por ello nosotros vamos a profundizar en este aspecto repasando la bibliografía al respecto. Asimismo, dedicaremos una atención especial a las posibles interacciones del alcohol con otros factores como forma de carcinogénesis en la mama.

Correlación entre ingesta de alcohol y valores hormonales

En premenopáusicas en general que ingieren alcohol se han detectado valores elevados de estradiol, estrona, androstendiona, testosterona^{29,45-55}, y especialmente se ha comprobado este hecho en mujeres que toman anticonceptivos orales^{51,52}.

Si nos ceñimos a mujeres posmenopáusicas no sometidas a tratamiento hormonal sustitutivo y bebedoras de alcohol, también se ha comprobado que en general tienen valores de estrógenos y andrógenos más elevados, si bien hay abundante variabilidad entre los autores, ya que tal vez también fue amplia la variabilidad en la cantidad de alcohol ingerido por las mujeres objeto del estudio^{53,56-58}.

Gavaler et al⁵⁶ comprobaron que la ingestión de alcohol elevaba las cifras de estradiol y Dorgan et al⁵³, en un estudio aleatorio, aunque con corta casuística, demostraron en las bebedoras un aumento de estradiol, de sulfato de estrona y de sulfato de deshidroepiandrosterona; en cambio Verkasalo et al⁵⁴ en un grupo de 456 posmenopáusicas no encontraron diferencia en los valores de estradiol entre bebedoras y no bebedoras de alcohol.

Purohit⁵⁸ publicó una revisión sobre este tema y encuentra que, refiriéndose a posmenopáusicas sin tratamiento hormonal, unos artículos encontraban aumento de los valores de estrógenos y otros no confirmaban tal hallazgo.

Limitándonos ahora a pacientes menopáusicas bajo tratamiento hormonal sustitutivo, los resultados son uniformes, pues todos están de acuerdo en que si ingieren alcohol se elevan las cifras de estradiol, sea el tratamiento hormonal por vía transdérmica⁵⁹ u oral⁶⁰, lo que explican por alteración del aclarado del estradiol en estas mujeres^{59,61}. Concretamente Ginsburg et al⁶⁰ hacen un estudio aleatorio, doble ciego, contro-

lado con placebo con 12 mujeres con y 12 sin tratamiento hormonal sustitutivo, encontrando que el alcohol elevó significativamente los valores circulantes de estradiol, pero sólo en el grupo con tratamiento hormonal. Estos datos deben tenerse en cuenta en menopáusicas con tratamiento hormonal y bebedoras, pues como sus valores de estrógenos eran más elevados también podrían tener más riesgo de CM.

Ginsburg et al⁶⁰ proponen los siguientes mecanismos por los que el alcohol podría aumentar las concentraciones de estrógenos en menopáusicas:

1. El alcohol induciría vasodilatación periférica y ello aumentaría la absorción transdérmica de estrógenos.
2. Asimismo, la absorción en el intestino aumentaría y la conversión de estradiol a estrona disminuiría.
3. En mujeres sin tratamiento hormonal el alcohol aumentaría la oxidación de los andrógenos sulfatados a estrógenos conjugados; por otra parte, disminuiría el metabolismo hepático de los estrógenos.

En otro sentido hay evidencias indicativas de que a mayor densidad mamaria apreciada en la mamografía, mayor riesgo de CM⁶²⁻⁶⁶, pues en estas mamas muy densas se suelen encontrar hiperplasias atípicas, carcinoma *in situ*⁶⁷ que al fin y al cabo son el resultado de excesiva proliferación e incluso de procesos mutagénicos en el propio parénquima mamario⁶⁵.

Como es lógico, esta densidad mamaria está condicionada por factores genéticos, el grado de obesidad, la dieta y desde luego valores de hormonas esteroideas⁶⁸⁻⁷³; por tanto, concentraciones elevadas de dichas hormonas pueden condicionar aumento de la densidad mamaria. Las menopáusicas que toman terapia hormonal sustitutiva, y por tanto muestran mayores cifras de estradiol que las que no toman dicho tratamiento, presentan mamas más densas⁷⁴⁻⁷⁹. Pues bien, hay diversos estudios que analizan la relación entre ingesta de alcohol y densidad mamaria, y prácticamente todos coinciden en afirmar que en las bebedoras la densidad mamográfica es mayor, que al fin y al cabo equivaldría a decir, siguiendo el hilo de nuestra exposición, que evidencian un patrón mamográfico de mayor riesgo, y al contrario, dos estudios indican que la ingestión de alcohol no se relacionó con mayor riesgo de alteraciones proliferativas

benignas^{85,86}. Podría entonces pensarse que el alcohol se asocia más a cánceres más avanzados o que interviene estimulando el cáncer ya avanzado⁸⁷⁻⁹⁰. De hecho, en grandes bebedoras con CM se ha comunicado mayor incidencia de recurrencias y de muerte⁸⁷⁻⁸⁹, pero no puede perderse de vista que ello puede ser sólo aparente, pues en las grandes bebedoras probablemente haya otros factores que condicioneen dichos resultados, como por ejemplo un diagnóstico muy tardío. Podemos pues resumir diciendo que hay datos suficientes para pensar que las mamas muy densas tienen mayor riesgo de desarrollar CM y que en las bebedoras, en general, las mamas suelen ser más densas.

Interacción alcohol-otros factores

Por otra parte el alcohol podría coactuar o interactuar con otros factores para inducir la carcinogénesis; así, se ha comprobado que las mujeres que ingieren > 15 g/día de alcohol y además toman menos de 300 µg/día de folatos tienen más riesgo de CM que las que, bebiendo lo mismo, disponen de valores de folatos mayores de 300 µg/día⁹¹, lo que ha sido corroborado en posteriores estudios⁹²⁻⁹⁴. Según esto podría pensarse que el etanol o su metabolito, el acetaldehído, pueden dar lugar a una alteración en la metilación de ADN, o en definitiva alterar el equilibrio entre el daño y la reparación de ADN, y ello conducir a su inestabilidad, es decir, al cáncer⁹⁵⁻⁹⁹.

Varios estudios indican que la ingestión de alcohol disminuye la concentración en sangre de betacarotenos y vitamina C^{100,101}, y por tanto anula el efecto protector de dichas sustancias frente al cáncer de mama.

En otro sentido, la acción del alcohol en la génesis del CM puede ser diferente en cada mujer, dependiendo de su genotipo para enzimas como la glutatión-S-transferasa, pues Park et al¹⁰² encuentran que las mujeres premenopáusicas bebedoras en las que faltan los genes de esta enzima (*GSTM1* y *GSTT1*) tienen 5,3 veces más riesgo de CM que las que las tienen, y se cree que en estas mujeres la capacidad para detoxificar los lípidos peroxidados reactivos, los radicales libres y los productos citotóxicos derivados del metabolismo del alcohol está disminuida.

Otros estudios investigan la interacción del alcohol con una variante del gen de la alcohol deshi-

drogenasa (*ADH3*) y su posible influencia en el CM^{103,104}, lo que sugiere que el polimorfismo de *ADH3* podría influir en la respuesta de algunas hormonas al alcohol; sin embargo, estos resultados son poco consistentes.

CORRELACIÓN ENTRE INGESTA DE ALCOHOL Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Una vez se han repasado los posibles mecanismos a través de los cuales el alcohol podría participar en la incidencia o promoción de un CM, nos ocuparemos de los estudios existentes en la bibliografía que tratan directamente de este tema, y loaremos exponiendo en primer lugar los estudios experimentales y después los estudios clínicos en humanos.

Estudios experimentales

Estudios experimentales realizados en cultivos celulares y en animales ponen de manifiesto una relación alcohol-CM que podría explicarse por diferentes mecanismos^{17,105,106}. El etanol podría activar la conversión de carcinógenos inactivos a metabolitos (gracias al sistema citocromo P450) con capacidad de unirse al ADN y dañarlo, o bien disminuir la aclaramiento hepática de dichos carcinógenos, y así dar lugar a un aumento de los mismos en la circulación^{17,105-107}. Por otra parte, también el etanol y el acetaldehído podrían inhibir la reparación del ADN dañado¹⁰⁸, pues el acetaldehído es genotóxico y puede alterar la función de múltiples macromoléculas celulares¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Otros estudios indican que el etanol podría aumentar la sensibilidad de la glándula mamaria a los carcinógenos en roedores, al estimular la proliferación de las células mamarias^{112,113}, alteraciones que se observan con valores de progesterona bajos y normales de estradiol¹¹²⁻¹¹⁴.

En otro sentido, también se ha comprobado que en ratas que ingieren alcohol los valores de prolactina, hormona que actúa sobre la mama, son más elevados¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Células mamarias humanas normales expuestas a importantes cantidades de alcohol o acetaldehído que más tarde son tratadas con benzo (a) pireno

546 (B[a]P) evidenciaron mayor cantidad de alteraciones que el grupo control¹¹⁸; de hecho, el daño de ADN inducido en la carcinogénesis mamaria recuerda mucho el inducido por el B(a)P en células mamarias^{119,120}. También se ha comprobado que el etanol provoca una disminución de la expresión del *BRCA1* (gen tumor supresor) y un aumento del receptor de estrógenos α (RE-α) en células de cáncer de mama cultivadas¹²¹. Asimismo, se ha comprobado que el etanol estimula la proliferación de células de cáncer de mama RE(+) pero no de los RE(-), lo que se relaciona con un probable incremento, ocasionado por el alcohol, de los RE¹²². Todo ello nos lleva a pensar que la acción del etanol es mayor al sumarse, por una parte, su estímulo de los RE y por otra la inhibición del gen *BRCA1*.

El etanol, al actuar sinérgicamente con el heregulín β1, aumenta la capacidad de invasión de las células mamarias neoplásicas al modificar el *erbB2*, y ello podría contribuir a estimular el avance de CM en estadios avanzados¹²³. Así, el etanol, experimentalmente, podría actuar en la génesis del CM por muy diversos mecanismos.

A continuación se repasan los estudios experimentales que abogan por una acción carcinogénica del etanol en la mama, y en este sentido hay que destacar que Singletary et al¹²⁴ realizaron una excelente revisión, en la que nos basaremos. Estos autores encontraron tres artículos que demostraban cómo los animales de experimentación (roedores) a los que se dio a ingerir alcohol desarrollaron más tumores mamarios que el grupo control¹²⁵⁻¹²⁷, mientras que en dos no ocurrió tal efecto^{128,129}. Cuatro artículos pusieron de manifiesto que en ratas en las que se trataba de inducir un tumor mediante dimetilbenzoantraceno (DMBA) o metilnitrosourea, la respuesta fue mayor (aumento de incidencia y multifocalidad) en las que al mismo tiempo se administró alcohol¹³⁰⁻¹³³, poniéndose de manifiesto, por algunos de ellos, que si bien el etanol puede iniciar y promocionar el CM, no queda claro que haya una relación dosis-respuesta. Sin embargo, también hay algunos estudios que no confirman dichos resultados en lo que se refiere a iniciación o promoción del CM inducido únicamente^{134,135}. Es necesario aclarar que si bien la cantidad de alcohol ingerido por las ratas en estos experimentos es muy elevada (20-30% del total de las calorías de la dieta), y por tanto mayor que lo que ingieren los bebedores humanos habi-

tuales, lo cierto es que los valores de etanol en sangre fueron comparables a los alcanzados en humanos (entre 56 y 86 mg/dl)¹³¹.

Asimismo, cabe destacar que en uno de los estudios expuestos hubo un aumento de las metástasis pulmonares del CM, comparando los casos con el control¹³³, lo que se podría explicar, en parte, porque el etanol provoca una inmunodepresión^{133,136}, además, Meng et al¹³⁷ demostraron que la exposición de células neoplásicas de mama a alcohol aumentó la migración de las mismas, lo que puede favorecer las metástasis.

Estudios clínicos

La asociación consumo de alcohol-CM fue descrita por primera vez por Williams y Horn¹³⁸ en un estudio de casos y controles, insistiendo en ello unos años más tarde, en un estudio de similares características, Rosenberg et al¹³⁹. Desde entonces se han publicado muchos artículos al respecto, con casuística propia, y varios metaanálisis y revisiones de conjuntos.

Metaanálisis

A continuación se analizan en profundidad los distintos metaanálisis, pues, a su vez, en ellos se lleva a cabo un análisis detenido de todos los artículos publicados hasta el momento de su realización, e incluso ya se excluyen algunos artículos que no cumplen los criterios exigidos por aquél; de esta forma, conociendo los resultados de los metaanálisis se puede conocer la situación real del problema con los datos disponibles. Hasta el momento se han publicado seis metaanálisis¹⁴⁰⁻¹⁴⁵ sobre este asunto, y se van a analizar detenidamente, de forma individual (tabla 2).

En 1988 Longnecker et al¹⁴⁰ publicaron el primer metaanálisis basado en los artículos publicados entre 1966 y 1987 e identificados mediante una revisión Medline; en total revisan 21 artículos, cartas al editor, resúmenes y manuscritos en prensa y de ellos excluyen cinco por deficiencias que les hacen inadecuados para obtener datos fiables (porque o no se conoce la cantidad de alcohol ingerido/día, por insuficientes datos sobre riesgo relativo de CM, por

Tabla 2 Ingestión de alcohol-riesgo de cáncer de mama: metaanálisis

Autores y referencias bibliográficas	Año	N.º de estudios	Riesgo relativo en bebedoras	Observaciones
Longnecker et al ¹⁴⁰	1988	4 de C	1,7 (1,4-2,2)	24 g/día de alcohol
		12 de C-C	1,4 (1,0-1,8)	24 g/día de alcohol
Howe et al ¹⁴¹	1991	6 de C-C	1,00 (0,86-1,16)	Bebedoras en general
			1,69 (1,19-2,40)	≥ 40 g/día
Longnecker et al ¹⁴²	1994	10 de C	1,10 (1,07-1,16)	Bebieron una vez/día
		28 de C-C	1,24 (1,15-1,34)	Bebieron dos veces/día
Smith-Warner et al ¹⁴³	1998	6 de C	1,38 (1,23-1,55)	Bebieron tres veces/día
			1,06 (0,96-1,17)	5- < 15 g/día
Bagnardi et al ¹⁴⁵	2001	12 de C	1,41 (1,18-1,69)	30- < 60 g/día
		37 de C-C	1,06 (0,98-1,16)	10 g/día + THS
Ellison et al ¹⁴⁴	2001	13 de C	1,31 (1,27-1,36)	25 g/día
			1,67 (1,56-1,78)	50 g/día
			2,71 (2,33-3,08)	100 g/día
			1,10 (1,06-1,14)	12 g/día
La ingesta de 6 g/día = 4,9% aumento de riesgo				

C: cohortes; C-C: casos y controles; THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

insuficientes datos para evaluar la calidad del artículo, etc.); así, su análisis y resultados los basan en 16 artículos, cuatro de cohortes y doce de casos y controles, de los cuales todos excepto tres ofrecen resultados ajustados teniendo en cuenta los factores de riesgo clásicos del cáncer de mama. En general, usando una curva dosis-respuesta, en los estudios de cohortes encuentran que en las mujeres que han ingerido 24 g/día de alcohol absoluto el riesgo relativo (RR) de padecer CM frente a las que no bebieron fue de 1,7 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,4-2,2) y en los estudios de casos y controles de 1,4 (IC del 95%: 1,0-1,8), aumento de riesgo estadísticamente significativo. Se detecta, pues, una relación dosis-respuesta significativa con $p = 0,05$ y 0,01, respectivamente.

En los estudios de casos y controles hay una asociación directa débil entre ingestión de alcohol de 6 a 12 g/día, y lo mismo ocurre en los estudios de cohortes, aunque en estos últimos a partir de los 12 g/día de alcohol absoluto, y sobre todo de los 24 g/día, el aumento de riesgo de CM es más evidente.

Además, en dos estudios de cohortes y en cuatro de casos y controles los autores comparan el riesgo de CM en las pacientes que bebieron alcohol alguna vez frente a las que nunca lo hicieron, y encontraron en el análisis compuesto de los seis estudios, que el RR para las primeras fue 1,1 (IC del 95%: 1,0-1,2), por tanto, en el límite de la significación esta-

dística. Del análisis de este artículo pueden deducirse, como señalan los autores, varios puntos:

1. La ingesta igual o superior a 24 g/día de alcohol absoluto se asocia con un incremento del riesgo de CM.
2. Hay evidencia a favor de una relación dosis-respuesta entre consumo de alcohol y riesgo de cáncer de mama.

No obstante, hay que destacar que una cosa es *asociación* y otra muy diferente es *causa-efecto probado*, lo que es difícil de establecer sobre todo cuando el aumento de riesgo no es grande, como ocurre en este caso.

Como conclusión puede afirmarse, como señalan los autores, que existe una asociación entre consumo de alcohol y riesgo de cáncer de mama, aunque la causalidad no está probada.

Howe et al¹⁴¹ publicaron un análisis combinado de seis estudios de casos y controles: en total 1.575 casos y 1.974 controles.

Los resultados ponen de manifiesto que en general el RR en las bebedoras frente a no bebedoras fue 1,0 (IC del 95%: 0,86-1,16), y por tanto no hay aumento de riesgo, pero cuando éste se analiza según cantidad de alcohol ingerido se encuentra un RR > 40 g/día de alcohol absoluto, de 1,69 (IC del 95%: 1,19-2,40), lo que es muy significativo ($p = 0,00035$). Aná-

548

lizando sólo los casos que bebieron ≥ 40 g/día se encuentra un RR estimado de 1,14 por 10 g/día (IC del 95%: 0,90-1,45), que lleva a pensar que la asociación consumo de alcohol-CM sólo se da en las bebedoras de gran cantidad, y no existe relación dosis-respuesta por debajo de 40 g/día de alcohol.

En conclusión no se halla asociación entre consumo de menos de 40 g/día de alcohol absoluto (equivaldría a menos de cuatro copas de bebidas destiladas, menos de tres o cuatro cervezas, o tres o cuatro vasos de vino al día) y CM, pero sí cuando se sobrepasa esta cantidad de alcohol.

De nuevo en 1991 Longnecker¹⁴² publica otro metaanálisis, basado ahora en 38 artículos aparecidos entre 1966 y 1992, que por tanto comprende un período de 6 años, más amplio que su primer metaanálisis.

En la revisión realizada en que se utiliza la base de datos Medline, se encuentran 50 artículos, pero se excluyen 12 por las mismas deficiencias que en su anterior publicación. En total 10 estudios son de cohortes y 28 de casos y controles, todos publicados a partir de 1982. Los resultados de todos los estudios en conjunto indican que el RR de CM en mujeres que bebieron una vez al día es 1,11 (IC del 95%: 1,07-1,16); por tanto, modesto incremento de riesgo, pero estadísticamente significativo, para dos veces al día de 1,24 (IC del 95%: 1,15-1,34) y para tres veces, de 1,38 (IC del 95%: 1,23-1,55).

En definitiva, concluye el autor que los resultados muestran una fuerte evidencia de relación dosis-respuesta aunque la pendiente de la curva sea muy pequeña, pues cada bebida/día viene a representar un 11% de incremento en el riesgo de CM frente a no usuarias. No obstante, dado que la asociación consumo de alcohol-riesgo de CM no es muy fuerte, la causalidad del alcohol como factor de riesgo queda poco clara, a pesar de que ello es algo que cada día toma más cuerpo. Por tanto, estas conclusiones son muy parecidas, si no similares a las de su primer metaanálisis¹⁴⁰.

En 1998 Smith-Warner et al¹⁴³ analizan en conjunto 6 estudios de cohortes que cumplen los siguientes criterios: incluir al menos 200 CM, valoración durante un largo período de la ingesta de alimentos y nutrientes, y valoración de la dieta mediante un método válido. En total suponen 322.647 mujeres y 4.335 casos de CM, seguidas hasta 11 años en algunos casos, y de las cuales entre un 22,5 y un 55,3%, según los estudios, eran no bebedoras.

Los resultados indican lo siguiente: los RR de CM para bebedoras frente a no bebedoras fueron de 1,07 (IC del 95%: 0,96-1,18) (de 0 a $< 1,5$ g/día: 680 casos); de 0,99 (IC del 95%: 0,90-1,10) (de 1,5 a < 5 g/día: 882 casos); de 1,06 (IC del 95%: 0,96-1,17) (de 5 a < 15 g/día: 727 casos); de 1,16 (IC del 95%: 0,98-1,38) (de 15,0 a < 30 g/día: 360 casos); de 1,41 (IC del 95%: 1,18-1,69) (de 30,0 a $< 60,0$ g/día: 194 casos), y de 1,31 (IC del 95%: 0,86-1,98) (≥ 60 g/día: 30 casos); por tanto se observa que en bebedoras de hasta > 60 g/día el riesgo aumenta linealmente con el aumento del consumo.

También se analizó el riesgo de CM en bebedoras según otros factores, como el estatus pre o posmenopáusico, la historia de CM en la madre o alguna hermana, índice de masa corporal y si estaba o no recibiendo terapia hormonal sustitutiva, y se llegó a la conclusión de que ninguno de estos factores modificó el riesgo. Por tanto, los resultados de este estudio indican que el consumo de alcohol se asocia con un incremento lineal en el riesgo de padecer CM, hasta un consumo inferior a 60 g/día de alcohol, aunque solamente 30 mujeres consumían ≥ 60 g/día.

Ellison et al¹⁴⁴ han publicado el metaanálisis más amplio hasta el momento, pues comprende todos los artículos publicados entre 1966 y 1999 recogidos en la base de datos Medline: en total se trata de 74 artículos de los cuales se excluyeron 30 por no cumplir los criterios exigidos por los autores, es decir, ser original de cohortes o de casos y controles, informar sobre la cantidad de alcohol ingerida por día, informar sobre CM incidentes y no prevalentes y resultados claramente expuestos. Dos más se excluyeron porque se referían a mortalidad exclusivamente por CM, y por tanto quedan 42 artículos: 29 casos y controles y 13 de cohortes.

Analizados los datos en común se encuentra que las bebedoras de 12 g/día de alcohol absoluto frente a no bebedoras tienen un RR de 1,10 (IC del 95%: 1,06-1,14), si bien limitándose exclusivamente a los estudios de casos y controles de población hospitalaria el RR es 1,17 (IC del 95%: 1,0-1,14). En resumen, la ingesta de 6 g/día supone un aumento del riesgo del 4,9%, la de 12 g/día un aumento del 10%, y la de 24 g/día un 21% de aumento de riesgo. El hecho de que la paciente fuera o no menopáusica y el tipo de bebida (vino, cerveza, otros) no modificó los resultados.

Los autores concluyen que los resultados confirman los hallazgos de metaanálisis previos, y por tanto la relación de causalidad entre consumo de alcohol y aumento de riesgo de CM continúa estando poco clara.

Bagnardi et al¹⁴⁵ realizaron un metaanálisis sobre la relación de la ingestión de alcohol con 18 neoplasias, entre ellas el CM. Por lo que a este cáncer se refiere revisaron 12 estudios de cohortes y 37 casos y controles (en total 44.033 casos) y encontraron que el RR de CM fue, para las que tomaron 25 g/día de alcohol, de 1,31 (IC del 95%: 1,27-1,36), de 1,67 (IC del 95%: 1,56-1,78) para las que bebían 50 g/día y 2,71 (IC del 95%: 2,33-3,08) para las que ingerían 100 g/día, aumentos de riesgo que fueron estadísticamente significativos.

Estudios aparecidos después de cerrarse el último metaanálisis

Desde entonces y hasta el momento de escribir este artículo han aparecido ocho estudios de cohortes y seis de casos y controles, que nosotros expondremos y analizaremos.

Estudios de cohortes. Garland et al¹⁴⁶ evaluaron el consumo de alcohol en una cohorte de 116.671 mujeres cuya edad osciló, al entrar en el estudio, entre 25 y 42 años; fueron seguidas durante 6 años y se encontraron 445 casos de CM invasivo. El RR de padecer CM, entre las que habían ingerido en el pasado más de 20 g/día de alcohol, fue de 1,23 (IC del 95%: 0,68-2,21), y por tanto este pequeño aumento no es significativo ($p = 0,85$); refiriéndose al consumo de alcohol no sólo en el pasado, sino en toda su vida, y pese a ser la misma cantidad, es decir > 20 g/día, el RR fue de 1,20 (IC del 95%: 0,69-2,11), tampoco significativo.

En este estudio no se investiga el riesgo en las que habían bebido grandes cantidades de alcohol/día por no disponer de suficientes datos, por lo que los autores concluyeron que a pesar de no haberse demostrado una asociación ingestión de alcohol-aparición de CM, tampoco puede descartarse esta relación, especialmente en grandes bebedoras.

Rohan et al⁹⁹ estudiaron una cohorte de 56.837 mujeres, incluidas en el Cancer National Breast Screening Study y reclutadas entre 1980 y 1985, en las que se investigaba la dieta que habían tomado en gene-

ral, y fueron seguidas hasta finales de 1993, período en el que aparecieron 1.469 CM; tras excluir múltiples casos por diversas razones, al final se estudió a 1.336 mujeres con CM y 5.283 sin esta enfermedad. El RR de padecer CM en bebedoras frente a no bebedoras fue: consumo de alcohol < 10 g/día 1,01 (IC del 95%: 0,84-1,22); de > 10 g/día a 20 g/día 1,16 (IC del 95%: 0,91-1,47); de 30 g/día a 40 g/día 0,77 (IC del 95%: 0,51-1,16); de > 40 g/día a 50 g/día 1,0 (IC del 95%: 0,50-1,75) y > 50 g/día 1,70 (IC del 95%: 0,97-2,98), respectivamente; por tanto puede comprobarse que en ningún grupo se obtuvieron aumentos de riesgo significativos, aunque en consumos de más de 50 g/día el aumento está en el límite de la significación estadística.

Colditz y Rosner¹⁴⁷ investigan el riesgo acumulado de CM a la edad de 70 años, en una cohorte de 58.520 mujeres, en relación a distintas variables, encontrando que en las que habían bebido alcohol (una vez al día) el RR de CM frente a las no bebedoras fue 1,07 (IC del 95%: 1,00-1,13), en el límite de la significación estadística.

Kuper et al¹⁴⁸ estudian una cohorte de 36.856 mujeres consideradas como alcohólicas, en mayor o menor grado, en Suecia, entre 1965 y 1995, seguidas una media de 9,6 años, lo que representa un total de 353.596 mujeres/año. Hallan un RR de padecer CM de 1,15 (IC del 95%: 1,05-1,25) en total, en alcohólicas frente a la población general, lo que representa una leve asociación del CM al consumo de alcohol, pero no pueden demostrar un incremento del riesgo a medida que aumenta la cantidad de alcohol ingerido.

Jain et al¹⁴⁹ publican un estudio tratando de averiguar la relación ingesta de alcohol y mortalidad por CM, aunque también aportan datos sobre riesgo de CM en las bebedoras, encontrando que en éstas el RR fue 1,10 (IC del 95%: 1,0-1,1); pero sobre todo la mortalidad por CM en las bebedoras de alcohol aumentó a medida que lo hizo la ingesta de alcohol, pasando de 1,039 (1,009-1,071) en las que habían bebido de 10-20 g/día, a 1,06 (1,29-1,98) en las que tomaron > 20 g/día.

Sellers et al⁹⁴ publican un estudio de cohortes en 34.387 posmenopáusicas, relacionando la ingesta de folatos en la dieta y de alcohol con el riesgo de CM. Tras 12 años de seguimiento identifican 1.586 casos de CM. Como resultados más destacables encuentran que el RR de CM en las que habían ingerido baja cantidad de folatos no siendo bebedoras era de 1,08

550 (IC del 95%: 0,78-1,49), de 1,33 (IC del 95%: 0,86-2,05) en las que bebieron igual o < 4 g/día, y 1,59 (IC del 95%: 1,05-2,41) en las que bebieron > 4 g/día. Ello lleva a pensar que el riesgo de CM en menopáusicas puede aumentar en las que ingieren baja cantidad de folatos y además beben alcohol.

Vachon et al¹⁵⁰ investigan la relación ingesta de alcohol-CM en mujeres con importantes antecedentes familiares para dicho cáncer. Estudian 558 CM pertenecientes a 426 familias, encontrando un RR de padecer CA de 2,45 (IC del 95%: 1,20-5,02) entre bebedoras con antecedentes de primer grado, que fue sólo de 1,27 (IC del 95%: 0,73-2,22) en las que tenían antecedentes en segundo grado. Por ello concluyen que el incremento de riesgo de padecer CM en bebedoras de alcohol puede afectar sólo a mujeres con historia familiar de CM.

Terry et al¹⁵¹ valoran de forma prospectiva una cohorte de 61.463 mujeres seguidas una media de 9,6 años, durante los cuales aparecieron 1.328 CM. El RR de padecer CM en las bebedoras de altas cantidades fue 1,27 (IC del 95%: 1,06-1,52) ($p = 0,002$), por tanto un aumento significativo.

Estudios de casos y controles. Enger et al¹⁵² realizaron un estudio, empleando datos de dos previos llevados a cabo en Los Ángeles (EE.UU.), tratando de correlacionar la ingesta de alcohol con el riesgo de CM, según fuesen receptores hormonales (RH) positivos o negativos; en total incluyeron en el estudio 733 premenopáusicas (< 40 años) y 1.169 posmenopáusicas, todas ellas con CM, y como control emplearon 714 premenopáusicas y 1.091 posmenopáusicas, si bien los RH son conocidos en 424 premenopáusicas y 760 posmenopáusicas. Tras el análisis detallado de los casos, encuentran que las mujeres que siendo menopáusicas habían consumido igual o > 27 g/día de alcohol, tenían una OR de 1,7 (IC del 95%: 1,14-2,71) para padecer un CM, con RH (tanto estrógenos como progestágenos) positivos; en cambio, por lo que se refiere a los que no tenían ambos receptores positivos, no se encontró asociación ni en pre ni posmenopáusicas, aunque en algún grupo el aumento de riesgo está en el límite de la significación estadística. El hecho de estar bajo THS no modificó estos resultados. Concluyen pues que el consumo de alcohol podría incrementar el riesgo, sobre todo de CM RH positivos en posmenopáusicas.

Marcus et al¹⁵³ se basan en datos del Carolina Breast Cancer Study para hacer un estudio que in-

cluye 864 casos y 790 controles, todas ellas de 20 a 74 años, en el que no se encuentra asociación entre ingesta de alcohol durante la adolescencia (10 a 15 años) y la aparición posterior de CM.

Mannisto et al¹⁵⁴ estudian la ingesta de alcohol a lo largo de toda la vida y riesgo de CM; en total 301 casos de CM de edad comprendida entre 25 y 75 años, y 443 controles. Concluyen que con la ingestión de alcohol (de una a tres veces al día) no aumenta el riesgo de CM.

Kinney et al¹⁵⁵, también usando datos del Carolina Breast Cancer Study, realizan un estudio investigando el riesgo de CM en pacientes de raza blanca y negra; incluyen 890 casos y 841 controles ajustados por edad y raza. No encontraron clara asociación entre ingesta de alcohol y aumento de riesgo de CM, tanto en personas de raza blanca como negra.

En Santiago de Chile Atalah et al¹⁵⁶ investigaron los distintos factores de riesgo de CM, encontrando que en las que bebían alcohol la OR de padecer dicho cáncer fue 1,6 (IC del 95%: 1,1-2,6); por tanto, detectan un significativo aumento de riesgo.

Kropp et al¹⁵⁷ limitan su estudio, que es caso control, basado en la población general y realizado en Alemania a mujeres de hasta 50 años. Incluyeron 706 casos con CM y 1.381 controles, ajustados por edad, residentes en la misma zona. La OR para padecer CM en bebedoras frente a no bebedoras fue 0,71 (IC del 95%: 0,54-0,91) para ingesta de 1-5 g/día; 0,67 (IC del 95%: 0,50-0,91) para ingesta de 6-11 g/día; 0,73 (IC del 95%: 0,51-1,05) para ingesta de 12-18 g/día; 1,10 (IC del 95%: 0,73-1,65) para ingesta de 19-30 g/día, y 1,94 (IC del 95%: 1,18-3,20) para ingesta de ≥ 31 g/día. Encuentran que la asociación consumo de alcohol de ≥ 19 g/día-CM se modificó según el nivel cultural, siendo más alta (OR: 3,7; IC del 95%: 1,23-11,15) para las pertenecientes a niveles más bajos, mientras en las de más alto nivel fue 0,70 (IC del 95%: 0,39-1,27). Los autores concluyen que la ingesta de alcohol baja o moderada no aumenta el riesgo de CM hasta los 50 años, pero sí la de mayor cantidad.

Revisiones

Hay algunas revisiones de conjunto sobre el tema que naturalmente concluyen lo mismo que los me-

taanálisis antes expuestos. Así, Rosenberg et al²² revisan 34 estudios de casos y controles y nueve de cohortes aunque excluyen algunos por incluir menos de 200 casos, por referirse a casos prevalentes y no incidentes, por aportar datos insuficientes, etc. Después de hacer un detenido análisis crítico de los posibles sesgos de dichos estudios concluyen que ciertamente se detecta una asociación positiva entre consumo de alcohol y riesgo de CM, pero no lo suficiente para asegurar que hay una relación de causalidad.

Schatzkin y Longnecker¹⁵⁸ basan su revisión en los metaanálisis publicados por Longnecker et al^{140,142} y analizan los posibles factores que pueden modificar los resultados, así como los propios errores derivados del cálculo en la valoración de la cantidad de alcohol ingerido y los posibles mecanismos por los que el alcohol podría actuar en la génesis de CM, para concluir que la relación causal consumo de alcohol-cáncer de mama no ha sido probada, pero los datos disponibles indican que existe alguna relación.

Pero desde luego la más amplia y exhaustiva revisión la publican Singletary y Gapstur¹²³, concluyendo que la mayoría de los estudios epidemiológicos aportan evidencia de una asociación positiva entre riesgo de CM y consumo de alcohol, aunque dicha asociación es modesta en magnitud.

COMENTARIOS

Al revisar los mecanismos por los que el alcohol podría actuar aumentando el riesgo de padecer CM, son múltiples los propuestos por los distintos autores, si bien todos consideran la posibilidad de que aumente los valores de estrógenos, lo que ocurriría porque el etanol altera en el hígado el metabolismo hormonal, teoría bastante probable pues, de hecho, la mayoría de los autores que han estudiado la correlación ingesta de alcohol-valores de estrógenos coinciden en afirmar que efectivamente están más elevados en bebedoras que en no bebedoras, sean pre o posmenopáusicas, y ya señalamos que algunos CM son dependientes de estrógenos y que en menopáusicas, cuanto más elevados sean los valores de estrógenos, existe mayor riesgo de CM¹⁸⁻²¹.

Asimismo, diversos estudios han encontrado masas más densas, lo que es un factor de riesgo de CM, en bebedoras frente a no bebedoras, lo que

puede ser expresión de mayores valores de estrógenos.

Pero si no todos los estudios encuentran mayores valores de estrógenos en bebedoras, cuando nos ceñimos exclusivamente a menopáusicas bajo terapia hormonal sustitutiva por vía transdérmica y oral, sólo dos estudios se han ocupado del tema^{59,60}, y los dos encuentran mayores concentraciones de estradiol en bebedoras, aunque hay que señalar que uno de estos estudios⁶⁰ es aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, pero con muestra pequeña (por tanto, con nivel de evidencia buena).

Otros mecanismos de acción carcinogénica del etanol, propuestos por varios autores, son la depresión inmunológica que conllevaría y el daño del ADN causado por el acetaldehído y/o radicales libres generados en el metabolismo del alcohol.

El mecanismo propuesto por Yu y Berkel⁴⁰ resulta muy original, e implica al IGF-I, que como se sabe es un importante mitógeno, y trata a su vez de explicar por qué la ingestión escasa-moderada de alcohol aumenta el riesgo de CM de forma dependiente de la dosis pero no continúa aumentando el riesgo en las grandes bebedoras, y desde luego la explicación es convincente, pero lo cierto es que no sabemos con seguridad si realmente ocurre así.

Lo cierto es que con seguridad absoluta no se conoce su verdadero mecanismo de acción, o si son varios los mecanismos a través de los que actúa (tal vez esto sea lo más probable) si es que realmente el alcohol tiene acción carcinógena en la mama. Afirmar si el alcohol actúa como inductor, como promotor del CM o ambos, o si actúa preferentemente en estados iniciales o avanzados es, entendemos nosotros, demasiado arriesgado con los datos existentes. Otro aspecto es si el alcohol actúa como carcinógeno, o cocarcinógeno, en todas las mujeres, o sólo en aquellas que presentan coincidentemente carencia de folatos o tienen determinadas características genéticas, pero creemos que no hay todavía suficientes estudios como para pronunciarse al respecto.

Hay suficientes estudios experimentales para pensar que efectivamente el alcohol tiene acción carcinógena en la mama, pero son los estudios clínicos en humanos los que al final deberán aclarar el problema; hay abundante bibliografía ocupándose de ello y que nosotros hemos revisado y expuesto.

En total y como ya se ha observado, la mayoría de dichos estudios se analizan profundamente en

552

seis metaanálisis aparecidos entre 1988 y 2001, creamos que todos ellos correctamente realizados, y algunos, como el de Ellisson et al¹⁴³, emplean criterios muy rigurosos en su metodología. Aún así, los resultados son dispares en algunos aspectos. De este modo Longnecker et al^{140,142} en sus dos metaanálisis demuestran que efectivamente hay una asociación ingesta de alcohol riesgo de CM que es dependiente de la dosis, pero los mismos autores señalan que una cosa es asociación y otra es relación de causalidad, aunque esta última no se ha demostrado. En cambio Howe et al¹⁴¹, aunque sólo analizan seis estudios, no encuentran dicha asociación en bebedoras de menos de 40 g/día de alcohol absoluto, pero cuando se sobrepasa esta cantidad sí hay un aumento significativo del riesgo de CM, lo que para los autores puede considerarse relación de causa-efecto.

Smith-Warner et al¹⁴³, que sólo analizan seis estudios, pero todos ellos de cohortes, encuentran en bebedoras un aumento del riesgo de CM lineal hasta 60 g/día, aunque bien es verdad que más de esta cantidad fueron muy pocas mujeres que la tomaron.

Bagnardi et al¹⁴⁵ en un amplio metaanálisis encuentran un aumento de riesgo de CM en bebedoras tanto mayor cuanto más cantidad de alcohol se ingiere, entre 25 g/día y 100 g/día; por tanto, el aumento del riesgo es dependiente de la dosis. Señalábamos antes que el metaanálisis de Ellisson et al¹⁴⁴ es muy riguroso y concluye que efectivamente hay una asociación ingesta de alcohol riesgo de CM, aunque la relación de causalidad no está completamente probada.

Los estudios de cohortes no incluidos en los metaanálisis, por haberse publicado después de cerrarse éstos, arrojan resultados similares a los hallados por aquéllos, si bien hay algunos aspectos que deben destacarse; así Sellers et al⁹⁴ encuentran que la ingesta de alcohol aumenta el riesgo de CM pero sólo en las que a su vez ingieren escasa cantidad de folatos, y Vachon et al¹⁵⁰ estiman que el aumento de riesgo de padecer CM en bebedoras puede afectar sólo a las que tienen antecedentes familiares de CM. Los seis estudios de casos y controles publicados después de los metaanálisis tampoco aportan datos muy diferentes a los ya expuestos, salvo que para Enger et al¹⁵² el alcohol podría aumentar sólo el riesgo de CM en receptores hormonales positivos. Las tres revisiones de conjunto que hemos incluido en este artículo concluyen que, si bien hay evidencia de

una asociación ingesta de alcohol riesgo de CM, no puede asegurarse que haya una relación de causalidad.

Un aspecto que es importante discutir es si en las menopáusicas que están bajo tratamiento hormonal sustitutivo y al mismo tiempo son bebedoras de alcohol el riesgo de padecer CM aumenta más que en las no bebedoras, y hemos de significar que no está claro, pues si bien algunos artículos concluyen que efectivamente así es¹⁵⁹⁻¹⁶¹, otros no lo confirman¹⁶¹⁻¹⁶³. Hemos de señalar, no obstante, que en el estudio de Colditz et al¹⁵⁹ una vez que los casos se ajustaron según tomaran o no alcohol, las usuarias actuales de terapia hormonal continuaron evidenciando un aumento de riesgo de CM, y por tanto no parece que en estos casos el alcohol influya de ninguna manera; de hecho los autores no vuelven a insistir en este aspecto en posteriores artículos.

Los estudios de Gapstur et al^{160,161} efectivamente encuentran un aumento de riesgo de CM en las menopáusicas que siendo bebedoras de más de 4 g/día de alcohol toman terapia hormonal sustitutiva. En cambio, otros estudios¹⁶²⁻¹⁶⁴ no confirman tal hallazgo, incluso en las que estando bajo terapia hormonal ingieren más de 30 g/día de alcohol. Es absolutamente necesario destacar que los estudios que hemos revisado y cuyos resultados apoyarán nuestras conclusiones tienen, en el mejor de los casos, un nivel de evidencia sólo regular (nivel II-2), pero éstos son los que tenemos y difícilmente tendremos estudios de nivel adecuado o bueno (nivel I) sobre ingestión de alcohol y CM.

En cualquier caso, aceptando que el alcohol aumenta el riesgo de CM, dicho aumento, exclusivamente debido a ello, no parece representar un importante porcentaje de casos de cáncer, que en los EE.UU. se cifra en un 2%¹⁶⁵. Por otra parte, el consumo ligero-moderado de alcohol puede conllevar una disminución de la mortalidad por otras causas del 5-20%, según algunos autores¹⁶⁶⁻¹⁶⁸, lo que lleva a Tseng et al¹⁶⁵ a afirmar que no vale la pena dejar de beber alcohol para evitar el posible aumento de riesgo de CM; naturalmente se refiere a las que beben moderadamente.

CONCLUSIONES

Después de la revisión y análisis de todos los datos expuestos quedan pues múltiples dudas por con-

testar, referentes a la influencia del alcohol en el riesgo de padecer CM, pero parece claro que la mayoría de los autores están de acuerdo en que la in-

gesta de alcohol puede aumentar algo dicho riesgo, pero la evidencia es sólo regular (nivel II-2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Nimmo WS. Drugs disease and altered gastric emptying. *Clin Pharmacokinects* 1976;1:189-203.
2. Julkunen RJ, Di Padova C, Lieber ChS. First pass metabolism of ethanol a gastrointestinal barrier against the systemic toxicity of ethanol. *Life Sci* 1985;37:567-73.
3. Padova DC, Worner TM, Julkunen RJK, Lieber ChS. Effects of fasting and chronic alcohol consumption on the first-pass metabolism of ethanol. *Gastroenterology* 1987;92:1169-73.
4. Lieber ChS. Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues. *N Eng J Med* 1988; 319:1639-50.
5. Larsen JA. Extrahepatic metabolism of ethanol in man., *Nature* 1959;184(Suppl 1):1236.
6. Wagner JG, Wilkinson PK, Sedman AJ, Kay DR, Weidler DJ. Elimination of ethanol from human blood. *H Pharm Sci* 1976;65:152-4.
7. Lewis KO. Back calculation of blood alcohol concentration. *BMJ* 1987;295:800-1.
8. Crone C. The permeability of brain capillaries to non-electrolytes. *Acta Physiol Scand* 1965;64:407-17.
9. Spigelhalder B, Eisenbrand G, Preussman R. Contamination of beer with trace quantities of N-nitrosodimethylamine. *Food Cosmet Toxicol* 1979;17:29-31.
10. Walker EA, Castegnaro M, Garren L, Tonissaint G, Kowalski B. Intake of volatile nitrosamines from consumption of alcohols. *J Natl Cancer Inst* 1979;63:947-51.
11. Masuda Y, Mori K, Hiroshata T, Kuratsune M. Carcinogenesis in the esophagus. III. Polycyclic aromatic hydrocarbons and phenols in whisky. *Gann* 1966;57:549-57.
12. Biles B, Emerson TR. Examination of fibers in beer. *Nature* 1968;219:93-4.
13. Cunningham HM, Pontefract R. Asbestos fibres in beverages and drinking water. *Nature* 1971;232:332-3.
14. Wehman HJ, Plantholt BA. Asbestos fibrils in beverages. I. *Gin Bull Environ Contam Toxicol* 1974;11:267-72.
15. Okoye ZSC. Carry over of aflatoxin B1 in contaminated substrate corn into nigerian native beer. *Bull Environ Contam Toxicol* 1986;37:482-9.
16. Gobel W, Wildner GP, Lohs K. Untersuchungen zur frage cins kazerogenen und hepatotokischen wirkung von Fuselöl. *Arch Geschwulstforsch* 1968;32:115-25.
17. Garro AJ, Lieber CS. Alcohol and Cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:219-49.
18. Bernstein L, Ross R. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:48-65.
19. Henderson B, Pike M, Bernstein L, Ross R. Breast cancer. In: Schottenfield D, Fraumeni J, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996; p. 1022-39.
20. Toniolo P. Endogenous estrogens and breast cancer risk: the case for prospective cohort studies. *Environ Health Perspect* 1997;105(Suppl 3):587-92.
21. Lubian D, Comino R. Perfil hormonal en postmenopáusicas con cáncer de mama. *Acta Gin* 2000;57:67-74.
22. Rosenberg L, Metzger L, Palmer IR. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 1993;15:133-44.
23. Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxigen radicals and degenerative diseases. *Science* 1983;221:1256-64.
24. Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Does alcohol consumption influence the risk of developing breast cancer? Two views. *Impost Adv Oncol* 1989;15:267-81.
25. Hiatt RA. Alcohol consumption and breast cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1990;7:143-51.
26. Freund G. Possible relationships of alcohol in membranes to cancer. *Cancer Res* 1979;39:2899-901.
27. Vitale JJ, Gottlieb LS. Alcohol and ancohol-related deficiencies as carcinogens. *Cancer Res* 1975;35:3368-8.
28. Schatzkin A, Longnecker MP. Alcohol and breast cancer.

- Where are we now and where do we go from there? *Cancer* 1994;74(Suppl 3):1101-10.
29. Reichman ME, Judd JT, Longcope C, et al. Effects of moderate alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:692-3.
 30. Longnecker MP. Do hormones link alcohol with breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 1993;85:692-3.
 31. Lieber CS, Seitz HK, Garro AJ, Worner TM. Alcohol-related diseases and carcinogenesis. *Cancer Res* 1979;39:2863-86.
 32. Aylsworth CF, Jone C, Trosko JE, Meltes J, Welsch CW. Promotion of 7,12-dimethylbenz(a) anthracene-induced mammary tumorigenesis by high dietary fat in the rat: possible role of intercellular communication. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:637-45.
 33. Wickramasinghe SN, Gardner B, Barden G. Cytotoxic protein molecules generated as a consequence of ethanol metabolism in vitro and in vivo. *Lancet* 1986;2:823-6.
 34. Velentgas P, Daling JR. Risk factors for breast cancer in younger women. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994;16:15-22.
 35. Williams RR. Breast and thyroid cancer and malignant melanoma promoted by alcohol induced pituitary secretion of prolactin, TSH and MSH. *Lancet* 1976;1:996-9.
 36. Videla LA, Valenzuela A. Alcohol ingestion liver glutathione and lipids peroxidation: metabolic interrelations and pathological implications. *Life Sci* 1982;3:2395-407.
 37. Swann PF, Coe AM, Mace R. Ethanol and dimethylnitrosamine and dimethylnitrosamine metabolism in the rat: possible relevance to the influence of ethanol on human cancer incidence. *Carcinogenesis* 1984;5:1337-43.
 38. Wright RM, McManaman JL, Repine JE. Alcohol-induced breast cancer: a proposed mechanism. *Free Radical Biol Med* 1999;26:348-54.
 39. Castro GD, Delgado de Lyaño AMA, Constantini MH, Castro JA. Cytosolic xanthine oxidoreductase mediated bioactivation of ethanol to acetaldehyde a free radicals in rat breast tissue. Its potential role in alcohol-promoted mammary cancer. *Toxicology* 2001;160:11-8.
 40. Yu H, Berkel J. Do insulin-like growth factors mediate the effect of alcohol on breast cancer risk. *Medical Hypothesis* 1999;52:491-6.
 41. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;351:1393-6.
 42. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. Epidemiology of insulin-like growth factor-I in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1997;145:970-6.
 43. Santolaria F, González-González G, González-Reimers E, et al. Effects of alcohol ad liver cirrhosis on the GH-IGF I axis. *Alcohol Alcohol* 1995;30:703-8.
 44. Stoll BA. Alcohol intake and Late-Stage Promotion of breast cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:1653-8.
 45. Mendelson JH, Mello NK, Cristofaro P, et al. Alcohol effects on naloxone-stimulated luteinizing hormone, prolactin and estradiol in woman. *J Stud Alcohol* 1987;48:287-94.
 46. Mendelson JH, Lukas SE, Mello NK, et al. Acute alcohol effects on plasma estradiol levels in women. *Psychopharmacology* 1988;94:464-7.
 47. Mendelson JH, Mello NK, Teoh SK, Ellingboe J. Alcohol effects on luteinizing hormone releasing hormone stimulated anterior pituitary and gonadal hormones in women. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;250:902-9.
 48. Teoh SK, Mendelson JH, Mello NK, et al. Alcohol effects on hCG-stimulated gonadal hormones in women. *J Pharmacol Exp Ths* 1990;254:407-11.
 49. Muti P, Trevisan M, Micheli A, et al. Alcohol cosumption and total estradiol in pre-menopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7:189-93.
 50. Martín C, Mainous A, Curry T, Martin D. Alcohol use in adolescent females: correlates with estradiol and testosterone. *Am J Addict* 1999;8:9-14.
 51. Sarkola T, Makisalo H, Fukunaga T, Eriksson CJ. Acute effect of alcohol or estradiol, estrone, progesterone, prolactin, cortisol, and luteinizing hormone in premenopausal women. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:976-82.
 52. Sarkoca T, Fukunaga T, Makisalo H, Eriksson C. Acute effect of alcohol o androgens in premenopausal women. *Alcohol Alcohol* 2000;35:84-90.
 53. Dorgan JF, Baer DJ, Albert PS, et al. Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal wome. *J Natt Cancer Inst* 2001;93:710-5.
 54. Verkasalo PK, Thomas HV, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 2001;12:47-59.
 55. Stevens R, Davis S, Mirick D, Kheifets L, Kaune W. Alcohol consumption and urinary concentration of 6-sulfatoxymelatonin in healthy women. *Epidemiology* 2001;11:660-5.
 56. Gavaler JS, Love K, Van Thiel D, et al. An international study of the relationship between alcohol consumption and post-menopausal estradiol levels. *Alcohol Alcohol Suppl* 1991;1:327-30.
 57. Longnecker M, Tseng M. Alcohol, hormones, and postmenopausal women. *Alchol Health Res World* 1998;22:185-9.
 58. Purohit V. Moderate alcohol consumption and estrogen levels in postmenopausal women: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:994-7.
 59. Ginsburg ES, Mello NK, Mendelson JM, et al. Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA* 1996;276:1747-51.
 60. Ginsburg E, Walsh B, Gao X, et al. The effects of acute ethanol ingestion on estrogen levels in postmenopausal women using transdermal estradiol. *J Soc Gyneol Investig* 1995;2:26-9.

61. Ginsburg E. Estrogen, alcohol and breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;69:299-306.
62. Saftlas A, Wolfe J, Hoover R, et al. Mammographic parenchymal patterns as indicators of breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1989;129:518-26.
63. Warner E, Lockwood G, Tritchler D, Boyd N. The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a meta-analysis of the published literature to examine the effect of methods classification. *Cancer Detect Prev* 1992;16:67-72.
64. Pankow J, Vachon C, Kuni C, et al. Genetic analysis of mammographic breast density in adult women: evidence of a gene effect. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:549-56.
65. Boya N, Lockwood G, Byng J, Tritchler D, Yaffe M. Mammographic densities and breast cancers risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:1133-44.
66. Byrne C. Studying mammographic density: implications for understanding breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;89:531-3.
67. Boyd N, Jensen H, Cooke G, Han N, Lockwood G, Miller A. Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease: Reference Pathologists of the Canadian National Breast Screening Study. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:15-24.
68. Brisson J, Verreault R, Morrison A, Tennina S, Meyer F. Diet, mammographic features of the breast tissue and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1989;130:14-24.
69. Nordevang E, Azavedo E, Svane G, Nilsson B, Holm L. Dietary habits and mammographic patterns in patients with breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 1993;26:207-15.
70. Boyd N, Greenberg C, Lockwood D, et al. Effects of two years of a lowfat high carbohydrate diet on radiologic features of the breast results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:488-96.
71. Prentice R. Breast mammographic changes among women adopting a low-fat eating pattern. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:466-7.
72. Knight J, Martin L, Greenberg C, et al. Macronutrient intake and change in mammographic density at menopause: results from a randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1999;8:123-8.
73. Sala E, Warren R, Duffy S, Welch A, Luben R, Day N. High risk mammographic parenchymal patterns and diet: a case-control study. *Br J Cancer* 2000;83:121-6.
74. Berkowitz JE, Gatewood OMB, Goldblum LE, Gayler BW. Hormonal replacement therapy: mammographic manifestation. *Radiology* 1990;174:199-201.
75. Erel CT, Seyisoglu H, Senturk ML, et al. Mammographic changes in women on hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1996;25:51-7.
76. Persson I, Thurfjell E, Holmberg L. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic breast parenchymal density. *J Clin Oncol* 1997;15:3201-7.
77. Lundstrom E, Wilczek B, Von Palfy Z, Sodergust G, Von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:348-52.
78. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Intern Med* 1999;130:262-9.
79. Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, Palermo M, Del Vecchio W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001;100:159-64.
80. Herrington L, Saftlas A, Stanford J, Brinton L, Wolfe J. Do alcohol intake and mammographic densities interact in regard to the risk of breast cancer? *Cancer* 1993;71:3029-35.
81. Funk Houser E, Waterbor J, Cole P, Rubin E. Mammographic patterns and breast cancer risk factor among women having elective screening. *South Med J* 1993;86:177-80.
82. Boyd N, Connelly P, Bung J, et al. Plasma lipids, lipoproteins and mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:727-33.
83. Vachon C, Kuni C, Anderson K, Anderson V, Sellers T. Association of mammographically defined breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11:653-62.
84. Vachon C, Kushi L, Cerhan J, Kuni C, Sellers T. Association of diet and mammographic breast density in the Minnesota Breast Cancer Family Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:151-60.
85. Rohan T, Cook M. Alcohol consumption and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast in women. *Int J Cancer* 1989;43:631-6.
86. Rohan T, Jain M, Miller A. Alcohol consumption and risk of benign proliferative disorder of the breast: a case-control study. *Public Health Nutr* 1998;1:139-45.
87. Weiss H, Brenton L, Brogan D, et al. Epidemiology of in situ and invasive breast cancer in women aged under 45. *Br J Cancer* 1996;73:1298-05.
88. Hebert J, Hurley T, Ma J. The effect of dietary exposures on recurrence and mortality in early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:17-28.
89. Vaeth P, Satariano W. Alcohol consumption and breast cancer stage at diagnosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:928-34.
90. Trentham-Dietz A, Newcomb P, Storer B, Remington P. Risk factors for carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:697-703.
91. Zhang S, Hunter D, Hankinson S, et al. A prospective study of folate intake and the risk. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:266-9.
92. Rohan TE, Jain M, Howe GR, Miller AB. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 2000;11:239-24.

93. Negri E, LaVecchia C, Franceschi S. Dietary folate mitigates alcohol associated risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology* 2001;12:420-8.
94. Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, et al. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology* 2001;12:420-8.
95. Fenech M, Aitken C, Rinaldi J. Folate, vitamin B₁₂, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults. *Carcinogenesis* 1998;19:1163-71.
96. Duthie S. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability. *Br Med Bull* 1999;55:578-92.
97. Kim Y. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms and implications. *J Nutr Biochem* 1999;10:66-88.
98. Smith S, Crocito L. DNA methylation in eukaryotic chromosome stability revisited: DNA methyltransferase in the management of DNA conformation space. *Mol Carcinog* 1999;26:1-9.
99. Choi S, Mason J. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr* 2000;130:129-32.
100. Forman M, Beecher G, Lanza E, et al. Effect of alcohol consumption on plasma carotenoid concentrations in premenopausal women: a controlled dietary study. *Am J Clin Nutr* 1995;62:131-5.
101. Drewnoski A, Rock C, Henderson S, et al. Serum beta-carotene and vitamin C as biomarkers of vegetable and fruit intakes in a community-based sample of French adults. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1796-802.
102. Park SK, Yoo KY, Lee SJ, et al. Alcohol consumption, glutathione-S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Pharmacogenetics* 2000;10:301-9.
103. Freudenberg JL, Ambrosone CB, Moysich KB, et al. Alcohol dehydrogenase 3 genotype modification of the association of alcohol consumption with breast risk. *Cancer Causes Control* 1999;10:369-77.
104. Hines LM, Hankinson SE, Smith-Warner SA, et al. A prospective study of the effect of alcohol consumption and ADH3 Genotype on Plasma Steroid Hormone levels and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prevent* 2000;9:1099-105.
105. Rogers A, Conner W. Interrelationships of alcohol and cancer. In: Alfin-Slater R, Kritchevsky D, editors. *Cancer and nutrition*. New York: Plenum Press, 1991;321: p. 321-36.
106. Seitz H, Poschl G, Simanowsky U. Alcohol and cancer. *Recent Der Alcohol* 1988;14:67-95.
107. Anderson O, Chhabra S, Merurkar P, Soulis V, Kyrtopoulos S. Alcohol-related cancer risk: a toxicokinetic hypothesis. *Alcohol* 1995;12:97-104.
108. Espina N, Lima V, Lieger C, Garro A. In vitro and in vivo inhibitory effect of ethanol and acetaldehyde on O6-methylamine transferase. *Carcinogenesis* 1988;9:761-6.
109. Fang J, Vaca C. Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis* 1997;18:627-32.
110. Nakamura K, Iwahashi K, Itoh M, Ameno K, Takeuchi Y, Suzuki H. Immunohistochemical study on acetaldehyde adducts in alcohol-fed mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24 (Suppl 4):935-65.
111. Tuma D, Thiele G, Xu D, Klassen L, Sorrell M. Acetaldehyde and malondialdehyde react together to generate distinct protein adducts in the liver during long-term ethanol administration. *Hepatology* 1996;23:872-80.
112. Singletary K, McNary M. Effect of moderate ethanol consumption on mammary gland structural development and DNA synthesis in the female rat. *Alcohol* 1992;9:95-101.
113. Singletary K, McNary M. Influence of ethanol intake on mammary gland morphology and cell proliferation in normal and carcinogen treated rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1261-6.
114. Gavaler J. Sex-related differences in ethanol-induced hypogonadism and sex steroid responsive tissue atrophy: analysis of the wearing ethanol fed model using epidemiological methods. In: Cicero J, editor. *Ethanol tolerance and dependence: endocrinological aspects*. NIAAA Research Monograph n.º 13. Washington, DC: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 1983; p. 78-88.
115. Ranchis R, Esquivino A, Guerri C. Chronic ethanol intake modifies estrogens cyclicity and alters prolactin and LH level. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;23:221-4.
116. Rettori V, Skelley C, McCann S, Dees W. Detrimental effects of short-term ethanol exposure in reproductive function in the female rat. *Biol Reprod* 1987;37:1089-96.
117. Soyka M, Gorig E, Naber D. Serum prolactin increase induced by ethanol: a close dependent effect nor related to stress. *Psychoneuroendocrinology* 1991;16:441-6.
118. Barnes S, Singletary K, Frey R. Ethanol and acetaldehyde enhance benzo(a)pyrene DNA adduct formation in human mammary epithelial cells. *Carcinogenesis* 2000;21:2123-8.
119. Perera F, Estabrook A, Hewer A, et al. Carcinogen DNA adducts in human breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:233-8.
120. Li D, Wang M, Dhinga K, Hittelman W. Aromatic DNA adducts in adjacent tissues of breast cancer patients: clues to breast cancer etiology. *Cancer Res* 1996;56:287-93.
121. Fan S, Meng G, Gao B, et al. Alcohol stimulates estrogen receptor signaling in human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 2000;60:5635-9.
122. Singletary K, Frey R, Yan W. Effect of ethanol on proliferation and estrogen receptor - expression in human breast cancer cells. *Cancer Lett* 2001;165:131-7.
123. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer. Review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001;286:2143-51.
124. Singletary K. Ethanol and experimental breast cancer: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:334-9.
125. Schrauzer G, McGinness J, Ishmael D, Bell L. Alcoholism and cancer: effects of longterm exposure to alcohol on sponta-

- neous mammary adenocarcinoma and prolactin levels in C3H/st mice. *J Stud Alcohol* 1979;40:240-6.
126. Holmber B, Ekstrom T. The effect of long-term oral administration of ethanol on Sprague-Dawley rats a condensed report. *Toxicology* 1999;96:133-45.
 127. Watabiki T, Oku Y, Tokiyasu T, et al. Long-term ethanol consumption in ICR mice causes mammary tumor in females and liver fibrosis in males. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1175-225.
 128. Schrauzer G, Hamm D, Kuehn K, Nakonelny G. Effects of long-term exposure to beer on the genesis and development of spontaneous mammary adenocarcinoma and prolactin levels in female virgin C3H/st mice. *J Am Coll Nutr* 1982;1:285-91.
 129. Hackney J, Engelman R, Good R. Ethanol calories do not enhance breast cancer in isocalorically fed C3H/Ou mice. *Nutr Cancer* 1992;18:245-53.
 130. Grubb C, Juliana M, Whitaker L. Effect of ethanol on irritation of methylnitrosourea (MNU) and dimethylbenz(a) atra-ceno (DMBA)- induced mammary cancers. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1988;29:148.
 131. Singletary K, McNary M, Odons A, Nelshoppen J, Walling M. Ethanol consumption and DMBA-induced mammary carcinogenesis in rats. *Nutr Cancer* 1991;16:13-21.
 132. Singletary K, Nelssoppen J, Wallig M. Enhancement by chronic ethanol intake of N-methyl-N nitrosourea-induced mammary tumorigenesis. *Carcinogenesis* 1995;15:959-64.
 133. Yirmaya R, Ben-Eliyahu S, Gale R, Shavit Y, Liebeskind J, Taylor A. Ethanol increases tumor progression in rats: possible involvement of natural killer cells. *Brain Behav Immun* 1992;6:74-86.
 134. Rogerg A, Conner B. Dimethylbenz(a) anthracene induced mammary tumorigenesis in ethanol-fed rats. *Nutr Res* 1990;10:915-28.
 135. McDermott E, O'Dwjer P, O'Higgins N. Dietary alcohol does not increase the incidence of experimentally induced mammary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:251-4.
 136. Yirmaya R, Taylor A, editors. *Alcohol, immunity and cancer*. Boca Ratón: CRC Press, 1993.
 137. Meng G, Gao B, Goldberg JD, Rosen EM, Fan S. Stimulation of cell invasion and migration by alcohol in breast cancer cells. *Biochem Biophys Reserch Comm* 2000;273:448-53.
 138. Williams R, Horm J. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:525-47.
 139. Rossenberg L, Slone D, Shapiro S, et al. Breast cancer and alcoholic beverage consumption. *Lancet* 1982;1:267-70.
 140. Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988;260:652-6.
 141. Howe G, Rohan T, Decarl A, et al. The association between alcohol and breast cancer risk: evidence from the combined analysis of six dietary case-control studies. *Int J Cancer* 1991;47:707-10.
 142. Longnecker MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control* 1994;5:73-82.
 143. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van der Brandt PA, et al. Alcohol and breast cancer in women. A pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535-40.
 144. Ellison RC, Zang Y, McLennan CE, Rothman KJ. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2001;154:740-7.
 145. Bagnardi V, Blangiardo M, LaVecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001;85:1700-5.
 146. Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Alcohol consumption in relation to breast cancer risk in a cohort of United States women 25-42 years of age. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999;8:1017-21.
 147. Golditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status. Data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000;152:950-64.
 148. Kuper H, Ye W, Weiderpass E, et al. Alcohol and breast cancer risk: the alcoholism paradox. *Br J Cancer* 2000;83:949-51.
 149. Jain M, Ferrenc R, Rehm J, et al. Alcohol and breast cancer mortality in a cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2001;64:201-9.
 150. Vachon CM, Cerhan JR, Vierkant RA, Sellers TA. Investigation of and interaction of alcohol intake and family history on breast cancer risk in the Minnesota Breast Cancer Family Study. *Cancer* 2001;92:240-8.
 151. Terry P, Suzudi R, Hu FB, Wolk A. A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:1281-5.
 152. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Longnecker MP, Bernstein L. Alcohol consumption and breast cancer estrogen and progesterone receptor status. *Br J Cancer* 1999;79:1308-14.
 153. Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Gagish B. The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11:271-8.
 154. Mannisto S, Virtanen M, Kataja V, Uusitupa M, Pietinen P. Lifetime alcohol cosumption and breast cancer: a case-control study in Finland. *Public Health Nutr* 2000;3:11-8.
 155. Kinney AY, Millikan RC, Lin YH, Moorman PG, Newman B. Alcohol consumption and breast cancer among black and white women in North Carolina (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11:345-57.
 156. Atalah E, Urteaga C, Rebollo A, Medina E, Csendes A. Breast cancer risk factors in women in Santiago, Chile. *Rev Med Chil* 2000;128:137-43.

558

157. Kropf S, Becher H, Nieters A, Chang-Claude J. Low-to-moderate alcohol consumption and breast cancer risk by age 50 years among women in Germany. *Am J Epidemiol* 2001; 154:624-34.
158. Schatzkin A, Longnecker MP. Alcohol and breast cancer. Where are we now and where do we go from there? *Cancer* 1994;74:1101-10.
159. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in Postmenopausal women. *JAMA* 1990;264:2648-53.
160. Gapstur SM, Potter JD, Sellers TA, Folson AR. Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1992;136:1221-31.
161. Gapstur SM, Potter JD, Drinkard C, Folson AR. Synergistic effect between alcohol and estrogen replacement therapy on risk of breast cancer differs by estrogen/progesterone receptor status in the Iowa woman's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:313-8.
162. Friedenreich CM, Howe GR, Miller AB, Jain MG. A cohort study of alcohol consumption and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1993;137:512-20.
163. Friedenreich CM. Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1994;139:541-2.
164. Ursin G, Tseng CC, Paganini-Hill A, et al. Does menopausal hormone replacement therapy interact with known factors to increase risk of breast cancer? *J Clin Oncol* 2002;20:699-706.
165. Tseng M, Weinberg CR, Umbach DM, Longnecker MP. Calculation of population attributable risk for alcohol and breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1999;10:119-23.
166. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Alcohol consumption and mortality among women. *Engl J Med* 1995;332:1245-50.
167. Holman CD, Englich DR, Milne E, et al. Meta-analysis of alcohol and all cause mortality: a validation of NH MRC recommendations. *Med J Aust* 1996;164:141-5.
168. Thun MJ, Peto R, López AD, et al. Alcohol consumption and mortality among middle aged and elderly US adults. *Engl J Med* 1997;24:1705-14.