

[r e v i s i ó n]

La dieta como causa del cáncer: principales aportaciones científicas del Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer (EPIC)

Elena Salamanca-Fernández^{1,2,3}, Miguel Rodríguez-Barranco^{1,2,3}, María José Sánchez^{1,2,3}

¹Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP), Granada. España. ²CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid. España. ³Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs. Granada, Universidad de Granada. España.

Palabras clave

cáncer, dieta, EPIC, estudio de cohorte

>>RESUMEN

Antecedentes y objetivo: En 2018, se estimaron 3,9 millones de nuevos casos de cáncer y 1,9 millones de muertes por cáncer en Europa. Se presentan los principales hallazgos científicos del Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer (EPIC), que tiene como objetivo principal investigar la relación entre la dieta y el cáncer. Se revisan los cánceres más frecuentes en hombres y mujeres (mama, colon-recto, pulmón y próstata).

Métodos: EPIC es un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico que se realizó en 23 centros de 10 países europeos: Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Países Bajos, Noruega, España, Suecia y Reino Unido, incluyendo 519.978 participantes (366.521 mujeres y 153.457 hombres) de entre 35 y 70 años.

Resultados: Se han observado las siguientes asociaciones significativas: la alta ingesta de fibra, pescado, calcio y vitamina D se asocia con un menor riesgo de cáncer colorrectal, mientras que la elevada ingesta de carnes rojas y procesadas, la ingesta de alcohol y la obesidad abdominal se asociaron con un mayor riesgo. La ingesta alta de frutas y verduras en los fumadores se asoció con una disminución del riesgo de cáncer de pulmón. Un mayor riesgo de cáncer de mama se asoció con un alto consumo de grasas saturadas y con el consumo de alcohol. En mujeres posmenopáusicas, la obesidad se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama, mientras que la actividad física se asoció inversamente. La ingesta alta de proteínas lácteas y calcio de productos lácteos, así como la concentración sérica alta de IGF-I se asociaron con un mayor riesgo de cáncer de próstata. La combinación de estilos de vida saludables (peso normal, no fumar, no consumir alcohol, dieta saludable y actividad física moderada) se asocian con un menor riesgo de padecer cáncer colorrectal. Estos resultados contribuyen a la evidencia científica de que son necesarias estrategias de salud pública y actividades de prevención primaria dirigidas a reducir la carga global de cáncer.

Nutr Clin Med 2018; XII (2): 61-79
DOI: 10.7400/NCM.2018.12.2.5063

Correspondencia

Dra. María José Sánchez Pérez, MD PhD
Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP), Campus Universitario de Cartuja, C/Cuesta del Observatorio 4,
18080 Granada, España.
E-mail: address: mariajose.sanchez.easp@juntadeandalucia.es

Key words

cancer, diet, EPIC, cohort study

>>ABSTRACT

Background: In 2018, there were an estimated 3.9 million new cases of cancer and 1.9 million deaths from cancer in Europe. We present the main findings observed to date from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) whose main objective is to investigate the relationship between diet and cancer. The most frequent cancers in men and women (breast, colorectal, lung and prostate) are reviewed.

Methods: EPIC is a multicentre prospective study carried out in 23 centres in 10 European countries: Denmark, France, Germany, Greece, Italy, Netherlands, Norway, Spain, Sweden and the United Kingdom, including 519,978 participants (366,521 women and 153,457 men), aged between 35 and 70 years old.

Results: The following significant associations have been observed: the high intake of fiber, fish, calcium and vitamin D is associated with a lower risk of colorectal cancer, while the intake of red and processed meats, the intake of alcohol, body mass index (BMI) and abdominal obesity were associated with an increased risk. High intake of fruits and vegetables in smokers was associated with a decreased risk of lung cancer. An increased risk of breast cancer was associated with a high consumption of saturated fats and alcohol consumption. In postmenopausal women, obesity was associated with an increased risk of breast cancer, while physical activity was inversely associated. High intakes of dairy proteins and calcium from dairy products and high serum IGF-I concentrations were associated with an increased risk of prostate cancer. The combination of healthy lifestyles (normal weight, no smoking, no alcohol consumption, healthy diet and moderate physical activity) is associated with a lower risk of colorectal cancer. These results contribute to the scientific evidence that strategies for the prevention of the global transmission of cancer are necessary.

Nutr Clin Med 2018; XII (2): 61-79
DOI: 10.7400/NCM.2018.12.2.5063

INTRODUCCIÓN

El cáncer es uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo. En 2018, se estimaron 3,9 millones de casos nuevos de cáncer y 1,9 millones de muertes por cáncer en Europa¹.

El cáncer engloba múltiples enfermedades producidas por múltiples causas. Muchas de las causas específicas son conocidas, pero, para muchos cánceres relativamente frecuentes, las causas no están aun suficientemente identificadas².

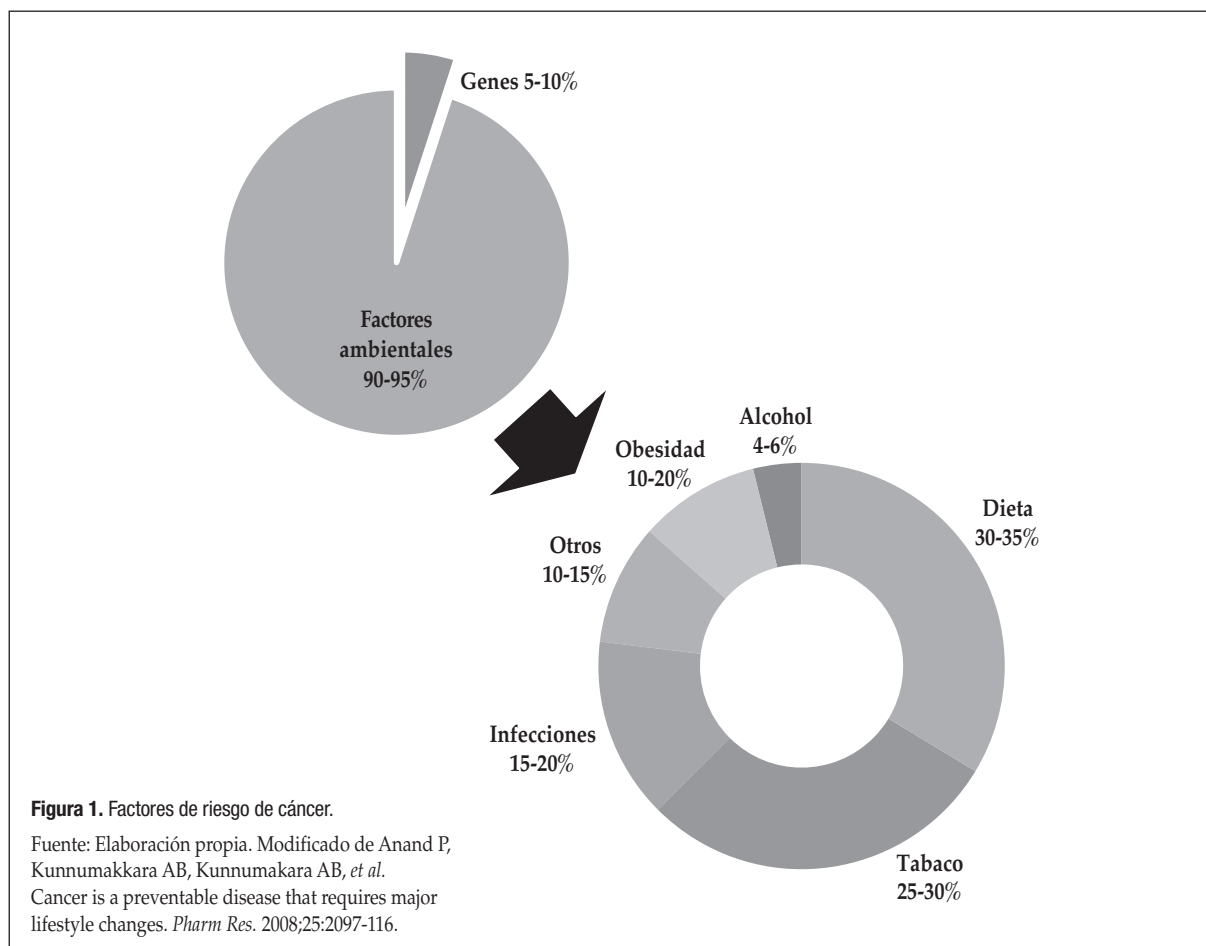
Los factores genéticos-hereditarios constituyen una minoría de las causas del cáncer (5-10%), mientras que la gran mayoría se deben a causas ambientales y estilos de vida (90-95%). Entre ellas, se incluye la alimentación (que representa el 30-35% de las causas), el consumo de tabaco (25-30%), las infecciones (15-20%), la obesidad (10-20%), el consumo de alcohol (4-6%) y otros factores como las radiaciones, la exposición solar, etc. que representan un 10-15%. El hecho de que solo una minoría del cáncer esté asociada a factores genéticos hereditarios, proporciona

grandes oportunidades para la prevención primaria del cáncer^{2,3}.

La hipótesis de que la alimentación puede relacionarse con la aparición de un cáncer es tan antigua como la humanidad misma, y durante los últimos 50 años se han ido acumulando evidencias de estudios que han ido mostrando la relevancia de los factores alimentarios en la incidencia de diversos cánceres.

La evidencia científica estima que entre un 30% y un 40% de la incidencia de cáncer podría ser prevenible con medidas relacionadas con la dieta, el control del peso y la actividad física (Figura 1).

Sin embargo, a pesar de décadas de investigación, la evidencia científica sobre la relación entre diferentes tipos de cáncer y algunos alimentos y nutrientes seguía siendo insuficiente o inconsistente, impidiendo el establecimiento de conclusiones científicas contrastadas y consistentes⁴. El Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer (EPIC) fue diseñado específicamente para investigar la relación entre la dieta



y el cáncer y otras enfermedades crónicas, con el objetivo de hacer una contribución al conocimiento científico, evitando los problemas metodológicos de los estudios previos⁵.

El objetivo de este artículo es describir brevemente las características principales del estudio EPIC y presentar las evidencias epidemiológicas más actualizadas y relevantes sobre la asociación de diferentes alimentos y nutrientes con los cánceres más frecuentes (colon-recto, pulmón, mama y próstata), a partir de los resultados del estudio EPIC. Además de la dieta, se incluyen resultados de otros factores relacionados con ella, como el consumo de alcohol, la obesidad y la inactividad física.

MÉTODOS

EPIC es un proyecto de investigación de cohorte prospectivo multicéntrico europeo destinado a investigar las relaciones entre dieta, estilos de

vida, factores genéticos y ambientales y la incidencia de cáncer y otras enfermedades crónicas. Se lleva a cabo en 23 centros de 10 países europeos: Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Italia, los Países Bajos, Noruega, España, Suecia y el Reino Unido, y está coordinado por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) de la OMS y el *Imperial College* de Londres (Figura 2). La cohorte EPIC^{5,6} consta de 519.978 participantes (366.521 mujeres y 153.457 hombres), la mayoría de entre 35-70 años, reclutados principalmente entre 1992 y 1998, generalmente de la población general residiendo en un área geográfica, ciudad o provincia determinada. Hubo algunas excepciones como en la cohorte francesa, la cual comprende miembros de la agencia de seguro de salud para empleados escolares, la cohorte de Utrecht y la cohorte de Florencia que comprende mujeres que acuden a los programas de detección precoz de cáncer de mama, las cohortes españolas que comprenden donantes de sangre, y la mayoría de la cohorte de Oxford que comprende voluntarios vegetarianos.

| Sujetos incluidos | | |
|-------------------|--------------|----------------------------------|
| Países | Cuestionario | Cuestionario y Muestra de sangre |
| Francia | 72.996 | 20.725 |
| Italia | 47.749 | 47.725 |
| España | 41.440 | 39.579 |
| Reino Unido | 87.940 | 43.138 |
| Holanda | 40.072 | 36.318 |
| Grecia | 28.572 | 28.500 |
| Alemania | 53.094 | 50.679 |
| Suecia | 53.830 | 53.755 |
| Dinamarca | 57.054 | 56.131 |
| Noruega | 37.231 | 9.197 |
| Total | 519.978 | 385.747 |



Figura 2. Centros colaboradores y sujetos de la cohorte EPIC.

Evaluación de la dieta

Se adoptaron diversos métodos de medición de la dieta^{7,8}, adaptados a la realidad de cada país, que incluyen:

- Cuestionarios semicuantitativos de frecuencia alimentaria, autoadministrados, con datos sobre unos 260 ítems alimentarios, con estimación sistemática de la porción individual de ingesta. Este método fue usado en el norte de Italia, Holanda, Francia Alemania, y Grecia.
- Cuestionarios semicuantitativos de frecuencia alimentaria con una misma porción estándar de ingesta, utilizados en Dinamarca, Noruega y Umea en Suecia.
- Cuestionarios de historia de dieta (con más de 600 ítems alimentarios), administrados mediante entrevistas, introducidos directamente en formato informatizado. Este método se utilizó en los cinco centros de España (Granada, Murcia, Navarra, Guipúzcoa y Asturias), mediante un programa informático especialmente diseñado (NUTRIDIET), y en Ragusa en el sur de Italia.
- Cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos⁶ combinado con un

registro del consumo de una semana (diario dietético) en Inglaterra, o de frecuencias con un diario de 14 días usado en Malmö, Suecia.

Para calibrar la medición dietética y con el objetivo de corregir los errores producidos por la sobreestimación o subestimación de ingesta de alimentos, se realizó un recuerdo de 24 horas a través de un programa computarizado (EPIC-SOFT) en una submuestra aleatoria del 8% de la cohorte⁹.

Hábitos de vida y otros factores no alimentarios

El cuestionario utilizado incluía información sobre características socio-demográficas, historia ocupacional, actividad física laboral y en tiempo de ocio, consumo de tabaco, así como de antecedentes clínicos y quirúrgicos.

En el cuestionario para mujeres se incluyó una sección sobre historia reproductiva y consumo y tratamiento hormonal.

Mediciones antropométricas

Se realizó una exploración física que consistía en la medición del peso, talla de pie y sentado,

circunferencia de la cintura y perímetro de la cadera, siguiendo un protocolo similar y estandarizado.

Extracción de muestras de sangre

Se siguió un procedimiento uniforme para la extracción y almacenamiento de las muestras de sangre. Las muestras se fraccionaron en alícuotas en 28 pajuelas de plástico de 0,5 ml: 12 de plasma, 8 de suero, 4 de eritrocitos y 4 de células blancas (buffy-coat) para la obtención de ADN. Se dividieron en dos partes iguales de 14 pajuelas cada una; una parte se almacenó en el centro en que se habían recogido y la otra se envió a Lyon, a la IARC.

En ambos casos las muestras se guardaron en contenedores de nitrógeno líquido a -196°C . Se obtuvieron un total de 385.747 muestras de sangre para análisis bioquímicos, hormonales y genéticos.

Seguimiento de los casos

Los casos incidentes de cáncer (más de 90.000 casos hasta ahora) se identifican a través del enlace automatizado con las bases de datos de los registros de cáncer poblacionales, excepto en Francia, Alemania y Grecia, donde el seguimiento de los casos se hace a través de una combinación de métodos, incluyendo registros de seguros sanitarios y registros hospitalarios, así como un seguimiento activo de los participantes de la cohorte.

Los nutrientes se analizan mediante una tabla de composición de alimentos estandarizada (base de datos de nutrientes EPIC ENDB) que se completó para los 10 países participantes¹⁰.

Para esta revisión, hemos seleccionado los estudios de EPIC sobre cáncer de mama, colorrectal, pulmón y próstata que estudian su posible asociación con grupos o subgrupos de alimentos, nutrientes específicos, patrones dietéticos y otros factores dietéticos relacionados, incluidos la ingesta de alcohol, la obesidad y la inactividad física.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cáncer de colon-recto (CCR)

El estudio EPIC ha confirmado un efecto protector del consumo elevado de fibra alimentaria en

el desarrollo del CCR. Sobre 1.065 casos incidentes de CCR, utilizando la medida calibrada de la ingesta, se encontró una reducción del 42% en la probabilidad de tener este cáncer: Riesgo Relativo (RR) = 0,58; (IC 95%: 0,41-0,85) para el quintil más alto *vs* el quintil más bajo de ingesta. El efecto se observó para todo tipo de fibras, tanto las provenientes de cereales, como de vegetales y frutas¹¹ (Tabla I).

Posteriormente, surgieron discrepancias entre los resultados de EPIC y de otros estudios de cohortes, por lo que se pensó que esta asociación podría estar sesgada por la ingesta de folato⁽¹²⁾. El análisis se repitió, ajustando por la ingesta de folato¹³ e incluyendo más casos de CCR (N = 1.721), confirmándose el efecto protector de la ingesta de fibra en el desarrollo del CCR. Estudios posteriores de EPIC, incluyendo 4.517 casos nuevos de CCR, también confirmaron el papel de la ingesta elevada de fibra en la dieta para la prevención primaria del CCR¹⁴.

Por otro lado, una alta ingesta de frutas y verduras se asoció también con un menor riesgo de CCR, especialmente para el cáncer de colon. Esta asociación dependía del consumo de tabaco¹⁵. Sin embargo, un metaanálisis reciente no avaló estos resultados, y otro estudio de EPIC publicado por Leenders en 2015 tampoco sugiere una clara asociación inversa entre el alto consumo de frutas y verduras y el CCR¹⁶.

En un estudio de casos y controles anidado en la cohorte EPIC que pretendía evaluar el efecto de la vitamina D sérica y el CCR¹⁷ se encontró una fuerte asociación inversa entre los niveles plasmáticos de vitamina D (25- (OH) D) y el riesgo de CCR, si bien ésta se limitaba al cáncer de colon. Por otro lado, la ingesta alta de calcio en la dieta también se asoció con un menor riesgo de CCR; mientras que la alta ingesta de vitamina D en la dieta no se asoció con un menor riesgo de CCR¹⁷. Leenders *et al.* (2014)¹⁸ sugirieron un efecto protector de los altos niveles plasmáticos de retinol con el desarrollo de cáncer de colon proximal, así como de las ingestas dietéticas de beta-carotenos y vitaminas C y E y el menor riesgo de cáncer de colon distal, si bien se necesitan otros estudios que confirmen esta asociación. Eussen *et al.*¹⁹ demostró por primera vez que altas concentraciones plasmáticas de vitaminas B2 y B6 se asociaban con un menor riesgo de CCR. En esa misma línea, un patrón de nutrientes ca-

TABLA I. ALIMENTOS Y NUTRIENTES Y OTROS ESTILOS DE VIDA QUE SE ASOCIARON SIGNIFICATIVAMENTE CON UNA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE LOS CÁNCERES MÁS FRECUENTES EN EL ESTUDIO EPIC

| Tipo de cáncer | Número de casos (seguimiento) | Resultados | Referencia |
|----------------|--------------------------------|---|-------------------------------------|
| Colon-recto | 1.065 | Consumo de fibra en la dieta: HR = 0,58 (IC 95%: 0,41–0,85) el más alto <i>vs</i> el más bajo | Bingham (2003) ¹¹ |
| | 1.724 (6,2 años) | La fibra dietética se ajustó también por la ingesta de folatos HR = 0,79 (IC 95%: 0,63–0,99) p = 0,01, la más alta <i>vs</i> la más baja | Bingham (2005) ¹³ |
| | 1.329 (4,8 años) | Pescado: HR = 0,46 (IC 95%: 0,27–0,77) p = 0.003 por 100 g/d de aumento | Norat (2005) ²¹ |
| | 2.819 (8,8 años) | Frutas y verduras, HR = 0,94 (IC 95%: 0,89–0,99) p = 0.02 por 100 g de aumento diario | Van Duijnhoven (2009) ¹⁵ |
| | 1.248 | La concentración de Vitamina D en Plasma (25-(OH) D mostró una fuerte asociación inversa dosis-respuesta con el riesgo de cáncer colorrectal (P <0.001). Los pacientes en el quintil más alto tenían un riesgo 40% menor de cáncer colorrectal que aquellos en el quintil más bajo OR = 0.77 (IC 95%: 0.56–1.06) p <0.001 Una mayor ingesta dietética de calcio se asoció con un menor riesgo de cáncer colorrectal. RR = 0.69 (IC 95%: 0.50-0.96) p = 0.016 | Jenab (2010) ¹⁷ |
| | 1,094 (6,4 años) | HR = 0,78 (IC 95%: 0,59-1,03) entre los participantes más activos en comparación con los inactivos, con evidencia de un efecto de dosis-respuesta (p = 0,04). Para los tumores de colon del lado derecho, HR = 0.65 (IC 95%: 0.43-1.00) en el cuartil más alto de actividad con evidencia de una tendencia lineal (p = 0.004). Los participantes activos con un IMC menor de 25 tenían un riesgo de 0,63 (IC 95%: 0,39-1,01) | Friedenreich (2006) ³⁶ |
| | 1.365 | RR comparando el quintil más alto <i>vs</i> el más bajo 0,71 (IC 95%: 0,56-0,91; p = 0,02) vitamina B2, 0,68 (IC 95%: 0,53-0,87; p <0,001) vitamina B6, y 1.02 (IC 95%: 0.80-1.29; p = 0.19) vitamina B12. Las asociaciones de vitamina B6 fueron más fuertes en hombres que consumieron ≥ 30 g de alcohol/día. | Eussen (2010) ¹⁹ |
| | 4.517 (11 años) | La fibra dietética total se asoció inversamente con el cáncer colorrectal (HR por aumento de 10 g / día en la fibra 0,87; IC 95%: 0,79-0,96). | Murphy (2012) ¹⁴ |
| | 4.513 (11 años) | El consumo total de leche se asoció inversamente (HR por 200 g/día: 0,93; IC 95%: 0,89-0,98). Asociaciones inversas para las grasas enteras (HR por 200 g/día: 0,90; IC 95%: 0,82-0,99) y la leche desnatada (HR por 200 g/día: 0,90; IC 95%: 0,79-1,02) El calcio en la dieta se asoció inversamente (HR por 200 mg/día: 0,95; IC 95%: 0,91-0,99); esta asociación se limitó a fuentes lácteas de calcio solamente (HR por 200 mg/día: 0,95, IC 95%: 0,91-0,99). | Murphy (2013) ²⁹ |
| | 4.355 (5.296.617 personas-año) | Un menor riesgo de CCR, (de entre un 8 a un 11%) comparando la adherencia más alta <i>vs</i> la más baja al índice de adherencia de la dieta mediterránea modificada específicamente por centro y adherencia de dieta mediterránea modificada respectivamente. Para la adherencia a la dieta mediterránea modificada, HR fue 0.89 (IC 95%: 0.80, 0.99). | Bamia (2013) ³⁰ |

TABLA I. ALIMENTOS Y NUTRIENTES Y OTROS ESTILOS DE VIDA QUE SE ASOCIARON SIGNIFICATIVAMENTE CON UNA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE LOS CÁNCERES MÁS FRECUENTES EN EL ESTUDIO EPIC (cont.)

| Tipo de cáncer | Número de casos (seguimiento) | Resultados | Referencia |
|----------------|---|---|-----------------------------------|
| | 3.759 (12 años) | La HR para CCR fue de 0,87 (IC del 95%: 0,44 a 0,77) para dos factores, 0,79 (IC del 95%: 0,70 a 0,89) para tres factores, 0,66 (IC del 95%: 0,58 a 0,75) para cuatro factores y 0,63 (95% IC: 0,54 a 0,74) para cinco factores; $p < 0.0001$. Las asociaciones estuvieron presentes tanto para cáncer de colon como rectal, HRs, 0,61 (IC 95%: 0,50 a 0,74; $p < 0,0001$) para cáncer de colon y 0,68 (IC 95%: 0,53 a 0,88; $p < 0,0001$) para cáncer rectal, respectivamente | Aleksandrova (2014) ³⁴ |
| | 4.517 (11 años) | Un patrón de nutrientes caracterizado por altas ingestas de vitaminas y minerales se asoció inversamente con CCR (HR por 1 sd = 0.94, 95% CI: 0.92-0.98) como un patrón caracterizado por proteína total, riboflavina, fósforo y calcio (HR = 0,96, IC del 95%: 0,93-0,99). | Moskal (2016) ²⁰ |
| | 737 | Un mayor riesgo de cáncer colorrectal entre las personas metabólicamente insalubres / peso normal ([OR] = 1.59, IC 95% 1.10-2.28) y metabólicamente insalubres / con sobrepeso (OR = 1.40, IC 95% 1.01-1.94), pero no entre las metabólicamente sanas / individuos con sobrepeso (OR = 0.96, IC 95% 0.65-1.42). Entre los individuos con sobrepeso, se observó un menor riesgo de cáncer colorrectal en individuos metabólicamente sanos / con sobrepeso en comparación con individuos metabólicamente insanos / con sobrepeso (OR = 0,69; IC del 95%: 0,49-0,96). | Murphy (2016) ³⁵ |
| Mama | 9.009 postmenopáusicas y 1.216 premenopáusicas | El arMED se asoció inversamente con el riesgo de cáncer de mama en general y en mujeres posmenopáusicas (alto vs. bajo puntaje de arMED, HR = 0.94 [IC 95%: 0.88, 1.00] $p = 0.048$, y HR = 0.93 [IC 95%: 0.87, 0.99] $p = 0,037$, respectivamente). | Buckland (2013) ⁵⁰ |
| | 11.576 (11,5 años) | El riesgo de cáncer de mama se asoció inversamente con la ingesta de fibra dietética total [HR comparando el quinto quintil con el primer quintil (HR (Q5-Q1)): 0,95; IC del 95%: 0,89, 1,01; $p = 0.03$] y fibra de vegetales (0,90; 0,84, 0,96; $p < 0.01$) | Ferrari (2013) ⁴⁰ |
| | 11.575 (11,5 años) | Se observó una asociación inversa entre el folato en la dieta y el riesgo de cáncer de mama (comparando el quintil superior versus el inferior [HRQ5-Q1] = 0.92, IC 95% = 0.83 a 1.01, $p = .037$). En mujeres premenopáusicas, observamos una asociación estadísticamente significativa hacia un menor riesgo de cáncer de mama con receptores de estrógenos negativos (HRQ5-Q1 = 0,66, IC 95% = 0,45 a 0,96, $p = 0,042$) y cáncer de mama con receptores de progesterona negativos (HRQ5-Q1 = 0,70, IC del 95% = 0,51 a 0,97, $p = 0,021$). | De Battle (2014) ⁴⁴ |
| | 1.064 premenopáusicas, y 9.134 postmenopáusicas (11 años) | La ingesta de café con cafeína se asoció con un menor riesgo de cáncer de mama posmenopáusico: HR = 0,90, (0,82 a 0,98), para consumo alto vs bajo; $p = 0.029$. Por cada 100 ml de aumento en la ingesta de café con cafeína, el riesgo de cáncer de mama ER-PR fue menor en un 4% (HR ajustada: 0,96; IC del 95%: 0,93 a 1,00). Los no consumidores de café descafeinado tenían menor riesgo de cáncer de mama posmenopáusico (HR ajustado = 0,89; IC del 95%: 0,80 a 0,99) en comparación con los consumidores de bajo consumo, sin evidencia de relación dosis-respuesta ($p = 0,128$). | Bhoo-Pathy (2015) ⁵³ |

TABLA I. ALIMENTOS Y NUTRIENTES Y OTROS ESTILOS DE VIDA QUE SE ASOCIARON SIGNIFICATIVAMENTE CON UNA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE LOS CÁNCERES MÁS FRECUENTES EN EL ESTUDIO EPIC (cont.)

| Tipo de cáncer | Número de casos (seguimiento) | Resultados | Referencia |
|----------------|-------------------------------|--|------------------------------------|
| | 7.756 (10,9 años) | El riesgo de cáncer de mama se asoció inversamente con una puntuación alta en el índice de estilo de vida saludable (dieta, actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol y antropometría), cuando se compararon las categorías cuarta y segunda [HR ajustada = 0,74; Intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,66-0,83]. La cuarta y la segunda categoría del índice de estilo de vida saludable se asociaron con un menor riesgo de receptor doble de hormonas (HR ajustado = 0,81; IC del 95%: 0,67-0,98) y cáncer de mama con receptores hormonales doble negativo (HR ajustado = 0,60, IC del 95% : 0.40-0.90). | McKenzie (2015) ⁶⁰ |
| | 1.502 | En el quintil 5 en comparación con el quintil 1, α -caroteno (OR: 0,61, IC 95%: 0,39, 0,98) y β -caroteno (OR: 0,41; IC del 95%: 0,26, 0,65) se asociaron inversamente con el riesgo de tumores ER-. | Bakker (2016) ⁴² |
| | 10.197 (11,5 años) | En comparación con el quintil más bajo, el quintil más alto de consumo de verduras se asoció con un menor riesgo de cáncer de mama en general (quintil de 5 quintiles de recursos humanos: 0,87, IC del 95%: 0,80, 0,94). Aunque la asociación inversa fue más evidente para el cáncer de mama ER2PR2 (ER2PR2: quintil HR 5-quintile 1: 0.74; IC 95%: 0.57, 0.96; p = 0.03; ER + PR +: quintil HR 5-quintil 1: 0.91; IC del 95%: 0,79; 1,05; p = 0,14). | Emaus (2016) ³⁹ |
| | 672 (14,8 años) | Asociación inversa para el riesgo de cáncer de mama por el incremento del nivel total de ejercicio físico (p = 0.02), el ejercicio físico de tiempo de ocio (p= 0.04) y el ejercicio físico ocupacional (p = 0.007) Se estima que el 30% (IC del 95% 8-50%) de los casos de cáncer de mama en posmenopáusicas se evitarían mediante un aumento de la actividad física de tiempo libre, un BMI inferior a 25 y el consumo de no más de una bebida al día. | Masala (2017) ⁶¹ |
| Próstata | 1.294 | La vitamina E mostró una asociación inversa significativa con el cáncer de próstata (OR = 0,78 para el más alto versus el tercil más bajo de la ingesta, IC del 95%: 0,58-0,96; p-valor para la = 0,02) | Bidoli (2009) ⁶⁹ |
| | 7.036 (13,9 años) | Comparados con el quintil más bajo, los individuos en el quintil superior de ingesta total de fruta tuvieron un riesgo significativamente reducido de cáncer de próstata (HR = 0,91, IC del 95% = 0,83-0,99, p = 0,01). En los cítricos se encontró una tendencia significativa (HR = 0,94, IC del 95% = 0,86-1,02, p = 0,01). | Perez-Cornago (2017) ⁶⁶ |
| Pulmón | 1.126 (6,4 años) | Consumo total de verduras en fumadores: HR = 0,78 (0,62-0,98) por cada 100 g / d de aumento Fruta y verdura total HR = 0,94 (0,89-0,99) por cada 100 g / d de aumento | Linseisen (2007) ⁸⁰ |
| | 1.830 (8,7 años) | Fruta y verdura total en fumadores: HR = 0,93 (0.90-0.97) por 100 g / aumento diario | Büchner (2010) ⁸¹ |
| | | La variedad en el consumo de verduras se asoció inversamente con el riesgo de cáncer de pulmón entre los fumadores actuales | Büchner (2010) ⁸² |

Fuente: EASP. Elaboración propia

*HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo Relativo; Q1: quintil 1; Q5: quintil 5; arMED: marcador de dieta Mediterránea relativa adaptada; ER: Receptor Estrogénico; PR: Receptor de Progesterona

racterizado por altas ingestas de vitaminas y minerales se asoció inversamente con el CCR²⁰.

En relación con el consumo de carnes, se confirmó la asociación positiva entre la ingesta elevada de carnes rojas y carnes procesadas y el riesgo de CCR²¹ (Tabla II), observándose un aumento del 35% en el riesgo de CCR, comparando los sujetos con una ingesta de carnes rojas y procesadas superior a 160 g/día con aquellos que consumían menos de 20 g/día. Además, el aumento en el riesgo de CCR asociado con la alta ingesta de carnes rojas y procesadas fue mayor en las personas con un menor consumo de fibra en la dieta.

Por otro lado, la ingesta de pescado se asoció inversamente con el riesgo de cáncer de CCR (31% de disminución del riesgo cuando se comparó a los sujetos con más de 80 g/día de ingesta de pescado con los de menos de 10 g/día). La disminución del riesgo de CCR asociado a la ingesta elevada de pescado fue independiente de la ingesta de carnes rojas y procesadas²¹.

También se encontró una asociación positiva entre el consumo elevado de alcohol y el riesgo de CCR²², con un aumento significativo del riesgo en un 8% tras el aumento diario de 15 g en la ingesta de alcohol. El riesgo fue mayor para el cáncer de recto y para la cerveza en relación con el vino, aunque ambos tipos de bebidas alcohólicas aumentaron el riesgo.

La obesidad abdominal se asoció significativamente con el mayor riesgo de cáncer de colon en ambos sexos²³. En mujeres posmenopáusicas, la asociación de la obesidad abdominal con el riesgo de CCR variaba en función del uso de terapia hormonal sustitutiva (THS). Por otra parte, la ganancia de peso en el adulto (obesidad abdominal alcanzada a los 50 años) aumentaba también el riesgo de cáncer de colon, tanto en hombres como en mujeres, de modo que por cada kg de peso ganado anualmente entre los 20 y 50 años de edad se asoció con un riesgo 60% mayor de cáncer de colon²⁴. Además, el IMC en el reclutamiento y 5 años más tarde se asoció con un aumento significativo del cáncer de colon en hombres²⁵. Un mayor aumento de peso en adultos (≥ 300 g/año frente a < 300 g/año) se asoció con un mayor riesgo de cáncer de colon (RR = 1.54, IC 95%: 1.07, 2.24)²⁶.

La adiposidad es un factor de riesgo conocido para el cáncer de colon; un estudio de la cohorte

EPIC evaluó el papel de algunos biomarcadores metabólicos en el desarrollo de este cáncer, poniendo de manifiesto que alteraciones en los niveles de algunos biomarcadores podrían, al menos en parte, ser un mecanismo de acción de la relación adiposidad cáncer de colon²⁷.

Por otro lado, las personas que han fumado alguna vez tienen un riesgo aumentado de desarrollar CCR (Hazard Ratio (HR) = 1,18, IC 95%, 1,06-1,32), siendo este efecto más acentuado en el cáncer de colon proximal²⁸.

Los resultados de EPIC avalan la evidencia de un posible efecto protector del consumo de productos lácteos y el desarrollo de CCR, si bien este efecto no difiere según el contenido de grasa contenido en ellos²⁹. Además, se observó una reducción moderada del riesgo de CCR (entre un 8-11%) en aquellas personas que siguen un patrón de dieta mediterránea³⁰.

Otros estudios de EPIC no han encontrado asociación con el desarrollo de CCR: ingesta de nueces y semillas³¹, consumo de café y té³², ingesta total de flavonoides y subtipos de flavonoides (estimados a partir de los cuestionarios de dieta)³³.

Recientemente se están realizando estudios en la cohorte EPIC que pretenden poner de manifiesto el impacto del efecto combinado de diferentes estilos de vida "saludables" (peso normal, dieta saludable, no fumar, no consumir alcohol y realizar actividad física) en el riesgo de CCR. La combinación de estilos de vida saludable de Aleksandrova *et al.*³⁴ se asociaban con un menor riesgo de padecer CCR, y en general, el 16% de los nuevos casos de CCR (22% en hombres y 11% en mujeres) se atribuyeron a no adherirse a una combinación de los cinco hábitos de vida saludables incluidos en el índice de este estudio.

Los individuos metabólicamente sanos con un fenotipo de sobrepeso (niveles normales de insulina) tienen un menor riesgo de desarrollar CCR en relación con los que presentan hiperinsulinemia. La combinación de medidas antropométricas con parámetros metabólicos, como el péptido C, pueden ser de utilidad para definir grupos de la población general con más riesgo de CCR³⁵.

La actividad física reduce el riesgo de cáncer de colon, específicamente para los tumores del colon derecho y para los sujetos delgados (Índice de Masa Corporal (IMC) menor de 25)³⁶.

TABLA II. ALIMENTOS Y NUTRIENTES Y OTROS ESTILOS DE VIDA QUE SE ASOCIARON SIGNIFICATIVAMENTE CON UN INCREMENTO DEL RIESGO DE LOS CÁNCERES MÁS FRECUENTES EN EL ESTUDIO EPIC

| Tipo de cáncer | N casos (seguimiento) | Resultados | Referencia |
|----------------|-----------------------|--|-----------------------------------|
| Colon-recto | 1.329 (4,8 años) | El riesgo de CCR se asoció positivamente con la ingesta de carne roja y procesada (mayor [> 160 g / día] versus menor [<20 g / día], HR = 1,35, IC 95%: 0,96 a 1,88; p = 0,03) | Norat (2005) ²¹ |
| | 984 colon (6,1 años) | IMC hombres, [RR] = 1,55, IC 95%: 1,12 a 2,15; p = 0,006. circunferencia de cintura (hombres, RR = 1,39, IC 95%: 1,01 a 1,93; p = ,001; mujeres, RR = 1,48, IC 95%: 1,08 a 2,03; p = .008), relación cintura-cadera (hombres, RR = 1,51, IC 95%: 1,06 a 2,15; p = .006; mujeres, RR = 1,52, IC 95%: 1,12 a 2,05; p = .002), altura (hombres, RR = 1,40, IC 95%: 0,99 a 1,98; p = .04; mujeres, RR = 1,79, IC 95%: 1,30 a 2,46; p < .001) | Pischon (2006) ²³ |
| | 1.833 (6,2 años) | Ingesta de alcohol HR 1.08 (IC 95%: 1.04–1.12) por cada 15 g/d de aumento | Ferrari (2007) ²² |
| | 2.741 (8,7 años) | Fumadores (HR, 1,18, IC 95%: 1,06-1,32) Ex fumadores (HR, 1,21, IC 95%: 1,08-1,36) | Leufkens (2011) ²⁸ |
| | 2.384 (11,2 años) | Cada kg de peso ganado anualmente entre los 20 y 50 años de edad se asoció con un riesgo 60% mayor de cáncer de colon (IC 95%: 1,20 a 2,09). El mayor riesgo de CCR se limitó a las personas con una circunferencia de cintura elevada alcanzada a los 50 años (HR 1.82, IC 95%: 1.14-2.91, P interacción = 0.02). | Aleksandrova (2013) ²⁴ |
| | 452 (11años) | Un mayor aumento de peso en adultos (≥ 300 g / año frente a <300 g / año) se asoció con un mayor riesgo de cáncer de colon (RR = 1.54, IC 95%: 1.07, 2.24) | Aleksandrova (2017) ²⁶ |
| Mama | 1.879 (4,7 años) | IMC mujeres posmenopáusicas no usuarias de THS | Lahmann (2004) ⁵⁷ |
| | 4.285 (6,4 años) | HR 1.36 (1.06–1.75) p = 0.002 más alta vs más bajo Consumo de alcohol HR = 1.03 (IC 95%: 1.01-.05) por cada incremento de 10 g/día | Tjonneland (2007) ⁵⁴ |
| | 7.119 (8,8 años) | Consumo de grasa saturada HR = 1.13 (IC 95%: 1.00-1.27) p = 0.038. | Sieri (2008) ⁴⁸ |
| | 2.569 | ORs más altas vs el quintil más bajo fueron 1,28 (IC 95%: 1,03-1,58, p = 0,0342) para el pan y 1,07 (IC 95%: 0,88-1,31, p = 0,7072) para la pasta. | Augustin (2013) ⁵² |
| | 9.822 | Los fumadores pasivos tenían un mayor riesgo de cáncer de mama HR= 1,16 (IC 95%: 1.05-1.28) | Dossus (2014) ⁵⁸ |
| | 10.062 (11.5 años) | Las altas ingestas de grasas saturadas y totales se asociaron con mayor riesgo de enfermedad ER (+) PR (+) (HR = 1.20, (IC 95%: 1.00 a 1.45); HR = 1.28, (IC 95%: 1.09 a 1.52) La grasa saturada alta se asoció estadísticamente con un mayor riesgo de enfermedad HER2 (negativo) | Sieri (2014) ⁴⁹ |
| | 11.576 (11 años) | Por cada aumento de 10 g / día en la ingesta de alcohol, HR aumentó un 4,2% (IC 95%: 2,7-5,8%). Tomando de 0 a 5 g / día como referencia, la ingesta de alcohol de > 5 a 15 g / día se relacionó con un aumento del 5,9% en el riesgo de cáncer de mama (IC 95%: 1-11%). | Romieu (2015) ⁵⁵ |

TABLA II. ALIMENTOS Y NUTRIENTES Y OTROS ESTILOS DE VIDA QUE SE ASOCIARON SIGNIFICATIVAMENTE CON UN INCREMENTO DEL RIESGO DE LOS CÁNCERES MÁS FRECUENTES EN EL ESTUDIO EPIC (cont.)

| Tipo de cáncer | N casos (seguimiento) | Resultados | Referencia |
|----------------|-----------------------|--|------------------------------|
| | 11.576 (11 años) | Para sujetos con poca ingesta de fibra (<18.5 g / día), el riesgo de cáncer de mama por 10 g / día de ingesta de alcohol fue de 1.06 (1.03-1.08) mientras que entre sujetos con alto consumo de fibra (> 24.2 g / día) el riesgo de cáncer de mama fue 1.02 (0.99-1.05) (prueba de interacción p = 0.011). Las mujeres con alto consumo de alcohol y baja ingesta de fibra (<18,5 g / día) tenían el mayor riesgo de cáncer de mama. | Romieu (2017) ⁵⁶ |
| Próstata | 1.294 | Comparado con el quintil más bajo, la OR para el quintil más alto fue de 1.56 (IC del 95%, 1.07-2.26), con una significativa en el riesgo (p = 0.04). La en el riesgo fue significativa sólo para los cánceres avanzados, siendo el OR de 2,02 (IC del 95%, 1,14 a 3,59) para los cánceres de próstata. | Gallus (2007) ⁷³ |
| | 2.727 (8,7 años) | La ingesta de proteína láctea HR calibrada = 1.32 (1.01-.72) p = 0,04 para un aumento de 35 g / d La ingesta de calcio lácteo HR calibrado = 1.07 (1.00-.14) p = 0,04 para un aumento de 0.3 g / d | Allen (2008) ⁶⁴ |
| | 630 | Concentración sérica de IGF-I OR = 1.39 (1.02-.89) más alta versus el tercio más bajo | Allen (2007) ⁷¹ |
| | 2.446 (8,5 años) | El RR de cáncer de próstata avanzado fue 1,06 (IC 95%, 1,01-1,1) por circunferencia de cintura de 5 cm mayor y 1,21 (intervalo de confianza 95%, 1,04-1,39) por relación cintura-cadera de 0,1 unidades más alto. | Pischon (2008) ⁷⁸ |
| | 4.623 casos. | Los fumadores de más de 25 cigarrillos al día y los hombres que habían fumado durante mucho tiempo (más de 40 años) tenían un mayor riesgo de muerte por cáncer de próstata (RR = 1,81; IC del 95%: 1,11-2,93; RR = 1,38 , IC 95%: 1.01-1.87, respectivamente). | Rohrmann (2013) (75) |
| | 6.875 | Una mayor concentración de folato se asoció con un riesgo elevado de enfermedad de alto grado (OR del primer vs quintil inferior: 2,30 [IC del 95%, 1,28 a 4,12]; p = 0,001) | Price (2016) (68) |

Fuente: EASP. Elaboración propia

*HR. Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo Relativo; Q1: quintil 1; Q5: quintil 5; arMED: marcador de dieta Mediterránea relativa adaptada; ER: Receptor Estrogénico; PR: Receptor de Progesterona

Aleksandrova *et al.* en 2017³⁷ trató de estudiar los mecanismos biológicos implicados en la reducción del riesgo de cáncer de colon. La promoción de la actividad física, sobre todo, al aire libre, mantener una salud metabólicamente buena y unos niveles adecuados de vitamina D podrían representar una estrategia prometedora para la prevención primaria del cáncer de colon.

Cáncer de mama

En general, la ingesta de frutas y verduras no se asoció con un riesgo reducido de cáncer de

mama³⁸ (Tabla I). Aunque el período de seguimiento fue limitado, estos resultados sugerían que la ingesta total de frutas y hortalizas no estaba asociada con el riesgo de cáncer de mama. En un análisis posterior, basado en más casos de cáncer de mama y un seguimiento más amplio, Emaus *et al.*³⁹ puso de manifiesto que un alto consumo de vegetales se asociaba con un menor riesgo de cáncer de mama (principalmente en los tumores con receptores hormonales negativos). Estos hallazgos son similares a los de Ferrari *et al.*⁴⁰ que concluían que las dietas ricas en fibra y, particularmente, fibra de vegetales podían estar

asociadas con una pequeña reducción en el riesgo de cáncer de mama, independientemente del estado menopáusico de las mujeres.

Por otro lado, la ingesta dietética de betacarotenos, vitamina C y vitamina E no se relacionó con el riesgo de cáncer de mama⁴¹ en mujeres pre y posmenopáusicas, aunque en un análisis de subgrupos, hubo una asociación significativamente negativa de alto consumo de betacarotenos y vitamina C y riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas que utilizaban hormonas exógenas. Posteriormente, Bakker *et al.*⁴² indicaron que las concentraciones más altas de β -caroteno y α -caroteno en plasma se asociaban con un menor riesgo de cáncer de mama en tumores con receptores estrogénicos negativos. Continuando con los análisis de vitaminas y nutrientes, Matejic *et al.*⁴³ no encontró asociación entre el riesgo de cáncer de mama y los niveles de vitamina B12 e ingesta de ácido fólico en la dieta, aunque previamente De Battle *et al.*⁴⁴ concluía que una alta ingesta de ácido fólico podía estar asociada con un menor riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres premenopáusicas con tumores con receptores estrogénicos negativos. Tampoco Abbas *et al.*⁴⁵ encontró evidencia de asociación entre el consumo de vitamina D o calcio y el riesgo de cáncer de mama. Zamora-Ros *et al.*⁴⁶ tampoco encontró asociación entre la ingesta de flavonoides y lignano y el riesgo de cáncer de mama, en general o después de tener en cuenta el estado menopáusico y los receptores hormonales. Sin embargo, un poco más tarde Kyro *et al.*⁴⁷ concluía que la ingesta de lignanos antes del diagnóstico de cáncer de mama puede estar relacionada con una mejor supervivencia entre las mujeres posmenopáusicas, pero, por el contrario, puede empeorar la supervivencia de las mujeres premenopáusicas. Esto sugiere que el papel de los fitoestrógenos en la supervivencia del cáncer de mama sea complejo y pueda depender del estado menopáusico.

Con respecto al efecto de la grasa incorporada a través de la dieta, Sieri *et al.*⁴⁸, usando un modelo estándar ajustado por energía, encontró un aumento significativo del 13% en el riesgo para el quintil más alto de consumo de grasas saturadas en comparación con el quintil más bajo. La asociación fue mayor para las mujeres posmenopáusicas que nunca usaron terapia hormonal sustitutiva. No se encontró asociación significativa entre el cáncer de mama y la ingesta total de grasas monoinsaturadas o poliinsaturadas.

Años más tarde, también Sieri *et al.*⁴⁹ sugería una implicación de las grasas saturadas en la etiología del cáncer de mama con receptores hormonales positivos, de modo que un alto consumo de grasas saturadas aumentaba particularmente el riesgo de cáncer de mama.

También se han hecho estudios en la cohorte EPIC relacionados con los patrones de dieta mediterránea. Los hallazgos de Buckland *et al.*⁵⁰ muestran que la adherencia a la dieta mediterránea, excluyendo el alcohol, se relaciona con un riesgo moderadamente reducido de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, y que esta asociación es más fuerte en tumores con receptores negativos. Los resultados respaldan el alcance potencial de la prevención primaria del cáncer de mama mediante la modificación de la dieta. Además, Buckland *et al.*⁵¹ hizo un estudio con el aceite de oliva y concluía que su consumo durante la vida adulta no se asociaba con el riesgo de cáncer de mama, sin embargo, recomendaba realizar estudios prospectivos más amplios para explorar las posibles diferencias relacionadas con los receptores hormonales de este cáncer.

Augustin *et al.*⁵² realizó un estudio acerca del consumo de pasta y pan en la cohorte EPIC de Italia y concluía que se encontraba una asociación positiva entre el consumo de estos alimentos y un mayor riesgo de cáncer de mama, particularmente en aquellas mujeres con un Índice de Masa Corporal (IMC) elevado.

Por otro lado, Bhoo-Pathy *et al.*⁵³ analizó la asociación entre el consumo de café y té con este tipo de cáncer y encontró que una mayor ingesta de café con cafeína podía estar asociada con un menor riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, el consumo de café descafeinado no parecía estar asociado con el cáncer de mama, ni tampoco la ingesta de té.

La asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama también fue estudiada por Tjønneland *et al.*⁵⁴. Para las mujeres europeas, se observó un aumento del 3% en el riesgo de cáncer de mama por cada 10 g de aumento diario reciente en la ingesta de alcohol (Tabla II). En otro estudio posterior de Romieu *et al.*⁵⁵ se confirmaba la asociación entre la ingesta de alcohol y los tumores de mama con receptores hormonales positivos y negativos, lo que sugiere que el momento de la exposición al consumo

de alcohol puede afectar el riesgo de padecer este tipo de cáncer. Por lo tanto, aconsejaba a las mujeres que controlasen su consumo de alcohol. Después, también Romieu *et al.*⁵⁶, realizó un estudio del consumo de alcohol y fibra, en el que concluía que las mujeres con alto consumo de alcohol y baja ingesta de fibra (<18,5 g/día) tenían un mayor riesgo de padecer cáncer de mama.

Además, el estudio EPIC confirmó la asociación del IMC y el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas⁵⁷. En mujeres posmenopáusicas que no usan THS, el IMC fue un predictor significativo del riesgo de cáncer de mama, mientras que los indicadores de obesidad abdominal no se relacionaron con el exceso de riesgo cuando se ajustaron por el IMC.

En cuanto al tabaco, Dossus *et al.*⁵⁸ realizó un estudio en la cohorte EPIC que relacionaba fumar (de forma pasiva o activa) con un aumento del riesgo de cáncer de mama y que fumar entre la menarquia y el primer embarazo a término era particularmente perjudicial.

EPIC también proporciona evidencia adicional para el efecto protector de la actividad física y el riesgo de cáncer de mama⁵⁹. El aumento de la actividad física (actividades recreacionales y domésticas combinadas específicamente) se asocia con un riesgo significativamente reducido de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas.

En general, se ha evaluado un estilo saludable en relación al cáncer de mama, incluyendo numerosas variables de dieta, hábito tabáquico, peso corporal y ejercicio físico y los dos estudios EPIC que abordaban un conjunto de 5 estilos de vida saludables (dieta saludable, peso normal, no fumar, no alcohol y actividad física moderada) concluyen que un estilo de vida saludable ayuda a reducir el riesgo de cáncer de mama. En la investigación llevada a cabo por McKenzie *et al.*⁶⁰ se comprobaba que tener una puntuación alta en un índice de estilos combinados saludables reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama entre las mujeres posmenopáusicas. Y el estudio posterior de Masala *et al.*⁶¹, llevado a cabo en mujeres mediterráneas confirma el papel de la actividad física, el IMC y consumo de alcohol en la modulación del riesgo cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y respalda los beneficios potenciales que se pueden obtener modificando estos estilos de vida.

Cáncer de próstata

Los resultados de EPIC han sugerido una asociación positiva entre la concentración sérica del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y el riesgo de cáncer de próstata, especialmente en los cánceres más avanzados⁶². Otros estudios también han demostrado que los hombres que consumen mayor cantidad de proteína láctea y calcio tienen niveles sanguíneos relativamente altos de IGF-I⁶³. De acuerdo con esto, el alto consumo de proteínas lácteas y de calcio de los productos lácteos se asoció con un mayor riesgo de cáncer de próstata⁶⁴ (Tabla II).

Los resultados de los análisis EPIC sobre el riesgo de cáncer de próstata en relación con otros factores dietéticos, incluidos biomarcadores séricos, fueron en parte contradictorios. Por ejemplo, un estudio de EPIC de 2004 no encontró asociación entre la incidencia de cáncer de próstata y la ingesta total de frutas y verduras⁶⁵. Sin embargo, un estudio posterior en 2017 encontró que un alto consumo de frutas, especialmente las frutas cítricas, estaría asociado a una ligera disminución del riesgo de cáncer de próstata⁶⁶ (Tabla I).

Algunos estudios han encontrado también una asociación entre la ingesta de vitaminas y el riesgo de cáncer de próstata, especialmente en aquellos tumores en estadios más avanzados. Así, Johansson *et al.* observaron que las concentraciones altas de vitamina B12 y folatos se asociaron a un incremento del riesgo en los cánceres avanzados, pero no en los estadios más iniciales⁶⁷, conclusión que fue corroborada por un estudio posterior⁶⁸. Por el contrario, otro estudio caso-control anidado en la cohorte EPIC encontró que el consumo de vitamina E tuvo un efecto protector para el cáncer de próstata, el cual no se observó para la vitamina C⁶⁹. Tampoco se obtuvieron evidencias de asociación entre la ingesta de vitamina D y el riesgo de cáncer de próstata en otro estudio sobre la cohorte EPIC⁷⁰.

Se han estudiado otros nutrientes en relación al cáncer de próstata, algunos con resultados inconcluyentes. Allen *et al.* estudiaron las concentraciones de selenio en plasma, sin obtener ningún resultado significativo sobre el riesgo de cáncer de próstata⁷¹. En otro estudio se evaluó el efecto de los ácidos grasos y sólo se observó una asociación sugestiva con el patrón de consumo de n-3 PUFA de cadena larga, sin llegar a ser sig-

nificativa⁷². Gallus *et al.*, por su parte, sí encontró un aumento del riesgo relacionado con un alto consumo de zinc, de nuevo especialmente en los tumores en estadios más avanzados⁷³. Price *et al.*⁷⁴ estudió el consumo de ácido fitánico, un ácido graso que se obtiene predominantemente de alimentos ricos en grasa. En su estudio la concentración plasmática de ácido fitánico se asocia significativamente con la ingesta de grasa láctea, pero no con el riesgo general de cáncer de próstata en esta población europea.

En relación con los estilos de vida, el proyecto EPIC ha aportado algunos estudios sobre varios de los factores más relevantes, aunque algunos de ellos con resultados poco concluyentes. En un estudio sobre el efecto del consumo de tabaco, se observó un incremento en el riesgo de cáncer de próstata entre los grandes fumadores (más de 25 cigarrillos al día) y los fumadores de larga exposición (más de 40 años fumando)⁷⁵. En relación al consumo de alcohol, el único estudio realizado sobre la cohorte EPIC no encontró ninguna asociación significativa⁷⁶, y en otro estudio donde se evaluó la actividad física se observó un efecto protector pero sólo relacionado con la actividad ocupacional, y no con la actividad física deportiva o de ocio⁷⁷.

Otra aportación del proyecto EPIC estuvo relacionada con la influencia de la acumulación de grasa abdominal, medida a través de la circunferencia de cintura y la razón cintura/cadera, sobre el riesgo del cáncer de próstata. Los resultados sugerían que la grasa abdominal incrementa el riesgo de desarrollar un cáncer de próstata avanzado, si bien paradójicamente el efecto fue mayor entre las personas con un índice de masa corporal menor⁷⁸. Este resultado lleva a los investigadores a tomar las conclusiones con precaución y sugerir la realización de investigaciones adicionales para confirmar los resultados.

Cáncer de pulmón

En el primer análisis de EPIC sobre la ingesta de frutas y verduras y el riesgo de cáncer de pulmón⁷⁹, se observó una asociación inversa significativa entre la ingesta de frutas y el cáncer de pulmón, con una reducción del 40% del riesgo para el quintil más alto de ingesta en relación con el más bajo (Tabla I). Por otro lado, no se ha observado una asociación entre el consumo de verduras o subtipos de verduras y el cáncer de pulmón. En un segundo análisis basado en más

casos de cáncer de pulmón y con un seguimiento más prolongado⁸⁰, se confirmaron los mismos resultados en toda la población. Después de estratificar por hábito tabáquico, observamos una asociación negativa significativa entre la ingesta de vegetales y el riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores actuales. Ni las frutas ni las verduras se asociaron con el riesgo de cáncer de pulmón en personas que nunca habían fumado. Un tercer análisis, basado en más casos y mayor seguimiento de los mismos⁸¹, se centró en el efecto de la ingesta de frutas y verduras en los subtipos histológicos de cáncer de pulmón, y no se encontró asociación entre la ingesta de frutas y verduras en los que nunca fumaron. Se encontró una asociación débil y significativa en los fumadores actuales, aunque el efecto asociado con la fruta fue más débil que en el análisis previo. Posteriormente otro estudio⁸² concluía que la variedad en el consumo de verduras se asociaba inversamente con el riesgo de cáncer de pulmón entre los fumadores actuales, independientemente de la cantidad de consumo, y que la variedad en el consumo de frutas y verduras podía disminuir el riesgo de cáncer de pulmón.

En relación con el consumo de carne y pescado, en el estudio EPIC no se encontró evidencia de que exista alguna relación con el cáncer de pulmón⁸³. Por otro lado, se ha estudiado el ácido fólico, vitamina B6 y metionina⁸⁴ en relación con este tumor; las concentraciones de metionina circulantes en sangre no se asociaron con el riesgo de cáncer de pulmón en general o en subgrupos importantes, de forma que los resultados de este estudio son compatibles con una pequeña disminución en el riesgo de cáncer de pulmón en fumadores con concentraciones bajas de ácido fólico y vitamina B6.

En cuanto a la actividad física, el estudio de Steindorf *et al.*⁸⁵ no muestra asociaciones protectoras de la actividad física con el riesgo de cáncer de pulmón, y el estudio de Dewi *et al.*⁸⁶ sobre factores antropométricos no arroja claras evidencias al respecto ya que hubo una asociación inversa significativa entre el IMC y el riesgo de cáncer de pulmón después del ajuste por consumo de tabaco y otros factores de confusión, pero la fuerza de esta asociación disminuyó al aumentar el tiempo de seguimiento. Los autores concluyen que es probable que la asociación se deba, al menos en parte, a la pérdida de peso resultante del cáncer de pulmón preclínico que estaba presente al inicio del estudio. La confu-

sión residual por fumar también podría haber influido en estos hallazgos.

CONCLUSIONES

El estudio EPIC ha sido uno de los estudios más productivos desde el punto de vista científico, tanto en lo referente al número y calidad de los artículos publicados en el mundo científico, como en la trascendencia que sus hallazgos han tenido en las políticas de prevención primaria del cáncer en nuestra sociedad.

Actualmente existe una amplia evidencia proveniente de estudios prospectivos, sobre todo de EPIC, sobre factores relacionados con la alimentación, la obesidad y la actividad física que demuestran que aumentan o disminuyen el riesgo de cáncer de mama, colon-recto, pulmón y próstata.

No hay alimentos buenos ni malos, sino que es mucho más importante el patrón dietético y el estilo de vida, y la importancia de evitar la obesidad y el sedentarismo y aumentar la actividad física.

BIBLIOGRAFÍA

1. ECIS European Commission [Internet]. [cited 2018 Mar 1]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
2. González Svatetz CA, Agudo Trigueros A. Nutrición y cáncer: lo que la ciencia nos enseña. Médica Panamericana; 2016.
3. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, *et al.* Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Vol. 25, *Pharmaceutical Research*. Springer; 2008. p. 2097-116.
4. WORLD CANCER RESEARCH FUND. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer. The American Institute for Cancer Research (AICR); World Cancer Research Fund (WCRF UK) World Cancer Research Fund International. 2007.
5. Bingham S, Riboli E. Diet and cancer — the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:206-15.
6. Riboli E, Hunt KJK, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, *et al.* European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr*. 2003;5:1113-24.
7. Margetts BM, Pietinen P. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: validity studies on dietary assessment methods. *Int J Epidemiol*. 1997;26 Suppl 1:S1-5.
8. Hjartåker A, Andersen LF, Lund E. Comparison of diet measures from a food-frequency questionnaire with measures from repeated 24-hour dietary recalls. The Norwegian Women and Cancer Study. *Public Health Nutr*. 2007;10:1094-103.
9. Slimani N, Kaaks R, Ferrari P, Casagrande C, Clavel-Chapelon F, Lotze G, *et al.* European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study: rationale, design and population characteristics. *Public Health Nutr*. 2002;5:1125.
10. Slimani N, Deharveng G, Unwin I, Southgate DAT, Vignat J, Skeie G, *et al.* The EPIC nutrient database project (ENDB): a first attempt to standardize nutrient databases across the 10 European countries participating in the EPIC study. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Sep 21;61(9):1037-56.

AGRADECIMIENTOS

A los investigadores e investigadoras de EPIC, con quienes compartimos un apasionante proyecto de investigación que representa una oportunidad única para la investigación científica de la relación etiopatogénica de la dieta y otros factores ambientales y de estilo de vida con el cáncer, y las interacciones con factores genéticos, metabólicos y hormonales, tanto en tumores de alta frecuencia como de tumores raros.

A los participantes en el proyecto EPIC. Sin su contribución, sin duda, este estudio no se podría haber llevado a cabo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

FINANCIACIÓN

ISCIII. Fondos FEDER. Expedientes: PI14/00067, PI15/00347.

11. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, *et al.* Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): An observational study. *Lancet.* 2003;361:1496-501.
12. Papas MA, Giovannucci E, Platz EA. Fiber from fruit and colorectal neoplasia. Vol. 13, *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2004. p. 1267-70.
13. Bingham SA, Norat T, Moskal A, Ferrari P, Slimani N, Clavel-Chapelon F, *et al.* Is the Association with Fiber from Foods in Colorectal Cancer Confounded by Folate Intake? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1552-6.
14. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, *et al.* Dietary Fibre Intake and Risks of Cancers of the Colon and Rectum in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Lee JE, editor. *PLoS One.* 2012;7:e39361.
15. van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, *et al.* Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1441-52.
16. Leenders M, Siersema PD, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Boutron-Ruault MC, *et al.* Subtypes of fruit and vegetables, variety in consumption and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2015;137:2705-14.
17. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJB, Norat T, Pischon T, *et al.* Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ.* 2010;340:b5500.
18. Leenders M, Leufkens AM, Siersema PD, van Duijnhoven FJB, Vrieling A, Hulshof PJM, *et al.* Plasma and dietary carotenoids and vitamins A, C and E and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2014;135:2930-9.
19. Eussen SJPM, Vollset SE, Hustad S, Midttun O, Meyer K, Fredriksen A, *et al.* Plasma Vitamins B2, B6, and B12, and Related Genetic Variants as Predictors of Colorectal Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:2549-61.
20. Moskal A, Freisling H, Byrnes G, Assi N, Fahey MT, Jenab M, *et al.* Main nutrient patterns and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Br J Cancer.* 2016;115:1430-40.
21. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, *et al.* Meat, fish, and colorectal cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:906-16.
22. Ferrari P, Jenab M, Norat T, Moskal A, Slimani N, Olsen A, *et al.* Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2007;121:2065-72.
23. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjønneland A, *et al.* Body Size and Risk of Colon and Rectal Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2006;98:920-31.
24. Aleksandrova K, Pischon T, Buijsse B, May AM, Peeters PH, Bueno-De-Mesquita HB, *et al.* Adult weight change and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer.* 2013;49:3526-36.
25. Steins Bisschop CN, van Gils CH, Emaus MJ, Bueno-de-Mesquita HB, Monninkhof EM, Boeing H, *et al.* Weight change later in life and colon and rectal cancer risk in participants in the EPIC-PANACEA study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:139-47.
26. Aleksandrova K, Schlesinger S, Fedirko V, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Freisling H, *et al.* Metabolic Mediators of the Association Between Adult Weight Gain and Colorectal Cancer: Data From the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohort. *Am J Epidemiol.* 2017;185:751-64.
27. Aleksandrova K, Drogan D, Boeing H, Jenab M, Bas Bueno-de-Mesquita H, Jansen E, *et al.* Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer.* 2014;134:612-21.
28. Leufkens AM, Van Duijnhoven FJB, Siersema PD, Boshuizen HC, Vrieling A, Agudo A, *et al.* Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Risk in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:137-44.
29. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, *et al.* Consumption of Dairy Products and Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Bermano G, editor. *PLoS One.* 2013;8:e72715.
30. Bamia C, Lagiou P, Buckland G, Grioni S, Agnoli C, Taylor AJ, *et al.* Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. *Eur J Epidemiol.* 2013;28:317-28.

31. Jenab M, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Casagrande C, Overad K, *et al.* Association of nut and seed intake with colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:1595-603.
32. Dik VK, Bueno-de-Mesquita HB, Van Oijen MGH, Siersema PD, Uiterwaal CSPM, Van Gils CH, *et al.* Coffee and tea consumption, genotype-based CYP1A2 and NAT2 activity and colorectal cancer risk-Results from the EPIC cohort study. *Int J Cancer.* 2014;135:401-12.
33. Zamora-Ros R, Barupal DK, Rothwell JA, Jenab M, Fedirko V, Romieu I, *et al.* Dietary flavonoid intake and colorectal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer.* 2017;140:1836-44.
34. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Norat T, *et al.* Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med.* 2014;12:168.
35. Murphy N, Cross AJ, Abubakar M, Jenab M, Aleksandrova K, Boutron-Ruault M-C, *et al.* A Nested Case-Control Study of Metabolically Defined Body Size Phenotypes and Risk of Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Beck AH, editor. *PLOS Med.* 2016;13:e1001988.
36. Friedenreich C, Norat T, Steindorf K, Boutron-Ruault M-C, Pischon T, Mazuir M, *et al.* Physical Activity and Risk of Colon and Rectal Cancers: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2398-407.
37. Aleksandrova K, Jenab M, Leitzmann M, Bueno-de-Mesquita B, Kaaks R, Trichopoulou A, *et al.* Physical activity, mediating factors and risk of colon cancer: insights into adiposity and circulating biomarkers from the EPIC cohort. *Int J Epidemiol.* 2017;46:1823-35.
38. van Gils CH, Peeters PHM, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Lahmann PH, Clavel-Chapelon F, *et al.* Consumption of Vegetables and Fruits and Risk of Breast Cancer. *JAMA.* 2005;293:183.
39. Emaus MJ, Peeters PH, Bakker MF, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, *et al.* Vegetable and fruit consumption and the risk of hormone receptor-defined breast cancer in the EPIC cohort. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:168-77.
40. Ferrari P, Rinaldi S, Jenab M, Lukanova A, Olsen A, Tjønneland A, *et al.* Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:344-53.
41. Nagel G, Linseisen J, van Gils CH, Peeters PH, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, *et al.* Dietary β -carotene, vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119:753-65.
42. Bakker MF, Peeters PH, Klaasen VM, Bueno-de-Mesquita HB, Jansen EH, Ros MM, *et al.* Plasma carotenoids, vitamin C, tocopherols, and retinol and the risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:454-64.
43. Matejčić M, de Batlle J, Ricci C, Biessy C, Perrier F, Huybrechts I, *et al.* Biomarkers of folate and vitamin B12 and breast cancer risk: report from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2017;140:1246-59.
44. de Batlle J, Ferrari P, Chajes V, Park JY, Slimani N, McKenzie F, *et al.* Dietary Folate Intake and Breast Cancer Risk: European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2014;107:dju367-dju367.
45. Abbas S, Linseisen J, Rohrmann S, Chang-Claude J, Peeters PH, Engel P, *et al.* Dietary Intake of Vitamin D and Calcium and Breast Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nutr Cancer.* 2013;65:178-87.
46. Zamora-Ros R, Ferrari P, González CA, Tjønneland A, Olsen A, Bredsdorff L, *et al.* Dietary flavonoid and lignan intake and breast cancer risk according to menopause and hormone receptor status in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139:163-76.
47. Kyrø C, Zamora-Ros R, Scalbert A, Tjønneland A, Dossus L, Johansen C, *et al.* Pre-diagnostic polyphenol intake and breast cancer survival: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154:389-401.
48. Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiébaud AC, *et al.* Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1304-12.
49. Sieri S, Chiodini P, Agnoli C, Pala V, Berrino F, Trichopoulou A, *et al.* Dietary fat intake and development of specific breast cancer subtypes. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106.
50. Buckland G, Agudo A, Travier N, Huerta JM, Cirera L, Tormo M-J, *et al.* Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Br J Nutr.* 2011 Nov;106(10):1581-91.

51. Buckland G, Travier N, Agudo A, Fonseca-Nunes A, Navarro C, Lagiou P, *et al.* Olive oil intake and breast cancer risk in the Mediterranean countries of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer.* 2012;131:2465-9.
52. Augustin LSA, Malerba S, Lugo A, Franceschi S, Talamini R, Serraino D, *et al.* Associations of bread and pasta with the risk of cancer of the breast and colorectum. *Ann Oncol.* 2013;24:3094-9.
53. Bhoo-Pathy N, Peeters PH, Uiterwaal CS, Bueno-de-Mesquita HB, Bulgiba AM, Bech BH, *et al.* Coffee and tea consumption and risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Breast Cancer Res.* 2015;17:15.
54. Tjønneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Thomsen BL, Overvad K, *et al.* Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control.* 2007;18:361-73.
55. Romieu I, Scoccianti C, Chajès V, De Batlle J, Biessy C, Dossus L, *et al.* Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer.* 2015;137:1921-30.
56. Romieu I, Ferrari P, Chajès V, de Batlle J, Biessy C, Scoccianti C, *et al.* Fiber intake modulates the association of alcohol intake with breast cancer. *Int J Cancer.* 2017;140:316-21.
57. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw K-T, Tehard B, *et al.* Body size and breast cancer risk: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2004;111:762-71.
58. Dossus L, Boutron-Ruault M-C, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, *et al.* Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2014;134:1871-88.
59. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ, *et al.* Physical Activity and Breast Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:36-42.
60. McKenzie F, Ferrari P, Freisling H, Chajès V, Rinaldi S, de Batlle J, *et al.* Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer.* 2015;136:2640-8.
61. Masala G, Bendinelli B, Assedi M, Occhini D, Zanna I, Sieri S, *et al.* Up to one-third of breast cancer cases in postmenopausal Mediterranean women might be avoided by modifying lifestyle habits: the EPIC Italy study. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;161:311-20.
62. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Rinaldi S, *et al.* Serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 concentrations and prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:1121-7.
63. Crowe FL, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Roddam A, Overvad K, *et al.* The association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1333-40.
64. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjønneland A, *et al.* Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2008;98:1574-81.
65. Key TJ, Allen N, Appleby P, Overvad K, Tjønneland A, Miller A, *et al.* Fruits and vegetables and prostate cancer: no association among 1104 cases in a prospective study of 130544 men in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2004;109:119-24.
66. Perez-Cornago A, Travis RC, Appleby PN, Tsilidis KK, Tjønneland A, Olsen A, *et al.* Fruit and vegetable intake and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2017;141:287-97.
67. Johansson M, Appleby PN, Allen NE, Travis RC, Roddam AW, Egevad L, *et al.* Circulating concentrations of folate and vitamin B12 in relation to prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:279-85.
68. Price AJ, Travis RC, Appleby PN, Albanes D, Barricarte Gurrea A, Bjørge T, *et al.* Circulating Folate and Vitamin B12 and Risk of Prostate Cancer: A Collaborative Analysis of Individual Participant Data from Six Cohorts Including 6875 Cases and 8104 Controls. *Eur Urol.* 2016;70:941-51.
69. Bidoli E, Talamini R, Zucchetto A, Bosetti C, Negri E, Lenardon O, *et al.* Dietary vitamins E and C and prostate cancer risk. *Acta Oncol.* 2009;48:890-4.
70. Travis RC, Crowe FL, Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Tjønneland A, *et al.* Serum vitamin D and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Epidemiol.* 2009;169:1223-32.
71. Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Tjønneland A, Johnsen NF, Overvad K, *et al.* Plasma selenium concentration and prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1567-75.

72. Dahm CC, Gorst-Rasmussen A, Crowe FL, Roswall N, Tjønneland A, Drogan D, *et al.* Fatty acid patterns and risk of prostate cancer in a case-control study nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:1354-61.
73. Gallus S, Foschi R, Negri E, Talamini R, Franceschi S, Montella M, *et al.* Dietary zinc and prostate cancer risk: a case-control study from Italy. *Eur Urol.* 2007;52:1052-6.
74. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, Crowe FL, Jenab M, Rinaldi S, *et al.* Plasma phytanic acid concentration and risk of prostate cancer: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1769-76.
75. Rohrmann S, Linseisen J, Allen N, Bueno-de-Mesquita HB, Johnsen NF, Tjønneland A, *et al.* Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2013;108:708-14.
76. Rohrmann S, Linseisen J, Key TJ, Jensen MK, Overvad K, Johnsen NF, *et al.* Alcohol consumption and the risk for prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:1282-7.
77. Johnsen NF, Tjønneland A, Thomsen BLR, Christensen J, Loft S, Friedenreich C, *et al.* Physical activity and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer.* 2009;125:902-8.
78. Pischon T, Boeing H, Weikert S, Allen N, Key T, Johnsen NF, *et al.* Body size and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:3252-61.
79. Miller AB, Altenburg H-P, Bueno-de-Mesquita B, Boshuizen HC, Agudo A, Berrino F, *et al.* Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer.* 2004;108:269-76.
80. Linseisen J, Rohrmann S, Miller AB, Bueno-De-Mesquita HB, Büchner FL, Vineis P, *et al.* Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: Updated information from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2007;121:1103-14.
81. Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Linseisen J, Boshuizen HC, Kiemeny LALM, Ros MM, *et al.* Fruits and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control.* 2010;21:357-71.
82. Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Overvad K, Dahm CC, Hansen L, *et al.* Variety in fruit and vegetable consumption and the risk of lung cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:2278-86.
83. Linseisen J, Rohrmann S, Bueno-de-Mesquita B, Büchner FL, Boshuizen HC, Agudo A, *et al.* Consumption of meat and fish and risk of lung cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control.* 2011;22:909-18.
84. Fanidi A, Muller DC, Yuan J-M, Stevens VL, Weinstein SJ, Albanes D, *et al.* Circulating Folate, Vitamin B6, and Methionine in Relation to Lung Cancer Risk in the Lung Cancer Cohort Consortium (LC3). *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2018;110:57-67.
85. Steindorf K, Friedenreich C, Linseisen J, Rohrmann S, Rundle A, Veglia F, *et al.* Physical activity and lung cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort. *Int J Cancer.* 2006;119:2389-97.
86. Dewi NU, Boshuizen HC, Johansson M, Vineis P, Kampman E, Steffen A, *et al.* Anthropometry and the Risk of Lung Cancer in EPIC. *Am J Epidemiol.* 2016;184:129-39.