

# Kouření a rakovina prsu

## Smoking and Breast Cancer

Hrubá D.

Ústav preventivního lékařství LF MU, Brno

### Souhrn

**Východiska:** Při studiu vztahů mezi kouřením a rakovinou prsu dosud nebyly nalezeny jednoznačné výsledky – některé studie konstatovaly, že kouření je faktorem rizikovým, zatímco jiné shledaly jeho účinky protektivní. **Cíl:** Novější studie nabízejí vysvětlení těchto rozdílů genetickým polymorfizmem. Cigaretový kouř obsahuje minimálně 20 chemických karcinogenů, jejichž cílovým orgánem je prsní žláza a okolní tuková tkáň, v níž se metabolicky aktivují a ukládají. Tyto látky a jejich metabolity se vyskytují v sekretu z prsní žlázy i jako specifické addukty DNA ve tkáni prsu. Mnohé studie shodně popisují signifikantní zvýšení rizika rakoviny prsu u kuřáček, které začaly kouřit v mladém věku a/nebo před prvním těhotenstvím. Statisticky významné zvýšení rizika rakoviny prsu u žen dlouhodobě exponovaných pasivnímu kouření potvrdily prospektivní longitudinální studie z Japonska, Číny, Kalifornie, mnozí odborníci však tyto výsledky zpochybňují. Případný protektivní vliv kouření na incidenci zhoubných nádorů prsu je přisuzován antiestrogenním účinkům kouření, resp. nikotinu. **Závěr:** Kouření pravděpodobně má rizikovou roli v iniciaci nádorů prsu. Vzhledem k širokému spektru škodlivých účinků kouření i k horší prognóze vývoje rakoviny prsu u kuřáček jsou preferována všeobecně známá doporučení i pro prevenci rakoviny prsu – nekouřit, nepít alkohol, konzumovat ovoce a zeleninu, být fyzicky aktivní, udržovat správnou hmotnost.

### Klíčová slova

kouření – nádory prsu – epidemiologické studie

### Summary

**Background:** Investigation of the relationship between smoking and breast cancer risk did not show a consensus in results – some studies described smoking as a risk factor, while others found its effects protective. **Purpose:** The newest studies explain these differences by the genetic polymorphism. Cigarette smoke contains at least 20 chemical carcinogens, which are deposited and metabolically activated in the breast and surrounding adipose tissues. The substances are further detected in the nipple discharge or as smoking-specific DNA adducts in breast tissue. Several studies postulate significantly higher risk of breast cancer among women who started smoking at an early age and/or before their first delivery. Some studies from Japan, China, California have shown that long-term exposure to passive smoking could significantly increase the risk of breast cancer in never smokers, while other scientist reject the evidence of this association as inconsistent. A possible protective effect of smoking on the incidence of breast cancer is explained by antiestrogenic activity of smoking, namely nicotine. **Conclusion:** Smoking may play a role in the breast cancer incidence. Due to a wide spectrum of harmful effects of smoking, and with regards to the worse prognosis of breast cancer among smoking patients, the common recommendations for cancer prevention are similarly plausible in case of breast cancer – no-smoking, no alcohol, fruit and vegetable consumption, physical activity and body weightcontrol.

### Key words

smoking – breast neoplasms – epidemiologic studies

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declare she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



prof. MUDr. Drahošlava Hrubá, CSc.  
Ústav preventivního lékařství  
LF MU, Brno  
Kamenice 5  
625 00 Brno  
e-mail: hruba@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 6. 2013

Přijato/Accepted: 27. 6. 2013

## Úvod

Studiem souvislosti kouření s výskytem rakoviny prsu u žen se zabývalo více než 130 epidemiologických studií, jejichž výsledky byly publikovány v odborných časopisech [1]. Další výzkumné práce s touto tematikou se týkaly studia vlivu chemických karcinogenů v cigaretovém kouři a mechanismů jejich účinků na onkologické změny v prsní tkáni. Podle experimentálních toxikologických výsledků na hlodavcích obsahuje cigaretový kouř minimálně 20 chemických karcinogenů, vesměs lipofilních, jejichž cílovým orgánem je prsní žláza a okolní tuková tkáň [1–5]. Metabolickými přeměnami některých chemických látek v tabákovém kouři (především polycyklických aromatických uhlovodíků) [6] mohou vzniknout metabolity s vyšší mutagenní aktivitou. Jejich výskyt v sekretu z prsní bradavky [7] a markery mutagenní aktivity na DNA prsní tkáni [8–10] byly jednoznačně prokázány. Riziko rakoviny prsu v postmenopauze ovlivňuje i modifikace genotypu N-acetyltransferázy 2 (NAT2), enzymu, který se účastní na metabolismu aromatických aminů obsažených v cigaretovém kouři [11–13].

Přes tento významný vědecký zájem nebyly v epidemiologických studiích dosud nalezeny jednoznačně souhlasné výsledky – některé studie konstatovaly, že kouření je faktorem rizikovým, zatímco jiné shledaly jeho účinky protektivní. Za nejzávažnější námitku pro možnou kauzalitu kouření v iniciaci nádorů prsu je pokládán fakt, že nebyl nalezen vztah mezi délkou a intenzitou kouření a incidencí rakoviny prsu [3,14].

## Protektivní účinky kouření

Případný protektivní vliv kouření na incidenci zhoubných nádorů prsu (a endometria) je přisuzován antiestrogenním účinkům kouření, resp. nikotinu. Hypotéza o antiestrogenním účinku kouření vychází z epidemiologických studií, při nichž bylo zjištěno, že:

- u kouřících žen nastává menopauza o několik let dříve, zatímco u bývalých kuřáček je průměrný věk menopauzy blízký věku nekuřáček [15];
- u kuřáček bývá častěji diagnostikována neplodnost na podkladě hormonální dysbalance [16,17];

- a snížena kostní denzita s časnějším nástupem osteoporózy [18];
- kouřící ženy v premenstruačním věku mají nižší hladiny estradiolu v séru [19];
- kuřáčky mají nižší riziko rakoviny endometria [20];
- u aktivních kuřáček je častější nález snížené mamografické denzity [20];
- výraznější snížení mamografické denzity se vyskytuje u silných kuřáček a u žen, které začaly kouřit před dosažením 18. roku věku, a nulipar [20];
- účinky kouření na snížení denzity prsní tkáně ovšem naopak nepotvrdila studie Roubidoux et al [21].

Inverzní vztahy mezi percentuální mamografickou denzitou nebo celkovou plochou prsní tkáně a 4–6násobně zvýšeným rizikem zhoubných nádorů prsu popsali Boydová et al [22].

Antiestrogenní působení cigaretového kouře může probíhat různými mechanismy, např.:

- kouřením indukovaná zvýšená aktivita mikrozomálního enzymu CYP 1A1 vyvolává vznik metabolitu 2-hydroxyestronu, který má antiestrogenní účinky [23];
- u kuřáček jsou sníženy hladiny růstového faktoru IGF-1, jejichž hodnoty obecně pozitivně korelují s mamografickou denzitou [24];
- hodnoty mamografické denzity negativně korelují s tělesnou hmotností [22], která bývá u kuřáček nižší.

Antiestrogenní působení cigaretového kouře bylo prokázáno i u experimentálních zvířat, u nichž byly rovněž zjištěny ovariální i extraovariální mechanismy, kterými se tento efekt uplatňuje [15]. Nicméně tuto hypotézu významně zpochybnila novější analýza 13 publikovaných studií, která zjistila, že silné kuřáčky v postmenopauzálním věku měly signifikantně zvýšené hladiny cirkulujících estrogenů a androgenů [25].

## Kouření jako rizikový faktor

Velké rozdíly mezi výsledky epidemiologických studií zaměřených na sledování souvislosti mezi kouřením a rakovinou prsu jsou popsány v přehledové studii Nagaty et al z Japonska [26]. Ve třech ko-

hortových a osmi případových studiích publikovaných v letech 1966–2005 se relativní riziko incidence nebo úmrtnosti na rakovinu prsu u japonských kuřáček pohybovalo v rozpětí 0,71–6,26, častěji byly souvislosti pozitivní. S poukazem na rozporuplnou biologickou vysvětlitelnost vlivů kouření na tento typ zhoubného bujení autoři nakonec uzavírají, že i přes nejednotnost nálezů kouření pravděpodobně riziko rakoviny prsu zvyšuje.

K rizikovým faktorům nádorů prsu se řadí pozitivní rodinná anamnéza, konzumace alkoholu, dlouhodobé užívání hormonálních kontraceptiv, nadváha/obezita. Některé z těchto rizik, zejména konzum alkoholu, se častěji vyskytují u kouřících žen [27–30]. Proto jsou významné takové epidemiologické studie, které tyto matoucí faktory sledují a ve výsledcích zohledňují. Jedna z nejnovějších studií hodnotících vztah kouření a ostatních rizikových faktorů k výskytu rakoviny prsu u žen předkládá jednak výsledky z vlastní kohortové studie Gaudeta et al CPS II Nutrition Cohort (American Cancer Society's Cancer Prevention Study II), započaté v roce 1992 jako podskupina původní CPS I, zahájené v roce 1982, a současně i meta-analytické zpracování 32 starších publikací, s nimiž byly výsledky CPS II porovnávány v diskuzi [1]. Kohortová studie zahrnovala téměř 73 400 žen, z nichž 3 721 onemocnělo invazivním nádorem prsu. Jak stávající, tak i bývalé kuřáčky měly signifikantně zvýšené riziko v porovnání s nekuřáčkami (1,24; 95% CI 1,07–1,42; resp. 1,13; 95% CI 1,06–1,21). Velikost rizika nebyla ovlivněna ani intenzitou kouření (počet cigaret/den) ani délkou doby kouření (v letech) a nezměnila se ani po standardizaci konzumace alkoholu, užívání hormonálních kontraceptiv nebo vlivem pozitivní rodinné anamnézy. Kouřící pacientky s estrogen-receptor pozitivním typem nádoru měly sice riziko vyšší než kuřáčky s estrogen-receptor negativním typem, ale rozdíly nebyly statisticky významné.

Meta-analytická část publikace stejných autorů zahrnovala soubor 991 100 žen z 15 kohortových studií, v němž bylo diagnostikováno 31 198 případů rakoviny prsu. Zvýšené riziko u stávajících kuřáček potvrdilo 12 z 15 kohortových studií

(1,12; 95% CI 1,08–1,18) a 13 z 15 studií u bývalých kuřáček (1,09; 95% CI 1,04–1,18).

Ačkoliv vztahy mezi aktivním kouřením a iniciací nádorů prsu jsou mnohem volnější než u jiných typů karcinomů, jsou konzistentní u prospektivních kohortových studií [12,31–33]. Longitudinální studie Murina a Inciardiho v Kalifornii [34] a Fentimana et al v Londýně [35] také popsaly horší prognózu vývoje rakoviny prsu u kouřících žen – u kuřáček byl častější výskyt metastáz do plic [34] a po zahájení léčby měly kratší dobu přežití [35].

Také u žen, které přestaly kouřit, je riziko bývalého kuřáctví ve vztahu k rakovině prsu patrné – bylo popsáno ve 13 z 15 hodnocených studií [12,32,33,36–39].

V českém písemnictví byly po roce 2000 publikovány dvě studie – Dítětová [40] vztah mezi výskytem nádorů prsu u 227 žen a kouřením ani konzumací alkoholu nenašla, zatímco oba tyto faktory se v obdobně početné studii (n případů = 212) Rameše et al [41] ukázaly být jako protektivní. U aktivních kuřáček byl OR 0,61 (95% CI 0,38–0,97,  $p = 0,03$ ), u pasivních, doma exponovaných kuřáček OR 0,57 (95% CI 0,35–0,93,  $p = 0,02$ ) a obdobné hodnoty byly i u nekouřících pacientek exponovaných pasivnímu kouření v zaměstnání.

### Vliv věku

Mnohé studie se zabývaly zjišťováním věku začátků kouření a popisují signifikantní zvýšení rizika rakoviny prsu u kuřáček, které začaly kouřit v mladém věku, resp. před prvním otěhotněním (tab. 1).

Tyto nálezy jsou vysvětlovány tak, že v prsní tkáni mladých a dosud netěhotných žen se nachází mnoho dosud nediferencovaných struktur, protože terminální lobulární jednotky jsou plně funkčně vyvinuty až koncem těhotenství. Dosud nezralá tkáň může být více vnímavá ke škodlivým účinkům chemických látek v cigaretovém kouři [42]. Vzhledem k tomu, že byl opakovaně nalezen vztah mezi rizikem rakoviny prsu a začátkem kouření v mladém věku a/nebo před prvním těhotenstvím [43,44], ale chybí naopak jasný průkaz o závislosti na dávce (intenzitě, délce trvání kouření), lze usuzovat, že

Tab. 1. Relativní riziko rakoviny prsu u kouřících žen podle začátků jejich kouření.

Studie	Začátek kouření		
	před menarche	před 15. rokem	před prvním porodem
<b>Gramová et al (2005) [44]</b>			
RR	1,39	1,48	1,27
95% CI	1,03–1,87	1,03–2,13	1,00–1,62
<b>Olsonová J (2005) [39]</b>			
RR			1,20
95% CI			1,01–1,43
<b>DeRoová et al (2011) – meta-analýza 23 studií [43]</b>			
RR			1,10
95% CI			1,07–1,14
<b>Gaudetová et al (2013) – kohortová studie CPS-II [1]</b>			
RR	1,61		1,45
95% CI	1,10–2,34		1,21–1,74
<b>Gaudetová et al (2013) – meta-analýza 32 studií [1]</b>			
RR			1,21
95% CI			1,14–1,28

kouření má spíše vliv na iniciaci než na progresi nádoru [1].

### Pasivní kouření

Jiné práce se zaměřily na výskyt rakoviny prsu u nekouřících žen, které jsou dlouhodobě exponovány pasivnímu kouření. Statisticky významné zvýšení rizika rakoviny prsu u žen premenopauzálního věku dlouhodobě exponovaných pasivnímu kouření potvrdila studie Hanaoka et al [45] z Japonska (RR 2,6; 95% CI 1,3–5,2). Autoři Reynolds et al [46] kalifornské studie sledující prospektivně zdravotní stav učitelek našli zvýšené riziko u pasivních kuřáček postmenopauzálního věku (1,25; 95% CI 1,01–1,56); v této studii byla nalezena pozitivní korelace k hodnotám kumulativní expozice. Nejnovější publikace Chena et al [28] prezentuje meta-analytické zpracování osmi studií uveřejněných v letech 2001–2011 a sledujících ženy v Číně – jako pasivní kuřáčky byly zahrnuty ženy exponované alespoň 15 min denně nejméně jeden den v týdnu. Všechny studie byly případové (celkem 4 542 pří-

padů a 5 114 kontrol); u čtyř z těchto studií byly ženy do kontrolního souboru (bez rakoviny prsu) vybírány jako párové k případům onemocnění. Analýza potvrdila signifikantně zvýšené riziko u pasivních kuřáček – při hodnocení všech osmi studií bylo OR 1,73 (95% CI 1,29–2,33); u čtyř studií s párovým designem byl test heterogenity velmi nízký (chi-kvadrát 5,07) a OR ještě vyšší (1,98; 95% CI 1,63–2,42).

Vliv pasivního kouření na iniciaci nebo progresi rakoviny prsu naopak zpochybnil Peto v materiálech z UK/US konference v roce 2007 [47] poukazem na předběžné výsledky anglické Million Women Study, které tyto asociace nenažadovaly. I některé pozdější práce souvislosti mezi expozicí pasivnímu kouření a rakovinou prsu neprokázaly [48,49].

Diametrálně rozdílné názory mají i renomované světové agentury – zatímco California EPA svá pozorování uzavřela konstatováním, že kauzální vliv pasivního kouření na rakovinu prsu je konzistentní [4], později publikované hodnocení IARC z let 2004 a 2009 souvislosti

zpochybnilo s poukazem na bias v případových studiích [50].

### Genetický polymorfismus

Vzhledem k výše uvedeným teoriím o iniciačních nádorových účincích některých karcinogenů nebo jejich aktivovaných metabolitů z tabákového kouře byly zkoumány rovněž osoby s rozdílným genetickým polymorfismem ve výstavě mikrozomálními enzymy (výše zmíněná schopnost acetylace) [11–13] nebo geny ovlivňujícími reparace mutagenních změn DNA. Ve studii Shena et al [51] Long Island Breast Cancer Study Project prováděli autoři genotypizaci polymorfismu genu *MGMT* (O6-metylguanidin DNA methyltransferáza), který se účastní buněčné obrany před alkylačními sloučeninami prostřednictvím přímého působení na reparaci DNA. Identifikovali tři jednotlivé nukleotidy, které stanovovali u 1 067 pacientek a 1 110 kontrolních zdravých žen. U silných kuřáček zvyšovala přítomnost jedné varianty (alela 84-T) riziko rakoviny prsu 3násobně. U žen s alelami 84 a 143 riziko karcinomu prsu významně snižovala konzumace ovoce a zeleniny, resp. suplementace jejich stravy  $\alpha$  a  $\beta$  karoteny (ne však vitaminy C a E). Autoři uzavírají, že polymorfismus *MGMT* významně modifikuje jak riziko chemických látek z cigaretového kouře, tak i protektivní účinnost antioxidantů [51].

Významnou roli v reparaci mutagenních poškození DNA má i poly(ADP-ribose) polymeráza 1 (PARP1), jejíž snížená aktivita byla popsána u post-menopauzálních žen s genetickým polymorfismem *rs1136410* s následným zvýšeným rizikem nádorů prsu pro aktivně, ne však pasivně kouřící ženy [52].

Dalším sledovaným genetickým faktorem modifikujícím velikost rizika nádorů prsu je polymorfismus genů ovlivňujících estrogenové receptory, především receptor ER- $\alpha$  (gen *ESR1*, *rs2234693*). Kombinace genotypů TC/CC významně zvyšovala riziko rakoviny prsu u pasivních kuřáček v premenopauzálním (OR 2,06; 1,39–3,05), u žen s TT genotypem v postmenopauzálním věku (2,40; 1,27–4,53) [52].

Jiný gen estrogenových receptorů *ESR1* – *rs9340799* – významně zvyšoval

riziko nádorů prsu u bělošek, aktivních kuřáček v premenopauze, a naopak u žen indiánské a hispánské rasy v postmenopauzálním věku, exponovaných pasivnímu kouření [53].

Významné rasové rozdíly ve velikosti rizika kouření pro rakovinu prsu popisuje také studie Mechanica et al [54] ze Severní Karoliny (USA), jejíž autoři našli vysoké ohrožení u kouřících Afroameričanek, ale ne u bělošek. V souboru černošek měly významně vyšší riziko kuřáčky, které byly nositelkami specifických kombinací genů zahrnutých do reparace nukleotidů (nucleotide excision repair – NER), které jsou pokládány za hlavní způsob obnovy poruch DNA vyvolaných kouřením. U černošských žen s určitými kombinacemi NER byly nalezeny souvislosti mezi velikostí rizika výskytu onemocnění a intenzitou kouření, délkou doby kouření, věkem začátků kouření i dobou abstinence u bývalých kuřáček.

Také ve studii autorů McKenzie et al [55] z Nového Zélandu našli vztah pasivního kouření k vyššímu riziku rakoviny prsu jen u původních maorských obyvatel, ale ne u žen bílé rasy; ženy s více než 20letou expozicí měly riziko signifikantně větší ve srovnání s ženami s expozicí kratší (OR 2,03; 1,29–3,22 vs OR 1,61; 0,55–4,74).

### Závěr

Nejednoznačné výsledky o rizikovém nebo protektivním působení aktivního a pasivního kouření na rakovinu prsu musejí být dále zkoumány. V současné době se odborníci shodují v tom, že kouření k rakovině prsu jistým způsobem přispívá [56], vysvětlení poskytují nálezy karcinogenů v cigaretovém kouři [57]. Jednoznačné pozitivní vztahy byly nalezeny u žen, které začaly kouřit v mladém věku a před prvním otěhotněním. Zapojení sledování genetického polymorfismu ovlivňujícího metabolickou bioaktivaci chemických karcinogenů, replikační schopnosti DNA, aktivitu estrogenových receptorů, případně další interakce mezi genetickými a environmentálními faktory poskytuje přijatelné biologické vysvětlení rozdílů nacházených v epidemiologických studiích. Pro nově připravované studie se doporu-

čuje v co největší míře vyloučit selekční bias, přesněji definovat a případně i objektivně měřit expozici (u studií prospektivních), zahrnout i inter-individuální variabilitu způsobenou genetickým polymorfismem.

Nádory prsu mohou být hormonálně senzitivní nebo insenzitivní [58]; hypoteticky by pro první typ bylo kouření alespoň částečně prospěšné, u druhého typu naopak rizikové. Nicméně i kdyby se tato teorie potvrdila, nemohlo by stanovení typu nádoru v praxi ovlivnit principy poradenství, zda pokračovat, či zanechat kouření. Vzhledem k širokému spektru škodlivých účinků kouření i k horší prognóze vývoje rakoviny prsu u kuřáček je na místě preferovat všeobecně známá doporučení – nekouřit, nepít alkohol, konzumovat dostatečná množství ovoce a zeleniny, být fyzicky aktivní, udržovat správnou tělesnou hmotnost.

### Literatura

- Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(8): 515–525.
- Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and breast cancer. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39(2–3): 119–126.
- International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens: personal habits and indoor combustion. Lyon: IARC 2012: 100E.
- California Environmental Protection Agency. Health effects assessment for ETS: Final. Sacramento, CA: California EPA 2005.
- Collishaw NF, Boyd NF, Cantor KP et al. Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk. Toronto: Ontario Tobacco research Unit 2009.
- MacNicol AD, Easty GC, Neville AM et al. Metabolism and activation of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in human mammary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 93(4): 1599–1606.
- Petrakis NL, Maack CA, Lee RF et al. Mutagenic activity in nipple-aspirates of human breast fluid. *Cancer Res* 1980; 40(1): 188–189.
- Li D, Zhang W, Sabin AA et al. DNA adducts in normal tissue adjacent in breast cancer: a review. *Cancer Detect Prev* 1999; 23(6): 454–462.
- Rubdle A, Tang D, Hibshoosh H et al. The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer. *Carcinogenesis* 2000; 21(7): 1281–1289.
- Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(10 Pt 1): 953–971.
- Deitz AC, Zheng W, Leff MA et al. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism, well-done meat intake, and breast cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(9): 905–910.
- Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(1): 29–37.
- Conlon MS, Johnson KC, Bewick MA et al. Smoking (active and passive), N-acetyltransferase 2, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol* 2010; 34(2): 142–149.

14. US Department of Health and Human Services: The Health consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA. US DHHS, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health, 2004.
15. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Ann J Obstet Gynecol* 1990; 162(2): 502–514.
16. Tankó LB, Christiansen C. An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners. *Menopause* 2004; 11(1): 104–109.
17. Mlynareikova A, Pickova M, Sesukova S. Ovarian intra-follicular processes as a target for cigarette smoke components and selected environmental reproductive disruptors. *Endocr Regul* 2005; 39(1): 21–32.
18. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113(5): 233–241.
19. MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P et al. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 1982; 307(17): 1062–1065.
20. Butler LM, Gold EB, Conroy SM et al. Active, but not passive cigarette smoking was inversely associated with mammographic density. *Cancer Causes Control* 2010; 21(2): 301–311.
21. Roubidoux MA, Kaur JS, Griffith KA et al. Relationship of mammographic parenchymal patterns to breast cancer risk factors and smoking in Alaska Native women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(10): 1081–1086.
22. Boyd NF, Martin LJ, Sun L et al. Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(11): 2086–2092.
23. Schneider J, Huh MM, Bradlow HL et al. Antiestrogen action of 2-hydroxyestrone on MCF-7 human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1984; 259(8): 4840–4845.
24. Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 2008; 10(1): 201.
25. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer* 2011; 105(5): 709–722.
26. Nagata C, Mizoue T, Tanaka K et al. Tobacco smoking and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence from the Japanese population. *Jap J Clin Oncol* 2006; 36(6): 387–394.
27. Himajima N, Hirose K, Tajima K et al. 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(11): 1234–1245.
28. Chen Z, Shao J, Gao X et al. Effect of passive smoking and female breast cancer in China: A meta-analysis. *Asia Pac J Public Health* 2013. In press.
29. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V et al. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: update 2012. *Alcohol* 2012; 47(3): 204–212.
30. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE et al. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011; 306(17): 1884–1890.
31. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(3): 293–299.
32. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J et al. Associations of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d1016.
33. Xue F, Willett WC, Rosner BA et al. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med* 2011; 171(2): 125–133.
34. Murin S, Inciardi J. Cigarette smoking and the risk of pulmonary metastasis from breast cancer. *Chest* 2001; 119: 1635–1640.
35. Fentiman IS, Allen DS, Hamed H. Smoking and prognosis in women with breast cancer. *Int J Clin Pract* 2005; 59(9): 1051–1054.
36. England A, Andersen A, Haldorsen T et al. 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(5): 497–506.
37. Nordlund LA, Carstensen JM, Pershagen G. Cancer incidence in female smokers: a 26-year follow-up. *Int J Cancer* 1997; 73(5): 625–628.
38. Al-Delaimy WK, Cho E, Chen WY et al. A prospective study of smoking and risk of breast cancer in young adult women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(3): 398–404.
39. Olson J. Young women who smoke higher risk of breast cancer. *Mayo Clinic Proceedings Study emphasizes need for smoking prevention messages* 2005; 80(11): 1423–1448. Available from: <http://www.mayoclinic.org/news>.
40. Dítětová I. Známe skutečně všechny rizikové faktory karcinomu prsu? *Prakt Léč* 2000; 80(2): 84–87.
41. Rameš J, Valenta Z, Bencko V. Rizikové faktory prostředí a životního stylu u karcinomu prsu žen: dotazníkové šetření. *Hygiena* 2008; 53(4): 127–134.
42. Russo J, Moral R, Balogh GA et al. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7(3): 131–142.
43. DeRoo LA, Cummings P, Mueller BA. Smoking before the first pregnancy and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2011; 174(4): 390–402.
44. Gram IT, Braaten T, Terry PD et al. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 61–66.
45. Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T et al. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. *Int J Cancer* 2005; 114(2): 317–322.
46. Reynolds P, Goldberg DE, Hurlley S et al. Passive smoking and risk of breast cancer in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(12): 3389–3398.
47. Millionwomenstudy.org [homepage on the Internet]. UK/US: Million Women Study: Report questions passive smoking-breast cancer link. Available from: <http://www.millionwomenstudy.org/>.
48. Pirie K, Beral V, Peto R et al. Passive smoking and breast cancer in never smokers: prospective study and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37(5): 1069–1079.
49. Rollison DE, Brownson RC, Hathcock HL et al. Case-control study of tobacco smoke exposure and breast cancer risk in Delaware. *BMC Cancer* 2008; 8: 157.
50. Terry PD, Thun MJ, Rohan TE. Does tobacco smoke cause breast cancer? *Women Health (Lond Engl)* 2011; 7(4): 405–408.
51. Shen J, Terry MB, Gammon MD et al. MGMT genotype modulates the associations between cigarette smoking, dietary antioxidants and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2005; 26(12): 2131–2137.
52. Tang LY, Chen LJ, Qi ML et al. Effects of passive smoking on breast cancer risk in pre/post-menopausal women as modified by polymorphisms of PRR1 and ESR1. *Gene* 2013; 524(2): 84–89.
53. Slattery ML, Curtin K, Giuliano AR et al. Active and passive smoking, IL6, ESR1, and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(1): 101–111.
54. Mechanic LF, Millikan RC, Player J et al. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes, smoking and breast cancer in African Americans and whites: a population-based case-control study. *Carcinogenesis* 2006; 27(7): 1377–1385.
55. McKenzie F, Ellison-Loschmann L, Jeffreys M et al. Cigarette smoking and risk of breast cancer in a New Zealand Multi-Ethnic Case-Control Study. *PLoS One* 2013; 8(4): e63132.
56. Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk. *Tob Control* 2011; 20(1): e2.
57. Secretan B, Straif K, Baan R et al. A review of human carcinogens – part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009; 10(11): 1033–1034.
58. Ebbs S (ed.). Smoking and breast cancer – Editorial [monograph on the Internet]. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1111/j.1742-1241.2005.00580.x>.