



Nutrición y cáncer

Ovidio Hernando Requejo¹ y M.^a Carmen Rubio Rodríguez¹

¹Oncología Radioterápica HM Hospitales: HM Universitario Puerta del Sur y HM Universitario Sanchinarro.

Resumen

Introducción: hoy día se conoce cómo la dieta juega un importante papel tanto en la producción como en la prevención del cáncer.

Métodos: se ha realizado una completa revisión bibliográfica para intentar conocer mejor aquellas dietas que pueden ser protectoras contra el cáncer o aquellas con más riesgo de producir cáncer.

Resultados: entre los alimentos que pueden proteger de la aparición del cáncer destacan las frutas y verduras, también la soja y sus derivados y los pescados han mostrado protección frente a algunos tipos de tumores. Como claros factores que aumentan el riesgo de cáncer caben destacar la carne roja o procesada, los lácteos y el alcohol. El papel protector de vitaminas, antioxidantes y otros micronutrientes ha de ser explorado más a fondo. La obesidad parece un factor etiológico claro, asimismo la restricción calórica podría, de forma antagónica a la obesidad, proteger contra la aparición de tumores en estudios de laboratorio, pero se requerirán estudios clínicos para validar esta hipótesis.

Conclusiones: el control de la dieta y la selección adecuada de los alimentos sería un método muy útil y de bajo coste en la prevención de tumores.

(Nutr Hosp 2015;32[Supl. 1]:5-72)

DOI:10.3305/nh.2015.32.sup1.9483

Palabras clave: *Nutrición. Cáncer. Prevención. Factores de riesgo.*

Abreviaturas

OECD: Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo.

WCRF/AICR: World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research.

EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.

AMPK: Kinasa dependiente de Adenosina Monofosfato.

mTOR: mamalian Target of Rapamycin.

Correspondencia: Ovidio Hernando Requejo.
Calle Santiago de Compostela 26, 5^oD, 28034 Madrid.
E-mail: ohernando@hmhospitales.com

Recibido: 16-05-2015.
Aceptado: 30-05-2015.

NUTRITION AND CANCER

Abstract

Introduction: it is known how diet plays an important role either in cancer occurrence or its prevention.

Methods: a complete revision on the literature has been performed trying to gain knowledge on the diets that can prevent for cancer occurrence, or those that can cause malignancies.

Results: fruits and vegetables are the foods that can prevent from cancer disease, soya and fishes also have demonstrated as preventive from some types of malignancies. Clear factors causing cancer are red meat and processed meat, dairy products and alcohol. The protective roles of vitamins, antioxidants and micronutrients still have to be deeply investigated. Obesity is a clear risk factor for cancer, calorie reduction has been proposed as a factor that has protective properties in laboratory studies, but this has to be demonstrated in a clinical scenario.

Conclusion: the diet surveillance and an adequate selection of foods can be a useful and cheap method for malignant disease prevention in the general population.

(Nutr Hosp 2015;32[Supl. 1]:5-72)

DOI:10.3305/nh.2015.32.sup1.9483

Key words: *Nutrition. Cancer. Prevention. Risk factors.*

Introducción

Millones de personas son diagnosticadas cada año de cáncer a nivel mundial. La nutrición tiene una gran importancia en la prevención de la enfermedad, en la mejor tolerancia al tratamiento, en la calidad de vida e incluso en la supervivencia de los pacientes con cáncer.

Según los datos de Globocan 2012¹, la incidencia de cáncer en España en los últimos años ha ido en aumento, de forma que en el año 2015 se estima que se producirán 11.542 nuevos casos más de cáncer que en 2012. El cáncer de próstata es el más frecuente en el varón, el cáncer de mama en la mujer y, el tipo más frecuente en ambos sexos sería el cáncer colorrectal.

Aunque el cáncer sigue siendo la segunda causa más frecuente de mortalidad en España, los datos muestran un descenso global de la mortalidad en hombres desde 1995 y en mujeres desde 1975, mantenido en el tiempo, probablemente debido al diagnóstico precoz y a las

mejoras en el tratamiento oncológico (cirugía, radioterapia y quimioterapia). No obstante, atendiendo a los informes de la OECD² la mejora producida en España, se encontraría por debajo de la media de mejora en los países pertenecientes a dicha organización.

El cáncer es la mayor causa de años potenciales de vida perdidos según los registros del instituto nacional de estadística³, esto es debido a que afecta en su mayoría a población adulta, con una media aproximada de edad de 60 años.

Como cáncer se conoce a un conjunto amplio de enfermedades que se caracterizan por la aparición de una proliferación incontrolada de un clon celular. La condición de malignidad confiere a los tumores la posibilidad de invadir tejidos vecinos o diseminarse a distancia por vía vascular o linfática. La diferencia fundamental entre una célula cancerosa y una célula normal del organismo es la falta de control natural de la división celular en las células tumorales, que adquieren por mutaciones en su material genético. Pero también muestran una pérdida de las funciones fisiológicas normales y alteraciones morfológicas que pueden llegar a ser muy marcadas. Aunque el cáncer es una enfermedad de base genética, son muchas las posibles causas (Tabla I), entre ellas, los alimentos juegan un papel cada vez más importante en la medida en que el conocimiento de las interacciones entre los alimentos y las enfermedades neoplásicas crece.

Los alimentos pueden actuar como factores etiológicos del cáncer o como factores protectores de su aparición, a continuación veremos la influencia que pueden tener en la aparición o prevención de los distintos tumores.

Métodos

Revisión bibliográfica basada en Pubmed de los estudios publicados entre los años 1990 y 2015 que evalúan la influencia de los alimentos sobre la aparición o protección del cáncer. Se han seleccionado para el desarrollo del tema aquellos estudios más relevantes por metodología estadística o por impacto y aquellos referidos a los tumores más frecuentes en nuestro medio. Todos los datos expuestos, salvo que se indique lo contrario, alcanzan significación estadística en sus respectivos estudios.

Resultados

Aunque la evidencia científica es muy variable, se puede ver que la dieta es un factor que puede modificar de forma importante la incidencia del cáncer, la consecución de una dieta correcta podría prevenir de la aparición de cierto tipo de tumores.

Para un mejor análisis analizaremos en diferentes apartados grupos de alimentos o productos relacionados con la dieta y su posible influencia en el desarrollo o la prevención del cáncer.

Frutas y verduras

En general las frutas y verduras, ricas en fibra y fitoquímicos con propiedades antioxidantes, han demostrado ser protectoras frente al desarrollo de cáncer, aunque la asociación en muchos casos, según la WCRF/AICR, es débil⁴.

El estudio EPIC al realizar el seguimiento de la cohorte griega, encontró diferencias significativas tras 8 años de seguimiento, de forma que un mayor consumo de fruta y verdura presentaba un menor riesgo global de la aparición de cáncer (HR por quintil 0,94)⁵.

Un meta análisis de 32 estudios observacionales encontró que un elevado consumo de verduras se asociaba con una reducción del riesgo de desarrollo de cáncer epidermoide de esófago del 64% (RR 0,56), y un elevado consumo de frutas una disminución del 67% del riesgo (RR 0,53)⁶.

Un meta análisis de 35 estudios⁷ encontró una disminución de hasta un 18% del riesgo de padecer cáncer colorrectal (RR 0,82) con alto consumo de crucíferas (repollo, brócoli, col, etc.), otros estudios han sugerido un posible efecto protector de las crucíferas sobre el cáncer de pulmón⁸ o de estómago⁹.

Un análisis conjunto de ocho estudios de cohortes objetivó una reducción del riesgo de cáncer de mama (RR 0,81) en dietas ricas en carotenos. Las mujeres con un mayor consumo de carotenos disminuían el riesgo en un 19%, en comparación con las que presentaban ingestas menores¹⁰. También en cáncer de mama un meta análisis de 15 estudios prospectivos encontró una disminución del riesgo de cáncer de mama del 11% (RR 0,89) en dietas ricas en frutas y verduras¹¹.

Tabla I
Factores etiológicos del cáncer

<i>Causas Ambientales</i>	<i>Causas Genéticas</i>	<i>Causas iatrogénicas</i>
Sustancias químicas	Síndromes genéticos dominantes o recesivos	Inmunosupresión prolongada
Radiaciones Ionizantes	Alteraciones Genéticas no hereditarias	Quimioterapia
Virus		Radioterapia
Alimentos		
Consumo de tóxicos (alcohol, tabaco)		
Enfermedades crónicas		

Un elevado consumo de tomate reduce el riesgo de cáncer de estómago en un 27% (RR 0,73) según un meta análisis de 21 estudios casos-control¹².

Los mecanismos por los que frutas y verduras protegen de la aparición de cáncer se relacionarían con los fitoquímicos que contienen, la tabla II resume las acciones anticancerígenas de dichos fitoquímicos.

Carnes rojas y procesadas

Existe relación entre el consumo de carne roja y el cáncer colorrectal. En un meta análisis de estudios prospectivos, se encontró una relación dependiente de la dosis, de forma que cada 120 g de carne roja por día, el riesgo estimado aumentaba un 28% (RR1,28)¹³.

En cuanto a la carne procesada, también presenta relación con el cáncer colorrectal, de esta forma en un meta análisis basado en 5 estudios de cohortes se encontró también una relación dosis dependiente, de forma que cada 50 g diarios consumidos, el riesgo aumentaba en un 21% (RR 1,21).

Estos datos han hecho que la WCRF/AICR en 2011 declare como convincente la relación entre el consumo de carne roja o carnes procesadas y un mayor riesgo de cáncer colorrectal¹⁴.

Los mecanismos por los que la carne roja o la procesada pueden aumentar el riesgo de cáncer de colon son: la formación en el procesado, de aminas heterocíclicas y nitritos, la abundancia de grupos hemo, de aminoácidos esenciales y de otros nutrientes que pueden actuar promoviendo el crecimiento celular¹⁵.

Pescado

Se ha propuesto que el pescado puede ser factor protector en algún tipo de cáncer. En un meta análisis de diez estudios casos-control, se mostró que el elevado consumo de pescado disminuía el riesgo de aparición de hepatocarcinoma en un 18% (RR 0,82), además se estima que el aumento de una ración a la semana en el consumo de pescado podía asociarse con una disminución en el riesgo de un 6% (RR 0,94)¹⁶.

Tabla II
Componentes de frutas y verduras protectores frente al cáncer

<i>Tipo de Fitoquímico</i>	<i>Componentes</i>	<i>Fuentes en alimentación</i>	<i>Actividades Anticancerosas</i>
<i>Carotenoides</i>	α -Caroteno, β -Caroteno, Licopeno, β -Criptoxantina, Luteína, Astaxantina	Frutas y vegetales amarillos, verdes oscuros o rojos	Antioxidante, modula metabolismo carcinogénico, inhibe proliferación celular, inhibe expresión de oncogenes, estimula función inmunológica, efectos beneficiosos en transformación y diferenciación celular, estimula comunicación intercelular.
<i>Componentes Organosulfurados</i>	Dialil Sulfito, dialil bisulfito, alil metil trisulfito, ditiolionas	Sulfitos, vegetales de tipo allium (ajo cebolla), ditiolionas, crucíferas (brocoli)	Aumenta la actividad enzimática de fase II, inhibe la proliferación celular, induce la diferenciación celular, altera el metabolismo de las hormonas esteroideas, inhibe la actividad de la ornitina decarboxilasa.
<i>Polifenoles</i>	Ácidos fenólicos, ácidos hidroxicinámicos (cúrcuma), flavonoles, flavonas, catequinas, teaflavinas, resveratrol.	Vegetales y frutas, té verde (catequinas), té negro (teaflavinas), vino tinto (resveratrol)	Reduce la producción de aductos de DNA, inhibe la proliferación celular, induce arresto del ciclo celular y apoptosis, inhibe vías de transducción de señal, aumenta la comunicación intercelular, aumenta función inmune.
<i>Fitoestrogenos</i>	Isoflavonas (genisteína, daidzaina), lignanos (matairesinol)	Granos de soja y alimentos basados en soja (lignanos), vegetales, linaza, centeno.	Altera el metabolismo estrogénico, disminuye la actividad tirosina quinasa, induce el arresto del ciclo celular y apoptosis, induce roturas de DNA mediadas por topoisomerasa II
<i>Glucosinolatos, isocianatos e indoles</i>	Glucobrasicina, sulforofano, indol 3-carbinol	Vegetales de la familia de las crucíferas	Aumentan actividad de enzimas de fase II, Inducen arresto del ciclo celular y apoptosis, inhibe adhesión e invasión celular
<i>Terpenos</i>	Monoterpenos (limonene, etc.), sesquiterpenos (farnesol)	Vegetales y frutas (por ejemplo cítricos)	Aumentan actividad de enzimas de fase II, influencia en la progresión del ciclo celular, induce apoptosis.

Otro meta análisis de cuarenta y dos estudios de cohortes¹⁷ encontró que, de forma global, un aumento del consumo diario de pescado en 20 g se relaciona con una disminución del riesgo de cánceres gastrointestinales del 2% (RR 0,98). La reducción se objetivó fundamentalmente en el cáncer colorrectal, de esófago y en el hepatocarcinoma.

Productos lácteos

El consumo elevado de lácteos se ha relacionado con un mayor riesgo de aparición de cáncer de próstata. En un meta análisis de 8 estudios de cohortes⁴ presentó un discreto aumento del riesgo (RR 1,06) por ración diaria.

El estudio EPIC, con más de catorce mil varones, mostró un 22% de aumento de riesgo de cáncer de próstata para aquellos que consumían una media de 27 g de proteína al día, al compararlos con los que consumían sólo 10 g (HR 1,22). Un vaso de leche contiene unos 35 g de proteína, su consumo diario puede aumentar el riesgo de cáncer de próstata en un 32% (HR 1,32)¹⁸.

También el calcio podría estar en relación con el cáncer de próstata, apoyando el hecho de que el consumo de lácteos, ricos en calcio y proteínas aumenta la incidencia de este tipo de tumor.

Dentro de los mecanismos por los que aumenta el riesgo de cáncer de próstata destacan la inactivación de la vitamina D por la ingesta de altas cantidades de calcio y la tendencia de la leche a incrementar los niveles de IGF-I (Receptor de crecimiento insulínico).

Derivados de la soja

Los productos derivados de la soja pueden proteger del cáncer de mama, sobre todo consumidos en la adolescencia, además reducen el riesgo de recaída del cáncer de mama y la mortalidad.

Las mujeres chinas que consumen en su adolescencia 11,3 g de proteínas de la soja al día tienen un 43% menos de riesgo (RR 0,57) que las que consumen menos de 2,7 g de padecer cáncer de mama en la premenopausia. El mismo estudio encuentra que las mujeres adultas que consumen más de 12,8 g de proteínas de la soja al día, comparadas con las que consumen 4,9 g o menos, tienen un 59% menos riesgo de desarrollo del tumor (RR 0,41)¹⁹.

Un estudio prospectivo que investigaba los efectos de la soja en la recurrencia y la supervivencia del cáncer de mama objetivó que 11 g de proteína de soja diarios puede reducir en un 30% (HR 0,71) en mujeres pre y postmenopáusicas de raza china el riesgo de cáncer de mama²⁰.

En estudios en población occidental se ha descrito que la ingesta de isoflavonas disminuye la mortalidad por cáncer de mama²¹, también puede producir una

disminución de la recurrencia tumoral de hasta un 60% en aquellas pacientes con un consumo de daiceína (una de las isoflavonas más activa) mayor a 1453 µg/día (22-23).

Alcohol

El alcohol es causa posible de varios tumores como los del área ORL, cáncer de esófago, cáncer de colon, cáncer de recto y de mama.

En un meta análisis de dos estudios de cohortes se objetivó un aumento del riesgo dosis-dependiente de un 24% (OR 1,24)⁴.

El estudio EPIC muestra que por cada 10 g de alcohol consumidos al día, aumenta el riesgo de cáncer del área ORL en torno al 10-15%; el riesgo es mayor para las mujeres²⁴.

En cáncer de esófago, un meta análisis de 20 estudios de casos-control demuestra un aumento del riesgo de un 4% aproximadamente con una bebida alcohólica a la semana (OR 1,04)⁴.

Una revisión de veintisiete estudios de cohortes y treinta y cuatro estudios casos-control, muestra que en bebedores moderados (2-3 bebidas al día) el riesgo de cáncer colorrectal se eleva en 21% comparado con no bebedores o bebedores ocasionales (RR 1,21). En grandes bebedores el riesgo es aún mayor²⁵.

El consumo de alcohol se relaciona de forma muy consistente en distintos estudios con un mayor riesgo de cáncer de mama. Un meta análisis de nueve estudios de cohortes mostró un riesgo de un 10% más de cáncer de mama por cada 10 g de alcohol⁴, otros estudios corroboran la relación con un incremento del riesgo de un 12% por cada 10 g de alcohol consumidos al día²⁶.

Vitaminas, antioxidantes y otros micronutrientes

En muchos estudios se ha buscado la relación entre diversos micronutrientes y la prevención del cáncer. Hasta la fecha esta relación no es nada clara, y sólo la suplementación con vitamina D y folatos podría tener beneficios en la protección frente al cáncer colorrectal²⁷⁻²⁸. Ocasionalmente también un micronutriente puede ser incluso perjudicial en estudios de suplementación, probablemente por haberlo administrado en dosis supra fisiológicas²⁹.

En general serán necesarios más estudios para fortalecer el posible beneficio en cuanto a la protección frente al cáncer de las vitaminas, antioxidantes y micronutrientes.

Obesidad

La obesidad es un importante factor de riesgo para la aparición de cáncer, se ha estudiado que aumenta el

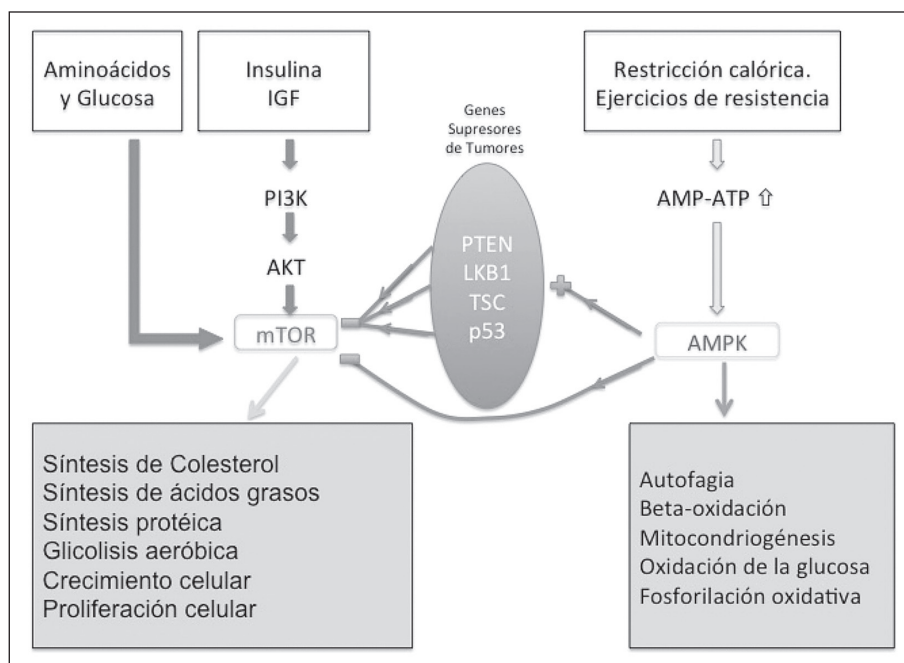


Fig. 1.-Vías metabólicas opuestas entre mTOR (vía oncogénica) y AMPK (protectora contra el cáncer).
 IGF1 – Factor de crecimiento insulínico, LKB1 – Serina/treonina protein kinase II, PI3K – Fosfoinositol 3-kinasa, PTEN – fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa, TSC – Complejo de la esclerosis tuberosa.

riesgo de cáncer colorrectal, empeora la supervivencia en cáncer de próstata, y las mujeres obesas con cáncer de mama, tienen mayor riesgo de progresión tumoral. Por todo esto, hay evidencia de que la obesidad puede tener una influencia limitada, pero real, en el desarrollo del cáncer³⁰⁻³¹.

Por el contrario, la restricción calórica reduce la exposición de las células a elevadas concentraciones de glucosa, insulina y otros factores de crecimiento, favoreciendo un estado metabólico dominado por AMPK, e inhibiendo las vías de mTOR, que están implicadas en el crecimiento y la proliferación celular (Fig. 1) y por lo tanto en la aparición de cáncer.

En estudios de laboratorio la activación de AMPK originaría en una disminución de la formación espontánea o inducida de tumores. Aunque hay datos epidemiológicos en humanos, ligados fundamentalmente a situaciones bélicas, donde parece que esta hipótesis se cumple, es necesaria la realización de estudios que demuestren con más rigor científico la relación de la reducción de la ingesta calórica y la prevención del cáncer.

Conclusiones

El cáncer es un problema de salud de gran importancia en la actualidad, la nutrición en su prevención y en los pacientes en tratamiento oncológico juega un papel importante.

Existen numerosos factores de la dieta que pueden actuar como factores etiológicos o factores protectores de los diversos tipos de cáncer. Su conocimiento y una adecuación de la dieta, pueden ser una forma sencilla y eficaz en la prevención de la aparición de tumores.

No obstante, hay que tener muy en cuenta que la dieta ideal no existe, y que dietas que protegen de la aparición de cáncer pueden resultar nocivas para otras funciones o necesidades orgánicas, así por ejemplo, la restricción de productos lácteos para prevenir un posible cáncer de próstata, podría causar en osteoporosis en el varón.

Es, por lo tanto, fundamental, la educación nutricional y la posibilidad de recibir consejo dietético para la población general. De esta forma al adecuar la dieta, se pueden prevenir o mejorar distintos aspectos clínicos de gran importancia, y entre ellos, el cáncer.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, y col. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC.
2. Change in all cancer mortality rates, 1990-2011. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en)
3. Defunciones según la causa de muerte (INE, 2009) Elaboración: Registro de Cáncer de Granada, EASP.
4. World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research: "Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective." Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2007.
5. Benetou V, Orfanos P, Lagiou P, y col. Vegetables and fruits in relation to cancer risk: evidence from the Greek EPIC cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 387-392, 2008.
6. Liu J, Wang J, Leng Y, y col. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 133: 473-485, 2013.
7. Wu QJ, Yang Y, Votgmann E, y col. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol* 24: 1079-1087, 2013.
8. Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, y col. Cruciferous vegetable and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 184-195, 2009.

9. Wu QJ, Yang Y, Wang J, y col. Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci* 104: 1067-1073, 2013.
10. Eliassen AH, Hendrickson SJ, Brinton LA, y col. Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 104: 1905-1916, 2012.
11. Aune D, Chan DS, Vieira AR, y col. Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 134: 479-493, 2012.
12. Yang T, Yang X, Wang X, y col. The role of tomato products and lycopene in the prevention of gastric cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Med Hypotheses* 80: 383-388, 2013.
13. Larsson SC, Wolk A: Meat Consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 119: 2657-2564, 2006.
14. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report Summary. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2011. Accessed at: <http://www.wcrf.org/PDFs/Colorectal-cancerreport-summary-2011.pdf>.
15. Gulati P, Gaspers LD, Dann SG, y col. Amino acids activate mTOR complex 1 via Ca²⁺/CaM signaling to hVps34. *Cell Metab* 7: 456-465, 2008.
16. Huang RX, Duan YY, Hu JA. Fish intake and risk of liver cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 10 eCollection 2015.
17. Yu XF, Zou J, Dong J. Fish consumption and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis of cohort studies. *World Gastroenterol* 41: 398-412, 2014.
18. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, y col. Animal Foods, protein, calcium and prostate cancer risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 98:1574-1581, 2008.
19. Lee SA, Shu XO, Li H, y col. Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*. 89: 1920-1926, 2009.
20. Shu X, Zheng Y, Cai H, y col. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA* 302: 2437-2437, 2009.
21. Caan BJ, Natarajan L, Parker B, y col. Soy food consumption and breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 20: 854-858, 2011.
22. Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP Jr, Weltzien EK, Castillo AL, Caan BJ. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat*. 118: 395-405, 2009.
23. Adlercreutz H, Mazur W: Phyto-oestrogens and Western diseases. *Ann Med*. 29: 95-120, 1997.
24. Weikert C, Dietrich T, Boeing H, y col. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of cancer of the upper aero-digestive tract in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Cancer*. 125: 406-412, 2009.
25. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, y col. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 22: 1958-1972, 2011.
26. Allen NE, Beral V, Casabonne D, y col.: Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst*. 101: 296-291, 2009.
27. Gandini S, Boniol M, Haukka J, y col. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 128: 1414-1424, 2011.
28. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer – ready for prime time? *N Engl J Med*. 364: 1385-7, 2011.
29. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, y col. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 306: 1549-56, 2011.
30. Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep*. 13: 71-6, 2011.
31. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, y col. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 359: 2105-20, 2008.