

L. Pousa\*,  
M. E. Cortizo\*,  
J. F. Cameselle\*\*,  
J. Millos\*\*\*,  
J. J. Bosco\*\*\*\*,  
A. Senra\*\*\*\*

# Selenio y carcinogénesis mamaria

## Selenium and breast carcinogenesis

### SUMMARY

*The relationship between selenium (Se) and cancer has been studied since 1943. Some epidemiologic studies have shown an increase in the risk of breast cancer with low Se levels, whereas another significant number of studies haven't found any correlation. In experimental studies, Se proved very efficient to inhibit breast carcinogenesis. We discuss the utility of Se plasmatic as a tumor marker in patients with breast cancer. According to the reviewed bibliographic data and the findings of our group, the decrease of Se levels in patients with breast-cancer would be related with the biological activity of the tumor, and this would be after the appearance of cancer. We also suggest new paths for investigation.*

### Palabras clave

*Selenio, Cáncer de mama, Carcinogénesis.*

### Key words

*Selenium, Breast cancer, Carcinogenesis.*

\* Atención Primaria Vigo.  
SERGAS.

\*\* Servicio de Anatomía Patológica.  
Hospital Xeral. Vigo.

\*\*\* CACTI. Universidad de Vigo.

\*\*\*\* Facultad de Medicina.  
Universidad de Cádiz.

### Correspondencia:

L. Pousa Estévez.  
Urzaiz, 178, 1.º  
36205 Vigo.

## INTRODUCCIÓN

La relación entre el selenio (Se) y el cáncer comenzó a plantearse en 1943 cuando Nelson et al.<sup>1</sup> comprobaron que las dietas con un contenido alto de Se podían inducir carcinoma hepático en ratas que habían desarrollado cirrosis. Clayton y Bauman<sup>2</sup> en 1949 demostraron defectos importantes en los trabajos de Nelson et al.<sup>1</sup> en los cuales la interpretación histopatológica no había sido correcta y afirmaron que los niveles altos de Se en la rata protegían contra los tumores hepáticos inducidos por el dimetilbenzoantraceno. Diez años después, Shamberger y Frost<sup>3</sup> comunicaron una relación inversa entre la distribución geográfica del Se y la mortalidad por cáncer en EE. UU. Thompson y Scott<sup>4, 5</sup> en 1970 confirmaron al Se como un elemento esencial en la nutrición humana. Desde entonces el interés por la relación Se/cáncer aumentó considerablemente y se sucedieron hasta nuestros días una serie importante de trabajos epidemiológicos (asociaciones ecológicas, estudios de tipo caso control y prospectivos) y estudios experimentales tanto en modelos animales como en

cultivos celulares para averiguar el papel del Se en la carcinogénesis. En España, Ramos<sup>6</sup> publicó en 1990 una revisión sobre la acción antineoplásica del Se.

Nuestro propósito ha sido realizar una revisión de los trabajos que tratan de relacionar el Se con el cáncer de mama, aportando la experiencia de nuestro grupo sobre el significado de dicha relación.<sup>7</sup>

## ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los estudios ecológicos Shamberger et al.<sup>3, 8</sup> y de Clark<sup>9</sup> realizados en Finlandia y EE. UU. mostraron que la incidencia del cáncer de mama se correlacionaba inversamente con la exposición al Se. Pero estos estudios no nos permiten extraer conclusiones definitivas debido a limitaciones metodológicas por la dificultad para medir el Se de la dieta de un individuo debido a la amplia variación en el Se que contienen los alimentos de las distintas áreas geográficas y a que las zonas que contienen mucho Se difieren de las que contienen poco en muchos aspectos. Por razones similares resulta difícil la realización de estudios

caso-control o de cohortes que examinen la relación entre la ingesta de Se y el riesgo de cáncer. No obstante, en tres estudios prospectivos realizados por Coates et al,<sup>10</sup> Knekt et al<sup>11</sup> y Overvad et al<sup>12</sup> se observó que el riesgo de padecer cáncer de mama era mayor en las personas con un nivel muy bajo de Se plasmático. Debemos advertir que Finlandia es un país con uno de los niveles más bajos de Se, pudiendo sugerir estos hallazgos que las mujeres con un nivel extremadamente bajo de Se tienen más riesgo de padecer cáncer de mama. En la revisión efectuada sobre micronutrientes antioxidantes y cáncer de mama por Garland et al<sup>13</sup> en cuatro de los cinco estudios evaluados se encontró un nivel plasmático de Se menor en las enfermas que en los controles. Schrauzer et al<sup>1</sup> y Krsnjavi et al<sup>15</sup> estudiaron el Se sérico en mujeres con mastopatía fibroquística sin obtener grandes diferencias al ser comparadas con mujeres con cáncer de mama y mujeres sin patología.

Intentando salvar algunas de las dificultades metodológicas, otros investigadores trataron de correlacionar el Se de las uñas y la sangre (como marcadores de la ingesta de Se) con el riesgo de cáncer de mama. Hunter et al<sup>16</sup> y Van Noord et al<sup>17</sup> realizaron dos estudios prospectivos midiendo el Se en las uñas, tratando de evitar el sesgo que en el Se plasmático podría ejercer la enfermedad preclínica, no encontrando diferencias estadísticamente significativas. En los estudios caso control de Meyer y Verrault,<sup>18</sup> así como en los de Van't Veer y Kalb,<sup>19</sup> que examinaron los niveles de Se tanto en el plasma como en los hematíes y en las uñas, tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas.

En conclusión, frente a los estudios epidemiológicos que demuestran un incremento del riesgo del cáncer de mama ante estados deficitarios de Se existe una proporción similar de trabajos metodológicamente similares que no encuentran tal asociación.

## ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Los estudios experimentales han mostrado sin lugar a dudas el papel muy eficaz que juega el Se para inhibir la carcinogénesis mamaria inducida por diferentes noxas en varios modelos animales. En ratones se realizaron siete estudios de tumores inducidos por 7-12 dimetilbenzoantraceno, cuatro por virus

y tres en modelo trasplantado y el resultado fue siempre favorable.<sup>20</sup> Medina y Lane<sup>21</sup> demostraron que el Se administrado en forma de selenita sódica es eficaz en las fases de iniciación y postiniciación de la carcinogénesis inducida en el ratón por el dimetilbenzoantraceno. Thomson et al,<sup>22</sup> Poirier et al<sup>23</sup> y Welsch et al<sup>24</sup> trabajando con ratas comprobaron que el Se inhibía la carcinogénesis mamaria provocada por la administración de N-metil-N-nitrosurea y por el 7-12 dimetilbenzoantraceno. El-Bayoumy et al<sup>25</sup> observaron que el x-phenilebiselenocianato (compuesto orgánico del selenio), XSC, inhibía la carcinogénesis mamaria provocada por el 7-12 dimetilbenzoantraceno en la rata. Los mismos autores comprobaron en 1995 que un nuevo compuesto orgánico del Se, el p-XSC, era capaz de inhibir la carcinogénesis mamaria inducida por el 7-12 dimetilbenzoantraceno al impedir la unión de este carcinógeno al ADN; este compuesto orgánico de segunda generación resultó más efectivo y menos tóxico que sus análogos de primera generación.<sup>26</sup> El mismo grupo comunicó al año siguiente resultados similares con otro compuesto orgánico denominado diallyl selenide (DASE).<sup>27</sup>

Por otra parte, en otros siete estudios de experimentación animal que compararon la respuesta al factor inductor de carcinogénesis entre animales con una dieta sin Se con los tratados con suplementos de selenita sódica se observó un aumento de la oncogenicidad en los animales deficitarios de Se.<sup>28</sup> Es importante señalar, no obstante, que aunque en los animales de experimentación el Se reduce la oncogénesis, las formas químicas y la dosis de Se que utilizamos los seres humanos en la alimentación son muy diferentes y, por tanto, cualquier extrapolación habrá de hacerse con cautela. Los estudios epidemiológicos y analíticos realizados en seres humanos no han podido demostrar de forma contundente esta relación, bien por limitaciones metodológicas o por la posibilidad de que los niveles de Se estén condicionados por el propio cáncer, en el caso de los estudios retrospectivos.

Las discrepancias entre los datos experimentales y los datos obtenidos con la población humana hacen imposible obtener conclusiones definitiva. El American Institute for Cancer Research y la World Cancer Research Fund<sup>29</sup> reconocieron en 1997 la imposibilidad de establecer el papel del Se en el cáncer de mama.

## ACCION ANTINEOPLASICA DEL SELENIO

Tampoco está claro el mecanismo por el cual el Se ejerce su efecto anticarcinogénico. Diversos trabajos intentaron relacionar el efecto anticanceroso del Se con una alteración en el metabolismo de los carcinógenos.<sup>30</sup> Otros autores han propuesto como mecanismo la modificación de la respuestas celulares mediante la actuación sobre el sistema endocrino o el inmunológico.<sup>31</sup> Estudiando el papel del Se en la quimioprevención del cáncer, Criffin<sup>32</sup> sugirió que su acción anticarcinogénica vendría condicionada por el papel esencial que juega en el sistema de la glutatión peroxidasa selenio dependiente como protector frente al daño oxidativo. Sin embargo, ninguna de estas hipótesis pudo ser plenamente demostrada.

Otra hipótesis muy interesante sobre la acción anticarcinogénica del Se es que la exposición a niveles altos de Se alteraría el metabolismo y/o la producción de metabolitos citotóxicos. Le Baeuf et al<sup>28</sup> postularon que con niveles elevados de selenita y en respuesta a la oxidación de la G-SH por la selenita se producen (a través de la G-SH y de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa), cambios enzimáticos que afectarían a la síntesis proteica e inactivarían el factor 2 de iniciación de las células eucarióticas. Ello explicaría que las células de hepatoma tratadas en cultivo con niveles altos de selenita redujesen a la mitad el tiempo de duplicación.<sup>28</sup> Gasnther y Corcoran,<sup>33</sup> Donaldson<sup>34</sup> y Bunce et al<sup>35</sup> postularon que la exposición celular a altas dosis de Se puede dañar el metabolismo de la célula tumoral mediante la formación de seleniotrisulfidos. Redman et al<sup>36</sup> demostraron la importancia de la depleción de poliaminas en el efecto anticancerígeno del Se.

Puede afirmarse que es posible que el Se tenga un efecto anticarcinogénico a través de uno o más de los mecanismos antes mencionados y que pueden ser reproducidos experimentalmente. A pesar de ello y en el momento actual no está completamente aclarado cual o cuales de estos mecanismos son responsables del efecto antineoplásico en el animal de experimentación. Tampoco sabemos si estos mecanismos se pueden extrapolar a todas las formas químicas del Se empleadas. De lo que no hay duda es que de los niveles altos de algunas formas químicas del Se dañan de una forma significativa el metabolismo celular y provocan un efecto importante en la inhibición de la proliferación celular. El hecho de que sea un anticar-

cinógeno muy efectivo en el animal de experimentación se debe probablemente a que las formas químicas y las dosis utilizadas en el animal son muy distintas a las existentes en la alimentación humana.

Otro de los mecanismos del efecto anticarcinógeno del Se propuestos es su función como antioxidante. El Se forma parte del sistema enzimático glutatión peroxidasa selenio-dependiente, uno de los tres sistemas endógenos antioxidantes que defienden a la célula del daño oxidativo provocado por los radicales libres. Las pruebas de la intervención de los radicales libres en la génesis del cáncer son fundamentalmente bioquímicas.<sup>37-41</sup> Aunque hasta el momento no hay datos epidemiológicos que establezcan formalmente la relación entre el riesgo de cáncer y el daño oxidativo en el hombre, el éxito obtenido con modelos animales justificó que desde comienzos de esta década se hayan iniciado estudios longitudinales en el mundo.<sup>42, 43</sup> Posiblemente es también necesario tener en cuenta, entre otras cosas, las diferencias existentes entre los sistemas de defensa antioxidantes animal y humano.<sup>44</sup>

## NUESTROS HALLAZGOS

En un estudio dirigido por Senra<sup>7</sup> nuestro grupo estudió el comportamiento del Se sérico de 80 enfermas de cáncer de mama (en diferentes estadios y de distintas edades) y en 80 controles (40 de ellos eran mujeres sanas y otros 40 fueron enfermas con patologías crónicas diferentes del cáncer). También se estudió el contenido del Se de 43 muestras de tejido tumoral y peritumoral obtenidas en el momento de la intervención quirúrgica de enfermas de cáncer de mama. El tejido se fijó en formol (10% tamponado), se incluyó en parafina según los procedimientos de rutina y los tumores fueron clasificados histológicamente de acuerdo con los criterios de la AFIP.<sup>44a</sup> Se intentó determinar las causas o mecanismos por los cuales se modifican los valores séricos del Se y sus posibles aplicaciones en el diagnóstico del cáncer de mama. La determinación de Se plasmático y tisular se realizó mediante espectrofotometría de absorción atómica en cámara de grafito.

Encontramos que los valores medios de Se sérico fueron más bajos en las 80 enfermas portadoras de cáncer de mama ( $X = 81,11 \mu\text{g/l}$ ;  $DS = 18,36$ ) que en las 80 mujeres del grupo control ( $X = 98,55 \mu\text{g/l}$ ;  $DS =$

13,01)  $p < 0.001$ . Otros autores obtuvieron resultados similares a los nuestros.<sup>45-47</sup> Otro hallazgo significativo fue que los valores medios de Se sérico de las 18 mujeres con cáncer de mama en situación clínica de remisión completa ( $X = 90,05 \mu\text{g/l}$ ;  $DS = 14,9$ ) no diferían de un modo significativo de los del Se sérico de las mujeres sanas que integraban el grupo control ( $X = 96,17 \mu\text{g/l}$ ;  $DS = 12,27$ ). Las 12 mujeres con una clara progresión clínica de la enfermedad cancerosa mostraron unos valores medios de Se ( $X = 66,55 \mu\text{g/l}$ ;  $DS = 11,18$ ) claramente inferiores a las controles no cancerosas y a las propias enfermas con cáncer ( $p < 0.001$ ). Las determinaciones de Se en las 43 muestras de tejido tumoral (cáncer de mama) dieron como resultado una media de  $1,0188 \text{ mg/kg}$  ( $DS = 0,4801$ ), mientras que la media en el tejido sano peritumoral fue de  $0,2607 \text{ mg/kg}$  ( $DS = 0,1430$ ). Se observó que el contenido de Se en el tejido tumoral es casi cuatro veces mayor que en el tejido normal de las mismas enfermas ( $p < 0,001$ ).

Estos datos nos sugieren que la actividad biológica del tumor es el factor más importante en la desviación de los valores séricos del Se. Si la alteración del Se sérico fuese un fenómeno independiente de la actividad biológica del tumor, o incluso previa al tumor, no se podría explicar la casi normalidad del Se sérico observada en mujeres en remisión completa. La situación de progresión clínica de la enfermedad apoya esta opinión, dado que a mayor actividad tumoral mayor disminución del Se sérico.

Aunque Krsnjavi y Dubravka<sup>48</sup> propusieron que la disminución del Se sérico en las enfermas de cáncer de mama podría ser un marcador tumoral, en nuestra experiencia el Se carece de valor como prueba única en el diagnóstico del cáncer de mama. El valor crítico de normalidad del Se fue elevado, los valores de sensibilidad y especificidad fueron bajos, los pesos diagnósticos positivo y negativo fueron inferiores a la unidad y la curva ROC no alcanzó los valores considerados adecuados para un buen test diagnóstico según el patrón descrito por Weinstein. La única posibilidad para su aplicación diagnóstica es integrarlo dentro de un amplio grupo de variables.

## CONCLUSIONES

Posiblemente sólo en zonas con poblaciones que muestran un nivel muy bajo de Se sérico, como en

Finlandia, por ejemplo, la disminución del mismo juegue un papel en la génesis del cáncer, pero no en nuestra zona ni en otras de características similares. En nuestros hallazgos constatamos una disminución del Se sérico en las enfermas de cáncer de mama con respecto a las mujeres sanas que parece ser posterior a la aparición del cáncer, ya que las enfermas en remisión completa no difieren de las mujeres normales. Tampoco podemos considerar al Se como un buen marcador tumoral.

Hay evidencias bioquímicas de la intervención de los radicales libres en la iniciación, promoción y progresión del cáncer, pero si el daño oxidativo es muy grande se inhibe la proliferación celular por efectos citotóxicos, mientras que niveles más bajos de radicales libres pueden estimular la división celular y promover el crecimiento tumoral. La relación característica entre los niveles de radicales y la promoción tumoral puede explicar el hecho de que una tolerancia determinada al daño oxidativo (por aumento de la actividad antioxidante en el tumor) pueda conducir a un fenotipo proliferante<sup>49</sup> y tal vez explique, en parte, el gran acúmulo de Se observado en el tejido tumoral.<sup>7, 50</sup>

Dado que los valores más bajos de Se sérico se dan en los casos de enfermedad en progresión clínica y de que el Se tumoral parece alcanzar sus valores más altos en los tumores más agresivos, se deduce que el Se desciende cuando el tumor está activo biológicamente, es decir, cuando hay un alto grado de proliferación tumoral. De acuerdo con la hipótesis de que la disminución sérica del Se sea posterior a la aparición del tumor es posiblemente el contenido tumoral de Se uno de los factores más importantes del descenso del Se en el suero de las enfermas cancerosas. Actualmente nuestro grupo trata de estudiar la correlación entre los niveles de Se tisular, el índice de proliferación celular y el grado de diferenciación tumoral en el cáncer de mama.

## RESUMEN

La relación entre el selenio (Se) y el cáncer comenzó a plantearse en 1943 y desde entonces, aunque algunos estudios epidemiológicos han mostrado un incremento del riesgo del cáncer de mama ante estados deficitarios de Se, otra proporción similar de trabajos no han encontrado tal asociación. En estu-

dios experimentales el Se se mostró muy eficaz para inhibir la carcinogénesis mamaria inducida por diferentes noxas en diversos modelos animales. Se cuestiona la utilidad del Se sérico en las enfermas de cáncer de mama como un marcador tumoral.

De acuerdo con los datos de la bibliografía revisada y de los hallazgos de nuestro grupo, la disminución del Se sérico en las enfermas con cáncer de mama estaría relacionada con la actividad biológica del tumor, siendo un fenómeno posterior a la aparición del cáncer. También se apuntan nuevas líneas de investigación.

## REFERENCIAS

- Nelson AA, Fitzhugh OG, Calvery HO. Liver tumors following cirrhosis caused by selenium in rat. *Cancer Res* 1943;3:230.
- Clayton CC, Bauman CA. Diet and azo dye tumors: effect of diet during a period when the dye is not fed. *Cancer Res* 1949;3:575.
- Shamberger RJ, Frost DU. Possible protective effect of selenium against human cancer. *Can Med J* 1969;104:82-9.
- Thompson JN, Scott ML. Role of selenium in the nutrition of the chick. *J Nutr* 1979;97:335-42.
- Thompson JN, Scott ML. Impaired lipid and vitamin E absorption related to atrophy of the pancreas in selenium-deficient chicks. *J Nutr* 1970;100:797.
- Ramos-Mora JL. Acción antineoplásica del selenio. *Neoplasia* 1990;7:103-6.
- Pousa-Estévez L. Estudio desde diversas perspectivas del selenio en el cáncer de mama. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz; 1998.
- Shamberger RJ, Willis CE. Selenium distribution of human cancer mortality. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1971;2:211-4.
- Clark LC. The epidemiology of selenium and cancer. *Federation Proc* 1984;44:2584-96.
- Coates RJ, Weiss NS, Daling JR, Morris JS, Labbe RF. Serum levels of selenium and retinol and the subsequent risk of cancer. *Am J Epidemiol* 1988;131:512-23.
- Knekt P, Aromaa A, Matela J, et al. Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women. *J Nat Cancer Inst* 1990;82:864-8.
- Overvad K, Wang DY, Olsen J, et al. Selenium in human mammary carcinogenesis: a case-cohort study. *Eur J Cancer* 1991;27:900-2.
- Garland M, Willet WC, Manson JE, Hunter DJ. Antioxidant micronutrients and breast cancer. *J Am Coll Nutr* 1993;12:400-11.
- Schrauer GN, Molenaar T, Mead S, et al. Selenium in the blood of Japanese and American women with and without breast cancer and fibrocystic disease. *Jpn Res Gann* 1985;76:374-7.
- Krsnjavi H, Dubravka B. Selenium in serum as a possible parameter for assessment of breast disease. *Breast Cancer Res* 1990;16:57-61.
- Hunter DJ, Morris JS, Stampfer MJ, et al. A prospective study of selenium status and breast cancer risk. *JAMA* 1990;264:1128-31.
- Van Noord PA, Collette HJ, Maas MJ, De Waard F. Selenium levels in nails of premenopausal breast cancer patients assessed pre-diagnostically in a cohort-nested case-referent study among women screened in the referent study among women screened in the DOM project. *Int J Epidemiol* 1987;16:318-22.
- Meyer F, Verrault R. Erythrocyte selenium and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1987;125:917-9.
- Van't Veer P, Kalb CM. Dietary factors and breast cancer: results from a case-control study. *Int J Cancer* 1990;45:825-8.
- Combs GF. Selenium. En: Moon T, Micozzi M, eds, *Nutrition and cancer prevention*. New York: Marcel Dekker; 1989. p. 389-419.
- Medina D, Lane HW. Stage specificity of selenium mediated inhibition of mouse mammary tumorigenesis. *Biol Trace Element Res* 1983;5:297.
- Thompson HJ, Meeker LD, Becci PJ, et al. Effect of short term feeding of sodium selenite on 7-12-dimethylbenz(a) anthracene induced mammary carcinogenesis in the rat. *Cancer Res* 1982;42:49-54.
- Poirier LA, Newberne PM, Pariza NW. Essential nutrients in carcinogenesis. *Advances in experimental medicine and biology*. New York: Plenum Press; 1986.
- Welsch EO, Goodrich-Smith M, Brown CK, et al. Selenium and the genesis of murine mammary tumors. *Carcinogenesis* 1981;2:519.
- El-Bayoumy K, Chae Y, Upadhyaya P, et al. Inhibition of 7-12-dimethylbenz(a) anthracene-induced tumors and DNA adduct formation in the mammary glands of female Spargue-Dawley rats by the synthetic organoselenium compound, 1-4-phenylenebis (methylene) dethiocyanate. *Cancer Res* 1992;52:2402-7.
- El-Bayoumy K, Chae Y, Upadhyaya P. Chemoprevention of cancer by organoselenium compounds. *J Cell Biochem* 1995;22:92-100.
- El-Bayoumy K, Chae Y, Upadhyaya P. Chemoprevention of mammary cancer by diallyl selenide, A novel organoselenium compound. *Cancer Res* 1996;16: 2911-6.
- Le Boeuf RA, Laishes BA, Hoekstra WG. Effects of dietary selenium concentration on the development of enzyme-altered liver foci and hepatocellular carcinoma by diethylnitrosamine in rats. *Cancer Res* 1985; 45: 5489-94.
- Breast. En: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, eds. *Food nutrition and prevention of cancer: a global perspective*. Washington DC; 1997. p. 252-87.
- Capel ID, Jenner M, Darrell HM. The influence of selenium on some hepatic carcinogen metabolizing enzymes of rats. *Med Sci Libr Compend* 1987;8:382-6.
- Medina D. Mechanisms of selenium inhibition of tumorigenesis. *J Am Coll Toxicol* 1986;5:21.
- Criffin AC. Role of selenium in the chemoprevention of cancer. *Adv Cancer Res* 1979;29:419.
- Gasnther E, Corcoran C. Selenotrisulfides II. Cross-linking of reduced pancreatic ribonuclease with selenium. *Biochem* 1969;8:2557-61.
- Donaldson WE. Selenium inhibition of avian fatty synthase complex. *Chem Biol Interact* 1977;17:313-6.
- Bunce GE, Hess JL, Baatra L. Lens calcium and selenite-induced cataract. *Curr Eye Res* 1984;3:315-22.
- Redman C, Xu MJ, Peng YM, et al. Involvement of polyamines in selenomethionine induced apoptosis and mitotic alterations in human tumor cells. *Carcinogenesis* 1997;18:1995-2002.

37. Moraes EC, Keyle SM. Mutagenesis by hydrogen peroxide. Treatment of mammalian cells: a molecular basis. *Carcinogenesis* 1990;11:283-93.
38. Romero Alvira D, Villalba Martín P, Hervás Morón A, et al. Cáncer y metástasis. Relación con los radicales libres. ¿Desequilibrio entre prooxidación y antioxidación? *Oncología* 1992;15:175-89.
39. Ballester M. Antioxidantes, radicales libres y salud. Un enfoque químico-orgánico-físico. *Med Clín* 1996; 107:509-15.
40. Kakari S. Free radicals and cancer. *Archives of Hellenic Medicine* 1998;15(suppl A):78-80.
41. Roche E, Romero-Alvira D. Alteraciones del ADN inducidas por el estrés oxidativo. *Med Clín* 1996; 106: 144-53.
42. Messina M. Oxidative stress status and cancer: methodology applicable for humans study. *Free Rad Biol Med* 1991;10:175-6.
43. Ferguson LR. Antimutagens as cancer chemopreventive agents in the diet. *Mut Res* 1994;307:395-410.
44. Dreher D, Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer* 1996;32A:30-8.
- 44a. Rosen PP, Oberman HA. Tumors of the mammary gland. Atlas of tumor pathology, third series. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC; 1993.
45. Gupta S, Narang R, Kamala K, Yadav S. Plasma selenium level in cancer patients. *Ind J Cancer* 1994; 31:192-7.
46. Broghamer JR, Kenneth P, McConnell P, Bloctcky MS. Relationship between serum selenium levels and patients with carcinoma. *Cancer* 1996;37:1384-8.
47. Piccinini L, Borella P, Bargellini A, Incerti C, Zoboli A. A case control study on selenium, zinc, and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer. *Biol Trace Elem Res* 1996;51:23-30.
48. Krsnjavi H, Dubravka B. Selenium in serum as a possible parameter for assessment of breast disease. *Breast Cancer Res* 1990;16:57-61.
49. Crawford D, Anstad D, Fooy, Cerutti P. Constitutive and phorbol myristate acetate regulated antioxidant defense of mouse epidermal Jb 6 cells. *Mol Carcinogenesis* 1989;2:136-43.
50. Sherif L, Rizk and Howard H, Sky P. Comparison between concentrations of trace elements in normal and neoplastic breast tissue. *Cancer Res* 1984;44:5390-4.