

Antonio Torres Lana^a
M. Teresa Marco García^b
Javier Duque Arimany^c

^aDirección General de Salud Pública. Servicio Canario de la Salud. Las Palmas. España.

^bUnidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Santa Cruz de Tenerife. Tenerife. España.

^cServicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. Tenerife. España.

Correspondencia:

Dr. A. Torres Lana.
Dirección General de Salud Pública. Servicio Canario de la Salud.
Rambla General Franco, 53. 38006 Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: ctorlan@gobiernodecanarias.org

Fecha de recepción: 18/7/2006.

Aceptado para su publicación: 12/9/2007.

Tabaquismo y cáncer ginecológico. Causalidad y pronóstico

Smoking and gynecological cancer. Causality and outcomes

RESUMEN

Hace más de 40 años que se viene advirtiendo acerca de las consecuencias del tabaquismo en la salud de la población, pero fue en el año 2002 cuando se publicó una revisión sobre el problema y las consecuencias para la salud de la mujer. Sin embargo, existe controversia en cuanto a la relación que tiene el tabaquismo con los tumores ginecológicos más frecuentes, por lo que se realizó esta revisión.

El tabaquismo, a pesar de su efecto antiestrogénico, no disminuye el riesgo de presentar cáncer de mama. Hay controversia sobre si aumenta, de forma genérica, el riesgo en las fumadoras. Sí se ha establecido la existencia de una mayor mortalidad por cáncer de mama en las mujeres fumadoras.

No se ha podido establecer una asociación con el cáncer de ovario de forma global; sin embargo, sí parece haber una asociación entre el tabaquismo y los tumores de estirpe epitelial de tipo mucinoso. Existe suficiente evidencia epidemiológica para relacionar el consumo de tabaco como un factor

de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de cérvix.

El tabaquismo parece tener un efecto protector frente al cáncer de endometrio.

PALABRAS CLAVE

Tabaquismo. Cáncer. Mujer.

ABSTRACT

For more than 40 years, people have been warned about the consequences of smoking to health but it was not until 2002 that a review on the issue and its consequences to women's health was published. However, the connection between smoking and the most common gynaecological tumors is still not clear, which is why this review was carried out.

Despite the antiestrogenic effect of smoking, it does not reduce the risk of female breast cancer. However, it cannot be stated that it always

increases the risk for breast cancer. What has been noticed is a higher mortality rate due to breast cancer among smoking women.

A general association could not be established with ovarian cancer; however, there appears to be a connection between smoking and epithelial mucinous tumours.

There is enough epidemiological evidence to identify smoking as an independent risk factor for the development of cervical cancer.

Smoking appears to have a protective effect against endometrial cancer.

KEY WORDS

Smoking. Women. Cancer.

INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos se empezó a advertir a los ciudadanos del peligro que suponía el tabaquismo para la salud en 1964, cuando se publicó el primer informe del Surgeon General (Departamento de Salud y Servicios Humanos del Gobierno de Estados Unidos). Durante muchos años, se enfocó la atención en la morbilidad relacionada con el tabaco en varones, hasta la década de los años ochenta, cuando se comenzó a analizar la situación de la mujer con respecto al tabaquismo. En 2002 se publicó una revisión sobre el problema y las consecuencias para la salud del tabaco en la mujer¹ y se informó de que desde 1980 habían fallecido 3 millones de mujeres de forma prematura, con una media de 14 años de vida perdidos.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), hay un total de 1.200 millones de fumadores en el mundo, la tercera parte de la población mundial mayor de 15 años. De éstos, prácticamente 1.000 millones son varones y 250 millones son mujeres². La proporción de mujeres fumadoras está en función del grado de desarrollo del país; está en torno al 20-25% en los países desarrollados y este porcentaje es muy inferior en los que están en vías de desarrollo, aunque existen grandes diferencias entre unos países y otros.

En España, y según los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2001 (ENS 2001)³, la prevalencia de

fumadores es del 34,4% en la población adulta (de 16 o más años). Se aprecia un ligero descenso en el consumo de tabaco (del 38,4% en 1987 al 34,4% en 2001)^{3,4}. Por sexos, fuma el 42,1% de los varones y el 27,2% de las mujeres. La mayor parte de los fumadores se concentra en el grupo de 25-44 años (52,3%); la edad de mayor consumo en las fumadoras es entre los 25 y los 29 años.

Si se analiza la evolución del consumo de 1987 a 2001, según los datos recogidos en las diferentes ENS, la tendencia es a una disminución del consumo entre los varones (del 55 al 42,1%), mientras que en las mujeres ha aumentando el consumo (del 22,9 al 27,2%), si bien actualmente el consumo entre las mujeres en nuestro país parece haberse estabilizado.

Ha habido un aumento acelerado del consumo, sobre todo durante el tercer tercio del siglo xx, y desde el punto de vista epidemiológico todo parece apuntar a que la mortalidad por cáncer generada por el tabaco aumente considerablemente durante los próximos años. Es conocido que en Estados Unidos en el año 2000 murieron 27.000 mujeres más por cáncer de pulmón que por cáncer de mama, y que el riesgo de presentar cáncer de pulmón depende de la cantidad, la duración y la intensidad del tabaquismo¹. También en otros cánceres se ha encontrado asociación con el tabaco en la mujer, como los de orofaringe, vesícula, páncreas, riñón, hígado, cáncer colorrectal y leucemia mieloide aguda, y hay controversia en cuanto a la relación que tiene el tabaquismo con los tumores ginecológicos más frecuentes. Por este motivo, hemos realizado una revisión exhaustiva de la relación que tiene el tabaquismo en el origen, la evolución y el pronóstico en los distintos tipos de cáncer ginecológico.

CÁNCER DE MAMA

La posible relación entre el consumo de tabaco y el cáncer de mama se ha estudiado desde hace décadas^{5,6}, sobre todo en algunas poblaciones de mujeres consideradas de especial riesgo por presentar un determinado perfil hormonal⁷⁻¹⁰.

La aparición de enfermedades relacionadas con el tabaquismo en órganos que no tienen contacto directo con el humo del tabaco hizo pensar que diferentes componentes tóxicos de éste podían alcanzar órganos alejados de sus vías principales de difu-

138 sión en el organismo, como se pudo comprobar posteriormente en el tejido mamario debido a que se halló en él nicotina y cotinina¹¹, y otros componentes potencialmente mutagénicos^{12,13}, incluso tiempo después de haber dejado de fumar¹⁴.

Por otro lado, en algunos estudios se apuntaba hacia un cierto efecto protector del tabaquismo frente al cáncer de mama, aunque no de manera significativa, debido al efecto antiestrogénico del tabaco^{15,16}. Este efecto antiestrogénico no parece deberse a una disminución de las concentraciones plasmáticas de estrógenos en las mujeres fumadoras en relación con las no fumadoras, como demuestran posteriores investigaciones¹⁶⁻¹⁸. En mujeres posmenopáusicas se han detectado diferencias en los valores de estrógenos que se interpretan como una posible menor conversión periférica en el tejido graso, debido a la menor cantidad de grasa corporal que suelen tener las fumadoras. En cualquier caso, la afectación sobre el riesgo de cáncer de mama debido a las alteraciones hormonales sólo se produciría en los casos de tumores dependientes de hormonas¹⁹.

Desde el punto de vista epidemiológico, las revisiones de la literatura científica han descartado que exista un efecto protector del tabaco frente al cáncer de mama^{20,21}.

Hay cierta controversia sobre el riesgo de cáncer de mama en fumadoras de larga evolución. En extensos estudios de casos y controles no se ha detectado un incremento global de riesgo de cáncer de mama en las mujeres fumadoras, ni siquiera en aquellas con un grado de exposición mayor, es decir, grandes fumadoras (más de 40 cigarrillos al día), mujeres que empezaron a fumar en etapas tempranas de la adolescencia o en las que han sido fumadoras durante más de 25 años²²⁻²⁵. Sin embargo, en estudios recientes se ha encontrado un incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas que empezaron a fumar en la adolescencia y con un consumo superior a los 20 años²⁶⁻²⁸. Con respecto a las mujeres posmenopáusicas, se ha encontrado un discreto incremento de riesgo en las que tienen valores estrogénicos más elevados, y no se ha podido establecer las causas de estos valores y su relación con el tabaco²⁹.

Otra línea de investigación se ha centrado en la determinación de si algunos perfiles genéticos podrían incrementar el riesgo de presentar cáncer de

mama. Se basa en la metabolización de algunos carcinógenos por parte del citocromo P450 (CYP1A1) y de la participación de los genes que controlan las enzimas N-acetiltransferasa 1 y 2 (NAT1 y NAT2). Con respecto al citocromo P450, se han relacionado los polimorfismos de los genes de CYP1A1 y CYP1B1 con un ligero incremento de riesgo de presentar cáncer de mama, aunque en el caso del CYP1A1 sólo en las mujeres que comenzaron a fumar antes de los 18 años y que fumaron durante un período prolongado³⁰⁻³³.

Con respecto a la NAT1 y a la NAT2, que intervienen en la detoxificación de determinadas aminas aromáticas policíclicas, existen numerosos estudios que han relacionado sus polimorfismos con alteraciones en el riesgo de presentar cáncer de mama. Según su expresión y sus actividades enzimáticas, se puede clasificar a las mujeres en "acetiladoras rápidas" y "acetiladoras lentas", interpretando teóricamente que las primeras tendrían menor riesgo de presentar la enfermedad debido a una eliminación precoz de los elementos tóxicos. En un principio, los resultados volvieron a ser controvertidos, con una aparente falta de relación global entre el tabaquismo y el incremento de riesgo³⁴. Sin embargo, parece que las últimas investigaciones apuntan hacia un incremento de riesgo ligero, pero significativo, entre las mujeres fumadoras con el genotipo "acetiladora lenta" en relación con las mujeres que tenían el genotipo "acetiladora rápida". En algunos estudios, esta relación solamente aparecía en mujeres posmenopáusicas³⁵⁻⁴⁰.

Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* producen un incremento considerable en el riesgo de presentar cáncer de mama, que aparece sobre todo en las denominadas familias de alto riesgo. En un estudio llevado a cabo en Canadá en mujeres portadoras de mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*, el tabaquismo ocasionaba un efecto protector, disminuyendo en hasta un 50% el exceso de riesgo, sobre todo en las mujeres con un grado de exposición mayor, con un gradiente dosis-respuesta positivo y con un punto de corte en un consumo de 4 paquetes-año⁴¹. Sin embargo, estos resultados no se han confirmado posteriormente⁴²⁻⁴⁴; además, este estudio podría presentar potenciales fuentes de confusión, tales como la selección de los controles y la asociación y la prevalencia de determinados factores de riesgo en el grupo de casos⁴⁵. En otros estudios

de familias con alto riesgo de cáncer de mama se ha encontrado un incremento del riesgo en las mujeres fumadoras con respecto a las no fumadoras^{46,47}.

Se han realizado estudios que intentaban averiguar la relación entre el tabaquismo y el cáncer de mama atendiendo al perfil de los receptores hormonales de las mujeres. En algunos trabajos se ha encontrado una asociación de escasa significación entre el consumo de tabaco y el incremento de riesgo en mujeres con receptores de estrógenos positivos, así como con receptores de prolactina positivos^{48,49}. Sin embargo, en otros trabajos no se encontraron asociaciones entre los perfiles de receptores hormonales y el incremento de riesgo⁵⁰.

Existe también cierta controversia con respecto al tabaquismo involuntario y su relación con el cáncer de mama. Tomando en consideración la ausencia de una evidencia científica que sustente la relación del tabaquismo activo con el cáncer de mama, y aplicando las mismas bases biológicas al tabaquismo involuntario, no es de extrañar que no haya podido encontrarse una relación significativa entre la exposición involuntaria al humo del tabaco y el incremento de riesgo de presentar cáncer de mama⁵¹.

Algunos investigadores apuntan a que la verdadera razón de esta ausencia de relación entre el tabaquismo activo, el tabaquismo involuntario y el incremento de riesgo del cáncer de mama estriba en que en los grupos de controles suelen estar presentes mujeres expuestas involuntariamente al humo del tabaco junto con las que nunca han estado expuestas de manera habitual a éste. Así, en un estudio en el que se separaron estas 3 categorías (fumadoras activas, fumadoras involuntarias y mujeres que nunca habían estado expuestas de manera habitual), se pudo apreciar un incremento de riesgo significativo, con independencia de su perfil de receptores hormonales, entre las fumadoras activas y las fumadoras involuntarias con respecto a las mujeres que nunca habían estado expuestas al humo del tabaco, con una relación positiva dosis-respuesta⁵², es decir, que a mayor grado de exposición mayor era el riesgo. En cualquier caso, estos resultados no se pueden considerar concluyentes; es necesario confirmar si la relación detectada podría ser o no una relación causal.

Con respecto a la mortalidad por cáncer de mama se ha encontrado un incremento de riesgo entre

las fumadoras con respecto a las mujeres que nunca han fumado. Este riesgo aumenta con el número de cigarrillos fumados cada día y con el número de años de fumadora. Es decir, hay una relación positiva dosis-respuesta. Debido a la ausencia de una evidencia epidemiológica clara entre el tabaquismo y el riesgo de padecer cáncer de mama, se supone que la explicación a este fenómeno es que las fumadoras presentan un peor pronóstico una vez diagnosticada la enfermedad. Se ha postulado que las fumadoras pueden presentar una mayor comorbilidad debido al consumo de tabaco y a que se someten a menores revisiones mamográficas de cribado y, por tanto, a que los diagnósticos se producen con la enfermedad en estadios más avanzados⁵³. Por otro lado, se ha observado en fumadoras una mayor expresión de determinadas proteínas que producirían una mayor resistencia a la terapia antitumoral⁵⁴. Es más, recientes investigaciones apuntan hacia un incremento significativo del riesgo de presentar cáncer de pulmón en las mujeres que han sido tratadas de un cáncer de mama con radioterapia y son fumadoras, con respecto a las mujeres que recibieron radioterapia pero no fumaban⁵⁵.

En conclusión, se puede afirmar que el tabaquismo, a pesar de su efecto antiestrogénico, no disminuye el riesgo de presentar cáncer de mama. Existe cierta controversia sobre si aumenta, de forma genérica, el riesgo en las fumadoras, aun conociendo que los carcinógenos del tabaco alcanzan el tejido mamario.

En mujeres premenopáusicas, se ha establecido una relación epidemiológica entre la edad de inicio y el tiempo total de consumo y el incremento de riesgo de cáncer de mama.

En determinadas subpoblaciones, atendiendo al perfil genético o de receptores hormonales, las investigaciones apuntan a un posible incremento de riesgo en las fumadoras con respecto a las no fumadoras, sobre todo en relación con las mutaciones en los genes de la NAT2.

Sí se ha establecido la existencia de una mayor mortalidad por cáncer de mama en las mujeres fumadoras con respecto a las mujeres que nunca han fumado. Entre las razones apuntadas se encuentra un posible retraso en el diagnóstico entre las fumadoras y la presencia en éstas de otras enfermedades relacionadas con el tabaquismo que empeorarían el pronóstico.

140 CÁNCER DE OVARIO

El tabaquismo podría afectar el riesgo de cáncer de ovario de diversas maneras. Por un lado, el efecto antiestrogénico, no dependiente de los valores hormonales^{16,17}, encontrado en las mujeres fumadoras podría justificar un descenso en el riesgo de cáncer en el ovario. Por otro lado, se han encontrado elementos tóxicos del tabaco en el fluido folicular ovárico, que afectan su equilibrio oxidativo o inhiben la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo^{56,57}.

La evidencia epidemiológica disponible no es concluyente a la hora de evaluar la posible relación entre el tabaquismo y el riesgo de cáncer de ovario. Existen varios estudios con seguimiento de cohortes y otros de casos y controles en los que no se apreció diferencia alguna en el riesgo entre fumadoras y no fumadoras⁵⁸⁻⁶¹, incluso después de estadificar entre fumadoras actuales y ex fumadoras y en función de su perfil reproductivo, hormonal, de asociaciones familiares de cáncer de ovario, de la ingesta de otras sustancias y de variables somatométricas^{62,63}. De forma global, no se ha encontrado una relación entre el consumo de tabaco y el incremento de riesgo de presentar cáncer de ovario. Sin embargo, posteriores investigaciones han determinado un posible incremento del riesgo entre las mujeres fumadoras para los tumores de ovario de estirpe epitelial, con un incremento de riesgo mayor cuando aumentaba la exposición al tabaco, medida en consumo diario, edad de inicio del consumo y número de años de consumo. El tipo histológico en el que se ha demostrado este aumento del riesgo es el mucinoso; no se encontraron diferencias en el resto de los tipos⁶⁴⁻⁷⁰. Esta asociación podría estar condicionada por determinados perfiles genéticos (polimorfismos en el CYP1B1) y su relación con determinados estímulos ambientales u hormonales^{71,72}.

En conclusión, no se ha podido establecer de forma global una asociación entre el tabaquismo y el cáncer de ovario. Sin embargo, sí parece haber una asociación entre el tabaquismo y los tumores de estirpe epitelial de tipo mucinoso. Esta relación aumenta en función del grado de exposición al tabaco.

CÁNCER DE CÉRVIX

Existen numerosas evidencias que sustentan la hipótesis de que el tabaquismo activo aumenta el

riesgo de presentar cáncer de tipo epitelial en el cérvix uterino⁷³⁻⁷⁵. En diversos estudios se ha encontrado que los fluidos cervicales son mutagénicos en mayor proporción en las mujeres fumadoras que en las no fumadoras⁷⁶. Asimismo se han encontrado cantidades significativamente mayores de nicotina y cotinina en fumadoras activas en relación con las fumadoras involuntarias; esta diferencia se incrementa según el número de cigarrillos fumados al día⁷⁷. También se han encontrado elementos carcinogénicos específicos del tabaco, como algunas N-nitrosaminas (NNK)⁷⁸. Todos estos componentes tóxicos interactuando con el tejido cervical podrían provocar algunos de los daños en el ADN detectados en mayor proporción en mujeres fumadoras⁷⁹.

Por otro lado, está bien establecida la relación epidemiológica entre algunas formas de virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cérvix, hasta el punto de considerarlo una condición necesaria para el desarrollo de los distintos grados de la enfermedad⁸⁰⁻⁸².

Se ha podido establecer una relación epidemiológica causal entre el consumo de tabaco y el cáncer de cervix^{73,83}. Esta relación indica que las mujeres fumadoras tienen un riesgo superior en relación con las no fumadoras, tanto para las lesiones pretumorales como para los carcinomas in situ y los tumores invasivos de estirpe epitelial⁸⁴⁻⁸⁷. Esta relación no puede confirmarse actualmente para los adenocarcinomas^{83,84}. Asimismo también se han proporcionado evidencias que identifican el hecho de ser fumadora pasiva como factor de riesgo para desarrollar una neoplasia de cérvix⁸⁸.

Con respecto a la relación entre el tabaquismo y la infección por VPH, se ha postulado que el tabaquismo favorecería la persistencia de la infección y con ello la aparición de las lesiones tumorales iniciales¹⁹. En la actualidad se ha observado que el tabaquismo incrementa el riesgo en mujeres infectadas por el VPH, aumentando este riesgo con el número de cigarrillos fumados al día y los años de exposición al tabaco^{71,72,89-91}. Esta relación es consistente con independencia de la presencia o ausencia de la infección por el VPH.

En conclusión, existe suficiente evidencia epidemiológica para relacionar el consumo de tabaco como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de cérvix.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de endometrio, entre los que destacan un índice de masa corporal elevado, inactividad física, hipertensión arterial, diabetes, nuliparidad y una exposición prolongada en el tiempo al efecto de los estrógenos, definida esta última por una menarquia precoz, una menopausia tardía o la terapia estrogénica sustitutiva⁹²⁻⁹⁴. Los posibles efectos del tabaquismo en el riesgo de presentar cáncer de endometrio se derivan, por un lado, de sus conocidos componentes carcinogénicos y, por otro, de su efecto antiestrogénico no dependiente de los valores sanguíneos de estrógenos y detectado incluso cuando se emplea terapia estrogénica sustitutiva^{16,17,95}. Por otro lado, es conocido también que las fumadoras tienen un peso medio inferior a las mujeres que no fuman y que entre las primeras se produce un adelanto del período de la menopausia⁹⁶. Todos estos factores hacen que separar el efecto específico del consumo de tabaco en el riesgo de cáncer de endometrio sea complicado.

Diversos estudios han encontrado una relación inversa entre el tabaquismo y el riesgo de cáncer de endometrio, sobre todo tras la menopausia^{97,98}. Esta relación, aunque ligera, es consistente, incluye tam-

bién la hiperplasia endometrial y la disminución de riesgo desaparece en las mujeres que han dejado de fumar, y es independiente del índice de masa corporal⁹⁹⁻¹⁰¹.

El riesgo disminuye de forma significativa sólo en mujeres después de la menopausia y en las que han tenido una exposición más intensa al tabaco, con una dudosa relación dosis-respuesta¹⁰². Esta relación también está presente en mujeres con un alto riesgo de presentar cáncer de endometrio, sobre todo en las que presentaban obesidad o tomaban terapia sustitutiva con estrógenos, con una disminución ligera pero significativa entre las fumadoras¹⁰³. Algunas investigaciones apuntan a que, si bien es cierto que aparece una disminución de riesgo en fumadoras, éstas tienen, sin embargo, un riesgo más elevado de presentar formas más invasivas de la enfermedad¹⁰⁴.

Las explicaciones biológicas para justificar este efecto protector del tabaquismo en el cáncer de endometrio apuntan a relacionarlo con un efecto antiestrogénico no dependiente de los valores de hormonas, a un peso relativo inferior entre las fumadoras y al adelanto de la menopausia¹⁰⁵.

En conclusión, el tabaquismo parece tener un efecto protector frente al cáncer de endometrio, sobre todo en mujeres de alto riesgo para presentar la enfermedad y en la posmenopausia.

BIBLIOGRAFÍA

1. U.S. Department of Health and Human Services. Women and smoking: a report of the Surgeon General. MMWR. 2002; 30:51.
2. Mackay J, Eriksen M. The tobacco atlas. Geneve, World Health Organization; 2002. Disponible en: www.who.int/tobacco/en/atlas6.pdf
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España, 2001. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España, 1987. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1989.
5. Stocks P. Cancer mortality in relation to national consumption of cigarettes, solid fuel, tea and coffee. Br J Cancer. 1970; 24:215-25.
6. Keller AZ. Demographic, clinical and survivorship characteristics of males with primary cancer of the breast. Am J Epidemiol. 1967;85:183-99.
7. Ryan KJ. Cancer risk and estrogen use in the menopause [Editorial]. N Engl J Med. 1975;1199-200.
8. Daniel HW. Estrogen receptors, breast cancer, and smoking. N Engl J Med. 1980;302:1478.
9. Baron JA. Smoking and estrogen-related disease. Am J Epidemiol. 1984;119:9-22.
10. Stockwell HG, Lyman GH. Cigarette smoking and the risk of female reproductive cancer. Am J Obstet Gynecol. 1987; 157:35-40.
11. Hill P, Wynder EL. Nicotine and cotinine in breast fluid. Cancer Lett. 1979;6:251-4.

12. Petrakis NL, Maack CA, Lee RE, Lyon M. Mutagenic activity in nipple aspirate of human breast fluid [letter]. *Cancer Research*. 1980;40:188-9.
13. Narayan S, Jaiswal AS, Kang D, Srivastava P, Das GM, Gairola CG. Cigarette smoke condensate-induced transformation of normal human breast epithelial cells in vitro. *Int J Cancer*. 2004;110:605-9.
14. Li D, Wang M, Dhingra K, Hittelman WN. Aromatic DNA adducts in adjacent tissues of breast cancer patients: clues to breast cancer etiology. *Cancer Research*. 1996;56:287-93.
15. Mac Mahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J. Cigarette smoking and urinary strogens. *N Eng J Med*. 1982;307:1062-5.
16. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antistrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:502-14.
17. Key TJA, Pike MC, Baron JA, Moore JW, Wang DY, Thomas BS, et al. Cigarette smoking and steroid hormones in women. *J Steroid Chemistry Mol Biol*. 1991;39:529-34.
18. Thomas EJ, Edridge W, Weddell A, McGill A, McGarrigle HHG. The impact of cigarette smoking on the plasma concentration of gonadotrophins, ovarian steroids and androgens and upon of oestrogens in the human female. *Human Reproduction*. 1993;8:1187-93.
19. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking. A report of Surgeon's General. Atlanta. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Office on Smoking and Health; 2004
20. London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner BA, Spelzer FE. Prospective study of smoking and the risk of breast cancer. *J Natl Can Inst*. 1989;81:625-31.
21. Vatten LJ, Kvinnsland S. Cigarette smoking and risk of breast cancer: a prospective study of 24,329 norwegian women. *Eur J Cancer*. 1990;26:830-3.
22. Baron JA, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Storer BE, Clapp RW, et al. Cigarette smoking and breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 1996;5:399-403.
23. Smith SJ, Deacon JM, Chilvers CED. Alcohol, smoking, passive smoking and caffeine in relation to breast cancer risk in young women: UK National Case-Control Study Group. *Br J Cancer*. 1994;70:112-9.
24. Gammon MD, Schoenberg JB, Teitelbaum SL, Brinton LA, Potischman N, Swanson CA, et al. Cigarette smoking and breast cancer risk among young women (United States). *Cancer Causes and Control*. 1998;9:583-90.
25. Hamajima N, Hirose K, Tarima K, Rohan T, Calle K, Heath CW Jr, et al. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer- collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87:1234-45.
26. Gram T, Braaten T, Terry PD, Sasco AJ, Adami HO, Lund E, et al. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:61-6.
27. Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Study Group. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. *Int J Cancer*. 2005;114:317-22.
28. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:29-37.
29. Manjer J, Johansson R, Lenner P. Smoking is associated with postmenopausal breast cancer in women with high levels of estrogens. *Int J Cancer*. 2004;112:324-8.
30. Ishibe N, Hankinson SE, Colditz GA, Spiegelman D, Willett WC, Speizer FE, et al. Cigarette smoking, cytochrome P450 1A1 polymorphisms, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Res*. 1998;58:667-71.
31. Li Y, Millikan RC, Bell DA, Cui L, Tse CK, Newman B, et al. Cigarette smoking, cytochrome P4501A1 Polymorphisms, and the breast cancer among African-American and white women. *Breast Cancer Res*. 2004;6:R460-73.
32. Saintot M, Malaveille C, Hautefeuille A, Gerber M. Interactions between genetic polymorphism of cytochrome P450-1B1, sulfotransferase 1A1, catechol-o-methyltransferase and tobacco exposure in breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2003;107:652-7.
33. Li Y, Millikan RC, Bell DA, Cui L, Tse CK, Newman B, et al. Cigarette smoking, cytochrome P4501A1 polymorphisms, and breast cancer among African-American and white women. *Breast Cancer Res*. 2004;6:R460-73.
34. Egan KM, Newcomb PA, Titus-Ersntoff L, Trentham-Dietz A, Mignone LI, Farin F, et al. Association of NAT2 and smoking in relation to breast cancer incidence in a population based case-control study (United States). *Cancer Causes Control*. 2003;4:43-51.
35. Van der Hel OL, Peeters PH, Hein DW, Doll MA, Groobee DE, Kromhout D, et al. NAT2 slow acetylation and GSMT1 null genotypes may increase postmenopausal breast cancer risk in long-term smoking women. *Pharmacogenetics*. 2003;3:399-407.
36. Alberg AJ, Daudt A, Huang HY, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ, et al. N-acetyltransferase 2 (NAT2) genotypes, cigarette smoking, and the risk of breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 2004;28:187-93.
37. Lin HJ. Smokers and breast cancer: «chemical individuality» and cancer predisposition [Editorial]. *JAMA*. 1996;276:1511-2.
38. Hunter DJ, Hankinson SE, Hough H, Gertig DM, García-Closas M, Spiegelman D, et al. A prospective study of NAT2 acetylation genotype, cigarette smoking, and risk of breast cancer. *Carcinogenesis*. 1997;18:2127-32.

39. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Vena JE, Brasure JR, et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *JAMA*. 1996;276:1494-501.
40. Alberg AJ, Daudt A, Huang HY, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ, et al. N-acetyltransferase 2 (NAT2) genotypes, cigarette smoking, and the risk of breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 2004;28:187-93.
41. Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR, Lerman C, Garber JE, Tonin PN, et al. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:761-6.
42. Nkondjock A, Ghadirian P. Epidemiology of breast cancer among BRCA mutation carriers: an overview. *Cancer Lett*. 2004;205:1-8.
43. Ghadirian P, Lubinski J, Lynch H, Neuhausen SL, Weber B, Isaacs C, et al. Smoking and the risk of breast cancer among carriers of BRCA mutations. *J Cancer*. 2004;110:413-6.
44. Ghadirian P, Lubinski J, Lynch H, Neuhausen SL, Weber B, Isaacs C, et al. Smoking and the risk of breast cancer among carriers of BRCA mutations. *Int J Cancer*. 2004;110:413-6.
45. Baron JA, Haile RW. Protective effect of cigarette smoking on breast cancer risk in women with BRCA1 or BRCA2 mutations? *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:726-7.
46. Couch FJ, Cerhan JR, Vierkant RA, Grabrick DM, Therneau TM, Pankratz VS, et al. Cigarette smoking increases risk for breast cancer in high-risk breast cancer families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:327-32.
47. Wrensch M, Chew T, Farren G, Barlow J, Belli F, Clarke C, et al. Risk factors for breast cancer in a population with high incidence rates. *Breast Cancer Res*. 2003;5:R88-102.
48. Yoo KY, Tajima K, Miura S, Takeuchi T, Hirose K, Risch H, et al. Breast cancer risk factors according to combined estrogen and progesterone receptor status: a case-control analysis. *Am J Epidemiol*. 1997;146:307-14.
49. McTiernan A, Thomas DB, Johnson LK, Roseman D. Risk factors for estrogen receptor-rich and estrogen receptor-poor breast cancers. *J Natl Cancer Inst*. 1986;77:849-54.
50. Cooper JA, Rohan TE, Cant EL, Horsfall DJ, Tilley WD. Risk factors for breast cancer by oestrogen receptor status: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 1989;59:119-25.
51. Shrubsole MJ, Gao YT, Dai Q, Shu XO, Ruan ZX, Jin F, et al. Passive smoking and breast cancer risk among non-smoking Chinese women. *Int J Cancer*. 2004;110:605-9.
52. Morabia A, Bernstein M, Héritier S, Khatchatryan N. Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. *Am J Epidemiol*. 1996;143:918-28.
53. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer. *Am J Epidemiol*. 1994;139:1000-7.
54. Gallicchio L, Flaws JA, Sexton M, Ioffe OB. Cigarette smoking and metallothionein expression in invasive breast carcinomas. *Toxicol Lett*. 2004;152:245-53.
55. Ford MB, Sigurdson AJ, Petrulis ES, Ng CS, Kemp B, Cooksley C, et al. Effects of smoking and radiotherapy on lung carcinoma in breast carcinoma survivors. *Cancer*. 2003;98:1457-64.
56. Paszkowski T, Clarke RN, Hornstein MD. Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle. *Hum Reprod*. 2002;17:921-5.
57. Gocze PM, Porpacz Z, Freeman DA. Effect of alkaloid in cigarette smoke on human granulosa cell progesterone synthesis and cell viability. *Gynecol Endocrinol*. 1996;10:112-7.
58. Engeland A, Andersen A, Haldorsen T, Tretli S. Smoking habits and risk of cancers other than lung cancer: 28 years' follow-up of 26,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control*. 1996;7:497-506.
59. Stockwell HG, Lyman GH. Cigarette smoking and the risk of female reproductive cancer. *Am J Gynecol*. 1987;157:33-40.
60. Goodman MT, Tung KH. Active and passive smoking and the risk of borderline and invasive ovarian cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 2003;14:569-77.
61. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR. Some life-style factors and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:1011-9.
62. Franks AL, Lee NC, Kendrick JS, Rubin GL, Layde PM. Cigarette smoking and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol*. 1987;126:112-7.
63. Polychronopoulou A, Tzonou A, Hsieh CC, Kaprinis G, Reboulakos A, Toupadaki N, et al. Reproductive variables, tobacco, ethanol, coffee and somatometry as risk factors for ovarian cancer. *Int J Cancer*. 1993;55:402-7.
64. Marchbanks PA, Wilson H, Bastos E, Cramer DW, Schildkraut JM, Peterson HB. Cigarette smoking and epithelial ovarian cancer by histologic type. *Obstet Gynecol*. 2000;95:255-60.
65. Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Webb PM. Cigarette smoking and risk of epithelial ovarian cancer (Australia). *Cancer Causes Control*. 2001;12:713-9.
66. Modugno F, Ness RB, Cotten CM. Cigarette smoking and the risk of mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancer. *Epidemiology*. 2002;13:467-71.
67. Terry PD, Miller AB, Jones JG, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in a prospective cohort study. *Eur J Cancer*. 2003;39:1157-64.
68. Zhang Y, Coogan PF, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L. Cigarette smoking and increased risk of mucinous epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol*. 2004;159:133-9.
69. Kurian AW, Balise RR, McGuire V, Whittemore AS. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol*. 2005;96:520-30.
70. Pan SY, Ugnat AM, Mao Y, Wen SW, Johnson KC; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Association of cigarette smoking with the risk of ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2004;111:124-30.

71. Goodman MT, McDuffie K, Kolonel LN, Terada K, Donlon TA, Wilkens LR, et al. Case-control study of ovarian cancer and polymorphisms in genes involved in catecholesterogen formation and metabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:209-16.
72. Kuper H, Titus-Ernst L, Harlow BL, Cramer DW. Population based study of coffee, alcohol and tobacco use and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2000;88:313-8.
73. Wilkenstein W Jr. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis. *Am J Epidemiol.* 1977;106:257-9.
74. Shields TS, Brinton LA, Burk RD, Wang SS, Weinstein SJ, Ziegler RG, et al. A case-control study of risk factors for invasive cervical cancer among U.S. women exposed to oncogenic types of human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:1574-82.
75. Harris TG, Kulasingam SL, Kiviat NB, Mao C, Agoff SN, Feng Q, et al. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Epidemiol.* 2004;159:834-42.
76. Holly EA, Petrakis NL, Friend NF, Sarles DL, Lee RE, Flander LB. Mutagenic mucus in the cervix of smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1986;76:983-6.
77. McCann MF, Irwin DE, Walton LA, Hulka BS, Morton JL, Axelrad CM. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992;1:125-9.
78. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffman D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:868-73.
79. Phillips DH, She MN. DNA adducts in cervical tissue of smokers and nonsmokers. *Mutat Res.* 1994;313:277-84.
80. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:1-3.
81. Bosch FX, De Sanjosé S. Human papillomavirus in cervical cancer. *Curr Oncol Rep.* 2002;4:175-83.
82. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendal L, Remmik AJ, Risse EK. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions as consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet.* 1999;354:20-5.
83. Berrington de González A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2004;90:1787-91.
84. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control.* 2003;14:805-14.
85. Ykitako N, Sorensen P, Josesson A, Frisch M, Sørensen P, Ponten J, et al. Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ. *Int J Cancer.* 1999;81:357-65.
86. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papilloma virus infection and low grade squamous intra-epithelial lesion development in a longitudinal cohort of adolescent and young women. *JAMA.* 2001;285:2995-3002.
87. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus infected women. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1406-14.
88. Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE, Hoffman SC, Helzlsouer KJ, Diener-West M, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2005;105:174-81.
89. Daling JR, Madeleine MM, McNight B, Carter JJ, Wipf GC, Ashley R, et al. The relationship of human papillomavirus-related cervical tumor to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5:541-8.
90. Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binn W, Taylor C, et al. Sexual behavior and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer.* 2000;83:1565-72.
91. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, Sherman ME, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer.* 2001;84:1219-26.
92. Dahlgren E, Johansson S, Oden A, Lindstrom B, Janson PO. A model for prediction of endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989;68:507-10.
93. Persson I. Estrogens in the causation of breast, endometrial and ovarian cancers —evidence and hypotheses from epidemiological findings. *Steroid Biochem Mol Biol.* 2000;74:357-64.
94. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer.* 2003;104:669-76.
95. Tansavatdi K, McClain B, Herrington DM. The effects of smoking on estradiol metabolism. *Minerva Ginecol.* 2004; 56:105-14.
96. Willet W, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol.* 1983;117:651-8.
97. Austin H, Drews C, Partridge EE. A case-control study of endometrial cancer in relation to cigarette smoking, serum estrogen levels, and alcohol use. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1086-91.
98. Weiderpass E, Baron JA. Cigarette smoking, alcohol consumption, and endometrial cancer risk: a population based study in Sweden. *Cancer Causes Control.* 2001;12:239-47.
99. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Moroni S, Chatenoud L. Smoking and risk of endometrial cancer: results from an Italian case-control study. *Gynecol Oncol.* 1995;56:195-9.

100. Weir HK, Sloan M, Kreiger N. The relationship between cigarette smoking and the risk of endometrial neoplasms. *Int J Epidemiol.* 1994;23:261-6.
101. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, Hunter DJ, Barbieri RL, Rosner B, et al. Smoking and the risk of endometrial cancer: Results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer.* 2005;10;114.
102. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. A prospective cohort study of cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2002;86:1430-5.
103. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Storer BE. Hormonal risk factors for endometrial cancer: modification by cigarette smoking (United States). *Cancer Causes Control.* 2001;12:829-35.
104. Daniel HW. More advanced-stage tumors among smokers with endometrial cancer. *Am J Clin Pathol.* 1993;100:439-43.
105. Terry PD, Rohan TE, Franceschi S, Weiderpass E. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Lancet Oncol.* 2002;8:470-80.