
Nutrició i càncer

PID_00269486

Begoña Manuel Keenoy

Temps mínim de dedicació recomanat: 5 hores



Begoña Manuel Keenoy

L'encàrrec i la creació d'aquest recurs d'aprenentatge UOC han estat coordinats per la professora: Laura Esquiús de la Zarza

Primera edició: març 2020
© Begoña Manuel Keenoy
Tots els drets reservats
© d'aquesta edició, FUOC, 2020
Av. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona
Realització editorial: FUOC

Cap part d'aquesta publicació, incloent-hi el disseny general i la coberta, no pot ser copiada, reproduïda, emmagatzemada o transmesa de cap manera ni per cap mitjà, tant si és elèctric com mecànic, òptic, de gravació, de fotocòpia o per altres mètodes, sense l'autorització prèvia per escrit del titular dels drets.

Índex

Introducció	5
1. Epidemiologia del càncer	7
1.1. Mundial	7
1.2. Europa	8
1.3. Espanya	9
2. Mètodes d'estudi epidemiològic del càncer	10
2.1. Bases de dades i registres del càncer	10
2.2. Paràmetres epidemiològics	11
2.3. Causalitat	11
2.4. Tipus d'estudi i graus d'evidència	12
2.5. Eines per a investigar la relació càncer-nutrició	14
2.6. Estudis de recerca més coneguts	16
3. Factors de risc de càncer	19
4. L'alimentació com a factor modificable de risc o protecció ...	22
5. Pes i composició corporal. Balanç energètic. Ingesta de calories enfront d'exercici físic	26
5.1. Càncer de mama	29
5.2. Mecanismes d'acció i evidència biològica experimental	30
5.3. Mesures preventives basades en estudis de cohort i intervenció	31
5.4. Exercici físic	32
6. Qualitat i proporció de carbohidrats, lípids i proteïnes	34
6.1. Qualitat dels carbohidrats (índex glicèmic; contingut en fibra)	34
6.1.1. Evidència epidemiològica	34
6.1.2. Mecanismes d'acció i evidència biològica experimental	34
6.2. Greixos	35
6.2.1. Evidència epidemiològica	35
7. Micronutrients	40
7.1. Suplements de vitamines i minerals	40
7.2. Vitamina D	41
8. Fruïtes i verdures: compostos fitoquímics bioactius	43

8.1. Evidència epidemiològica	43
8.2. Compostos bioactius en els aliments vegetals	44
8.3. Mecanismes d'acció i evidència biològica experimental	45
9. Contaminants carcinògens en els aliments.....	47
10. Carns vermelles, processades i embotits.....	49
10.1. Evidència epidemiològica	49
10.2. Mecanismes d'acció i evidència biològica experimental	50
10.3. Consells d'ingesta	50
11. Alcohol.....	52
12. Patrons dietètics.....	53
12.1. Dieta mediterrània (DM)	53
12.2. Dieta antiinflamatòria	54
12.3. Dietes vegetarianes, veganes i macrobiòtiques	55
13. Conclusions, recomanacions generals i perspectives de futur.....	56
Bibliografia.....	59

Introducció

El càncer es defineix com la malaltia causada per una proliferació incontrolada d'un grup de cèl·lules que adquireixen les tres característiques següents:

- **Invasivitat** (disseminació local i infiltració de teixits veïns).
- Capacitat d'induir **neoangiogènesi** (formació de nous vasos sanguinis que aporten més nutrients per al creixement tumoral).
- **Metàstasi** (disseminació a distància que origina focus tumorals autònoms).

L'origen del càncer (carcinogènesi o oncogènesi) és el desequilibri causat per la divisió massiva de cèl·lules que no s'aconsegueix frenar per la mort cel·lular fisiològica (apoptosi). És un procés molt complex i hi intervenen múltiples factors genètics i ambientals. L'alteració fonamental és el dany genètic o «mutació», que afecta un sol nucleòtid, en fragments d'ADN, en parts dels cromosomes o fins i tot en grups de cromosomes. En acumular-se diverses mutacions apareixen cèl·lules amb un fenotip transformat que és incapaç de reparar l'ADN danyat ni de controlar el cicle cel·lular, l'apoptosi, la transducció de senyals cel·lulars, la protecció immunològica i la programació energètica.

Aquests processos es desenvolupen durant anys i s'hi distingeixen diverses fases:

1) Iniciació: un agent iniciador (tabac, radiacions, hormones, infeccions, inflamació, carcinògens en els aliments, alcohol, etc.) danya gens supressors de tumors (en menys del 10% dels casos aquest gen «danyat» s'hereta). D'aquesta manera, gens normals del creixement cel·lular (protooncogens) es converteixen en gens que estimulen la cèl·lula a dividir-se descontroladament (oncògens).

2) Promoció: agents promotors estimulen la proliferació de la cèl·lula mutada i el dany a altres gens impedeix la reparació de l'ADN mutat.

3) Progressió: dany addicional a l'ADN i canvis epigenètics que afecten la transcripció dels gens i que estimulen la invasivitat, la formació de nous vasos sanguinis i la metàstasi, característiques típiques del càncer maligne.

En cada fase hi intervenen diferents factors, i l'impacte de factors cancerígens o protectors pot variar segons la fase. En actuar de manera acumulativa durant períodes molt més grans dels que cobreixen la majoria dels estudis, l'efecte cancerigen pot trigar dècades a manifestar-se. És a dir, el **període de latència entre l'exposició al factor i l'inici del càncer** pot ser de deu a vint anys.

Per tant, en donar recomanacions sobre factors amb possible impacte sobre el càncer és important distingir entre:

- **Susceptibilitat genètica** en subjectes que hereten una mutació procancerígena, per exemple, BRCA1 en càncer de mama.
- **Prevenició primària** per a prevenir la iniciació, promoció i progressió de la carcinogènesi.
- **Prevenició secundària** per a prevenir les recidives, reduir la mortalitat i augmentar la qualitat de vida de pacients diagnosticats de càncer durant el tractament i després.

Enllaços recomanats

Podeu trobar més explicacions sobre el càncer en general als enllaços següents:

Associació Espanyola contra el Càncer (AECC). «Todo sobre el cáncer» [en línia]. <www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer>

Institut Català d'Oncologia (ICO). «Conèixer el càncer» [en línia]. <http://ico.gencat.cat/ca/el-cancer/coneixer_el_cancer/>

Institut Nacional del Càncer dels EUA (NCI, National Cancer Institute). «¿Qué es el cáncer?» [en línia]. <www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

Organització Mundial de la Salut (OMS). «Cáncer: datos y cifras» [en línia]. <www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica © (SEOM) (2019). «¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?» [en línia]. <<https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?showall=&start=2>>

1. Epidemiologia del càncer

1.1. Mundial

El càncer és la segona causa de mort al món. La incidència i mortalitat del càncer continua augmentant mundialment, i als països rics la mortalitat deguda al càncer ja supera la deguda a les malalties cardiovasculars. S'estima que el 2030 el càncer pot afectar un de cada dos individus.

Els tumors més freqüents a escala mundial van ser els de pulmó, mama, col·rectal, pròstata, estómac i fetge.

Aquestes dades provenen dels estudis epidemiològics següents realitzats a tot el món:

1) **Global Burden of Disease Cancer Collaboration (GBD)**. Aquesta entitat va publicar el 2018 una revisió sistemàtica amb dades del 2016 sobre incidència (17,2 milions de casos de càncer incidents), mortalitat per càncer (8,9 milions de morts) i càrrega de morbiditat (213,2 milions de DALYs o *disability-adjusted life years*, anys de vida ajustats per discapacitat o anys de vida sana perduts). Entre els anys 2006 i 2016 la incidència es va incrementar en un 28%, un increment que resulta més elevat als països menys desenvolupats.

Lectures recomanades

Roth, G. A. ; Abate, D. ; Abate, K. H. ; Abay, S. M. ; Abbafati, C. ; Abbasi, N. *et al.* (2018). «Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017». *The Lancet* (vol. 392, núm. 10159, pàg. 1736-1788).

Global Burden of Disease Cancer Collaboration (2018). «Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study». *JAMA Oncology* (vol. 4, núm. 11, pàg. 1553-1568).

2) **International Agency for Research on Cancer (IARC)** of the World Health Organization (WHO). L'Agència Internacional de Recerca sobre el Càncer o Centre Internacional de Recerques sobre el Càncer (CIRC) de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va recollir dades sobre 36 tipus de càncers i càncer en general en 185 països. En el GLOBOCAN 2018 s'estima que el 2018 es van diagnosticar 18,1 milions de casos de càncer i 9,6 milions de persones van morir a causa del càncer.

Morts per càncer

Hem d'assenyalar que prop del 70% de les morts per càncer es registren en països d'ingressos mitjans i baixos que no disposen de mitjans ni de les dades necessàries per a impulsar polítiques de lluita contra la malaltia.

Lectura recomanada

The Lancet (2018). «GLOBOCAN 2018: counting the toll of cancer». *The Lancet* (vol. 392, núm. 10152, pàg. 985).

3) Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE). Aquest estudi prospectiu d'epidemiologia urbana i rural presenta una cohort de 155.722 subjectes de 21 països d'ingressos alts, mitjans i baixos amb un seguiment mitjà de 7,4 anys. Estudia periòdicament la relació entre ingesta alimentària i mortalitat, i conclou que en països rics la mortalitat deguda al càncer és dues vegades més gran que la deguda a malalties cardiovasculars, però en països pobres la mortalitat cardiovascular és tres vegades més gran.

Enllaços recomanats

Podeu consultar dades sobre incidència, prevalença, factors de risc i distribució geogràfica dels diferents tipus de càncer als enllaços següents:

Agència Internacional de Recerca sobre el Càncer (IARC). «Cancer Today» (bases de dades) [en línia]. <<https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>> i <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>>

NIH Institut Nacional del Càncer dels EUA (NCI). «Estadísticas del càncer» [en línia]. <www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>

Organització Mundial de la Salut (OMS). «Cancer Mortality database» [en línia]. <www.who.int/cancer/resources/incidences/en/>

Our World in Data. «Cancer» [en línia]. Disposa de gràfiques clares amb dades sobre tots els tipus de càncer en diferents regions mundials. <<https://ourworldindata.org/cancer>>

UICC. «GLOBOCAN 2018». <www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>

1.2. Europa

A la pàgina de promoció de salut de la Comissió Europea (*EU Science Hub-EU burden from senar-communicable diseases and key risk factors*) es descriuen les dades del GBD per a Europa i s'assenyala que a Europa la mortalitat deguda a càncer s'apropa a la de malalties cardiovasculars, però la càrrega de morbiditat (DALYs o anys de vida sana perduts) és semblant, com s'aprecia a la taula 1.

Taula 1. Percentatge de morts i d'anys de vida sana perduts causats per malalties no contagioses a la Unió Europea el 2017

Malaltia	Percentatge de la càrrega total a la Unió Europea (2017)	
	Morts	DALYs (anys de vida sana perduts)
Malalties no contagioses	91,3	86,6
Malalties cardiovasculars	36,4	18,4
Neoplasmes (càncer)	27,6	18,6
Alteracions neurològiques	11,5	8,5
Malalties respiratòries cròniques	5,0	4,5

Taula traduïda d'«Estimated percentage of deaths and disability-adjusted life years (DALYs, disability adjusted life year [DALY], a measure of the years of healthy life lost) within the EU in 2017 from senar-communicable diseases (NCDs)» [en línia]. <<https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/societal-impacts/burden>>

Lectura recomanada

Yusuf, S. ; Joseph, P. ; Rangarajan, S. ; Islam, S. ; Menke, A. ; Hystad, P. *et al.* (2019). «Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study». *The Lancet* (pii: S0140-6736(19)32008-2). doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2. [Epub].

Enllaços recomanats

Podeu consultar dades sobre diferents regions i Europa als enllaços següents:

Agència Internacional de Recerca sobre el Càncer (IARC). «GLOBOCAN 2018 en diferents regions del món» [en línia]. <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>>

Science Hub de la Comissió Europea. «Global Burden of Disease Europe 2017» [en línia]. <<https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/societal-impacts/burden>>

Malaltia	Percentatge de la càrrega total a la Unió Europea (2017)	
	Morts	DALYs (anys de vida sana perduts)
Malalties digestives	4,6	4,1
Diabetis i malalties re-nals	3,7	4,3
Altres malalties no con-tagioses	1,3	3,8
Trastorns per ús de dro-gues	0,7	2,0
Trastorns musculosque-lètics	0,3	10,3
Malalties de la pell i subcutànies	0,2	2,4
Trastorns mentals	0,002	6,6
Malalties sensorials		3,2

Taula traduïda d'«Estimated percentage of deaths and disability-adjusted life years (DALYs, disability adjusted life year [DALY], a measure of the years of healthy life lost) within the EU in 2017 from senar-communicable diseases (NCDs)» [en línia]. <<https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/societal-impacts/burden>>

1.3. Espanya

A Espanya, basant-se en les dades de 2012 del GLOBOCAN, es van estimar 228.482 nous casos de càncer per a l'any 2017 i una previsió de 315.413 casos per a l'any 2035. Segons aquestes dades, el 60,4% dels casos es diagnostiquen en persones més grans de 65 anys.

Els tumors més freqüentment diagnosticats a Espanya l'any 2017 van ser el colorectal i els de pròstata, pulmó, mama, bufeta i estómac.

Enllaç recomanat

Podeu consultar dades sobre Espanya en el lloc web següent:

Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica © (SEOM). «Las cifras del càncer en España 2018» [en línia]. <https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/las_cifras_del_cancer_en_espana2018.pdf>

Tumors en homes i en dones

En homes, els més freqüents són els de pròstata, pulmó, colorectal, bufeta, estómac, ronyó, fetge, pàncrees, limfoma no Hodgkin i leucèmies; i en dones, els de mama, còlon, úter, pulmó, ovari, pàncrees, estómac, limfoma no Hodgkin, melanoma cutani i cèrvix.

2. Mètodes d'estudi epidemiològic del càncer

2.1. Bases de dades i registres del càncer

A cada país o regió els registres del càncer recullen periòdicament el **nombre absolut de casos nous** diagnosticats segons el tipus de càncer, a més d'altres dades sociodemogràfiques, com ara edat, sexe, atenció sanitària, factors de risc, hàbits i estil de vida.

A **Espanya** es recullen les dades proporcionades pels registres hospitalaris de tumors, per l'Institut Nacional d'Estadística (INE), pel Centre Nacional d'Epidemiologia (CNE) de l'Institut de Salut Carlos III, i pels grups cooperatius EUROCARE (EUROCARE-5) i REDECAN (Xarxa Espanyola de Registres de Càncer), i l'Observatori del Càncer de l'Associació Espanyola Contra el Càncer (AECC).

Enllaços recomanats

Podeu consultar les bases de dades de les diferents entitats i registres als enllaços següents:

Jemal, A. ; Torre, L. ; Serjomataram, I. ; Bray, F. (eds.) (2019). *The Cancer Atlas* (3a. ed.) [en línia]. Elaborat per la Societat Americana del Càncer (ACS), la Unió Internacional Contra el Càncer (UICC) i l'Agència Internacional de Recerca sobre el Càncer (IARC). <<http://canceratlas.cancer.org/>> i <http://canceratlas.cancer.org/wp-content/uploads/2019/10/acs_ca3_book.pdf>

Centres per al Control i Prevenció de Malalties (CDC) (EUA). <www.cdc.gov/cancer/> i, en castellà, <www.cdc.gov/spanish/cancer/index.htm>

REDECAN (Xarxa Espanyola de Registres de Càncer). <<http://redecn.org/es/index.cfm>>

Dades sobre supervivents (pacients diagnosticats de càncer):

Societat Americana del Càncer (ACS). «Cancer Statistics Center», pàgina de dades estadístiques sobre la creixent població de supervivents (malalts diagnosticats i tractats). <<https://cancerstatisticscenter.cancer.org/>>

Centres per al Control i Prevenció de Malalties (CDC). «Cancer survivors». <<https://www.cdc.gov/cancer/survivors/index.htm>>

European Cancer Registry (EUROCARE). Recopila dades sobre la prevalença i el pronòstic i les cures de pacients ja diagnosticats de càncer a Europa. <www.eurocare.it/>

Global Surveillance of Cancer Survival (CONCORD). Recopila dades mundials sobre supervivència de pacients amb càncer. <<https://csg.lshtm.ac.uk/research/themes/concord-programme/>>

Institut Nacional del Càncer dels EUA (NCI). *Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER)*. Presenta dades sobre cada tipus de càncer als Estats Units. <<https://seer.cancer.gov/statfacts/>> i <<https://cancercontrol.cancer.gov/ocs/>>

Unió Europea. Projecte FACT (Fighting Against Cancer Today) (2008). «Responding to the Challenge of Cancer in Europe» [en línia]. <https://ec.europa.eu/health/ph_information/reporting/docs/cancer_en.pdf>

2.2. Paràmetres epidemiològics

Les dades aportades pels registres del càncer són analitzades per diverses entitats, com per exemple l'Organització Mundial de la Salut (OMS) mitjançant la plataforma The Global Cancer Observatory (GCO), que reuneix els esforços dels diferents projectes de la IARC (International Agency for Research on Cancer o Agència Internacional de Recerques sobre el Càncer), entre els quals hi ha GLOBOCAN, Cancer Incidence in Five Continents (CI5); International Incidence of Childhood Cancer (IICC), a més de Cancer Survival in Africa, Àsia, the Caribbean and Central America (SurvCan).

Els resultats d'aquestes anàlisis permeten calcular els paràmetres següents d'interès per a l'estudi epidemiològic del càncer:

- **Incidència:** expressa el nombre de casos nous per 100.000 persones per any. Per poder comparar entre diferents països, s'ajusta per l'edat, ja que les piràmides de població poden ser diferents. Per exemple, segons el GLOBOCAN 2018 la **taxa d'incidència ajustada per l'edat** o TIIa (*ASR, age standardized rate*) per a Europa del sud va ser de 278,4, i per a Europa occidental, de 323,4, comparat amb la taxa de 350,2 per a Amèrica del Nord i de 108,3 per a l'Àfrica occidental (<<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-all-cancers-fact-sheet.pdf>>).
- **Prevalença:** expressa la proporció d'una població que té càncer (el nombre de casos de càncer pel nombre total d'individus de la població) en un moment donat o durant un període determinat. També es pot ajustar per l'edat (TPa).
- **Taxa de mortalitat ajustada (TMa):** nombre de morts per càncer per 100.000 habitants durant un període determinat.
- **Supervivència:** proporció de pacients amb càncer que continuen vius cinc anys després.

2.3. Causalitat

Per decidir si el consum d'un determinat aliment, el patró dietètic, l'hàbit o estil de vida té importància en el càncer, s'investiga si hi ha una relació o associació amb la freqüència i el pronòstic del càncer. Encara que sigui estadísticament significativa, és important distingir si aquesta relació és de causalitat o no.

En el cas del càncer tenim grans dificultats per a estudiar una relació causa-efecte. Per exemple, el període de latència entre l'exposició al factor que s'investiga i l'aparició de la malaltia pot ser de dècades; sovint es produeix *confounding* o confusió deguda a altres factors que coincideixen amb el factor que

s'està investigant, per exemple, consum d'aliments orgànics i estil de vida sa. També s'ha de tenir en compte que el càncer és causat per múltiples factors que poden interferir entre si, i que l'impacte de cada factor potencialment causal difereix segons el tipus de càncer.

Els criteris per a poder valorar si la relació és de causalitat són els següents:

- **Associació forta:** per exemple, l'augment o la disminució de risc que s'associa al factor és pronunciat.
- **Dosi-resposta:** per exemple, un consum més elevat s'associa amb un risc també més elevat (o al revés, en el cas dels factors protectors).
- **Relació temporal:** per exemple, el consum ocorre abans de l'aparició del càncer tenint en compte que el període de latència pot ser d'anys.
- **Consistència dels resultats:** s'observen resultats similars en repetir els estudis, en diferents grups i condicions.
- **Absència de distorsions metodològiques:** s'ha fet un disseny correcte de l'estudi, la recollida i l'anàlisi de dades, fonts d'errors sistemàtics.
- **Absència d'explicacions alternatives:** per exemple, no es pot explicar la relació observada per l'impacte d'altres factors de confusió.
- **Plausibilitat biològica:** per exemple, la relació és compatible amb les propietats moleculars i els mecanismes fisiopatològics investigats en estudis de cultius cel·lulars i models animals.

2.4. Tipus d'estudi i graus d'evidència

Es distingeixen principalment els estudis següents:

- **Observacionals:** són estudis descriptius, els seus resultats permeten identificar factors que poden estar potencialment associats al càncer i així generar hipòtesis sobre la seva possible influència protectora o procancerígena. Es divideixen en:
 - transversals (ecològics de població, croseccionals, censos, enquestes, estudis de casos i controls) i
 - longitudinals o de seguiment (prospectius i retrospectius; estudis de cohort).
- **Intervenció:** investiguen l'efecte de factors amb impacte potencial sobre l'aparició i el pronòstic del càncer en condicions òptimes per a evitar in-

terferències per factors de confusió, per exemple, estudis aleatoritzats a doble cec.

Depenent de la pregunta que es vulgui investigar i de les dades i paràmetres que es vulguin recollir, es dissenyen diferents tipus d'estudis, que es resumeixen en la taula 2, per a investigar la relació entre càncer i nutrició.

Taula 2. Pregunta per a investigar i tipus d'estudi

Pregunta	Denominació del paràmetre	Tipus d'estudi
Quina proporció de la població es diagnòstica de (d'un tipus de) càncer cada any?	Incidència	Enquestes i censos transversals, estudis de cohort
Quina proporció de la població té càncer actualment?	Prevalença	Enquestes i censos transversals, estudis de cohort
Quins factors causen càncer?	Etiologia	Cas-control, cohorts
Com es pot adaptar la nutrició per prevenir o tractar el càncer?	Prevenició i teràpia nutricional	Clínic, d'intervenció
Es pot detectar abans de l'aparició de símptomes?	Cribatge	Clínic
Quin és el resultat de la teràpia o prevenició?	Pronòstic	Clínic, cohorts

Cada tipus d'estudi té els seus avantatges, però també les seves limitacions metodològiques i ètiques, riscos de biaix i errors. Per exemple, els estudis observacionals transversals no permeten investigar la relació temporal entre factors de risc o protecció, i càncer, i és difícil corregir per les interferències causades pels factors de confusió.

Per tant, el pes o grau de l'evidència aportada per cada estudi pot variar.

Exemple

El pes de l'evidència aportada per una metaanàlisi d'estudis d'intervenció és més elevat que el d'un estudi observacional o el d'un informe que descriu casos clínics. Però s'ha de tenir en compte que en nutrició no sempre és factible ni ètic dissenyar estudis d'intervenció aleatoritzats.

La qualitat de l'evidència es pot graduar d'una manera senzilla (de manera que 1 és l'evidència de millor qualitat i més convincent):

- 1) Evidència sòlida d'almenys una revisió sistemàtica amb metaanàlisi d'estudis d'intervenció aleatoritzats a doble cec i ben dissenyats.
- 2) Evidència sòlida d'almenys un estudi d'intervenció aleatoritzat amb un nombre adequat de participants.

3) Evidència d'estudis pseudoaleatoritzats o no aleatoritzats, estudis de cohort, estudis de temporalitat i estudis de cas-control aariats.

4) Evidència d'estudis no experimentals de més d'un grup de recerca i memòries o informes de casos clínics.

5) Opinions d'experts basades en evidència clínica, en estudis descriptius i en informes de comitès d'experts.

Com es pot decidir si un estudi està ben dissenyat

Es consulten les pautes o directrius dels grups:

- STROBE (STrengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) per a estudis observacionals. <<https://strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>>
- CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) per a estudis d'intervenció. <www.consort-statement.org/>

Els experts que elaboren recomanacions sobre l'impacte de diferents factors en el càncer repassen les publicacions científiques i calculen el grau de l'evidència global que aporten els estudis per a decidir si és més o menys robusta o sòlida, convincent, probable o no evident. Per exemple, l'OMS distingeix els grups següents:

1) Disposem de **suficient evidència** de carcinogenicitat en humans. En altres paraules, hi ha proves convincents que l'agent causa càncer. L'avaluació es basa generalment en estudis epidemiològics que mostren el desenvolupament de càncer en humans que han sofert una exposició a l'agent que s'investiga.

2) L'evidència **limitada** significa que s'ha observat una associació positiva entre l'exposició a l'agent i el càncer, però no es poden descartar altres explicacions per a les observacions (denominat tècnicament biaix o confusió).

2.5. Eines per a investigar la relació càncer-nutrició

1) **Enquestes d'ingesta**. Els qüestionaris de consum alimentari són de diversos tipus: els més simples recullen solament informació sobre freqüència de consum de cada aliment per setmana o mes, però en els més detallats s'obtenen també dades sobre quantitat i freqüència, sobre consum real registrat durant una setmana o durant 24 hores. Per disminuir els problemes de falta de reproductibilitat, es poden repetir diversos dies i en diferents èpoques de l'any.

És ben conegut que aquesta informació pateix d'errors sistemàtics (per exemple, subestimació d'ingesta calòrica, d'alcohol, greixos, etc.) i errors aleatoris deguts al disseny i als mètodes de mesurament.

Per aquesta raó es validen els resultats sobre consum amb el mesurament de biomarcadors.

Lectura recomanada

Harris, R. P. ; Helfand, M. ; Woolf, S. H. ; Lohr, K. N. ; Mulrow, C. D.; Teutsch, S. M. *et al.* (2001). «Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A review of the process». *American Journal of Preventive Medicine* (vol. 20, núm. 3, pàg. 21-35).

Enllaç recomanat

Podem trobar més detalls sobre graus d'evidència a l'enllaç següent:

Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) de la Universitat d'Oxford. <www.cebm.net/>

Exemples d'errors

Errors en les taules de composició d'aliments, en la grandària de les porcions, en la composició segons el tipus de cuinat, processament, etc.

2) Biomarcadors

a) D'estat nutricional

- Mesures antropomètriques: per exemple, pes, índex de massa corporal (IMC), circumferència braquial, força muscular, bioimpedància.
- Taxa metabòlica basal.
- Composició corporal: per exemple, calci, nitrogen corporal, seleni en ungles.
- Nivells en sang: per exemple, prealbúmina en plasma, àcid ascòrbic en leucòcits.

b) D'ingesta. Un biomarcador nutricional d'ingesta és aquell compost —o metabòlit seu— que es mesura en l'organisme (plasma, orina, teixit adipós...) i s'utilitza per a conèixer l'exposició de l'individu a l'aliment. Els més utilitzats, en funció de quina ingesta vulguin valorar, són els següents:

- Per a calories: aigua doblement marcada (*doubly labeled water*).
- Per a proteïnes: excreció de nitrogen en orina de 24 hores.
- Per a àcids grassos: en teixit adipós, en plasma, en eritròcits.
- D'altres: minerals, vitamines.

És important verificar les característiques següents del biomarcador: vida mitjana adequada, bona correlació biomarcador davant d'ingesta, precisió, especificitat, sensibilitat, variabilitat entre subjectes i temporalitat.

3) Mesures per a quantificar la relació entre factor de risc o protecció i càncer o mortalitat per càncer

a) Population attributable fractions (PAF, fracció atribuïble de la població). És una mesura de la proporció de casos de càncer que es poden atribuir al factor de risc; es calcula la proporció de tots els càncers que no s'haguessin desenvolupat en cas d'absència del factor de risc.

b) Odds ratio (OR, raó de possibilitats o raó de productes creuats). És una mesura de la possibilitat que aparegui càncer segons l'exposició al factor que s'investiga. En estudis retrospectius de cas (càncer) - control (sense càncer) es compara la proporció exposada al factor investigat (per exemple, obesitat) en cada grup i es calcula la ràtio o quocient.

Exemple

Un OR > 1 (amb intervals de confiança 95 > 1) significa que l'exposició al factor s'associa amb un risc més elevat de càncer, i viceversa per a factors de protecció.

c) Relative risk (RR, risc relatiu). S'utilitza en estudis prospectius de cohort i en estudis de seguiment clínics. És una mesura del risc d'aparició de càncer en el grup exposat comparat amb el grup no exposat.

Lectura recomanada

Bingham, S. A. (2002). «Biomarkers in nutritional epidemiology». *Public Health Nutr* (vol. 5, núm. 6A, pàg. 821-827).

Lectura recomanada

Brown, K. F. ; Runggay, H. ; Dunlop, C. ; Ryan, M.; Quartly, F. ; Cox, A. *et al.* (2018). «The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015». *British Journal of Cancer* (vol. 118, núm. 8, pàg. 1130-1141).

Exemple

RR >1 (amb intervals de confiança 95 > 1) significa que l'exposició al factor s'associa amb un risc més elevat de càncer, i viceversa per a factors de protecció.

d) Hazard ratio (HR). S'utilitza en estudis de cohort clínics i prospectius. És una mesura de la possibilitat que en un moment determinat aparegui (o mori per) càncer en un grup exposat al factor que s'investiga, comparat amb un altre grup no exposat.

Enllaços recomanats

Podeu trobar més explicacions sobre aquests termes als enllaços següents:

IARC. «Metodología» [en línia]. Dins: *La proporción de cánceres en Francia atribuidos a estilo de vida y factores ambientales* (cap. 3, en francès). <https://gco.iarc.fr/resources/paf-france_en.php> i <https://gco.iarc.fr/includes/paf/paf_fr_report.pdf>

Institut Nacional del Càncer dels EUA (NCI). *Diccionario*. <www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>

2.6. Estudis de recerca més coneguts

Per a investigar la relació temporal entre un factor i el desenvolupament del càncer s'utilitzen estudis longitudinals de cohort, en els quals s'avalua regularment l'exposició al factor investigat, per exemple, consum d'aliments, ingestes de nutrients, etc., i es fa un seguiment dels participants durant anys, i el paràmetre que es mesura (*outcome*) són els casos nous de càncer o la mortalitat per càncer.

A Europa el més important és l'estudi EPIC (*European Prospective Investigation on Cancer*) o *Estudi prospectiu europeu sobre nutrició i càncer* (en col·laboració amb l'OMS i la IARC). Inclou vint-i-tres centres d'estudi en deu països europeus, inclosa Espanya. Des del 1992 es van reclutar 519.978 participants de la població general. Es va avaluar la ingesta mitjançant qüestionaris calibrats i es van anotar els casos de càncer en els registres nacionals.

Enllaç recomanat

Podeu trobar informació general sobre l'EPIC a l'enllaç següent: <<https://epic.iarc.fr/>>

Lectures recomanades

Salamanca-Fernández, E.; Rodríguez Barranco, M.; Sánchez, M. J. (2018). «La dieta como causa del cáncer: principales aportaciones científicas del Estudio prospectivo europeo sobre nutrición y cáncer (EPIC)». *Nutrición Clínica en Medicina* (vol. XII, núm. 2, pàg. 61-79).

Bradbury, K. E.; Appleby, P. N.; Key, T. J. (2014). «Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 100, supl. 1, pàg. 394S-8S).

Altres estudis prospectius coneguts són:

- ACLS: *Aerobics Center Longitudinal Study*
- HALI: *Healthy Ageing: a Longitudinal Study in Europe*
- HPFS: *Health Professionals Follow-up Study*
- IWHS: *Iowa Women's Health Study*
- MEC: *Multiethnic Cohort Study*

- NHS: *Nurses' Health Study*
- NIH-AARP: *National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study*
- SNC: *Swiss National Cohort*
- SWLH: *Swedish Women's Lifestyle and Health*
- WHI: *Women's Health Initiative*

Però els estudis de cohort necessitarien tenir un elevat **nombre de participants** durant llargs períodes de temps per aconseguir suficient poder estadístic i així poder controlar tots els **factores de confusió** (*confounding factors*) coneguts, tals com tabaquisme, medicació (per exemple, aspirina), substitució hormonal, menarquia, paritat, antecedents familiars, etc.

D'aquí la iniciativa, als Estats Units, d'agrupar les dades de diferents estudis, com per exemple el *Pooling Project of Prospective Studies on Diet and Cancer* es mostra a la taula 3.

Taula 3. Cohorts als EUA amb repositoris de mostres de sang i/o ADN

Estudi	Any en què va començar la recollida de mostres biològiques	Grandària total de la cohort	Nombre amb mostres biològiques emmagatzemades
<i>Health Professionals Follow-up Study</i>	1986	52.000	30.000
<i>Nurses' Health Study I</i>	1989	122.000	63.000
<i>Washington County Study</i>	1989	33.000	33.000
<i>Women's Health Study</i>	1992	40.000	28.000
<i>Women's Health Initiative</i>	1993	162.000	162.000
<i>NCI PLCO Study</i>	1994	155.000	70.000
<i>Nurses' Health Study II</i>	1996	116.000	60.000
<i>American Cancer Society CPS-II LifeLink Study</i>	1998	184.000	109.000
<i>Multiethnic Cohort Study</i>	1996	215.000	80.000*
<i>Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort</i>	1999	78.000	54.000
<i>Agricultural Health Study</i>	1999	90.000	35.000
<i>Southern Community Cohort Study</i>	2002	90.000*	80.000*
<i>Black Women's Cohort Study</i>	2005	59.000	41.000*

* Resultats esperats després de la finalització

Taula extreta de W. Willett et al. (2007). «Merging and Emerging Cohorts, Not worth the wait». *Nature* (vol. 445, núm. 7125, pàg. 257-258).

Lectura recomanada

Willett, W. C.; Blot, W. J. ; Colditz, G. A.; Folsom, A. R.; Henderson, B. E.; Stampfer, M. J. (2007). «Merging and emerging cohorts: not worth the wait». *Nature* (vol. 445, núm. 7125, pàg. 257-258).

Estudi	Any en què va començar la recollida de mostres biològiques	Grandària total de la cohort	Nombre amb mostres biològiques emmagatzemades
Total	-	1.396.000*	845.000

* Resultats esperats després de la finalització

Taula extreta de W. Willet *et al.* (2007). «Merging and Emerging Cohorts, Not worth the wait». *Nature* (vol. 445, núm. 7125, pàg. 257-258).

3. Factors de risc de càncer

Tenint en compte la multiplicitat de factors causals i la complexitat i llarga durada del procés cancerigen, s'estima que els factors iniciadors i promotors de la carcinogènesi són principalment ambientals o exògens (estil de vida, infeccions, radiacions, contaminació) i que els factors genètics hereditaris solament expliquen entre el 5 i el 10% de les morts per càncer.

Per comparar l'impacte relatiu dels diferents factors de risc i de protecció s'han analitzat els estudis observacionals de diferents regions i mundialment. A la taula 4 es mostren tres estudis il·lustratius.

Taula 4. Risc de càncer atribuïble a factors de risc coneguts

Organisme	Agència Internacional per a la Recerca en Càncer (IARC), Global Cancer Observatory (GCO) i registres nacionals	Center Disease Control (CDC), Institut Nacional del Càncer dels EUA (NCI)	Cancer Registries i National Health Service (NHS) UK
País, any	França àrea metropolitana, 2015	EUA, 2014	Regne Unit, 2015
Referència	IARC 2018 (*)	Islami <i>et al.</i> (2018)	Brown <i>et al.</i> (2018)
Casos de càncer nous	346.000	1.570.975	359.547
% atribuïble a factors de risc coneguts	41,1%	42%	37,7%
... tabac	19,8%	19%	15,1%
... alcohol	8,0%	5,6%	3,3%
... alimentació (insuficient fruita i verdura i làctics, xarcuteria i carn vermella)	5,4%		2-4% (3,3% insuficient fibra, 1,5% carn processada)
... sobrepès, obesitat	5,4%	7,8%	6,3%
... radiacions UV	3,0%		3,8%
... activitat física insuficient	0,9%		0,5%
... radiacions ionitzants (radó i diagnòstic mèdic)	1,8%		1,9%
... hormones exògenes (contrceptius i hormones menopausa)	0,8%		0,6%
... lactància insuficient	0,5%		0,7%
... pol·lució de l'aire	0,4%		1,0%

* IARC (2018). *Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine* [en línia]. Lió: International Agency for Research on Cancer. <http://gco.iarc.fr/resources/paf-france_fr.php>, <https://gco.iarc.fr/resources/paf-france_en.php> i <https://gco.iarc.fr/includes/paf/paf_fr_report.pdf>

Organisme	Agència Internacional per a la Recerca en Càncer (IARC), Global Cancer Observatory (GCO) i registres nacionals	Center Disease Control (CDC), Institut Nacional del Càncer dels EUA (NCI)	Cancer Registries i National Health Service (NHS) UK
... químics carcinògens ambient (arsènic en aigua, benzè en aire)	0,1%		
... infeccions (H. pylori, virus hepatitis, papil·loma, etc.)	4,0%		3,6%
... exposició professional	3,6%		3,8%

* IARC (2018). *Les càncers atribuïbles al mode de vida et à l'environnement en France métropolitaine* [en línia]. Lió: International Agency for Research on Cancer. <http://gco.iarc.fr/resources/paf-france_fr.php>, <https://gco.iarc.fr/resources/paf-france_en.php> i <https://gco.iarc.fr/includes/paf/paf_fr_report.pdf>

Lectura recomanada

Islami, F.; Goding Sauer, A.; Miller, K. D.; Siegel, R. L.; Fedewa, S. A.; Jacobs, E. J. *et al.* (2018). «Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* (vol. 68, núm. 1, pàg. 31-54).

Basant-se en aquestes dades, diverses organitzacions de salut pública coincideixen a destacar els factors de risc que veiem a la taula 5.

Taula 5. Factors modificables amb impacte sobre el càncer

Organisme	Agència Internacional de Recerca sobre Càncer (IARC) i Organització Mundial de Salut (OMS)	Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica (SEOM)
Títol	<i>Codi europeu contra el càncer</i>	<i>Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz</i>
Referència i enllaç	< https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/doce-formas > < www.europeancancerleagues.org/wp-content/uploads/2018/01/ecac_es3.pdf >	Aguilar Huergo, S. <i>et al.</i> (2017). <i>Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz</i> [en línia]. Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica. < https://seom.org/manual-prevencion/2/ >
Factors	<ul style="list-style-type: none"> • Tabac • Fum aliè • Pes corporal saludable • Activitat física • Alimentació • Alcohol • Exposició al Sol i rajos ultraviolats • Contaminants • Radiació • Lactància materna i tractament de reposició hormonal • Vacunació i infeccions • Criatge (diagnòstic precoç) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabaquisme • Consum d'alcohol • Alimentació i obesitat • Activitat física • Ocupació professional i ambient • Radiacions ultraviolades • Infeccions • Sexe, reproducció i hormones • Criatge (colorectal, mama, cervicouterí)

Interessa assenyalar que menys de la meitat dels casos es poden atribuir als factors de risc coneguts que s'hagin investigat. Aquesta xifra varia segons el sexe i el tipus de càncer. Per exemple, les dades del **Global Burden of Disease Study** (GBD) en 195 països mostren que es poden atribuir a factors de risc coneguts el 100% de les morts per càncer cervical (infeccions) i el 84% de morts per càncer de tràquea, bronquis i pulmó (tabac i pol·lució de l'aire), però solament el 26,8% de morts per càncer de mama, el 4,4% per càncer de

pròstata i el 0% per limfoma de Hodgkin es poden atribuir a factors de risc coneguts, com ara tabac, dieta, nutrició, obesitat, alcohol, pol·lució de l'aire i carcinògens ambientals.

Lectures recomanades

Gakidou, E.; Afshin, A.; Abajobir, A. A.; Abate, K. H.; Abbafati, C.; Abbas, K. M. *et al.* (2017). «Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016». *The Lancet* (vol. 390, núm. 10100, pàg. 1345-1422).

Stanaway, J. D.; Afshin, A.; Gakidou, E.; Lim, S. S.; Abate, D.; Abate, K. H. *et al.* (2018). «Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017». *The Lancet* (vol. 392, núm. 10159, pàg. 1923-1994).

Aquesta dada indica que una proporció important de càncers encara no es poden explicar i que poden ser causats per «mutacions que ocorren a l'atzar o per causes encara desconegudes».

Per tant, no solament continua sent primordial per a disminuir la mortalitat per càncer la prevenció enfocada a combatre els factors de risc coneguts, sinó també el diagnòstic (cribatge) i el tractament precoç.

El missatge principal dels estudis sobre factors de risc és que al voltant d'un terç de les morts per càncer es deu als cinc principals factors de risc conductuals i dietètics: índex de massa corporal elevat, ingesta reduïda de fruites i verdures, falta d'activitat física, consum de tabac i consum d'alcohol.

Tots aquests factors són modificables i evitar-los o disminuir-ne l'impacte és la millor mesura per a la prevenció primària del càncer, ja que altres factors importants, tals com el sexe, la raça, l'edat, l'altura i els antecedents familiars, no es poden canviar (Roth *et al.*, 2018; *The Lancet*, 2018).

Enllaços recomanats

Podeu consultar recomanacions generals per a evitar els factors de risc coneguts als enllaços següents:

Institut Nacional del Càncer dels EUA (NCI). «Dieta» [en línia]. <www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/dieta>

Organització Mundial de la Salut. «Càncer. Prevenció del càncer» [en línia]. <<https://www.who.int/cancer/prevention/es/>>

Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica © (SEOM). 2019 [Internet]. «Prevenció del càncer» [en línia]. <<https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/prevencion-cancer?showall=&start=1>>

4. L'alimentació com a factor modificable de risc o protecció

L'aparició i el pronòstic del càncer estan estretament relacionats amb l'alimentació, l'estat nutricional de l'individu i la seva activitat física. D'una banda, l'alimentació i la qualitat de la dieta influeixen sobre el risc d'iniciar el procés cancerigen i la seva evolució i, d'altra banda, patir un càncer (juntament amb el tractament) té un impacte important sobre l'estat nutricional del pacient i com aquest afecta, al seu torn, el pronòstic del pacient.

Contínuament es recopila informació i evidència científica que corrobora la important relació que hi ha entre alimentació, estil de vida i càncer, i diversos organismes internacionals i comitès d'experts actualitzen regularment aquesta informació per treure conclusions robustes i derivar-ne els consells adequats.

El World Cancer Research Fund (WCRF) i el seu Continuous Update Project (CUP) publiquen el seu informe aproximadament cada deu anys, el tercer i últim va ser el 2018: *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective, The Third Expert Report* (<www.wcrf.org/dietandcancer>).

Interessa accedir a les dues matrius que il·lustren gràficament l'impacte de cada factor de risc o protecció en cada tipus de càncer:

1) Amb evidència forta (<www.wcrf.org/sites/default/files/cup-strong-evidence-matrix.pdf>).

En càncer de mama l'evidència és diferent en les dones premenopàusiques i postmenopàusiques:

- És «convinent» que la talla alta n'augmenta el risc, i que l'alcohol, el guany de pes i l'adipositat també n'augmenten el risc, però solament en dones postmenopàusiques.
- És «probable» que l'alcohol i el pes en néixer n'augmentin el risc en dones premenopàusiques; mentre que l'activitat física, la lactància i l'adipositat de jove en disminueixen el risc.

És interessant també fixar-se en els quadrats grisos, que denoten els factors per als quals fins ara no s'ha pogut demostrar que tinguin un impacte sobre risc.

En aquest últim informe del WCRF es distingeixen divuit tipus de càncer segons la seva localització, i es resumeix l'evidència sobre l'impacte dels factors següents relacionats amb la dieta i l'estil de vida:

- grans integrals, verdures i fruita
- carn, peix i làctics
- aliments preservats i processats
- begudes no alcohòliques
- alcohol
- altres elements de la dieta (càrrega glicèmica, vitamines, patrons dietètics)
- activitat física
- adipositat corporal i guany de pes
- talla i pes en néixer
- lactància

Les recomanacions universals que es deriven d'aquesta informació es resumeixen en els exemples de la taula 6.

Taula 6. Recomanacions generals d'alimentació i estil de vida

Organisme	World Cancer Research Fund (WCRF), Agència Internacional per a la Recerca en Càncer (IARC) i Continuous Update Project (CUP)	Agència Internacional per a la Recerca sobre Càncer (IARC) i Organització Mundial de la Salut (OMS)	Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica (SEOM)
Títol	<i>Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective, The Third Expert Report 2018</i>	<i>Código europeo contra el cáncer*</i>	<i>Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz</i>
Referència i enllaç	«Cancer Prevention Recommendations». < https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-prevention-recommendations >	«Doce formas de reducir el riesgo de cáncer: alimentación y actividad física». < https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/doce-formas/alimentacion > < https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/doce-formas/actividad-fisica > < www.europeancancerleagues.org/wp-content/uploads/2018/01/ecac_es3.pdf >	Aguilar Huergo, S. et al. (2017). <i>Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz</i> [en línia]. Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica. < https://seom.org/manual-prevencion/2/ >

* En el Codi europeu contra el càncer s'assenyala que els qui segueixen un estil de vida saludable i pes corporal en línia amb les recomanacions tenen un risc de patir càncer entre un 11 i un 18% menor que els qui no respecten aquestes recomanacions.

Font: Código europeo contra el cáncer. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC). «Comisión Europea: Doce formas de reducir el riesgo de cáncer. ¿En cuánto se reduce el riesgo de cáncer al llevar una alimentación saludable?» [en línia]. <<https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/doce-formas/alimentacion/492-en-cuanto-se-reduce-el-riesgo-de-cancer-al-llevar-una-alimentacion-saludable>>

Organisme	World Cancer Research Fund (WCRF), Agència Internacional per a la Recerca en Càncer (IARC) i Continuous Update Project (CUP)	Agència Internacional per a la Recerca sobre Càncer (IARC) i Organització Mundial de la Salut (OMS)	Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica (SEOM)
Consells	<ul style="list-style-type: none"> • Mantingues un pes sa • Sigues físicament actiu • Consumeix grans integrals, verdures, fruita i llegums • Evita els aliments ràpids (<i>fast food</i>) rics en greixos, midons i sucres • Limita la carn vermella i processada • Limita les begudes edulcorades • Limita les begudes alcohòliques • No confiïs en suplementes • Alleta el teu bebè • Segueix les mateixes recomanacions després d'haver estat diagnosticat de càncer 	<ul style="list-style-type: none"> • Tingues un pes corporal normal [índex de massa corporal (IMC) entre 18,5 i 24,9 kg/m²] • Evita els aliments que afavoreixen l'augment de pes, com les begudes ensucrades i el menjar ràpid • Practica una activitat moderada durant, almenys, 30 minuts diaris • Consumeix preferentment aliments d'origen vegetal • Limita el consum de carn vermella • Evita la carn processada • Limita el consum de begudes alcohòliques • Dona el pit (les dones) 	<ul style="list-style-type: none"> • Manté un pes saludable • Fes exercici diàriament. Limita el temps que passes assegut • Consumeix gran quantitat de cereals integrals, llegums, fruites i verdures • Limita els aliments hipercalòrics (rics en greixos i sucres) i evita les begudes ensucrades • Evita la carn processada i limita el consum de carn vermella i d'aliments amb molta sal • Limita el consum d'alcohol, encara que el millor és evitar les begudes alcohòliques • Si pots, alleta el teu bebè

* En el Codi europeu contra el càncer s'assenyala que els qui segueixen un estil de vida saludable i pes corporal en línia amb les recomanacions tenen un risc de patir càncer entre un 11 i un 18% menor que els qui no respecten aquestes recomanacions.

Font: Código europeo contra el cáncer. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC). «Comisión Europea: Doce formas de reducir el riesgo de cáncer. ¿En cuánto se reduce el riesgo de cáncer al llevar una alimentación saludable?» [en línia]. <<https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/doce-formas/alimentacion/492-en-cuanto-se-reduce-el-riesgo-de-cancer-al-llevar-una-alimentacion-saludable>>

Lectura recomanada

Norat, T.; Scoccianti, C.; Boutron-Ruault, M.; Anderson, A.; Berrino, F.; Cecchini, M. *et al.* (2015). «European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer». *Cancer Epidemiology* (vol. 39, pàg. S56-S66).

5. Pes i composició corporal. Balanç energètic. Ingesta de calories enfront d'exercici físic

Segons xifres de l'Agència Internacional per a la Recerca en Càncer (IARC) de 2012 i en concordança amb les xifres de la taula 4, el 3,6% dels nous casos de càncer en adults (aproximadament mig milió de casos) s'atribueixen a un excés de pes. Atès que la prevalença d'obesitat ha augmentat en un 27,5% en les últimes tres dècades, s'estima que es podrien haver evitat la quarta part dels càncers associats a l'obesitat si la població mundial hagués mantingut el mateix IMC que hi havia el 1982.

L'impacte de l'excés d'adipositat no és el mateix per a tots els tipus de càncer, però segons les dades més recents, l'Agència Internacional per a la Recerca en Càncer (IARC) i el World Cancer Research Fund (WCRF) conclouen que hi ha suficient evidència que l'excés de pes està relacionat amb l'aparició de tumors digestius.

Per tant, tenir sobrepès o obesitat augmenta el risc de tenir càncer de boca, faringe i laringe, d'esòfag (adenocarcinoma), d'estómac (càrdia), de pàncrees, de vesícula biliar, de fetge, colorectal, de mama (postmenopausa), d'ovaris, endometrial, de pròstata (avançat) i de ronyó (<www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/body-fatness>).

A Espanya, l'Institut Nacional del Càncer destaca aquesta informació gràficament a <www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/obesidad/cancer-asociados-sobrepeso-infografia>.

La figura de l'últim *International Diet and Cancer Report* il·lustra els diferents graus d'evidència segons la localització del càncer (figura 2).

Càncer i obesitat

El 63,8% d'aquests càncers associats a obesitat es van donar als països desenvolupats.

Enllaç recomanat

Podeu trobar xifres sobre excés de pes al món a l'enllaç següent: <www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Figura 2. Adipositat corporal, augment de pes i risc de càncer

Greix corporal i guany de pes i risc de càncer					
Classificació de la WCRF i l'IARC		Disminueix el risc		Augmenta el risc	
		Exposició	Localització del tumor	Exposició	Localització del tumor
Proves fefaents	Convincents			Greix corporal en adults	Esòfag (adenocarcinoma) 2016 ¹ Pàncrees 2012 ¹ Fetge 2015 ² Colorectal 2017 ¹ Mama (postmenopausa) 2017 ^{1,3} Endometri 2013 ^{4,5} Ronyó 2015 ¹
	Provables	Greix corporal en adults	Mama (premenopausa) 2017 ^{1,2}	Guany de pes en adults	Mama (postmenopausa) 2017 ³
Greix corporal en joves		Mama (premenopausa) 2017 ^{3,6} Mama (postmenopausa) 2017 ^{3,5}	Greix corporal en adults	Boca, faringe i laringe 2018 ¹ Estómac (càrdia) 2016 ² Vesícula 2015 ^{2,7} Ovari 2014 ^{2,5,8} Pròstata (avançat) 2014 ^{8,9}	
Proves limitades	Limitades – suggeridores			Greix corporal en adults	Cèrvix (IMC \geq 29 kg/m ²) 2017 ^{2,5}
Proves fefaents	L'efecte substancial en risc és improbable	Cap risc identificat			

1. Les conclusions per al greix corporal d'un adult i els tipus de càncer següents es van basar en proves marcades per l'índex de massa corporal (IMC), la circumferència de la cintura i la proporció entre la cintura i els malucs: boca, faringe i laringe; esòfag (adenocarcinoma); pàncrees; colorectal; de mama (premenopausa i postmenopausa); pròstata (avançat), i ronyó.

2. Les conclusions per al greix corporal d'un adult i els tipus de càncer següents es van basar en proves marcades per l'IMC: estómac (adenocarcinoma); vesícula, fetge, ovari i cèrvix (IMC \geq 29 kg/m²).

3. Les proves sobre la relació entre greix corporal, guany de pes, circumferència de cintura i càncer de mama es mostren per separat per al càncer de mama en premenopausa i postmenopausa, perquè està demostrat que l'estat menopàusic modifica aquesta relació.

4. La conclusió per al greix corporal d'un adult i el càncer d'endometri es va basar en proves marcades per l'IMC (inclòs l'IMC en edats compreses entre els 18 i els 25 anys), pel guany de pes, per la circumferència de la cintura i per la proporció entre la cintura i els malucs.

5. No s'ha demostrat que l'estat menopàusic modifiqui la relació entre greix corporal i càncer d'endometri, d'ovari o cervical, per la qual cosa les proves es mostren conjuntament per a totes les dones sense distingir entre premenopausa i postmenopausa.

6. Les proves per a la relació entre greix corporal en joves i càncer de mama (premenopàusic i postmenopàusic) provenen de dones d'edats compreses entre els 18 i els 30 anys, i inclou aquelles proves marcades per l'IMC.

7. El greix corporal d'un adult pot incidir de manera indirecta en el risc de càncer de vesícula, a través de càlculs biliars, o directament, ja sigui després de la formació de càlculs biliars o en la seva absència. Encara no és possible separar aquests efectes.

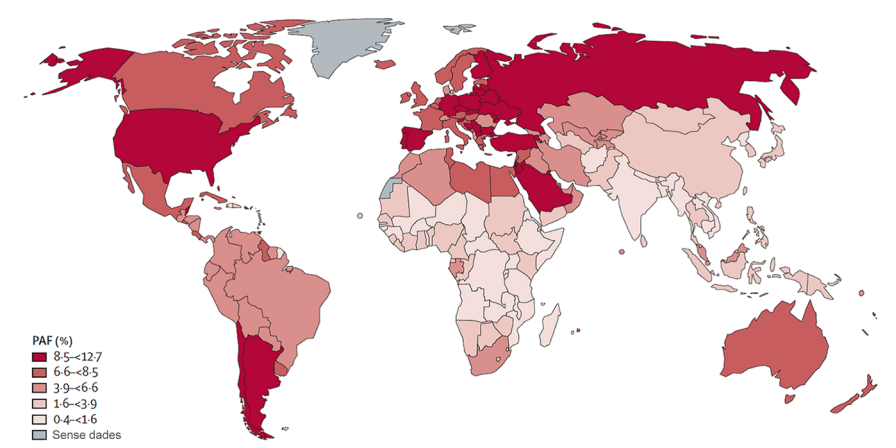
8. L'efecte del greix corporal d'un adult en el risc de patir càncer ovàric pot variar d'acord amb el tipus de tumor, la teràpia hormonal durant la menopausa o l'estat menopàusic.

9. L'efecte del greix corporal d'un adult en el risc de patir càncer de pròstata es va observar en pacients amb càncers de pròstata avançats, de grau alta i mortals.

Font: figura extreta del *Diet and Cancer Report 2018*. Disponible a <www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/body-fatness>.

Per il·lustrar les diferències entre diferents regions geogràfiques, la IARC també ha publicat mapes mundials amb els PAF deguts a l'excés de pes, com s'aprecia en la figura 3 per a dones.

Figura 3. Fracció de la població amb casos nous de càncer atribuïbles a un índex de massa corporal (IMC) elevat en dones



PAF de nous casos de càncer causats el 2012 per un elevat IMC en homes i dones per països
PAF = *population attributable fraction* (fracció atribuïble de població)

Font: figura extreta d'Arnold (2015).

Per donar una idea dels graus d'evidència disponibles per als diferents tipus de càncer, en la taula següent (taula 7) s'il·lustra el grau de protecció que s'aconseguiria si no es tingués excés de pes. També s'hi aprecia l'impacte (menys fort) de l'excés de pes sobre **altres càncers no relacionats amb el tracte digestiu**, com per exemple el càncer d'ovari, de tiroide, el meningioma i el mieloma múltiple.

Taula 7. Grau d'evidència sobre la prevenció de càncer en absència d'excés d'adipositat corporal, segons localització o tipus de càncer

Localització o tipus de càncer	Grau d'evidència en humans	Risc relatiu de l'IMC més alt que ha estat avaluat enfront de l'IMC normal (95% CI)
Esòfag: adenocarcinoma	Suficient	4,8 (3,0-7,7)
Càrdies gàstric	Suficient	1,8 (1,3-2,5)
Colorectal	Suficient	1,3 (1,3-1,4)
Fetge	Suficient	1,8 (1,6-2,1)
Vesícula	Suficient	1,3 (1,2-1,4)
Pàncrees	Suficient	1,5 (1,2-1,8)
Mama: postmenopàusic	Suficient	1,1 (1,1-1,2)§
Cos uterí	Suficient	7,1 (6,3-8,1)
Ovari	Suficient	1,1 (1,1-1,2)
Ronyó: carcinoma de cèl·lules renals	Suficient	1,8 (1,7-1,9)
Meningioma	Suficient	1,5 (1,3-1,8)
Tiroide	Suficient	1,1 (1,0-1,1)
Mieloma múltiple	Suficient	1,5 (1,2-2,0)

Taula extreta de Béatrice Lauby-Secretan (2016)

Lectura recomanada

Arnold, M.; Pandeya, N.; Byrnes, G.; Renehan, A. G.; Stevens, G. A.; Ezzati, M. *et al.* (2015). «Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study». *The Lancet Oncology* (vol. 16, núm. 1, pàg. 36-46).

Lectura recomanada

Lauby-Secretan, B.; Scoccianti, C.; Loomis, D.; Grosse, Y.; Bianchini, F.; Straif, K. (2016). «Body Fatness and Cancer: A Viewpoint of the IARC Working Group». *New England Journal of Medicine* (vol. 375, núm. 8, pàg. 794-798).

Basant-se en aquestes xifres, s'ha estimat el següent:

- Un increment d'1 kg/m² de l'IMC augmenta el risc global de càncer en un 1%. Un increment de 5 kg/m² (per sobre de 18,5 kg/m²) augmenta el risc en un 10% (HR 1,09, 95% CI 1,04-1,14).
- L'excés de pes i adipositat explica el 14% de les morts per càncer en homes i el 20% en dones.
- Als EUA mantenir un IMC per sota de 25 kg/m² pot evitar d'onze mil a divuit mil morts per càncer de mama a l'any.

5.1. Càncer de mama

En l'últim *CUP report* de 2017 (<www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer>) es presenta l'evidència aportada per 119 estudis (de cohorts, casos control i ecològics) de tot el món, en més de dotze milions de dones i més de 260.000 casos de càncer de mama. Conclou que l'excés de pes corporal és una causa de càncer de pit en dones postmenopàusiques, amb un augment del risc d'un 12% per cada increment de l'IMC de 5 kg/m².

És important distingir entre el **càncer de mama premenopàusic i postmenopàusic** i l'important impacte de la teràpia hormonal substitutiva. Tenir sobrepès o obesitat en l'edat adulta augmenta el risc de càncer postmenopàusic però disminueix el risc de càncer de mama premenopàusic. Però tenir excés de pes en l'edat preadulta (de 18 a 30 anys) paradoxalment protegeix contra el càncer de mama premenopàusic i postmenopàusic.

Cal destacar aquest estudi prospectiu del **Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group** de cohorts a Amèrica del Nord, Europa, Àsia i Austràlia, seguits des del 1963 fins al 2013, amb 758.592 dones i 13.082 casos de càncer premenopàusic. En dones de 18 a 24 anys, per cada augment de l'IMC de 5 kg/m² es reduïa el risc en un 23%. L'efecte protector del pes és més pronunciat en tumors negatius per a receptors d'hormones (estrogen).

No obstant això, moltes dones diagnosticades de càncer de mama, independentment de l'estat de la menopausa, poden guanyar pes després del diagnòstic i aquest augment de pes s'associa amb un pitjor pronòstic i amb un risc més elevat per a patir comorbiditats, com ara diabetis tipus II, malalties cardi-

Lectures recomanades

Parr, C. L.; Batty, G. D.; Lam, T. H.; Barzi, F.; Fang, X.; Ho, S. C. *et al.* (2010). «Body-mass index and cancer mortality in the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration: pooled analyses of 424,519 participants». *Lancet Oncol* (vol. 11, núm. 8, pàg. 741-752).

Calle, E. E.; Rodriguez, C.; Walker-Thurmond, K.; Thun, M. J. (2003). «Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults». *New England Journal of Medicine* (vol. 348, núm. 17, pàg. 1625-1638).

Lectura recomanada

The Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group (2018). «Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women». *JAMA Oncology* (vol. 4, núm. 11, e181771).

ovasculars, linfedema, asma, mal d'esquena crònic, osteoartritis, més fatiga, deterioració funcional general i, en resum, pitjor qualitat de vida i menor supervivència.

Lectures recomanades

Rodriguez San Felipe, M. J.; Aguilar, M. A.; Keenoy, B. (2013). «Influence of body weight on the prognosis of breast cancer survivors; nutritional approach after diagnosis». *Nutr Hosp* (vol. 28, núm. 6, pàg. 1829-1841).

Picon-Ruiz, M.; Morata-Tarifa, C.; Valle-Goffin, J. J.; Friedman, E. R.; Slingerland, J. M. (2017). «Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* (vol. 67, núm. 5, pàg. 378-397).

5.2. Mecanismes d'acció i evidència biològica experimental

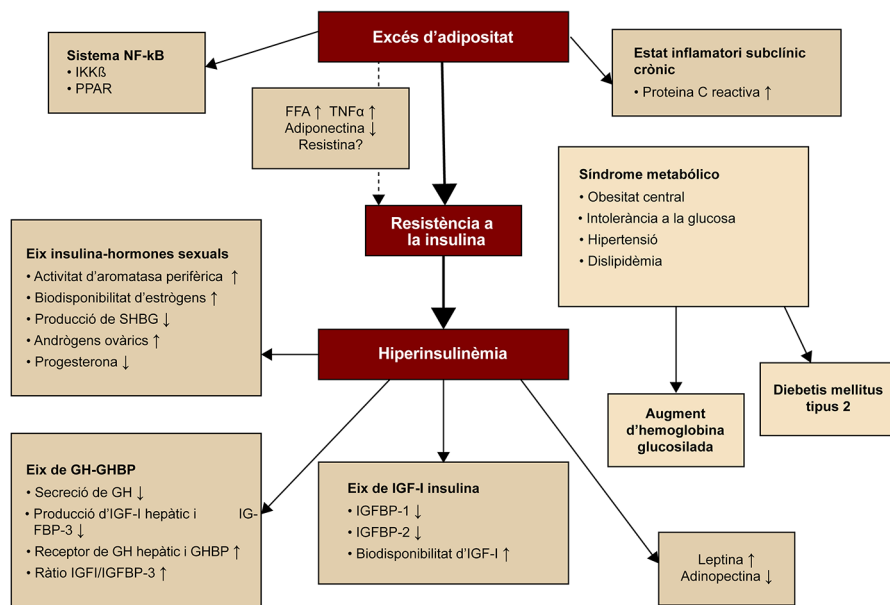
Les alteracions patofisiològiques lligades a l'excés d'adipositat i a aportacions calòriques excessives (balanç energètic positiu) i que poden explicar el seu efecte procancerígen són les següents:

- Hiperglicèmia, resistència a la insulina (hiperinsulinisme), síndrome metabòlica i diabetis mellitus. El metabolisme energètic de la cèl·lula cancerosa es reprograma i consumeix molta més glucosa (fins a quaranta vegades més que una cèl·lula normal) via la glicòlisi anaeròbia i una respiració mitocondrial menys eficient, efecte descrit ja per Warburg el 1924. La diabetis i el tractament amb insulina augmenten el risc de certs càncers, per exemple, fetge, endometri i pàncrees.
- Excés de creixement a causa de factors de creixement, per exemple, factor de creixement similar a la insulina (*insulin-like growth factor* IGF-1), i de resposta a hormones anabòliques, per exemple, la insulina. Per cada 5 cm més de talla s'associa un 10% més de risc de càncer de, per exemple, ronyó i mama, i una mica menys (4%) d'ovari, pàncrees, colorectal i pròstata.
- Desequilibri hormonal, exposició a hormones sexuals (estrògens, andrògens, progesterona), per exemple, per a càncer de mama durant períodes clau per al desenvolupament del teixit mamari (menarquia, pubertat, embaràs i lactància). En la menopausa el teixit adipós és font important d'estrògens sintetitzats per l'enzim aromatasa. La leptina indueix factors de creixement vascular, per exemple, *vascular endothelial growth factor* VEGF.
- Inflamació crònica: citocines proinflamatòries (TNF-alfa, IL 6, adipoquines [adiponectina] i PPAR).
- Estrès oxidatiu: espècies reactives d'oxigen que danyen l'ADN, factors de transcripció, per exemple, Nf- κ B.
- Dany hepàtic (fetge gras, cirrosi, càlculs biliars).

- Dany mecànic, per exemple, dany i inflamació en la paret de l'esòfag per reflux del contingut gàstric causat per l'obesitat abdominal.

En la figura 4 s'aprecien més detalls sobre els mecanismes subjacents.

Figura 4. Model mecànic de les vies que intervien en l'excés d'adipositat, la resistència a la insulina i altres factors metabòlics amb el risc d'incidència o recidiva de càncer



Lectura recomanada

Patterson, R. E.; Rock, C. L.; Kerr, J. ; Natarajan, L.; Marshall, S. J.; Pakiz, B. *et al.* (2013). «Metabolism and breast cancer risk: frontiers in research and practice». *J Acad Nutr Diet* (vol. 113, núm. 2, pàg. 288-296).

Font: figura extreta de Patterson *et al.* (2013). NF-kappaB: factor nuclear kappaB. IKKβ: IB kinase. PPAR: receptors activats per proliferadors de peroxisomes. FFA: àcids grassos lliures. TNFα: factor de necrosi tumoral alfa. SHBG: globulina fixadora d'hormones sexuals. GH: hormona de creixement. GHBP: proteïna fixadora d'hormona de creixement. IGF-I: factor de creixement insulínic tipus 1. IGFBP: proteïna fixadora de factor de creixement insulínic tipus 1. 1: creixement de concentracions en circulació. 2: disminució de concentracions en circulació.

5.3. Mesures preventives basades en estudis de cohort i intervenció

A continuació resumim alguns exemples d'estudis de seguiment i intervenció per a investigar l'impacte d'un canvi de pes sobre el risc de càncer de mama i mortalitat.

1) L'estudi prospectiu *Nurses Health Study* (NHS II) (<www.nurseshealthstudy.org/about-nhs/key-contributions-scientific-knowledge>) es va dissenyar per a avaluar l'impacte de factors modificables fent un seguiment de més de 116.000 dones inscrites el 1989.

El 2006 es van publicar els resultats de 87.143 dones postmenopàusiques seguides durant vint-i-sis anys. Comparant amb les dones que van mantenir el seu pes, observem el següent:

- En les que van tenir una pèrdua de 10 kg mantinguda, va disminuir el risc en un 30%, i en un 57% en cas de no haver rebut teràpia hormonal substitutiva (RR 0,43; 95% CI, 0,21-0,86).

- En les que van tenir un guany de 25 kg des dels 18 anys, va augmentar el risc en un 45% (RR 1,45; 95% CI, 1,27-1,66) i gairebé es va duplicar en cas de no haver rebut teràpia hormonal substitutiva (RR 1,98; 95% CI, 1,55-2,53).

El treball conclou que el 15% dels casos de càncer de mama en aquesta població d'estudi es poden atribuir (PAF) a un guany de pes de 2 kg des dels 18 anys (24,2% en cas de no haver rebut teràpia hormonal substitutiva).

Lectura recomanada

Eliassen, A. H.; Colditz, G. A.; Rosner, B.; Willett, W. C.; Hankinson, S. E. (2006). «Adult Weight Change and Risk of Postmenopausal Breast Cancer». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* (vol. 296, núm. 2, pàg. 193-201).

2) El **Womens Health Initiative Dietary Modification Trial** (WHI DM) és un estudi d'intervenció dietètica per a perdre pes en dones postmenopàusiques durant 8,5 anys. S'hi va observar que una pèrdua mantinguda de 2 kg disminuïa el risc de càncer de mama en un 9% (HR 0,91; 95% CI, 0,83-1,01).

Lectura recomanada

Michels, K. B.; Willett, W. C. (2009). «The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial: a post-mortem». *Breast Cancer Res Treat* (vol. 114, núm. 1, pàg. 1-6).

En el cas de les dones **ja diagnosticades de càncer de mama**, diversos estudis han investigat les estratègies nutricionals per a mantenir el pes adequat en les dones amb pes normal i aconseguir una pèrdua de pes en dones obeses o amb sobrepès. En general, intentaven disminuir el balanç energètic en 500-1.000 kcal mitjançant dieta i exercici físic, i aconseguien pèrdues de pes del 3 al 6% (>2 kg) entre dos i cinc anys (Picon Ruiz *et al.*, 2017). Per exemple, en l'estudi prospectiu i randomitzat *Women's Intervention Nutrition Study* (WINS), amb una dieta baixa en greixos van perdre el 3,7% de pes (2,7 kg als cinc anys) i el risc de recidiva va disminuir en un 24% (HR, 0,76; 95% CI, 0,60-0,98).

5.4. Exercici físic

Disposem d'un gran pes d'evidència sobre l'impacte beneficiós que té l'exercici físic per a mantenir una vida sana i prevenir diverses malalties. En particular, per al càncer, s'ha demostrat que una vida físicament activa protegeix contra el càncer d'endometri, de mama postmenopàusic i colorectal.

1) El **Nurses Health Study**(NHS) ens proporciona informació molt valuosa sobre l'impacte de l'estil de vida per al seguiment de més de trenta anys. En una primera anàlisi després de setze anys, les dones amb >7 hores per setmana d'exercici físic vigorós o moderat tenien un risc 18% menor de càncer de mama (RR, 0,82; 95% CI, 0,70- 0,97). Aquesta protecció també es va observar per al càncer de mama premenopàusic (RR,0,77; 95% CI, 0,44-0,93). Fins i

Lectura recomanada

Chlebowski, R. T.; Blackburn, G. L.; Thomson, C. A.; Nixon, D. W.; Shapiro, A.; Hoy, M. K. *et al.* (2006). «Dietary Fat Reduction and Breast Cancer Outcome: Interim Efficacy Results From the Women's Intervention Nutrition Study». *Journal of the National Cancer Institute* (vol. 98, núm. 24, pàg. 1767-1776).

Enllaç recomanat

Podeu trobar els enllaços als estudis que s'estan duent a terme actualment a <<https://clinicaltrials.gov/>>.

tot després d'haver estat diagnosticades de càncer, les pacients que feien >9 hores-MET (*metabolic equivalents*) per setmana (per exemple, caminar de tres a cinc hores) tenien millor supervivència.

Lectures recomanades

Whalen, K. A.; Judd, S.; McCullough, M. L.; Flanders, W. D.; Hartman, T. J.; Bostick, R. M. (2017). «Paleolithic and Mediterranean Diet Pattern Scores Are Inversely Associated with All-Cause and Cause-Specific Mortality in Adults». *J Nutr* (vol. 8, núm. 4, pàg. 612-620).

Rice, M. S.; Eliassen, A. H.; Hankinson, S. E.; Lenart, E. B.; Willett, W. C.; Tamimi, R. M. (2016). «Breast Cancer Research in the Nurses' Health studies: Exposures Across the Life Course». *Am J Public Health* (vol. 106, núm. 9, pàg. 1592-1598).

2) En el *Women's Health Initiative Study* (WHI), amb un seguiment de 7,3 anys en dones postmenopàusiques, el risc de càncer de mama era entre un 15 i un 23% més baix en el tertíl més alt d'activitat física (>9 hores-MET per setmana) comparat amb el tertíl més baix. Després del diagnòstic, el grup de pacients que augmentaven o mantenien una activitat física alta tenien menor mortalitat per càncer de mama (HR 0,61; 95% CI, 0,35-0,99).

Lectura recomanada

Irwin, M. L.; McTiernan, A.; Manson, J. E.; Thomson, C. A.; Sternfeld, B.; Stefanick, M. L. *et al.* (2011). «Physical Activity and Survival in Postmenopausal Women with Breast Cancer: Results from the Women's Health Initiative». *Cancer Prevention Research* (vol. 4, núm. 4, pàg. 522).

Els mecanismes d'acció es basen en els efectes següents amb conegut impacte anticarcinogen:

- És antiinflamatori.
- Millora el trànsit intestinal (menor contacte de la mucosa intestinal amb mutàgens i toxines).
- Impedeix guanyar pes, resistència a la insulina.
- Impedeix elevacions excessives d'hormones (d'ovari, per exemple, estrògens).

L'AIRC recomana fer almenys 150 minuts d'exercici moderat o 75 minuts d'exercici vigorós a la setmana (<www.aicr.org/reduce-your-cancer-risk/physical-activity/physical-activity-and-cancer-risk.html>).

6. Qualitat i proporció de carbohidrats, lípids i proteïnes

6.1. Qualitat dels carbohidrats (índex glicèmic; contingut en fibra)

6.1.1. Evidència epidemiològica

Segons l'últim CUP de 2017 (<www.wcrf.org/sites/default/files/colorectal-cancer-2017-report.pdf>), hi ha evidència convincent que els aliments amb fibra i els cereals integrals protegeixen contra el càncer colorectal. Basant-se en aquestes dades, la IARC estima que ingerint 90 grams (tres porcions) de cereals integrals al dia disminuiria el risc de **càncer colorectal** en un 17%.

Però l'evidència és menys forta per a altres tipus de càncer (<www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/wholegrains-veg-fruit>).

Per al **càncer de mama**, una metaanàlisi de setze estudis prospectius de càncer de mama va concloure que ingestes més grans de fibra dietètica protegeixen (RR per cada 10 g/dia de fibra 0,95; 95% CI 0,91-0,98).

Lectura recomanada

Aune, D.; Chan, D. S. M.; Greenwood, D. C.; Vieira, A. R.; Rosenblatt, D. A. N.; Vieira, R. *et al.* (2012). «Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies». *Ann Oncol.* (vol. 23, núm. 6, pàg. 1394-1402).

Igual que per a altres factors, el grau de protecció pels cereals integrals també varia segons el tipus de càncer de mama; és més pronunciat en postmenopàusiques amb tumors sense receptors a estrogen segons una metaanàlisi recent de dinou publicacions (RR per 50 unitats de càrrega glicèmica 1,28; 95% CI 1,08-1,52; i RR per 50 g/d de carbohidrats 1,13; 95% CI 1,02-1,25).

Lectura recomanada

Schlesinger, S.; Chan, D. S. M.; Vingeliene, S.; Vieira, A. R.; Abar, L.; Polemiti, E. *et al.* (2017). «Carbohydrates, glycemic index, glycemic lloeu, and breast cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies». *Nutrition Reviews* (vol. 75, núm. 6, pàg. 420-441).

6.1.2. Mecanismes d'acció i evidència biològica experimental

Els aliments amb fibra, tals com verdures, llegums i cereals integrals, protegeixen contra el càncer (colorectal) via els mecanismes següents:

- Contingut en fibra, índex i càrrega glicèmica més baix: impedeix elevacions brusques de glucosa i insulina en sang; disminueix la resistència a la insulina lligada a l'obesitat.
- Contingut en midó resistent, lignans i polifenols: afavoreix una flora intestinal diversificada que produeix àcids grassos de cadenes curtes, per exemple, el butirat que protegeix la mucosa del còlon i n'inhibeix la proliferació.
- Contingut en vitamines (E, tocotrienols, C) i antioxidants.
- Contingut en minerals (zinc, seleni, coure).
- Contingut en fitoestrògens.
- Augmenta el volum fecal i disminueix el temps de trànsit intestinal, amb la qual cosa es redueix el contacte entre mutàgens i mucosa del còlon, i la síntesi d'àcids biliars secundaris potencialment carcinògens.

Per tant, totes les associacions contra el càncer coincideixen a recomanar la ingesta de cereals integrals. La AICR-WCRF proposa una llista de cereals recomanables i menys coneguts, com per exemple la quinoa, l'arròs integral, l'ordi, el tef, la melca, l'amarant, la civada.

6.2. Greixos

6.2.1. Evidència epidemiològica

Diverses metaanàlisis d'estudis observacionals han analitzat l'impacte dels greixos de la dieta en diferents tipus de càncer; els resultats són poc convinents per al càncer colorectal, mentre que es troba una lleugera associació de risc més elevat en càncer de pell, ovari i estómac.

Lectura recomanada

Kim, M. ; Park, K. (2018). «Dietary Fat Intake and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies». *Nutrients* (vol. 10, núm. 12).

Per exemple, per a **estómac**, el risc de càncer en ingerir 20 grams més de greix total per dia augmentava en un 8% (RR 1,08; 95% CI 1,02-1,14), i en un 31% per a greix saturat (RR 1,31; 95% CI 1,09-1,58), i disminuïa en un 23% per a greixos poliinsaturats (RR 0,77; 95% CI 0,65-0,92).

Lectura recomanada

Han, J. ; Jiang, Y.; Liu, X.; Meng, Q.; Xi, Q.; Zhuang, Q. *et al.* (2015). «Dietary Fat Intake and Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies». *PLoS ONE* (vol. 10, núm. 9, e0138580).

Enllaços recomanats

Podeu trobar més explicacions a les pàgines web del WCRF-IARC: <www.aicr.org/foods-that-fight-cancer/whole-grains.html> i <www.aicr.org/learn-more-about-cancer/infographics/infographic-whole-grains.html>

Enllaços recomanats

També podeu trobar receptes i recomanacions en el Wholegrains Council: <<https://wholegrainscouncil.org/resources/recursos-en-espaol/los-granos-enteros-y-una-dieta-balanceada-y-saludable>>

Sobretot, en càncer de mama es van dur a terme un gran nombre d'estudis durant diverses dècades per a investigar el risc associat a la ingesta de greix. Per exemple, ja el 1995 a l'*Iowa Womens Health Study* es va observar que en un grup de 698 dones postmenopàusiques amb càncer de mama, en el tertíl més alt d'ingesta de greixos totals, saturats i monoinsaturats (grams/dia) el risc relatiu de mortalitat per càncer de mama era més gran de 2,0.

Lectura recomanada

Zhang, S.; Folsom, A. R.; Sellers, T. A.; Kushi, L. H.; Potter, J. D. (1995). «Better breast cancer survival for postmenopausal women who are less overweight and eat less fat». *The Iowa Women's Health Study. Cancer* (vol. 76, núm. 2, pàg. 275-283).

En les metaanàlisis subsegüents es distingeixen entre els diferents tipus de greix i entre premenopàusiques i postmenopàusiques. Conclouen que en postmenopàusiques augmenta el risc amb més ingesta de greixos totals i greixos poliinsaturats, però en premenopàusiques el greix dietètic «sembla tenir un efecte preventiu».

Lectura recomanada

Turner, L. B. (2011). «A meta-analysis of fat intake, reproduction, and breast cancer risk: An evolutionary perspective». *Am J Hum Biol* (vol. 23, núm. 5, pàg. 601-608).

En una altra metaanàlisi solament troben una associació entre ingesta de greixos animals i càncer de mama després d'ajustar per factors demogràfics, d'estil de vida, antropomètrics i dietètics (RR quintil més alt comparat amb el més baix 1,18; 95% CI 1,04-1,33).

Lectura recomanada

Farvid, M. S.; Cho, E.; Chen, W. Y.; Eliassen, A. H.; Willett, W. C. (2014). «Premenopausal dietary fat in relation to pre- and post-menopausal breast cancer». *Breast Cancer Research and Treatment* (vol. 145, núm. 1, pàg. 255-265).

Interessa comentar que els resultats dels estudis prospectius i transversals no són consistents per les dificultats de quantificar ingestes de greix i distingir entre els diferents tipus d'àcids grassos, a més de corregir pels nombrosos factors de confusió (com ara en variar la ingesta de greixos canvien en paral·lel factors com la qualitat dels carbohidrats, fruites, verdures, carn vermella, etc.).

Lectura recomanada

Khaw, K. T. (2013). «Dietary fats and breast cancer risk». *British Medical Journal* (vol. 347, f4518).

Un dels pocs estudis d'intervenció dietètica randomitzats que s'han dut a terme, el *Womens Health Initiative-Dietary Modification Trial* (WHI), es va iniciar el 1993 i va ser pioner a investigar l'efecte de disminuir la ingesta de greixos sobre el càncer de mama i colorectal en dones postmenopàusiques.

Enllaç recomanat

Podeu consultar informació general sobre aquest estudi WHI a <[www.whi.org/about/sitepages/dietary Trial.aspx](http://www.whi.org/about/sitepages/dietary%20Trial.aspx)>

En la primera anàlisi (2007), després de 8,5 anys d'intervenció, es va constatar que no van aconseguir reduir la proporció de greixos des de la ingesta habitual de 32% fins a l'objectiu desitjat de 20% de les calories totals, sinó que solament es va reduir fins a un 25%, però aquest grup sí que va perdre un 3% de pes. El risc relatiu (RR) en comparar el grup d'intervenció amb el grup control va ser RR 0,91; 95% CI 0,83- 1,01, amb la qual cosa es va concloure que la ingesta de greix no té un efecte significatiu sobre el risc de càncer de mama.

Lectura recomanada

Prentice, R. L.; Anderson, G. L. (2008). «The Women's Health Initiative: Lessons Learned». *Annual Review of Public Health* (vol. 29, núm. 1, pàg. 131-150).

Una anàlisi més recent, després de setze a vint anys de seguiment, va observar que en el grup d'intervenció la mortalitat per càncer de mama era significativament més baixa (HR 0,65; 95% CI 0,45-0,94) (Chlebowski, 2006).

Lectura recomanada

Chlebowski, R. T.; Aragaki, A. K.; Anderson, G. L.; Thomson, C. A.; Manson, J. E.; Simon, M. S. *et al.* (2017). «Low-Fat Dietary Pattern and Breast Cancer Mortality in the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial». *Journal Clinical Oncology* (vol. 35, núm. 25, pàg. 2919-2926).

Respecte a la **qualitat del greix en la dieta**, interessa esmentar les recerques sobre productes làctics, oli d'oliva i greixos poliinsaturats omega 6 i 3.

1) **Làctics**. Una metaanàlisi de divuit estudis de cohort amb un total d'1.063.471 de participants i 24.187 casos de càncer de mama conclou que el consum de làctics protegeix contra el càncer de mama (RR comparant el quintil de consum més alt amb el més baix 0,85; 95% CI 0,76-0,95).

Lectura recomanada

Dong, J. Y.; Zhang, L.; He, K.; Qin, L. Q. (2011). «Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies». *Breast Cancer Res Treat* (vol. 127, núm. 1, pàg. 23-31).

També hi ha evidència probable que els làctics en general protegeixen contra el càncer colorectal (però se suggereix que augmenten el risc de càncer de pròstata) (<www.wcrf.org/sites/default/files/colorectal-cancer-2017-report.pdf> i <www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/meat-fish-dairy>).

L'efecte protector dels làctics es pot explicar, en part, pel seu contingut ric en calci, lactosa i caseïna, lactoferrina i vitamina D, a més de per la protecció de la mucosa del còlon deguda als àcids làctic i butíric produïts pels bacteris intestinals.

2) **Oli d'oliva**. Respecte a l'oli d'oliva, una metaanàlisi de dinou estudis cas-control va trobar menys càncer en general, en particular càncer de mama i càncer digestiu, en les categories més altes de consum d'oli d'oliva.

Lectura recomanada

Psaltopoulou, T.; Kosti, R. I.; Haidopoulos, D.; Dimopoulos, M.; Panagiotakos, D. B. (2011). «Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies». *Lipids Health Dis* (vol. 10, pàg. 127).

3) **Àcids grassos poliinsaturats.** Estudis experimentals i en models animals demostren l'efecte anticancerígen dels àcids grassos poliinsaturats omega 3, en particular en els tumors hormonoresponsius (mama, pròstata, còlon) i en pulmó. Diversos mecanismes expliquen aquest efecte:

- Modula els enzims antioxidants, els enzims del sistema de ciclooxigenases i eicosanoides (COX-2), i la capacitat antiinflamatòria.
- Modula enzims supressors de tumors i apoptosi: redueix la mitosi en les cèl·lules canceroses i n'augmenta la destrucció.
- Disminueix l'angiogènesi.
- Modula el metabolisme d'estrògens.

Per a l'evidència epidemiològica interessa esmentar els estudis de cohort del *Physicians Health Study* (PHS) llançats el 1982 i amb un seguiment de vint-i-dos anys perquè van utilitzar biomarcadors en sang d'àcids grassos omega 3 i 6 per a avaluar-ne la ingesta (els detalls de l'estudi estan disponibles a <https://phs.bwh.harvard.edu/>).

Els participants amb ingestes d'àcids grassos omega 3 de cadena llarga provinents del peix en el quartil més alt van tenir un risc un 24% menor de càncer colorectal comparats amb el quartil més baix (RR 0,76; 95% CI 0,59-0,98).

Lectura recomanada

Hall, M. N.; Chavarro, J. E.; Lee, I. M.; Willett, W. C.; Ma, J. (2008). «A 22-year Prospective Study of Fish, n-3 Fatty Acid Intake, and Colorectal Cancer Risk in Men». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* (vol. 17, núm. 5, pàg. 1136-1143).

Una metaanàlisi de Zheng de vint-i-un estudis de cohort no va trobar associacions amb la ingesta de peix o d'àcid alfa-linolènic (ALA), però sí un efecte protector d'àcids grassos omega 3 de cadena llarga provinents del peix: per cada augment de 0,1 grams va disminuir el risc de càncer de mama en un 5%.

Lectura recomanada

Zheng, J. S.; Hu, X. J.; Zhao, Y. M.; Yang, J.; Li, D. (2013). «Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies». *British Medical Journal* (vol. 346, f3706).

Aquests exemples indiquen que l'evidència sobre els possibles efectes protectors dels àcids monoinsaturats i poliinsaturats continua sent no concloent fins que no disposem d'estudis d'intervenció randomitzats per a minimitzar els factors de confusió, l'heterogeneïtat dels participants i els errors de mesura dels estudis anteriors, a més de tenir en compte els patrons dietètics i els polimorfismes genètics.

Lectura recomanada

Gerber, M. (2012). «Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies». *Br J Nutr.* (vol. 107, supl. 2, S228-39).

7. Micronutrients

L'evidència experimental que recolza la hipòtesi d'un efecte protector de vitamines i minerals és nombrosa i s'han identificat múltiples punts del procés carcinogènic on actuen. També és ben conegut que una gran part de la població en general no aconsegueix consumir els requeriments diaris estimats (EAR, *estimated average requirements*), amb el risc consegüent de no tenir suficients reserves, i presenten nivells de micronutrients en sang baixos. Aquest estatus subòptim és potencialment patològic, tot i que no pateixin les clàssiques deficiències caracteritzades pels signes i símptomes específics per a cada vitamina o mineral, i clínicament evidents.

Bruce Ames, pioner del test que mesura la mutagenicitat d'un compost, va proposar el 2006 la seva teoria del triatge: en cas de deficiències de micronutrients, la cèl·lula s'adapta i assigna els escassos recursos que li queden a les proteïnes essencials per a la supervivència a curt termini. Per tant, les altres proteïnes, encarregades de prevenir malalties a llarg termini, com ara protecció de l'ADN, es deshabiliten (amb el consegüent risc més elevat de desenvolupar càncer i malalties neurodegeneratives).

Estudis epidemiològics observacionals indiquen que certs tipus de càncers són menys freqüents en els grups amb nivells més elevats en sang de micronutrients. Per exemple, en els estudis casos-control i les cohorts de l'EPIC s'ha observat una associació protectora de la vitamina B6 sobre carcinoma renal (OR comparant el quartil més alt amb el més baix 0,40; 95% CI 0,28-0,57).

7.1. Suplements de vitamines i minerals

La discussió sobre la necessitat i fins i tot el possible risc de prendre suplements multivitamínics (o d'una vitamina o mineral individual) dura dècades. Els estudis d'intervenció randomitzats comencen a completar-se i els resultats indiquen, en general, que les megadosis (quantitats de cinc a deu vegades més grans que els requeriments diaris) no són eficaces i, fins i tot, augmenten la mortalitat, com conclouen en un *Cochrane Review* i una revisió sistemàtica.

Lectures recomanades

Bjelakovic, G.; Nikolova, D.; Gluud, L. L.; Simonetti, R. G.; Gluud, C. (2012). «Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases». *Cochrane Database Syst Rev* (vol. 3, CD007176).

Fortmann, S. P.; Burda, B. O.; Senger, C. A.; Lin, J. S.; Whitlock, E. P. (2013). «Vitamin and Mineral Supplements in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Can-

Lectura recomanada

Ames, B. N. (2006). «Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage». *PNAS* (vol. 103, núm. 47, pàg. 17589-17594).

Lectura recomanada

Johansson, M.; Fanidi, A.; Muller, D. C.; Bassett, J. K.; Midttun, O.; Vollset, S. E. *et al.* (2014). «Circulating Biomarkers of One-Carbon Metabolism in Relation to Renal Cell Carcinoma Incidence and Survival». *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* (vol. 106, núm. 12).

cer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force». *Ann Intern Med* (vol. 159, núm. 12, pàg. 824-834).

Per exemple, en l'estudi d'intervenció randomitzat a doble cec **Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial** (SELECT) es va investigar l'efecte de prendre suplementes de vitamina E (400 IU/dia i/o seleni 200 µg/dia) durant de set a dotze anys. Van observar que el grup que va rebre vitamina E va tenir un lleuger augment de càncer de pròstata (HR 1,17; 99% CI 1,004-1,36).

Gairebé totes les entitats de salut indiquen que fins ara no tenim evidència prou convincent per a recomanar donar suplementes de vitamines i minerals per a prevenir el càncer. Per exemple, l'AICR-WCRF proposa que una dieta balancejada i sana supleix adequadament els micronutrients que necessitem per a mantenir la salut (<www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/other-dietary-exposures>).

7.2. Vitamina D

D'altra banda, sabem que la dieta no és òptima en alguns grups de la població i que en determinades circumstàncies és recomanable suplir deficiències donant suplementes. Donem l'exemple de la vitamina D, ja que és ben conegut que la mortalitat per càncer augmenta en les latituds amb menys exposició solar.

L'estudi d'EPIC té especial interès pel disseny com a cas-control aniuat (*nested case control*), en el qual es van mesurar els nivells en plasma de 25-OH vitamina D en 1.248 casos de càncer colorectal i en un grup control d'individus sense càncer aparellats segons sexe, edat, lloc i altres variables. El risc en els individus amb el quintil més alt de 25-OH vitamina D era un 40% més baix que en els individus amb el quintil més baix, una protecció que era més pronunciada per a còlon que per a recte. És interessant assenyalar que un consum més elevat de vitamina D en la dieta no s'associava a més protecció.

Lectura recomanada

Jenab, M.; Bueno-de-Mesquita, H. B.; Ferrari, P.; van Duijnhoven, F. J.; Norat, T.; Pischon, T. *et al.* (2010). «Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study». *British Medical Journal* (vol. 340, b5500).

Dels molts estudis d'intervenció que s'han dut a terme, interessa esmentar el subestudi randomitzat de la **Womens Health Initiative (The WHI Calcium and Vitamin D Trial)**, amb 36.282 dones postmenopàusiques. Es va investigar l'efecte de donar suplementes de calci (1000 mg) + vitamina D3 (400 IU/dia) durant set anys, i es va concloure que no tenia efecte sobre la incidència de càncer colorectal (HR 1,08; 95% CI 0,86-1,34).

Lectura recomanada

Klein, E. A.; Thompson, I. M.; Tangen, C. M.; Crowley, J. J.; M. S. Lucia, M. S.; Go-odman, P. J. *et al.* (2011). «Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* (vol. 306, núm. 14, pàg. 1549-1556).

Lectura recomanada

Garland, C. F.; Garland, F. C.; Gorham, E. D.; Lipkin, M.; Newmark, H.; Mohr, S. B. *et al.* (2006). «The Role of Vitamin D in Cancer Prevention». *Am J Public Health* (vol. 96, núm. 2, pàg. 252-261).

Enllaç recomanat

Trobeu més comentaris sobre aquest estudi de l'EPIC a l'enllaç següent: <<https://epic.iarc.fr/highlights/vitamincolorectal.php>>

Lectura recomanada

Wactawski-Wende, J.; Kotchen, J. M.; Anderson, G. L.; Assaf, A. R.; Brunner, R. L.; O'Sullivan, M. J. *et al.* (2006). «Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Colorectal Cancer». *New England Journal of Medicine* (vol. 354, núm. 7, pàg. 684-696).

Una metaanàlisi recent de cinquanta-dos estudis d'intervenció randomitzats amb 75.454 participants va concloure que els suplementes de vitamina D no afectaven la mortalitat total, però en la subanàlisi de mortalitat per càncer es va observar que aquesta suplementació disminuïa la mortalitat per càncer en un 16% (RR 0,84; 95% CI 0,74-0,95). És interessant el fet que aquest benefici només es va observar amb els suplementes de vitamina D3 (colecalfiferol) i no amb vitamina D2 (ergocalciferol). Per tant, continua obert el debat sobre la utilitat o no de recomanar vitamina D, en quina forma i dosi, per a la prevenció de càncer i la seva mortalitat.

Lectura recomanada

Zhang, Y.; Fang, F.; Tang, J.; Jia, L.; Feng, Y.; Xu, P. *et al.* (2019). «Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis». *British Medical Journal* (vol. 366, 14673).

8. Fruites i verdures: compostos fitoquímics bioactius

Totes les entitats de lluita contra el càncer assenyalen que les persones que mengen principalment aliments d'origen vegetal (fruites i verdures, llegums, cereals no transformats i llavors) tenen un risc de patir càncer menor que els qui consumeixen pocs aliments d'origen vegetal. Donem uns exemples d'estudis coneguts que recolzen aquesta evidència.

8.1. Evidència epidemiològica

1) El *Nurses Health Study* (NHS), després d'un seguiment de divuit anys, va observar que el consum de ≥ 5 porcions de fruita al dia protegien contra l'**adenoma colorectal** (OR 0,60; 95% CI 0,44-0,81), però no contra el càncer colorectal. No es va poder demostrar un efecte similar per al consum de verdures (hem de comentar que solament un 15% dels adenomes progressen a carcinoma).

Lectura recomanada

Michels, K. B.; Giovannucci, E.; Chan, A. T.; Singhania, R.; Fuchs, C. S.; Willett, W. C. (2006). «Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study». *Cancer Res* (vol. 66, núm. 7, pàg. 3942-3953).

En una anàlisi més recent de l'NHS després d'un seguiment de trenta anys, es va constatar que el consum de $\geq 5,5$ porcions de verdura i fruita comparat amb $\leq 2,5$ porcions disminuïa el risc de **càncer de mama** en un 11% (HR 0,89; 95% CI 0,83-0,96).

Lectura recomanada

Farvid, M. S.; Chen, W. Y.; Rosner, B. A.; Tamimi, R. M.; Willett, W. C.; Eliassen, A. H. (2019). «Fruit and vegetable consumption and breast cancer incidence: Repeated measures over 30 years of follow-up». *Int J Cancer* (vol. 144, núm. 7, pàg. 1496-1510).

2) En l'*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) també es va demostrar un efecte protector contra el càncer colorectal. El risc disminuïa en un 24% en comparar el quintil més alt amb el més baix d'ingesta de fruites i verdures (HR 0,76; 95% CI 0,63-0,91). Una anàlisi més recent de tots els tipus de càncer confirma l'efecte protector de les fruites, però no de les verdures per a tumors digestius alts i pulmó (en fumadors). Per a altres tumors, com per exemple, pàncrees, endometri, pròstata, ronyó, etc., no es va demostrar una protecció significativa (Bradbury, 2014).

Lectura recomanada

van Duijnhoven, F. J.; Bueno-De-Mesquita, H. B.; Ferrari, P.; Jenab, M.; Boshuizen, H. C.; Ros, M. M. (2009). «Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 89, núm. 5, pàg. 1441-1452).

3) Una metaanàlisi de quinze estudis prospectius observa un lleuger però significatiu descens de risc de càncer de mama per cada 200 grams extra d'ingesta de fruites i verdures combinades (RR 0,96; 95% CI 0,93-1,00).

Lectura recomanada

Aune, D.; Chan, D. S.; Vieira, A. R.; Rosenblatt, D. A.; Vieira, R.; Greenwood, D. C. *et al.* (2012). «Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies». *Breast Cancer Cap de bestiar Treat* (vol. 134, núm. 2, pàg. 479-493).

El grau de benefici és diferent segons el tipus de càncer i s'ha observat sobretot en els càncers colorectal i de *mama* més agressius, per exemple, negatiu per a receptors d'estrogen i HER2.

També varia segons el tipus de verdura; així, és més pronunciat amb verdures crucíferes i de color verd/groc/vermell, i fruites riques en vitamina C.

Finalment, interessa assenyalar que l'efecte de factors de confusió com, per exemple, el tabac, l'alcohol i l'estil de vida és difícil de compensar en analitzar estadísticament l'efecte d'una dieta rica en fruites i verdures, que se sol acompanyar d'un estil de vida sa i actiu.

8.2. Compostos bioactius en els aliments vegetals

L'efecte protector de fruites i verdures es deu al seu contingut en components beneficiosos, com ara fibra, micronutrients (vitamines i minerals), antioxidants, carotenoides i altres substàncies fitoquímiques bioactives. Tots aquests compostos poden actuar directament de manera additiva i fins i tot sinèrgica i a través de la modulació del microbioma intestinal.

Alguns exemples:

- Quercetina en pomes (el 80% es troba en la pela de la poma), te, cebes, patates, tomàquets...
- Epigallocatequina galato en te verd, xocolata.
- Antocianines en nabius i baies.
- Àcid ascòrbic en taronges, aranja, pebrot verd, kiwi, maduixes, cols i coliflor.
- Alicina en ceba i all (preparar abans de cuinar per a alliberar els compostos actius).
- Isotiocianats en verdures crucíferes, per exemple, sulforafans derivats dels glucosinats en verdures crucíferes com ara bròcoli, cols de Brussel·les, coliflor.
- Kaempferol en cols, bròcoli, endívia, raves.
- Genisteïna en soia, melca.
- Resveratrol en vi negre.
- Licopè en tomàquet.
- Terpenoides en fruites cítriques.

Enllaç recomanat

Podeu trobar més detalls, també de condiments i receptes, a la pàgina web de l'AICR-WCRF: <www.aicr.org/foods-that-fight-cancer/index.html>

- Curcumina en cúrcuma.
- Vitamina K en la forma fil-loquinona en vegetals de fulla verda i bròcoli (l'altra forma, menaquinona, se sintetitza per la microflora intestinal i es troba en carn, ous, formatge i aliments fermentats).

8.3. Mecanismes d'acció i evidència biològica experimental

Pel seu contingut en fibra, carotenoides, vitamines C, seleni, flavonoides, fenols, esterols vegetals, glucosinolats, isotiocianats, etc., exerceixen els efectes següents amb possible acció anticarcinogènica:

- Efectes antioxidants (neteja de radicals lliures), la qual cosa promou la reparació de l'ADN danyat i modula l'expressió d'enzims de detoxificació.
- Efectes epigenètics que augmenten l'expressió de gens supressors de la carcinogènesi:
 - Disminueix la metilació de l'ADN (inhibeix l'ADN-metiltransferases DNMT) (epigallocatequina, genisteïna).
 - Disminueix la desacetilació de les histones i la condensació de la cromatina (inhibeix la histona-deacetilasa HDAC) (resveratrol, sulfurafans derivats dels isotiocianats).
- Efectes sobre el creixement i la progressió tumoral:
 - Indueix apoptosi i inhibeix el creixement (actua sobre caspases i la via de senyalització MAPK/ERK) (quercetina, kaempferol).
 - Modula la producció de factors de creixement, per exemple, IGF-1.
- Efectes sobre el metabolisme glucolípid i hormonal:
 - El contingut en fibra disminueix l'índex glicèmic i millora la sensibilitat a la insulina.
 - Acció fitoestrogènica.
 - Modulació del PPAR.
- Efecte sobre la diversitat de la microflora intestinal pel seu contingut en fibra i polifenols.

L'exemple del bròcoli

Un exemple il·lustratiu és el bròcoli i les verdures crucíferes que contenen **glucosinats** que es converteixen en isotiocianats durant la digestió (intervinguda per tioglucosidases de la microbiota intestinal). Després de la seva absorció en la circulació sanguínia, poden conjugarse al glutatí i eliminar-se per l'orina en forma d'N-Acetilcisteïna o degradar-se alliberant **sulforafans**, potents activadors dels enzims de la fase II de defensa anticancerígena en unir-se a pèptids de senyalització tals com el TFG beta, l'EGF i la insulina. El sulfurafà inhibeix les histones desacetilases, modulant així la condensació de la cromatina i obrint accés a factors que augmenten la transcripció de gens supressors de tumors.

Aquesta reacció es catalitza per l'enzim glutatí transferasa o GSTM1. La variant genètica GSTM1*0 o *null* (homocigota en un 50% de la població) causa absència de l'enzim i la incapacitat de produir sulfurafans a partir del bròcoli. Es postula que aquests individus necessitarien consumir molt més bròcoli (per exemple, enriquit en glucosinats) que la

porció setmanal que s'estima que resulta suficient per a ajudar a prevenir el càncer de pròstata en subjectes heterocigots.

9. Contaminants carcinògens en els aliments

Es defineix com a carcinogen tot compost que «causa càncer» basant-se en l'evidència d'estudis experimentals de cultius cel·lulars i en models animals. Els carcinògens en els aliments actuen mitjançant multitud de mecanismes, com per exemple:

- Genotoxicitat: dany directe a l'ADN.
- Alteracions epigenètiques: no altera la seqüència d'ADN, però afecta la seva transcripció i expressió genètica.
- Actuació sinèrgica amb altres agents carcinògens (per exemple, virus, radiacions).

Sovint el compost que es troba en l'aliment és un procarcinogen, que després d'haver estat ingerit i metabolitzat *in vivo* en el cos es convertirà en carcinogen. Aquesta «biotransformació» es catalitza per dos grups d'enzims coneguts com de fase I (canvia l'estructura de la molècula mitjançant reaccions d'hidròlisi i de *redox*) i de fase II (afegeix una molècula, per exemple, metil, glutatió, sulfur, acetil a la molècula, amb la qual cosa és més fàcilment transportable en sang i es pot eliminar per l'orina).

Els contaminants carcinògens més coneguts són els següents:

- Hidrocarburs policíclics aromàtics (*polycyclic aromatic hydrocarbons* o PAH), per exemple, benzopirè, que es formen en sotmetre greixos animals a altes temperatures (rostits, barbacoes, graelles) i en aliments fumats, cervesa negra, tabac.
- Amines aromàtiques: es formen en cuinar carn a altes temperatures.
- Aflatoxines: es formen en aliments (cereals llegums) infectats amb fongs; aquests sintetitzen micotoxines resistents a la cocció, que es metabolitzen en el fetge i originen compostos genotòxics causants del càncer de fetge.
- Nitrosamines i nitrosamides: es formen en el tracte digestiu a partir de nitrits (additius per a conservar carns i verdures) i durant la digestió de proteïnes.
- Acrilamides formades durant la cocció.
- Arsènic provinent d'aigües contaminades.
- Alcohol.

- Sal: fomenta la presència d'*Helicobacter pylori* i danya la mucosa, fet que causa càncer d'estómac.
- Sucres afegits? No actuen estrictament com a carcinògens, però d'una manera indirecta causen càncer en fomentar l'excés de pes.

L'impacte global d'aquests contaminants carcinògens en els aliments no es coneix totalment. Es necessiten més estudis en humans.

Enllaç recomanat

Podeu trobar una llista alfabètica de compostos carcinogènics en aquesta pàgina web de la Societat Americana del Càncer (ACS) basada en la monografia de la IARC. <www.cancer.org/cancer/cancer-causes/general-info/known-and-probable-human-carcinogens.html>

Vegeu també

Segons les dades exposades a l'apartat «3. Factors de risc del càncer», el risc directament relacionat amb aquests carcinògens no sobrepasa de l'1 al 4%.

10. Carns vermelles, processades i embotits

10.1. Evidència epidemiològica

La IARC o CIRC (Centre Internacional de Recerques sobre el Càncer) de l'OMS ha indicat que la carn processada és «carcinogènica» i que consumir carn vermella és «probablement carcinogènica».

El consum de **carn processada** causa **càncer colorectal** (evidència grup 1). També es va veure una associació amb el càncer d'estómac, però l'evidència no és conclouent.

Per a la **carn vermella** l'evidència més forta, tot i que encara limitada (grup 2A), és d'una associació entre el seu consum i un augment de risc de **càncer colorectal**. També hi ha evidència per a càncer de pàncrees i càncer de pròstata.

Però cal assenyalar que necessitem més estudis abans de proposar recomanacions exactes d'ingesta de carn i derivats. Una metaanàlisi recent de cinquanta-sis cohorts amb més de sis milions de participants va trobar que encara no disposem d'evidència prou robusta pels factors de confusió en estudis observacionals, el biaix a causa dels interrogatoris d'ingesta i la insuficiència de dades per a poder analitzar per subgrups. Conclou que hi ha evidència amb baixa a molt baixa certesa que una reducció de tres porcions de carn processada a la setmana s'associa a una petita disminució de mortalitat per càncer en general i d'incidència de càncer d'esòfag, colorectal i de mama.

Lectura recomanada

Han, M. A.; Zeraatkar, D.; Guyatt, G. H.; Vernooij, R. W. M.; El Dib, R.; Zhang, Y. *et al.* (2019). «Reduction of Red and Processed Meat Intake and Cancer Mortality and Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies» [Epub]. *Ann Intern Med* doi: 10.7326/M19-0699.

Aquest any, basant-se en cinc revisions sistemàtiques *denovo*, el panell d'experts del **Nutritional Recommendations (NutriREC) Consortium** ha conclòs que l'evidència és de certesa baixa i recomanació feble, i fins i tot ha suggerit que els adults poden consumir carn vermella i carn processada (recomanació feble, evidència de baixa certesa).

També interessa destacar que la relació entre ingesta de carn processada i càncer no és lineal, tal com s'aprecia en la figura 5.

Lectura recomanada

Bouvard, V.; Loomis, D.; Guyton, K. Z.; Grosse, Y.; Ghissassi, F. E.; Benbrahim-Tallaa, L. *et al.* (2015). «Carcinogenicity of consumption of red and processed meat». *The Lancet Oncology* (vol. 16, núm. 16, pàg. 1599-1600).

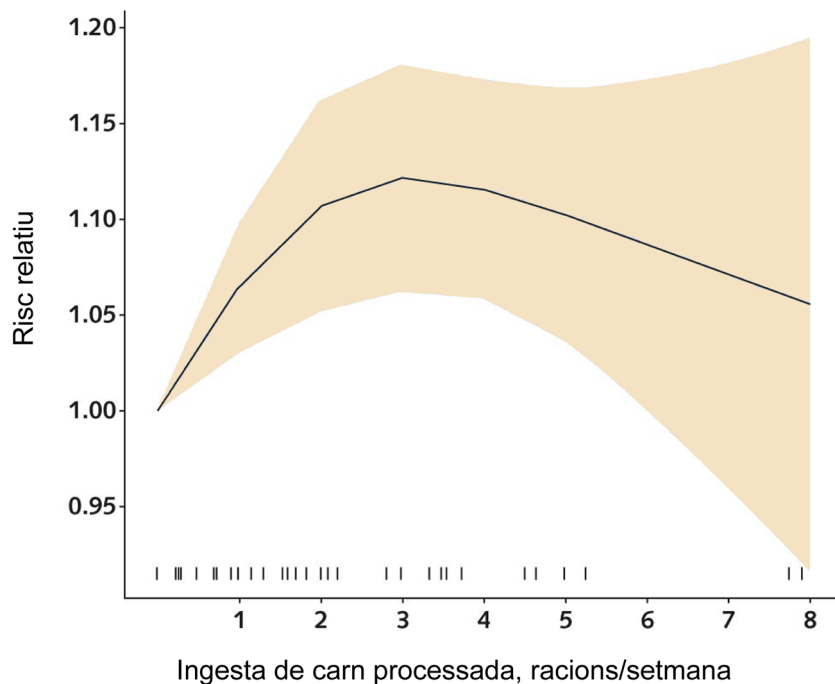
Enllaç recomanat

Podeu trobar les conclusions de l'OMS i de la IARC-WCRF als enllaços següents: <www.who.int/features/qa/cancer-red-meat/es/> i <www.wcrf.org/dietand-cancer/exposures/meat-fish-dairy>

Lectura recomanada

Johnston, B. C.; Zeraatkar, D.; Han, M. A.; Vernooij, R. W. M.; Valli, C.; El Dib, R. *et al.* (2019). «Unprocessed Red Meat and Processed Meat Consumption: Dietary Guideline Recommendations From the Nutritional Recommendations (NutriRECS) Consortium» [Epub]. *Ann Intern Med*. doi: 10.7326/M19-1621.

Figura 5. Associació no lineal entre ingesta de carn processada i incidència de càncer de mama



Font: figura extreta de M. A. Han *et al.* (2019).

10.2. Mecanismes d'acció i evidència biològica experimental

La carn vermella és font de proteïnes de valor biològic alt i de micronutrients tals com les vitamines B (especialment, vitamina B12), zinc i ferro. No obstant això, un consum elevat augmenta el risc d'exposició als següents processos potencialment carcinògens (Bouvard, 2015):

- Contingut en ferro i compostos de ferro *redox*-actius (per exemple, complex hemo): augmenta l'estress oxidatiu i el dany a macromolècules, com per exemple ADN, i la formació de composts N-nitrosos.
- Contingut en compost N-nitrós i hidrocarburs aromàtics policíclics (PAH) en carns curades i fumades.
- Contingut en amines aromàtiques heterocícliques en cuinar-se a altes temperatures (barbacoa).
- Contingut en greixos saturats i producció d'àcids biliars secundaris.

10.3. Consells d'ingesta

Una anàlisi de les dades de deu estudis estima que cada porció de 50 grams de carn processada diàriament augmenta el risc de càncer colorectal en aproximadament un 18%.

El risc de càncer relacionat amb el consum de carn vermella és més difícil d'estimar a causa que l'evidència que la carn vermella causa càncer no és tan forta. No obstant això, si es demostra que l'associació de la carn vermella i el càncer colorectal és causal, les dades dels mateixos estudis suggereixen que el risc de càncer colorectal podria augmentar en un 17% per cada porció de 100 grams de carn vermella consumida diàriament.

Tenint aquestes consideracions en compte, les recomanacions de dieta de diversos països aconsellen limitar el consum de carn.

Enllaços recomanats

Podeu trobar les recomanacions als enllaços següents:

U. S. Department of Health and Human Services (2015-2020). *Dietary Guidelines for Americans* [en línia]. Limitar el consum de carn (incloses les carns processades) a una porció setmanal. <www.hhs.gov/fitness/eat-healthy/dietary-guidelines-for-americans/index.html>

Public Health England (2016). *The Eatwell Guide* [en línia]. El consum de carns vermelles i processades no ha de sobrepassar els 70 g/dia en total. <www.gov.uk/government/publications/the-eatwell-guide>

Societat Espanyola de Nutrició Comunitària (SENC) (2018). Considera que «és assumible el consum de tres racions setmanals de carns, prioritzant les peces magres i d'animals de pastura o aus criades en llibertat. Es considera una ració de carn de 100 a 125 grams de pes net. Els embotits, les carns vermelles i les carns processades haurien de consumir-se ocasionalment» [en línia]. <www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia/guia-alimentacion-saludable-ap>

11. Alcohol

El *Cancer Atlas* (<http://canceratlas.cancer.org/wp-content/uploads/2019/10/ACS_CA3_Book.pdf>) indica que un 4,2% de totes les morts per càncer són causades pel consum d'alcohol.

Els resultats de l'Estudi *prospectiu europeu sobre el càncer* (EPIC) indiquen que en homes el 10% (95% CI 7-13%) i en dones el 3% (95% CI 1-5 %) dels casos nous de càncer s'atribueixen al consum actual o passat d'alcohol.

I el 2018 (més de trenta anys després de la primera publicació de la IARC sobre l'alcohol com a factor de risc de càncer) l'**American Society of Clinical Oncology** (ASCO) ha reiterat la importància d'educar i promoure polítiques preventives en l'*Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology*.

L'informe del WCRF (<www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/alcoholic-drinks>) resumeix l'evidència convincent sobre l'impacte de l'alcohol en càncer de boca, faringe, laringe, esòfag i mama, i a més indica que més de 30 grams (dues begudes) diaris augmenta el risc de càncer colorectal (però disminueix el de ronyó), més de 45 grams (tres begudes) augmenta el d'estómac i fetge.

Concretament, per al càncer de mama consumir una beguda al dia augmenta el risc en un 5% en premenopàusiques i en un 9% en postmenopàusiques (<www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer>).

Els mecanismes procarcinogènics de l'alcohol són múltiples:

- Irritació de mucoses i dany a l'ADN.
- Solvent d'altres compostos tòxics.
- Acció sinèrgica amb el tabac.
- Metabòlits genotòxics, com acetaldehid i crotonaldehid (poblacions d'Àsia amb variants menys actives de l'enzim acetaldehid deshidrogenasa tenen més risc de càncers digestius).
- Estimula la síntesi d'estrògens catalitzada per l'aromatasa en teixits grassos (postmenopausa).

Lectura recomanada

Schütze, M.; Boeing, H.; Pischon, T.; Rehm, J.; Kehoe, T.; Gmel, G. *et al.* (2011). «Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study». *British Medical Journal* (vol. 342, d1584).

Lectura recomanada

LoConte, N. K.; Brewster, A. M.; Kaur, J. S.; Merrill, J. K.; Alberg, A. J. (2017). «Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology». *Journal Clinical Oncology* (vol. 36, núm. 1, pàg. 83-93).

Lectura recomanada

The Lancet (2017). «Alcohol and cancer». *The Lancet* (vol. 390, núm. 10109, pàg. 2215).

12. Patrons dietètics

Des dels anys seixanta es va començar a publicar l'evidència ecològica sobre els beneficis de la dieta mediterrània, i són innumbrables els estudis que assenyalen que és més interessant investigar l'impacte d'un patró dietètic sobre el risc de malaltia que el d'un nutrient individual, ja que els aliments (que contenen els nutrients coneguts, a més d'altres compostos amb efectes potencialment interessants) es consumeixen combinats i no per separat.

En relació amb el càncer s'han investigat molts patrons dietètics i s'han elaborat sistemes de puntuació útils per a avaluar l'adherència a un patró dietètic i la possible relació de causalitat. Aquí donem alguns exemples d'estudis il·lustratius en què es comparen al patró occidental, habitual a Europa i Amèrica del Nord.

12.1. Dieta mediterrània (DM)

Prenent dades de l'EPIC i altres estudis prospectius (ACLS, HALE, HPFS, IWHS, MEC, NHS, NIH-AARP, SNC, SWLH WHI), una **metaanàlisi** recent va investigar l'associació entre adherència a DM (sense restricció de consum de greixos) i mortalitat per diverses patologies. La mortalitat per càncer era un 14% més baixa en el quantil més alt de DM (RR 0,86; CI 0,82-0,91). En l'estudi prospectiu es va observar una incidència menor de **càncer de mama** (HR 0,43; 95% CI 0,21-0,88) i colorectal (RR 0,91; 95% CI 0,84-0,98).

Una altra metaanàlisi amb 2.130.753 participants confirma la protecció de mortalitat per càncer per la DM (RR en estudis de cohorts: 0,86; 95% CI 0,81-0,91), en particular **colorectal** (RR en estudis observacionals: 0,83; 95% CI 0,75-0,88), de mama (RR en estudis randomitzats RCT: 0,43; 95% CI 0,21-0,88, i RR en estudis observacionals: 0,92; 95% CI 0,87-0,96). També es van observar efectes significativament beneficiosos per al càncer d'estómac, fetge, cap i coll, i pròstata.

És interessant comentar que en l'estudi de cohort **REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke** (REGARDS), amb 21.423 participants i un seguiment de 6,25 anys, es va constatar que l'efecte protector de la DM contra mortalitat per càncer (HR 0,64; 95% CI: 0,48-0,84) era similar al de la dieta paleolítica (HR 0,72; 95% CI 0,55-0,95).

Vegeu també

Podeu veure la llista d'estudis prospectius a l'apartat «2.6. Estudis de recerca més coneguts».

Lectura recomanada

Bloomfield, H. E.; Koeller, E.; Greer, N.; MacDonald, R.; Kane, R.; Wilt, T. J. (2016). «Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake A Systematic Review and Meta-analysis Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake». *Ann Intern Med* (vol. 165, núm. 7, pàg. 491-500).

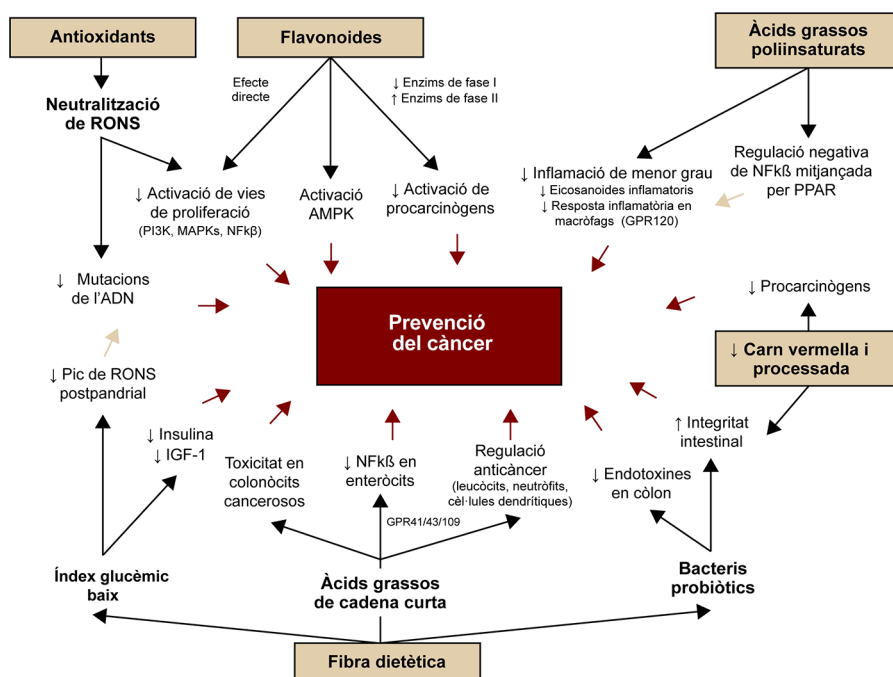
Lectura recomanada

Schwingshackl, L.; Schwedhelm, C.; Galbete, C.; Hoffmann, G. (2017). «Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis». *Nutrients* (vol. 9, núm. 10).

L'efecte protector de la DM s'associa principalment a la seva riquesa en fruites, verdures, cereals integrals i consum d'alcohol moderat o baix. En augmentar el consum de greixos i proteïnes d'origen vegetal en detriment de les d'origen animal augmenta paral·lelament la ingesta de components bioactius amb efectes directes sobre la carcinogènesi, com s'aprecia en la figura 6.

Específicament, en relació amb el càncer de mama, en un estudi d'intervenció es va observar que l'adherència a la DM durant sis mesos va disminuir la síntesi d'estrògens endògens en dones postmenopàusiques, amb l'impacte conseqüent sobre el risc de patir càncer de mama.

Figura 6. Mecanismes moleculars dels components bioactius de la dieta mediterrània relacionats amb la prevenció del càncer



Font: figura extreta d'Hernaes *et al.* (2019). AMPK: proteïna quinasa activada per AMP. IGF-1: factor de creixement insulínic tipus 1. MAPKs: proteïna quinasa activada per mitogen. NFκβ: factor nuclear kappa beta. PI3K: fosfoinositol 3-quinasa. PPAR: receptors activats per proliferadors peroxisomals. RONS: espècies reactives d'oxigen i nitrogen.

12.2. Dieta antiinflamatòria

L'estudi prospectiu multiètnic *Multiethnic Cohort* (MEC), que va seguir 190.963 participants de diverses races durant vint anys, va constatar que el quartil més alt de dieta inflamatòria s'associava amb un risc més elevat de càncer colorectal (HR 1,21; 95% CI 1,11-1,32). Aquest resultat confirma el ja conegut impacte d'aliments «proinflamatoris», tals com greixos i sucres afegits, i la protecció que proporcionen aliments «antiinflamatoris», tals com fruites, verdures i fibres, sobre risc de càncer colorectal.

Lectura recomanada

Hernaes, A.; Estruch, R. (2019). «The Mediterranean Diet and Cancer: What Do Human and Molecular Studies Have to Say about It?». *Nutrients* (vol. 11, núm. 9).

Lectura recomanada

Carruba, G.; Granata, O. M.; Pala, V.; Campisi, I.; Agostara, B.; Cusimano, R. *et al.* (2006). «A traditional Mediterranean diet decreases endogenous estrogens in healthy postmenopausal women». *Nutr Cancer* (vol. 56, núm. 2, pàg. 253-259).

Lectura recomanada

Harmon, B. E.; Wirth, M. D.; Boushey, C. J.; Wilkens, L. R.; Draluck, E.; Shivappa, N. *et al.* (2017). «The Dietary Inflammatory Index Is Associated with Colorectal Cancer Risk in the Multiethnic Cohort». *J Nutr* (vol. 147, núm. 3, pàg. 430-438).

12.3. Dietes vegetarianes, veganes i macrobiòtiques

Partint de tota l'evidència que hem repassat sobre els efectes protectors de compostos en els aliments d'origen vegetal (fibres, vitamines i minerals, antioxidants, fitoquímics, etc.) i els efectes procancerígens de les carns, és lògic concloure que les dietes que eliminen els aliments d'origen animal poden protegir contra el càncer.

És il·lustratiu l'*Adventist Health Study* (AHS-2), que va seguir 77.659 participants durant 7,3 anys i va categoritzar la seva dieta en quatre patrons vegetarians: vegana, ovolactovegetariana, piscivegetariana i semivegetariana. Comparant amb els no vegetarians, tots els tipus de vegetarianisme tenien un menor risc de càncer colorectal (HR 0,78; 95% CI 0,64-0,95) i aquesta protecció era més pronunciada en els piscivegetarians (HR 0,57; 95% CI 0,40-0,82).

Una metaanàlisi recent de 86 estudis transversals i deu de cohort va demostrar que els vegetarians i vegans, comparats amb els omnívors, tenien un risc menor d'incidència de càncer en general (RR 0,92; 95% CI 0,87-0,98), i aquest benefici era més pronunciat en els vegans (RR 0,85; 95% CI, 0,75-0,95).

En la figura 7 es resumeixen els punts més importants de les dietes «anticancerígenes» més populars.

Figura 7. Comparació de dietes anticancerígenes populars i les recomanacions de l'American Cancer Society (ACS) i l'American Institute for Cancer Research (AICR)

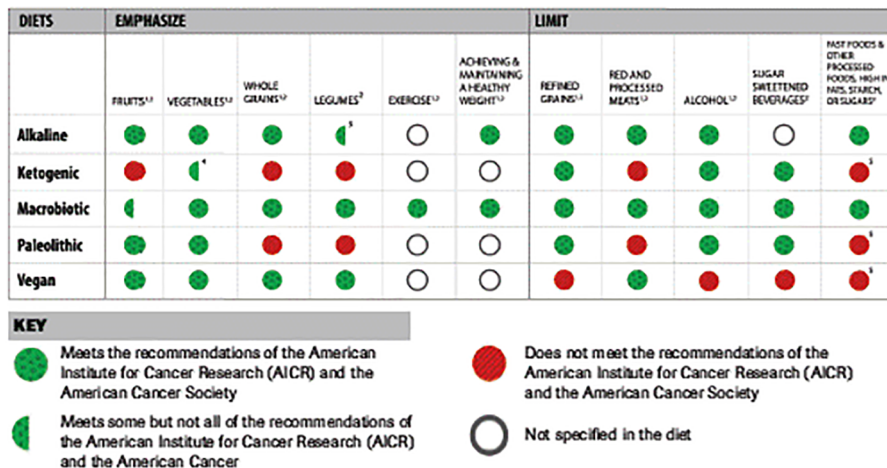


FIGURE Comparison of Popular Cancer Diets From the American Cancer Society and American Institute for Cancer Research Dietary Guidelines
(Image by Christina Czuhajewski)

Font: figura extreta del Cancer Network, home of Oncology. «Pros and Cons of Dietary Strategies Popular Among Cancer Patients» [en línia]. <www.cancernetwork.com/dietary-strategies-cancer/page/0/1>

Lectura recomanada

Orlich, M. J.; Singh, P. N.; Sabat, J.; Fan, J.; Sveen, L.; Bennett, H. *et al.* (2015). «Vegetarian Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancers». *JAMA Internal Medicine* (vol. 175, núm. 5, pàg. 767-776).

Lectura recomanada

Dinu, M.; Abbate, R.; Genesini, G. F.; Casini, A.; Sofi, F. (2017). «Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (vol. 57, núm. 17, pàg. 3640-3649).

13. Conclusions, recomanacions generals i perspectives de futur

A part de les recomanacions que hem repassat en els apartats anteriors, recomanem aquí uns enllaços amb explicacions i recomanacions simples i clares.

Enllaços recomanats

Institut Nacional del Càncer dels EUA (NCI). «Aspectos generales de la prevención del cáncer» [en línia]. <www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/aspectos-generales-prevencion-paciente-pdq>

L'**Institut Nacional del Càncer dels EUA (NCI)** també destaca els següents components de la dieta amb possible impacte sobre el desenvolupament de càncer: alcohol, antioxidants, edulcorants artificials, calci, carn recremada, verdures crucíferes, fluorur, te, vitamina D. <www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/dieta>

L'**IARC** del WCRF té una pàgina web amb recomanacions sobre aliments que possiblement protegeixen contra el càncer (la majoria vegetals), que val la pena tenir a mà. <www.aicr.org/foods-that-fight-cancer/index.html>

Unió Europea. «Health Promotion and Disease Prevention Knowledge Gateway» [en línia]. <<https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/promotion-prevention/nutrition>>

Societat Americana del Càncer (ACS). Medical and Editorial Content Team. «ACS guidelines for nutrition and physical activity» [en línia]. <www.cancer.org/healthy/eat-healthy-get-active/acs-guidelines-nutrition-physical-activity-cancer-prevention.html>

Fins ara, la majoria de les recomanacions estan basades en anàlisis d'estudis observacionals prospectius i molt pocs estudis d'intervenció dietètica, ateses les dificultats òbvies. Per tant, és important admetre que les recomanacions disponibles en aquests moments necessiten millorar a mesura que recopilem dades i resultats dels estudis d'intervenció. Per exemple, últimament s'ha investigat si seguir les recomanacions realment té un impacte beneficiós sobre incidència i mortalitat per càncer, per exemple, en cohorts de l'EPIC i el projecte *Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States* (CHANCES).

En un estudi prospectiu de cohort amb 476.396 participants, l'adherència a les recomanacions de la Societat Americana del Càncer (ACS) es va associar a una reducció de risc de tots els càncers (HR 0,90; 95% CI 0,87-0,93 en homes i HR 0,81; 95% CI 0,77-0,84 en dones).

En el projecte CHANCES es va constatar que per cada increment d'un punt de l'escala de recomanacions de l'AICR-WCRF (0 = no adherència, fins a 4 = adherència completa) es disminuïa el risc de càncer en total (HR 0,94; 95% CI 0,92-0,97) i especialment colorectal (HR 0,84; 95% CI 0,80-0,89) i de pròstata (HR 0,94; 95% CI 0,92-0,97), però no de mama o pulmó. Es va estimar que l'adherència total retardaria la incidència de qualsevol càncer en uns 1,6 anys.

Vegeu també

Podeu veure més recomanacions als apartats «3.3. Factors de risc del càncer» i «4. L'alimentació com a factor modificable de risc o protecció».

Lectura recomanada

Kabat, G. C.; Matthews, C. E.; Kamensky, V.; Hollenbeck, A. R.; Rohan, T. E. (2015). «Adherence to cancer prevention guidelines and cancer incidence, cancer mortality, and total mortality: a prospective cohort study». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 101, núm. 3, pàg. 558-569).

Lectura recomanada

Jankovic, N.; Geelen, A.; Winkels, R. M.; Mwangura, B.; Fedirko, V.; Jenab, M. *et al.* (2017). «Adherence to the WCRF/AICR Dietary Recommendations for Cancer Prevention and Risk of Cancer in Elderly from Europe and the United States: A Meta-Analysis within the CHANCES Project». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (vol. 26, núm. 1, pàg. 136-144).

I en la cohort de l'EPIC, després d'un seguiment de 12,8 anys, els participants amb la puntuació més alta de l'AICR-WCRF tenien un 34% de risc menor de mortalitat en total, i en particular de càncer.

Lectura recomanada

Vergnaud, A. C.; Romaguera, D.; Peeters, P. H.; van Gils, C. H.; Chan, D. S.; Romieu, I. *et al.* (2013). «Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines and risk of death in Europe: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort study». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 97, núm. 5, pàg. 1107-1120).

Tots aquests resultats són encoratjadors i l'evidència resumida en aquest document ens permet tenir una base sòlida i científica per seguir les recomanacions ja publicades, així com per continuar investigant futures mesures de dieta i estil de vida amb impacte potencialment beneficiós.

Bibliografia

- Ames, B. N.** (2006). «Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage». *PNAS* (vol. 103, núm. 47, pàg. 17589-17594).
- Arnold, M.; Pandeya, N.; Byrnes, G. et al.** (2015). «Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study». *The Lancet Oncology* (vol. 16, núm. 1, pàg. 36-46).
- Aune, D.; Chan, D. S. M.; Greenwood, D. C. et al.** (2012). «Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies». *Ann Oncol* (vol. 23, núm. 6, pàg. 1394-1402).
- Aune, D.; Chan, D. S.; Vieira, A. R. et al.** (2012). «Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies». *Breast Cancer Res Treat* (vol. 134, núm. 2, pàg. 479-493).
- Bingham, S. A.** (2002). «Biomarkers in nutritional epidemiology». *Public Health Nutr* (vol. 5, núm. 6A, pàg. 821-827).
- Bjelakovic, G.; Nikolova, D.; Gluud, L. L. et al.** (2012). «Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases». *Cochrane Database Syst Rev* (vol. 3, CD007176).
- Bloomfield, H. E.; Koeller, E.; Greer, N. et al.** (2016). «Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake A Systematic Review and Meta-analysis Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake». *Ann Intern Med* (vol. 165, núm. 7, pàg. 491-500).
- Bouvard, V.; Loomis, D.; Guyton, K. Z. et al.** (2015). «Carcinogenicity of consumption of red and processed meat». *The Lancet Oncology* (vol. 16, núm. 16, pàg. 1599-1600).
- Bradbury, K. E.; Appleby, P. N.; Key, T. J.** (2014). «Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 100, supl. 1, pàg. 394S-8S).
- Brown, K. F.; Runggay, H.; Dunlop, C. et al.** (2018). «The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015». *British Journal of Cancer* (vol. 118, núm. 8, pàg. 1130-1141).
- Calle, E. E.; Rodriguez, C.; Walker-Thurmond, K. et al.** (2003). «Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults». *New England Journal of Medicine* (vol. 348, núm. 17, pàg. 1625-1638).
- Carruba, G.; Granata, O. M.; Pala, V. et al.** (2006). «A traditional Mediterranean diet decreases endogenous estrogens in healthy postmenopausal women». *Nutr Cancer* (vol. 56, núm. 2, pàg. 253-259).
- Chlebowski, R. T.; Aragaki, A. K.; Anderson, G. L. et al.** (2017). «Low-Fat Dietary Pattern and Breast Cancer Mortality in the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial». *Journal Clinical Oncology* (vol. 35, núm. 25, pàg. 2919-2926).
- Chlebowski, R. T.; Blackburn, G. L.; Thomson, C. A. et al.** (2006). «Dietary Fat Reduction and Breast Cancer Outcome: Interim Efficacy Results From the Women's Intervention Nutrition Study». *Journal of the National Cancer Institute* (vol. 98, núm. 24, pàg. 1767-1776).
- Dinu, M.; Abbate, R.; Gensini, G. F. et al.** (2017). «Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (vol. 57, núm. 17, pàg. 3640-3649).
- Dong, J. Y.; Zhang, L.; He, K. et al.** (2011). «Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies». *Breast Cancer Res Treat* (vol. 127, núm. 1, pàg. 23-31).
- Eliassen, A. H.; Colditz, G. A.; Rosner, B. et al.** (2006). «Adult Weight Change and Risk of Postmenopausal Breast Cancer». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* (vol. 296, núm. 2, pàg. 193-201).

Farvid, M. S.; Chen, W. Y.; Rosner, B. A. et al. (2019). «Fruit and vegetable consumption and breast cancer incidence: Repeated measures over 30 years of follow-up». *Int J Cancer* (vol. 144, núm. 7, pàg. 1496-1510).

Farvid, M. S.; Cho, E.; Chen, W. Y. et al. (2014). «Premenopausal dietary fat in relation to pre- and post-menopausal breast cancer». *Breast Cancer Research and Treatment* (vol. 145, núm. 1, pàg. 255-265).

Fortmann, S. P.; Burda, B. U.; Senger, C. A. et al. (2013). «Vitamin and Mineral Supplements in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force». *Ann Intern Med* (vol. 159, núm. 12, pàg. 824-834).

Gakidou, E.; Afshin, A.; Abajobir, A. A. et al. (2017). «Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016». *The Lancet* (vol. 390, núm. 10100, pàg. 1345-1422).

Garland, C. F.; Garland, F. C.; Gorham, E. D. et al. (2006). «The Role of Vitamin D in Cancer Prevention». *Am J Public Health* (vol. 96, núm. 2, pàg. 252-261).

Gerber, M. (2012). «Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies». *Br J Nutr.* (vol. 107, supl. 2, S228-39).

Global Burden of Cancer (2018). «Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study». *JAMA Oncology* (vol. 4, núm. 11, pàg. 1553-1568).

Hall, M. N.; Chavarro, J. E.; Lee, I. M. et al. (2008). «A 22-year Prospective Study of Fish, n-3 Fatty Acid Intake, and Colorectal Cancer Risk in Men». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* (vol. 17, núm. 5, pàg. 1136-1143).

Han, J.; Jiang, Y.; Liu, X. et al. (2015). «Dietary Fat Intake and Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies». *PLoS ONE* (vol. 10, núm. 9, e0138580).

Han, M. A.; Zeraatkar, D.; Guyatt, G. H. et al. (2019). «Reduction of Red and Processed Meat Intake and Cancer Mortality and Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies» [Epub]. *Ann Intern Med* *Ann Intern Med*. doi: 10.7326/M19-0699.

Harmon, B. E.; Wirth, M. D.; Boushey, C. J. et al. (2017). «The Dietary Inflammatory Index Is Associated with Colorectal Cancer Risk in the Multiethnic Cohort». *J Nutr* (vol. 147, núm. 3, pàg. 430-438).

Harris, R. P.; Helfand, M.; Woolf, S. H. et al. (2001). «Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A review of the process». *American Journal of Preventive Medicine* (vol. 20, núm. 3, pàg. 21-35).

Hernaes, A.; Estruch, R. (2019). «The Mediterranean Diet and Cancer: What Do Human and Molecular Studies Have to Say about It?». *Nutrients* (vol. 11, núm. 9).

Irwin, M. L.; McTiernan, A.; Manson, J. E. et al. (2011). «Physical Activity and Survival in Postmenopausal Women with Breast Cancer: Results from the Women's Health Initiative». *Cancer Prevention Research* (vol. 4, núm. 4, pàg. 522).

Islami, F.; Goding Sauer, A.; Miller, K. D. et al. (2018). «Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* (vol. 68, núm. 1, pàg. 31-54).

Jankovic, N.; Geelen, A.; Winkels, R. M. et al. (2017). «Adherence to the WCRF/AICR Dietary Recommendations for Cancer Prevention and Risk of Cancer in Elderly from Europe and the United States: A Meta-Analysis within the CHANCES Project». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (vol. 26, núm. 1, pàg. 136-144).

Jenab, M.; Bueno-de-Mesquita, H. B.; Ferrari, P. et al. (2010). «Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study». *British Medical Journal* (vol. 340, b5500).

Johansson, M.; Fanidi, A.; Muller, D. C. et al. (2014). «Circulating Biomarkers of One-Carbon Metabolism in Relation to Renal Cell Carcinoma Incidence and Survival». *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* (vol. 106, núm. 12).

- Johnston, B. C.; Zeraatkar, D.; Han, M. A. et al.** (2019). «Unprocessed Red Meat and Processed Meat Consumption: Dietary Guideline Recommendations From the Nutritional Recommendations (NutriRECS) Consortium» [Epub]. *Ann Intern Med*. doi: 10.7326/M19-1621.
- Kabat, G. C.; Matthews, C. E.; Kamensky, V. et al.** (2015). «Adherence to cancer prevention guidelines and cancer incidence, cancer mortality, and total mortality: a prospective cohort study». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 101, núm. 3, pàg. 558-569).
- Khaw, K. T.** (2013). «Dietary fats and breast cancer risk». *British Medical Journal* (vol. 347, f4518).
- Kim, M.; Park, K.** (2018). «Dietary Fat Intake and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies». *Nutrients* (vol. 10, núm. 12).
- Klein, E. A.; Thompson, I. M.; Tangen, C. M. et al.** (2011). «Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* (vol. 306, núm. 14, pàg. 1549-1556).
- Lauby-Secretan, B.; Scoccianti, C.; Loomis, D. et al.** (2016). «Body Fatness and Cancer GÇö Viewpoint of the IARC Working Group». *New England Journal of Medicine* (vol. 375, num. 8, pàg. 794-798).
- LoConte, N. K.; Brewster, A. M.; Kaur, J. S. et al.** (2017). «Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology». *Journal Clinical Oncology* (vol. 36, núm. 1, pàg. 83-93).
- Michels, K. B.; Giovannucci, E.; Chan, A. T. et al.** (2006). «Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study». *Cancer Res* (vol. 66, núm. 7, pàg. 3942-3953).
- Michels, K. B.; Willett, W. C.** (2009). «The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial: a post-mortem». *Breast Cancer Res Treat* (vol. 114, núm. 1, pàg. 1-6).
- Norat, T.; Scoccianti, C.; Boutron-Ruault, M. et al.** (2015). «European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer». *Cancer Epidemiology* (vol. 39, pàg. S56-S66).
- Orlich, M. J.; Singh, P. N.; Sabat, J. et al.** (2015). «Vegetarian Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancers». *JAMA Internal Medicine* (vol. 175, núm. 5, pàg. 767-776).
- Parr, C. L.; Batty, G. D.; Lam, T. H. et al.** (2010). «Body-mass index and cancer mortality in the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration: pooled analyses of 424,519 participants». *Lancet Oncol* (vol. 11, núm. 8, pàg. 741-752).
- Patterson, R. E.; Rock, C. L.; Kerr, J. et al.** (2013). «Metabolism and breast cancer risk: frontiers in research and practice». *J Acad Nutr Diet* (vol. 113, núm. 2, pàg. 288-296).
- Picon-Ruiz, M.; Morata-Tarifa, C.; Valle-Goffin, J. J. et al.** (2017). «Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* (vol. 67, núm. 5, pàg. 378-397).
- Prentice, R. L.; Anderson, G. L.** (2008). «The Women's Health Initiative: Lessons Learned». *Annual Review of Public Health* (vol. 29, núm. 1, pàg. 131-150).
- Psaltopoulou, T.; Kostis, R. I.; Haidopoulos, D. et al.** (2011). «Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies». *Lipids Health Dis* (vol. 10, pàg. 127).
- Rice, M. S.; Eliassen, A. H.; Hankinson, S. E. et al.** (2016). «Breast Cancer Research in the NursesGÇö Health Studies: Exposures Across the Life Course». *Am J Public Health* (vol. 106, núm. 9, pàg. 1592-1598).
- Rodriguez San Felipe, M. J.; Aguilar, M. A.; Keenoy, B.** (2013). «Influence of body weight on the prognosis of breast cancer survivors; nutritional approach after diagnosis». *Nutr Hosp* (vol. 28, núm. 6, pàg. 1829-1841).
- Roth, G. A.; Abate, D.; Abate, K. H. et al.** (2018). «Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017». *The Lancet* (vol. 392, núm. 10159, pàg. 1736-1788).

Salamanca-Fernandez, E.; Rodriguez Barranco, M.; Sanchez, M. J. (2018). «La dieta como causa del cáncer: principales aportaciones científicas del Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer (EPIC)». *Nutrición Clínica en Medicina* (vol. XII, núm. 2, pàg. 61-79).

Schlesinger, S.; Chan, D. S. M.; Vingeliene, S. et al. (2017). «Carbohydrates, glyce-mic index, glycemic load, and breast cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies». *Nutrition Reviews* (vol. 75, núm. 6, pàg. 420-441).

Schütze, M.; Boeing, H.; Pischon, T. et al. (2011). «Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study». *British Medical Journal* (vol. 342, d1584).

Schwingshackl, L.; Schwedhelm, C.; Galbete, C. et al. (2017). «Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis». *Nutrients* (vol. 9, núm. 10).

Stanaway, J. D.; Afshin, A.; Gakidou, E. et al. (2018). «Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017». *The Lancet* (vol. 392, núm. 10159, pàg. 1923-1994).

The Lancet (2018). «GLOBOCAN 2018: counting the toll of cancer». *The Lancet* (vol. 392, núm. 10152, pàg. 985).

The Lancet (2017). «Alcohol and cancer». *The Lancet* (vol. 390, núm. 10109, pàg. 2215).

The Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group (2018). «Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women». *JAMA Oncology* (vol. 4, núm. 11, e181771).

Turner, L. B. (2011). «A meta-analysis of fat intake, reproduction, and breast cancer risk: An evolutionary perspective». *Am J Hum Biol* (vol. 23, núm. 5, pàg. 601-608).

Van Duijnhoven, F. J.; Bueno-De-Mesquita, H. B.; Ferrari, P. et al. (2009). «Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 89, núm. 5, pàg. 1441-1452).

Vergnaud, A. C.; Romaguera, D.; Peeters, P. H. et al. (2013). «Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines and risk of death in Europe: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort study». *American Journal of Clinical Nutrition* (vol. 97, núm. 5, pàg. 1107-1120).

Wactawski-Wende, J.; Kotchen, J. M.; Anderson, G. L. et al. (2006). «Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Colorectal Cancer». *New England Journal of Medicine* (vol. 354, núm. 7, pàg. 684-696).

Whalen, K. A.; Judd, S.; McCullough, M. L. et al. (2017). «Paleolithic and Mediterranean Diet Pattern Scores Are Inversely Associated with All-Cause and Cause-Specific Mortality in Adults». *J Nutr* (vol. 8, núm. 4, pàg. 612-620).

Willett, W. C.; Blot, W. J.; Colditz, G. A. et al. (2007). «Merging and emerging cohorts: not worth the wait». *Nature* (vol. 445, núm. 7125, pàg. 257-258).

Yusuf, S.; Joseph, P.; Rangarajan, S. et al. (2019). «Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study». *The Lancet* (pii: S0140-6736(19)32008-2). doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2. [Epub].

Zhang, Y.; Fang, F.; Tang, J. et al. (2019). «Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis». *British Medical Journal* (vol. 366, 14673).

Zhang, S.; Folsom, A. R.; Sellers, T. A. et al. (1995). «Better breast cancer survival for postmenopausal women who are less overweight and eat less fat». *The Iowa Women's Health Study. Cancer* (vol. 76, núm. 2, pàg. 275-283).

Zheng, J. S.; Hu, X. J.; Zhao, Y. M. et al. (2013). «Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies». *British Medical Journal* (vol. 346, f3706).