

Dieta y prevención del cáncer

P. Greenwald^a, C.K. Clifford^b, J.A. Milner^b

^aDivisión de Prevención del Cáncer, Instituto Nacional del Cáncer, Building 31, Room 10 A 52, 31 Center Drive, MSC 2580, Bethesda, MD 20892-2580, EE.UU.

^bDivisión de Prevención del Cáncer, Instituto Nacional del Cáncer, 6130 Executive Boulevard, Suite 212, Rockville, MD 20852, EE.UU.

Aceptado: 5 febrero 2001

Resumen

Investigaciones de varias procedencias, proporcionan una fuerte evidencia de que verduras, frutas, cereales integrales, fibra dietética, ciertos micronutrientes, algunos ácidos grasos y la actividad física, protegen contra algunos cánceres. Por el contrario, otros factores, tales como obesidad, alcohol, algunos ácidos grasos y métodos para la preparación de comida, pueden incrementar el riesgo de cáncer. Desentrañar la multitud de mecanismos plausibles de los efectos de los factores dietéticos sobre este riesgo requerirá, probablemente, que la investigación en nutrición se dirija más allá de los estudios epidemiológicos y metabólicos tradicionales. Las ciencias sobre nutrición tienen que construirse a partir de los avances recientes en biología molecular y genética para desplazar la disciplina, en gran parte "observacional", hacia centrarse en "causa y efecto". Este tipo de investigación es fundamental para las estrategias de prevención del cáncer que incorporan intervenciones dietéticas eficaces para poblaciones diana. © 2001 Publicado por Elsevier Science Ltd. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Prevención del cáncer; Dieta y cáncer; Folato; Interacciones gen-nutriente; Polimorfismos genéticos

Introducción

La dieta juega un papel principal en la etiología y prevención del cáncer. A pesar de que existen inconsistencias a lo largo de estudios que han investigado la relación entre dieta y cáncer, la afirmación básica de que los factores dietéticos influyen en el riesgo de cáncer, no es realmente un tema de debate. Sin embargo, quedan muchas cuestiones por resolver, incluyendo cuáles son exactamente los factores dietéticos específicos más estrechamente relacionados con la prevención del cáncer, mediante qué mecanismos los componentes de los alimentos ejercen sus efectos, cómo podrían interactuar los factores dietéticos para afectar al riesgo de cáncer y qué pasos preventivos pueden adoptarse para minimizar los efectos adversos de factores que parecen incrementar el riesgo de enfermedad. La complejidad del cáncer significa que estas preguntas no tendrán respuestas sencillas. Por ejemplo, una amplia búsqueda del genoma para hallar regiones de delección en 75 tumores primarios de mama humanos, identificó 56 regiones distintas del genoma con pérdida de heterocigocidad (LOH); el hallazgo remarcable fue que todos los tumores tenían distintos grupos de delecciones [1]. Tal heterogeneidad, reflejando varias alteraciones genéticas y vías hacia la enfermedad, tiene un efecto principal sobre los esfuer-

zos para establecer conexiones entre dieta y cáncer, no importa con qué rigor se han diseñado y realizado los estudios [2]. Igualmente, variaciones interindividuales en la susceptibilidad que surge de polimorfismos comunes, en genes que gobiernan el metabolismo de sustancias exógenas, pueden modificar los efectos carcinogénicos o anticarcinogénicos de los componentes de los alimentos y añadir así, un nivel extra de dificultad a la interpretación de los estudios [3, 4]. En este artículo se resume brevemente la evidencia de una relación dieta y cáncer, apuntando su aplicabilidad en la prevención; se discuten mecanismos de acción plausibles; se subraya el papel de las interacciones gen-nutriente en la determinación del riesgo de cáncer y se consideran los beneficios de un enfoque basado en la vertiente molecular, para el diseño y realización de estudios de investigación futuros dirigidos a aclarar la relación dieta y cáncer y, por último, a desarrollar estrategias, óptimamente eficaces, de prevención del cáncer.

Evidencia de una relación dieta y cáncer

Estudios epidemiológicos, respaldados por datos preclínicos de experimentos en animales e *in vitro*, y por hallaz-

gos clínicos, han contribuido enormemente en proporcionar profundo conocimiento en las vinculaciones entre dieta y prevención del cáncer, y al desarrollo de hipótesis sobre dieta y cáncer, para evaluar en ensayos clínicos. A pesar de tratarse de un método de investigación poderoso, el valor de la epidemiología para establecer relaciones entre dieta y cáncer no está exento de limitaciones—por ejemplo, los errores de medida en la evaluación dietética e interacciones de componentes dietéticos, que lleva a confusión de los resultados de los estudios. No obstante, ciertos datos epidemiológicos que vinculan factores dietéticos y cáncer, son extraordinariamente consistentes; por ejemplo, la evidencia respalda de forma congruente una relación inversa entre riesgo de cáncer y consumo de verduras y frutas [5, 6]. En conjunto, el peso de los datos actualmente disponibles, da soporte a una relación inversa entre riesgo de cáncer y consumo de verduras, frutas, cereales integrales, fibra dietética, ciertos micronutrientes y ciertos tipos de grasa (por ejemplo, ácidos grasos n-3, en particular proporciones de n-3/n-6), así como actividad física; y a una relación directa entre riesgo de cáncer y consumo de grasa total/ciertos tipos de grasa (por ejemplo, grasas saturadas) y alcohol, así como obesidad (medida como índice de masa corporal (BMI) alto) y ciertos métodos de preparación de alimentos tales como ahumar, salar y escabechar y cocer la carne a altas temperaturas [5-12].

Varias organizaciones han formulado guías dietéticas basadas en la evidencia, que probablemente reduzcan el riesgo de cáncer [5, 13, 14] y por lo general, proponen que los individuos deben reducir el consumo de grasas, particularmente de origen animal, aumentar el consumo de fibra, incluir una variedad de verduras y frutas en la dieta diaria, realizar actividad física y mantener un peso sano, consumir bebidas alcohólicas con moderación o mejor nada de estas, y minimizar el consumo de alimentos salados-curados, salados-escabechados o ahumados. En un análisis reciente de datos del *Health Professionals Follow-Up Study* (HPFS), que relacionaba factores de riesgo modificables (consumo de carne roja, obesidad, bajo consumo de ácido fólico, inactividad física, consumo de alcohol y fumar cigarrillos al inicio de la adolescencia) con el riesgo de cáncer de colon, se halló que el 39, 48 y 55% de riesgo de cáncer de colon, en esta cohorte de hombres americanos de mediana edad, podría ser evitable, si todos los hombres estuvieran en las puntuaciones de riesgo más bajas, 20, 10 y 5%, respectivamente [15].

Grandes estudios epidemiológicos que están en marcha, tales como el *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), tienen la posibilidad de proporcionar informaciones valiosas adicionales en los roles que tienen los factores dietéticos específicos en la etiología del cáncer. EPIC, un estudio prospectivo con 460.000 sujetos aproximadamente, se está llevando a cabo en 22 centros de nueve países europeos. Está diseñado para investigar la relación entre dieta, características nutricionales y metabólicas, características de varios estilos de vida y riesgo de cáncer, e incluye

recogida y almacenaje a largo plazo de muestras de sangre, para ser utilizadas para medir biomarcadores potenciales de cáncer [16]. Estudios que incluyen un componente de epidemiología molecular, tal como EPIC, pueden ayudar a evaluar variaciones del riesgo a través de poblaciones, con más precisión y a identificar subgrupos particularmente susceptibles al cáncer, dentro de las poblaciones, facilitando así el desarrollo de un enfoque eficaz de la prevención del cáncer [17].

Verduras y frutas

Los datos epidemiológicos respaldan de forma aplastante, la aparente asociación inversa entre consumo de verduras y frutas y riesgo de cáncer, como se demostró en una revisión extensa de más de 250 estudios caso-control y de cohorte. Estos estudios, realizados en países con diversas prácticas dietéticas, evaluaron los riesgos de varios tipos de cáncer, utilizando distintas técnicas de evaluación dietética [6]. A pesar de limitaciones en la metodología y variaciones a través de los estudios, existe una evidencia convincente de asociaciones de riesgo inversas con el consumo de verduras y frutas en cáncer de boca y faringe, esófago, pulmón, estómago, colon y recto [5, 6]. Informes recientes del *Netherlands Cohort Study* [18] y de un estudio europeo multicéntrico [19], confirman asociaciones inversas tanto del consumo de verdura como de fruta, y cáncer de pulmón; los efectos más fuertes se observaron en verduras del género *Brassica* (riesgo relativo (RR)= 0,5; 95% IC=0,3-0,9) [18] y tomates (OR= 0,5; 95% IC= 0,4-0,6) [19]. Inesperadamente, un gran estudio prospectivo informó recientemente, que el consumo frecuente de verduras y frutas no afectaba al riesgo de cáncer de colon y recto [20]. En conjunto, los datos que vinculan el consumo de verdura y fruta con el riesgo de cáncer de mama no son consistentes [5, 6]. Un meta-análisis de 26 estudios sobre el consumo de verdura y fruta (alto *versus* bajo) y el riesgo de cáncer de mama, indicó un riesgo mucho más reducido para las verduras (RR=0,75; 95% IC=0,66-0,85) que para las frutas (RR=0,94; 95% IC=0,79-1,11) [21]. Las asociaciones más consistentes parecen ser asociaciones inversas para el consumo de verduras verdes y zanahorias [6]. En global, el consumo total de verdura y fruta no parece estar asociado con el riesgo de cáncer de próstata [6]. Sin embargo, un estudio reciente, registró un riesgo significativamente reducido de cáncer de próstata tanto para el consumo total de verduras (RR=0,65; 95% IC=0,45-0,94) como para el consumo de verduras crucíferas (RR=0,59; 95% IC=0,39-0,90) [22]. Algunas evidencias sugieren un beneficio de verduras amarillas y tomates, para el cáncer de próstata [6].

Datos del estudio EPIC-Italia, muestran asociaciones altamente negativas entre niveles de aductos de DNA de los leucocitos, un marcador biológico que podría ser predictivo de riesgo de cáncer [23], y el consumo de verduras frescas y frutas, en particular verduras de hoja verde [24]. Además, existe una evidencia de que el consumo aumentado de verdura y fruta, puede reducir el daño oxidativo del DNA [25,

26]. Alguna evidencia sugiere que el consumo de verduras puede influir en la actividad de enzimas metabolizadores xenobióticos. Por ejemplo, las verduras del género *Brassica* contienen glucosinolatos que son hidrolizados a indoles e isotiocianatos, componentes con efectos sobre estas enzimas [27]. En estudios clínicos, las verduras del género *Brassica* incrementaron las actividades del citocromo P450 (CYP) 1A2 [28] así como del glutathion S-transferasa (GST)- α y GST- μ [29], las verduras apiáceas (por ejemplo apio, zanahorias) disminuyeron la actividad de CYP1A2 [28] y las verduras del género *Allium* (por ejemplo ajo, cebolla) incrementaron la actividad de GST- μ [29], ilustrando la dificultad de intentar clasificar los efectos de verduras específicas, en estudios observacionales. El consumo de vegetales del género *Brassica* también está asociado con una proporción incrementada de 2-hidroxiestrone (no promotor del tumor de mama) respecto a 16 α -hidroxiestrone (promotor del tumor de mama), lo cual puede ser un marcador de riesgo reducido de cáncer de mama [30].

En realidad, muchos constituyentes hallados en verduras y frutas -incluyendo fibra dietética, micronutrientes y varios fitoquímicos- e interacciones entre estos constituyentes podrían contribuir a la capacidad de estos alimentos para reducir el riesgo de cáncer. La determinación de qué constituyentes son más efectivos y cómo ejercen sus efectos, plantea desafíos significativos para el colectivo de investigación del cáncer.

Fibra dietética

Datos de la epidemiología sugieren que los riesgos de cáncer colorrectal y de mama pueden disminuirse incrementando el consumo de fibra dietética y alimentos ricos en fibra, incluyendo verduras, frutas, cereales y cereales integrales, [5, 10, 31, 32], pero los hallazgos no son del todo consistentes. Por ejemplo, basándose en datos de 25 años de seguimiento de hombres del *Seven Countries Study*, un incremento del consumo de fibra de 10 g/día, estaba asociado con un riesgo de mortalidad por cáncer colorrectal, un 33% más bajo [33]. Sin embargo, datos de 16 años de seguimiento del *Nurses Health Study* (NHS), no mostraron ninguna asociación entre el consumo de fibra dietética y el riesgo de cáncer colorrectal, en mujeres [34]. En el caso del cáncer de mama, en una revisión reciente, se halló que nueve de 10 estudios caso-control, mostraban una correlación inversa tanto entre el consumo de cereales como de fibra, mientras que cuatro estudios prospectivos de cohorte no mostraron ningún cambio en el riesgo de cáncer de mama o mostraron una disminución no significativa del riesgo [35]. Se ha estudiado el efecto de fibras de distintas fuentes, sobre el riesgo de cáncer [5, 10]. Salvado de trigo, rico en fibra dietética así como varios fitoquímicos y vitaminas, se asocia con un riesgo reducido de cáncer de colon y de mama [36, 37]. Sin embargo, un ensayo randomizado reciente, informó que el suplemento dietético con fibra de salvado de trigo, no dis-

minuyó la recidiva de pólipos adenomatosos, considerados precursores de la mayoría de cánceres colorrectales [38]. En conjunto, la evaluación de la relación fibra dietética-cáncer es complicada, debido a la composición variable de fibra de distintas fuentes, variaciones en técnicas de medición de fibra y valoración dietética y los posibles efectos de micronutrientes y fitoquímicos presentes en alimentos ricos en fibra. Por ejemplo, datos experimentales recientes demuestran que la fracción lipídica del salvado de trigo, la cual contiene sustancias tales como tocoferoles y componentes fenólicos, inhibe el desarrollo del cáncer de colon [39]. Resultados del *Polyp Prevention Trial* -que investigaba si una dieta pobre en grasas (20% de calorías), rica en fibra (18 g fibra/1000 calorías), y rica en consumo de verduras y frutas (5-8 raciones/día), disminuiría la recidiva de pólipos adenomatosos- no mostró ningún efecto de esta dieta sobre la incidencia de pólipos [40], similar a los hallazgos iniciales del *Australian Polyp Prevention Project* [41]. Sin embargo, hallazgos de ensayos sobre adenoma, no proporcionaron información acerca de posibles efectos sobre estadios más avanzados del desarrollo del cáncer colorrectal [42].

La fibra dietética puede influir en el riesgo de cáncer de colon a través de varios mecanismos que se han propuesto que incluyen, aumento del volumen fecal (diluyendo los carcinógenos); aumento del tiempo de tránsito a través del colon (reduciendo las interacciones de los carcinógenos con las células de la mucosa); unión directa con carcinógenos; modificación de la mezcla y de las actividades de los enzimas de la flora bacteriana intestinal (disminuyendo las concentraciones de ácidos biliares secundarios); y producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) mediante fermentación, lo cual puede inhibir la carcinogénesis a través de efectos sobre el pH colónico y de un aumento de la disponibilidad de butirato [10, 43, 44]. El butirato promueve la detención del crecimiento (induciendo inhibidores de la quinasas ciclín-dependientes, por ejemplo, p21^{WAF1/Cip1}), diferenciación y apoptosis en líneas celulares del tumor de colon [44, 45] y del cáncer de mama [46]. En un estudio reciente, butirato dietético inhibió el cáncer mamario, inducido químicamente, en ratas [46]. Se han propuesto varios mecanismos de la capacidad del butirato para inducir apoptosis, incluyendo la estimulación de acetilación de la histona, lo cual aumenta la producción de p21^{WAF1/Cip1}, y en la regulación de bcl-2, un oncogen que actúa bloqueando la muerte apoptótica de la célula [44, 47, 48]. Los datos sugieren que grasas y fibra pueden interactuar para influir en la apoptosis. Pectina dietética, una fibra que produce grandes cantidades de butirato durante la fermentación, aumenta la regulación de la apoptosis mediante aceite de pescado en cáncer de colon inducido experimentalmente [47].

Micronutrientes

Alimentos consumidos frecuentemente, particularmente verduras y frutas, son fuente de muchos micronutrientes.

Varios de estos, incluyendo β -caroteno (un precursor de la vitamina A), vitamina E, vitamina C y selenio -los cuales tienen un potencial antioxidante- así como calcio, vitamina D (en pescado, huevos y productos enriquecidos con leche) y folato, han sido el centro de una amplia investigación experimental y epidemiológica para determinar su influencia sobre el riesgo de cáncer [5, 49-53]. Revisiones de estudios epidemiológicos que correlacionaban tanto el consumo elevado de verduras y frutas ricas en β -caroteno como concentraciones elevadas del mismo en sangre, con el riesgo de cáncer, han hallado de forma consistente, la evidencia de una asociación significativamente inversa con el riesgo de cáncer de pulmón [5, 54-56]. Los datos epidemiológicos que relacionaban un consumo elevado de verduras y frutas ricas en β -caroteno, con un riesgo reducido de cáncer de pulmón, junto con datos en animales que demostraban que el β -caroteno inhibía acontecimientos relacionados con el cáncer, proporcionaron un gran apoyo para evaluar el efecto de los suplementos de β -caroteno sobre el cáncer de pulmón, en intervenciones clínicas en poblaciones de alto riesgo [57, 58] y en la población general [59, 60]. En la sección de ensayos clínicos, se presentan intervenciones en gran escala utilizando β -caroteno. De forma inesperada, los resultados de ensayos en gran escala indicaron que el suplemento de β -caroteno, puede incrementar el riesgo de cáncer de pulmón en individuos de alto riesgo [57, 58]. Datos de ensayos en la población general, no demostraron ninguna evidencia significativa ni de beneficio ni de perjuicio del β -caroteno [59, 60]. En el momento presente, no existe ninguna prueba clara de que β -caroteno, a niveles dietéticos, reduzca el riesgo de cáncer [49]. Es posible que el β -caroteno sea simplemente, un marcador de las sustancias de verduras y frutas que, realmente, pueden inhibir el desarrollo del cáncer.

Una revisión de datos epidemiológicos concluyó que, posiblemente, la vitamina E disminuye el riesgo de cánceres de pulmón y cérvix [5]. Sin embargo, en un gran estudio de cohorte reciente, un consumo elevado de vitamina E no redujo el riesgo de cáncer de pulmón, en hombres [61]. A pesar de que en el Health Professionals *Follow-up Study* (HPFS), un suplemento de vitamina E no estaba asociado, en general, con el riesgo de cáncer de próstata, los datos indicaron una asociación inversa (RR=0,44; 95% IC=0,18-1,07) entre el suplemento de vitamina E y el riesgo de cáncer de próstata metastásico o fatal, entre fumadores habituales [62]. Estos hallazgos están respaldados por una intervención clínica en gran escala, en la que se diagnosticaron, entre varones fumadores de cigarrillos que recibieron suplementos de vitamina E diariamente, un 34% menos de casos de cáncer de próstata, y un 16% menos de casos de cáncer colorrectal (ambos objetivos secundarios) [57]. Vitamina E succinato (VES), un derivado de la vitamina E, ha demostrado desencadenar apoptosis de las células de carcinoma de próstata humano *in vitro* [63].

Estudios epidemiológicos de dietas ricas en verduras y frutas que contienen vitamina C, indican que esta proba-

blemente disminuye el riesgo de cáncer de estómago y, tal vez reduzca el riesgo de cáncer de boca, faringe, esófago, pulmón, páncreas y cérvix [5]. Datos caso-control recientes indicaron una reducción del riesgo del 40-60% para cáncer gástrico [64] y del 66% para cáncer oral/faríngeo [65], y datos de cohorte indicaron una reducción del riesgo del 23%, en cáncer de pulmón, en hombres [61], para niveles más altos *versus* más bajos, de consumo de vitamina C.

Datos de la mayoría de estudios de caso-control y de cohorte que investigan selenio y cáncer, muestran una posible relación inversa con cáncer de pulmón [5, 54], pero los datos no han sido convincentes, en conjunto, para otras localizaciones neoplásicas [5, 12]. Un estudio de los niveles de selenio en las uñas de los pies, registró un riesgo reducido de cáncer de próstata avanzado (OR=0,35; 95% IC=0,16-0,78) en el quintil más alto [66]. De forma parecida, datos de cohorte más recientes indicaron un riesgo global reducido (RR=0,5; 95% IC=0,3-0,9) para cáncer de próstata, en el cuartil más alto de niveles sanguíneos de selenio, pero un riesgo más reducido (RR=0,3; 95% IC=0,1-0,8), para la enfermedad avanzada [67]. En un ensayo de intervención clínica para determinar si el suplemento de selenio protege contra el desarrollo de cáncer de piel no melanoma, en pacientes de cáncer de piel, análisis de objetivos secundarios, no demostraron ningún efecto beneficioso sobre el cáncer de piel, pero mostraron reducciones significativas en la mortalidad total por cáncer (RR=0,5; 95% IC=0,31-0,80), en incidencia total de cáncer (RR=0,63; 95% IC=0,47-0,85) y en la incidencia de cáncer de pulmón (RR=0,54; 95% IC=0,30-0,98), colorrectal (RR=0,42; 95% IC=0,18-0,95) y de próstata (RR=0,37; 95% IC=0,18-0,71), en individuos que recibían suplementos de selenio [68]. Además, datos recientes del *Linxian General Population Trial* indicaron una asociación significativa entre niveles séricos de selenio y un riesgo reducido de cáncer de esófago (RR=0,56; 95% IC=0,44-0,71) y de cardíaco gástrico (RR=0,47; 95% IC=0,33-0,65). Los autores estimaron que un 26,4% de estos cánceres en Linxian, China, son atribuibles a niveles bajos de selenio [69]. Experimentos en una variedad de modelos de animales, han demostrado que el selenio puede inhibir la carcinogénesis [12]. Por ejemplo, el selenio suministrado en forma de brécol con alto contenido del mismo, disminuyó significativamente la incidencia de focos de criptas aberrantes inducidos químicamente, lesiones preneoplásicas indicativas de cáncer de colon, en ratas [70].

Datos epidemiológicos y experimentales sugieren que el calcio y la vitamina D pueden influir sobre el riesgo de cáncer colorrectal y de próstata [51]. Numerosos estudios epidemiológicos han sugerido una débil asociación entre consumo de calcio y riesgo reducido de cáncer colorrectal, pero los resultados no son concluyentes [5, 51, 71]. Una revisión de la evidencia que relaciona los productos lácteos con un riesgo de cáncer de próstata incrementado, y niveles circulantes de 1,25-dihydroxyvitamina D (1,25-D) elevados con un riesgo reducido, concluyó que estas rela-

ciones pueden ser vinculadas, considerando que los niveles elevados de calcio y fósforo de los productos lácteos y los aminoácidos de proteínas animales que contienen azufre, reducen el nivel circulante de 1,25-D [72].

Folato y metionina, un aminoácido esencial, también han sido relacionados en algunos, pero no todos, estudios epidemiológicos, con un riesgo reducido de cánceres colorectales y adenomas colorectales [5, 73, 74]. El papel del folato en el riesgo de cáncer colorrectal, particularmente con respecto a los efectos de polimorfismos genéticos, se discute detalladamente más adelante, en este artículo.

Basándose en datos *in vitro*, y mientras se reconoce su potencial prooxidante bajo ciertas condiciones, algunos han postulado que los micronutrientes anti-oxidantes pueden proteger contra el daño oxidativo a biomoléculas, tal como lípidos, lipoproteínas y DNA, influyendo así en el riesgo del desarrollo del cáncer [49, 75, 76]. Selenio es un componente de muchas selenoproteínas (por ejemplo, glutatión peroxidasa, tioredoxin reductasa) que funcionan como enzimas en reacciones redox que pueden afectar el riesgo de cáncer [77, 78]. Micronutrientes anti-oxidantes también pueden influir en la carcinogénesis a través de otros mecanismos. Por ejemplo, la vitamina E inhibe la proliferación celular, [79], y los carotenoides, incluyendo β -caroteno, pueden afectar la transformación y diferenciación celular, aumentar la comunicación célula-a-célula y las respuestas inmunes [49]. En general, las pruebas experimentales sugieren que el calcio y la vitamina D pueden reducir el riesgo de cáncer colorrectal disminuyendo la proliferación celular [51].

Fitoquímicos

Alimentos derivados de plantas, incluyendo verduras, frutas y cereales integrales, contienen miles de fitoquímicos químicamente variados. Muchos fitoquímicos en particular, han sido investigados en estudios de laboratorio para determinar sus efectos sobre el riesgo de cáncer, y para descubrir los mecanismos mediante los cuales ejercen sus efectos [80-83]. Sin embargo, la aplicabilidad en humanos, de datos experimentales sobre fitoquímicos en particular, no es sencilla; la gente come alimentos integrales que contienen numerosos fitoquímicos que pueden interactuar entre ellos y/o con los componentes del micro- y macronutriente de comidas integrales. Además, cuantificar el consumo es un reto considerable ya que el contenido fitoquímico específico no ha sido determinado en la mayoría de alimentos y, en general, no se dispone de biomarcadores fiables de consumo. Por estas razones, en parte, datos existentes de estudios epidemiológicos que investigan una asociación fitoquímico-cáncer, son difíciles de interpretar. Además, faltan datos epidemiológicos para la mayoría de fitoquímicos [5]. Aquí, la discusión, si bien no es una revisión exhaustiva, sirve para llamar la atención hacia la complejidad de la relación fitoquímicos-cáncer.

En la Tabla 1 se exponen ciertas clases de fitoquímicos, junto con ejemplos de componentes específicos, fuentes de alimentos y actividades representativas relacionadas con la prevención del cáncer. Más abajo se expone, brevemente, información epidemiológica de algunas clases, junto con algunos mecanismos potenciales no incluidos en la Tabla 1.

Verduras y frutas comunes, verdes, amarillas/rojas y amarillas/naranjas, contienen más de 40 carotenoides (por ejemplo, α -caroteno, β -caroteno, licopeno, lutein y xantinas), que pueden ser metabolizados por humanos [100]. Aun no se dispone, para ningún carotenoide, de una clara evidencia de una relación inversa con el riesgo de cáncer [49]. Un análisis reciente de datos de cohorte del NHS y del HPFS, indicó que consumos elevados de α -caroteno, lutein, licopeno y β -criptoxantina disminuían el riesgo de cáncer de pulmón en un 25, 19, 20 y 18%, respectivamente. El hábito de fumar, atenuó todas las reducciones del riesgo, excepto la del licopeno [101]. En una evaluación de 72 estudios sobre tomates (ricos en licopeno), productos a base de tomates, licopeno y cáncer, se halló una fuerte evidencia de asociaciones inversas en cáncer de próstata, pulmón y estómago [102]. Recientemente, licopeno ha mostrado inhibir la acción del factor de crecimiento I insulina-like (IGF-I), en células de cáncer de mama [103].

La evidencia epidemiológica apoya una asociación inversa entre cáncer y verduras del género *Allium*, ricas en componentes organosulfurados [5, 50]. Una revisión detectó que las verduras del género *Allium* mostraban una relación inversa con el riesgo global de cáncer, en 27 de 35 estudios caso-control y de cohorte, y una relación inversa con el cáncer de gástrico, en 9 de 11 estudios caso-control [5]. Un meta-análisis informó que el consumo elevado de ajo crudo y cocido puede reducir el riesgo de cáncer gástrico (RR=0,53; 95% IC=0,31-0,92) y colorrectal (RR=0,69; 95% IC=0,55-0,89) [104]. Un estudio reciente sobre dialil sulfide (DADS), un componente del género *Allium* frecuentemente investigado, en células de tumor de colon humano, sugiere que DADS suprime la actividad p34^{cdc2} y de este modo, induce una detención de la fase G₂/M del ciclo celular (suprimiendo la división celular), inhibiendo la formación del complejo p34^{cdc2}/ciclina B₁ y su activación posterior [85].

Hallazgos de estudios epidemiológicos que investigaban los efectos del consumo de té negro (oxidado) o verde (no oxidado) sobre el riesgo de cáncer, sugieren que el consumo de té verde puede reducir el riesgo de la mortalidad global por cáncer [105]. A pesar de que las pruebas respecto al riesgo de incidencia en localizaciones específicas no son, en general, concluyentes [105, 106], algunos datos indican una posible vinculación entre consumo de té y un riesgo reducido de cánceres del tracto digestivo [5, 107, 108]. La mayoría de estudios experimentales que examinan la relación té-cáncer, se han centrado en polifenoles del té verde (GTP), aflavinas en té negro y extractos tanto del té negro como del verde [105, 109]. Se han examinado varios posibles mecanismos de los efectos biológicos del

Tabla 1
Fitoquímicos seleccionados asociados con la prevención del cáncer*

Clase fitoquímico	Componentes típicos	Fuente de alimentos	Actividades relacionadas prevención cáncer
Carotenoides	α -caroteno, β -caroteno, licopeno, β -criptoxantina, luteína, astaxantina	Verduras y frutas amarillas-rojas y verde oscuro	Actividad antioxidante, modulación metabolismo del carcinógeno, inhibición proliferación celular, inhibición expresión del oncogen, efectos beneficiosos en la función inmune, efectos beneficiosos en la transformación y diferenciación celular, aumento comunicación célula a célula
Componentes organosulfuratos	Dialil sulfido, dialil disulfido, alil metil trisulfido ditioliones	Sulfidos, verduras <i>Allium</i> , (por ejemplo, ajo, cebolla); ditioliones verduras crucíferas (por ejemplo, brócoli, col)	Aumento actividad enzimas fase II, inhibición proliferación celular, inducción diferenciación celular, modificación metabolismo hormonas esteroideas, inhibición actividad ornitina descarboxilasa
Polifenoles hidroxicinámicos	Ácidos fenólicos (por ejemplo, ácido cafeico), ácidos té negro; resveratrol, (por ejemplo, curcumina), flavanoles, (por ejemplo, quercetin, apigenin), flavanonas (por ejemplo, epigallocatequina gallate), aflavinas, resveratrol	Verduras y frutas; catequinas, té verde; aflavinas, celular, inducción vino rojo	Reducción formación de aducto carcinógeno-DNA, inhibición proliferación detención ciclo celular y apoptosis, aumento comunicación célula a célula, mejorar la función inmune
Fito-estrógenos	Isoflavonas (por ejemplo, genistein, daidzein), ligantes (por ejemplo, matairesinol, secoisolarresinol)	Isoflavonas, granos de soja, alimentos a base de soja; ligantes, verduras, semillas de lino, centeno	Modificación del metabolismo estrógeno, disminución actividad tirosin quinasa, inducción detención ciclo celular y apoptosis, inducción rotura DNA mediada por topoisomerasa II
Glucosinolatos, Isitiocianatos, indoles	Glucobrasicina, sulforofana, indol-3-carbinol	Verduras crucíferas	Incremento actividad enzimas fase II, inducción detención ciclo celular y apoptosis, inhibición adhesión e invasión celular
Terpenos	Monoterpenos (por ejemplo, alcohol perilífico, geraniol) sesquiterpenos, por ejemplo, farsenol)	Verduras y frutas (por ejemplo, cítricos)	Incremento actividad enzimas fase II, influencia progresión ciclo celular, inducción apoptosis

* La información de esta tabla se obtuvo de las Refs. [49, 50, 83-99].

té, relacionados con el cáncer [110]. Por ejemplo, epigallocatequina galato (EGCG) y aflavinas del té negro bloquean el curso de señales que conduce a la activación del factor kB de transcripción nuclear (NF-kB), resultando en efectos de promoción antitumor [87].

Datos epidemiológicos y de laboratorio sugieren que fito-estrógenos dietéticos –esto es, isoflavonoides (por ejemplo, genisteina, daidzeina)– reducen el riesgo de ciertos cánceres [111, 112]. Los productos de soja han sido asociados con un riesgo disminuido de cáncer de mama [113], endometrio [114] y próstata [115, 116]. Datos clíni-

cos sugieren que dietas a base de soja influyen sobre el riesgo de cáncer de mama modulando favorablemente el metabolismo estrogénico en mujeres, disminuyendo así la formación de metabolitos estrogénicos 4-hidroxilados genotóxicos [93, 117, 118]. Datos prospectivos de hombres vegetarianos indicaron que el consumo de leche de soja más de una vez al día, comparado con el consumo de leche sin soja, estaba asociado con una reducción del 70% del riesgo de cáncer de próstata [116]. Pruebas experimentales sugieren que los productos dietéticos a base de soja, pueden inhibir el crecimiento del tumor de próstata mediante

una proliferación celular y una angiogénesis reducidas y una apoptosis aumentada [119, 120].

La identificación de biomarcadores válidos del consumo fitoquímico, facilitará la realización de estudios epidemiológicos futuros. Por ejemplo, glucosinolatos e isotiocianatos (ITC) en verduras crucíferas, pueden ser cuantificados fácilmente en orina en forma de sus metabolitos ditiocarbamatos [112] o como conjugados ITC [122, 123]. En un estudio reciente, hombres chinos con conjugados ITC detectables en orina, tenían un riesgo reducido (RR=0,65; 95% IC=0,43-0,97) de cáncer de pulmón [123].

Dieta grasa

Se han llevado a cabo muchas investigaciones sobre la asociación de grasa total, comidas ricas en grasas específicas (por ejemplo, carnes) y tipos de cada grasa o ácidos grasos y riesgo de cáncer. A pesar de que los datos de estudios ecológicos y animales sugieren asociaciones directas entre consumo total de grasa y riesgo aumentado de cáncer en varias localizaciones (incluyendo mama, colon/recto, próstata y pulmón), hallazgos en estudios analíticos no respaldan de forma consistente estas asociaciones [5, 11]. Dado que la dieta grasa se correlaciona estrechamente con otros factores de estilo de vida, que varios tipos de grasa no contienen el mismo perfil de ácidos grasos y que las metodologías de valoración dietética pueden presentar un error significativo, no es inesperado que las relaciones no sean siempre evidentes [124]. En general, los datos epidemiológicos respaldan una asociación directa entre la incidencia de cáncer colorrectal y el consumo de carne roja [5, 71, 125]. Sin embargo, algunos estudios experimentales sugieren que el riesgo incrementado puede estar vinculado con la hem dietética en la carne roja, más que con la grasa [126, 127], y con las aminas aromáticas heterocíclicas (HAAs) formadas en carne roja durante métodos de cocción a altas temperaturas, tales como freír y asar [128].

En conjunto, los hallazgos sugieren que la relación entre grasa y riesgo de cáncer depende del tipo de grasa consumida más que, o además de, el consumo total de grasa. Algunos hechos sugieren que el consumo de aceite de oliva puede reducir el riesgo de cáncer de mama [129]. El aceite de oliva es rico en ácido oleico, un ácido graso monoinsaturado (MUFA), y también contiene numerosos antioxidantes fenólicos que pueden tener un potencial para inhibir la carcinogénesis [130]. Los efectos relacionados con el cáncer, de los ácidos grasos n-6 poliinsaturados (PUFAs), hallados en aceites de semilla comunes, y de cadena-larga, n-3 PUFAs, hallados en aceites de pescado, son de particular interés. Generalmente, n-6 PUFAs (por ejemplo, ácido linoleico) parecen aumentar la fase promocional de la carcinogénesis, en modelos preclínicos de cáncer de mama, colon y próstata, mientras que n-3 PUFAs [por ejemplo, ácido α -linolénico, ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA)] parecen ejercer efectos inhibido-

res [11, 13]. Datos epidemiológicos y clínicos apoyan una posible relación inversa entre consumo de pescado y n-3 PUFAs de cadena larga y riesgo de cáncer de mama y colorrectal [132]. En un estudio multicéntrico europeo sobre cáncer de mama, la proporción de n-3 PUFAs de cadena larga en tejido adiposo respecto a n-6 PUFAs totales, estaba inversamente relacionada con el riesgo de cáncer de mama (RR=0,65; 95% IC= 0,41-1,03, tertiles más altos *versus* más bajos), indicando que el balance entre n-3 PUFAs y n-6 PUFAs puede ser importante [133]. Estos hallazgos coinciden con datos de mortalidad de 24 países europeos que muestran correlaciones inversas entre cáncer de mama y colorrectal, y consumo de pescado y aceite de pescado, expresado como una proporción de grasa animal [134]. Una revisión de pruebas epidemiológicas y experimentales sugirió que n-3 PUFAs de cadena larga, pueden retrasar la progresión de la enfermedad, en cáncer de próstata [135]. Sin embargo, en algunos estudios, el ácido α -Linolénico, ha sido asociado con un aumento de casi 4 veces, del riesgo de cáncer de próstata [136, 137]. A pesar de que el ácido α -linolénico es un precursor metabólico de EPA, el cual está asociado con un riesgo reducido de cáncer de próstata, su conversión a EPA en humanos, es limitada [135].

Los ácidos grasos pueden influir sobre varios pasos de la carcinogénesis mediante muchos mecanismos que incluyen: peroxidación de PUFAs y posterior daño del DNA [131]; efectos sobre las concentraciones y disponibilidad de estrógenos [131]; efectos sobre enzimas ligados a la membrana que regulan el metabolismo xenobiótico [131]; alteraciones de membranas celulares, dando como resultado cambios en receptores de hormonas y factores de crecimiento [131]; regulación de ácidos grasos de producción eicosanoide y posterior modulación de la respuesta inmune [11]; activación de ácidos grasos de factores de transcripción nuclear [por ejemplo, receptores de proliferación-activados por peroxisoma (PPARs)], llevando a la diferenciación celular [138]; modulación por ácidos grasos de los cursos de señales de transducción, conduciendo hacia una expresión alterada de genes y efectos sobre la proliferación celular y apoptosis [131, 139]; e inhibición de la iniciación de la translación, llevando hacia una proliferación celular disminuida debido a una síntesis y expresión reducidas de ciclinas G₁ y detención del ciclo celular en G₁ [140].

Antropometría/actividad física

Muchos estudios epidemiológicos han investigado los roles de las medidas antropométricas -incluyendo peso o índice de masa corporal (IMC), ganancia de peso, altura y adiposidad central- en relación con el riesgo de cáncer [5, 8]. La prueba más evidente indica una asociación directa de estas medidas antropométricas y cánceres de mama, endometrio, colon y riñón [5, 8]. Por ejemplo, la mayoría de estudios registran un riesgo de cáncer de endometrio del doble o triple, en mujeres en el quintil más alto de peso [8].

En cáncer de colon, hallazgos de un gran estudio caso-control indicaron que el IMC estaba asociado significativamente con un riesgo incrementado, en hombres (RR=1,96; 95% IC=1,50-2,57) y en mujeres (RR=1,45; 95% IC=1,08-1,94) [141]. Se han estudiado asociaciones con cáncer de mama más extensamente [8]. En resumen, los datos indican que un crecimiento rápido durante la adolescencia y una mayor altura en edad adulta, aumentan el riesgo [5, 8]; obesidad premenopáusica reduce el riesgo durante los años de premenopausia, pero incrementa el riesgo durante los años de postmenopausia [8, 142, 143]; obesidad en la postmenopausia incrementa el riesgo [8, 143, 144]; y adiposidad central (proporción grande cintura-a-cadera) incrementa el riesgo en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas [8, 145]. La ganancia de peso en la edad adulta parece ser la medida más consecuente, asociada con aumento del riesgo de cáncer de mama en la menopausia [8, 144, 146]. Un estudio reciente informó que cada 5 kg de peso ganados desde el peso más bajo en edad adulta (a la edad de 20 años), incrementaba el riesgo un 8% [146].

Los efectos más marcados de la actividad física sobre el riesgo de cáncer, se han encontrado en cáncer de mama y de colon [5, 7, 8]. La mayoría de estudios de actividad física, incluyendo tanto actividades ocupacionales como recreativas, registran una reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres físicamente activas, a pesar de que, generalmente, las tendencias dosis-respuesta, no son evidentes [7, 147, 148]. Por ejemplo, 11 de 16 estudios sobre ejercicio recreativo, registraron una disminución del riesgo, del 12-60% [147]. Datos de dos estudios caso-control recientes en los Países Bajos [149] y Suiza [150] y de un estudio de cohorte en Estados Unidos [151], sugieren que la actividad física a cualquier edad es beneficiosa. Delgadez y actividad física regular, han sido asociadas de forma consistente con un riesgo reducido de cáncer colorrectal tanto en hombres como en mujeres. En un estudio caso-control reciente en Suiza, se observó en hombres de más de 30 años, que aquellos con el nivel de actividad física más alto mostraban una disminución del riesgo del 37-56% [152].

Para explicar la asociación entre tamaño corporal y actividad física, y cánceres de mama, endometrio y colon [8, 153, 154], se han propuesto mecanismos que implican hormonas. Tanto sobrepeso como obesidad central, están asociados con aumentos de estrógenos, los cuales está directamente relacionados con el riesgo de cáncer de mama y de endometrio [8], y también con incrementos de insulina y de factores de crecimiento insulin-like (por ejemplo, IGF-I), lo cual puede estimular la proliferación celular e incrementar así el riesgo de cáncer de mama y de endometrio [8, 153], así como de cáncer de colon [154, 155]. El aumento del ejercicio y la disminución del peso corporal, pueden alterar la regulación de IGF-I incrementando la producción de IGF-unida a proteína-1 (IGFBP-1) [153, 155]. Hallazgos recientes de un estudio de cohorte, indicaron un riesgo disminuido de cáncer colorrectal (RR=0,48; 95% IC=0,23-1,00), en mujeres del quintil más alto para IGFBP-1 [155].

Alcohol

Datos epidemiológicos respaldan firmemente una asociación directa del consumo de alcohol con cánceres en varias localizaciones -incluyendo cánceres de vías aéreas y digestivos (cavidad oral, faringe, esófago, laringe) y cáncer de hígado- y sugieren una asociación directa con cáncer de mama, colorrectal y pulmón [5, 9]. Los informes indican que el consumo de alcohol y el hábito tabáquico tienen un efecto multiplicativo sobre el riesgo de cánceres de vías aéreas y digestivos, con un riesgo altamente elevado observado en grandes fumadores [156-158]. Por ejemplo, en un estudio, el consumo de 150 ml de etanol/día y fumar 25 cigarrillos/día incrementaron, ambos independientemente, el riesgo de cáncer de esófago (RR=8,94 y RR=4,90, respectivamente); sin embargo, estos dos comportamientos combinados incrementaron el riesgo más de 50 veces [156]. Datos epidemiológicos que relacionan alcohol y cáncer colorrectal, no son consistentes [5, 9]. Los efectos del alcohol en el riesgo de cáncer colorrectal pueden depender, en parte, del consumo de metionina y folato. En un gran estudio prospectivo, hombres en el quintil más alto de consumos de metionina y folato, que consumieron más de 20 g de alcohol al día, no tuvieron un riesgo incrementado de cáncer de colon (RR=0,79; 95% IC=0,38-1,64, RR=1,03; 95% IC=0,52-2,06, respectivamente). En general, la asociación observada entre consumo de alcohol y riesgo de cáncer de mama ha sido modesta [9, 160]. Un meta-análisis de seis estudios prospectivos indicó que el riesgo aumenta linealmente con el consumo total de alcohol, y que un consumo diario de alcohol equivalente a una bebida de 0,75-1, está asociado a un incremento del riesgo del 9% [160]. Varios estudios prospectivos recientes no han hallado ninguna asociación entre consumo de alcohol light y riesgo de cáncer de mama [161, 162], pero algunos datos sugieren un riesgo incrementado con niveles más elevados de consumo [162, 163]. Se ha propuesto que, en ciertas mujeres, la hiperinsulinemia resultante del consumo moderado de alcohol, a largo plazo, puede estimular la expresión del receptor IGF-I en el tejido mamario, lo cual podría acelerar el crecimiento estrógeno-independiente, en lesiones precancerosas [164].

Posibles mecanismos por los cuales el alcohol podría incrementar el riesgo global del cáncer incluyen, carcinogenicidad del acetaldehído, un metabolito del alcohol; carcinogenicidad de conservantes, añadidos para dar sabor; efectos en la integridad de la membrana celular; incremento de lípido peroxidasa; efectos en el metabolismo del carcinógeno; alteración de los niveles de hormonales, en particular, estrógenos y deterioro del metabolismo de nutrientes [9, 165]. Por ejemplo, en ratas, un consumo elevado de alcohol puede llevar a una deficiencia de folato en el colon, probablemente resultado de la descomposición del folato por el acetaldehído producido por oxidación microbiana del alcohol [166].

Ensayos clínicos de dieta y prevención del cáncer

Ensayos de intervención dietética controlada, randomizada y de quimioprevención, para examinar hipótesis generadas a partir de investigaciones epidemiológicas y de laboratorio, sobre dieta y prevención del cáncer, están diseñados para responder cuestiones relacionadas con la capacidad de los patrones y los componentes dietéticos para prevenir el cáncer (prevención primaria) o su recidiva (prevención secundaria). Tales ensayos son añadiduras relativamente recientes al armamento de investigación del cáncer, y representan dos formas de ataque para prevenir el inicio y progresión de la neoplasia. A pesar de que los ensayos de intervención dietética y de quimioprevención contribuyen al objetivo de determinar cómo la dieta puede afectar en la relación dieta-cáncer, difieren en cuanto a metodologías y actividades utilizadas para lograr dicho objetivo. Los ensayos de intervención dietética investigan los efectos sobre el riesgo de cáncer, de modificar el consumo de cualquiera de los alimentos integrales, tales como verduras, frutas y cereales, o macronutrientes, tales como grasas y fibra. La generación de hipótesis basadas en estudios epidemiológicos y experimentales viene seguida del desarrollo y examen de métodos para determinar si las intervenciones dietéticas pueden ser, en realidad, realizadas y el consumo dietético, validado correctamente. Después, se pueden utilizar estudios de alimentación/metabólicos controlados, para evaluar el efecto de cambios dietéticos discretos sobre resultados intermedios o de la enfermedad. Si una hipótesis está respaldada por estudios de alimentación/metabólicos controlados, se lleva a cabo un estudio fase III -un ensayo clínico randomizado con inclusión de un gran número de candidatos con incidencia como un objetivo final- para determinar si realmente, la intervención específica reduce el riesgo de cáncer. Los ensayos de quimioprevención investigan las capacidades de componentes dietéticos específicos (por ejemplo, vitaminas, minerales, fitoquímicos) o componentes sintéticos (por ejemplo, agentes farmacológicos), para bloquear o suprimir la iniciación o progresión de la carcinogénesis. Los ensayos de quimioprevención examinan potenciales agentes inhibidores del cáncer, primero en ensayos fase I (perfil farmacológico y de toxicidad) y fase II (biomarcador objetivo final), para determinar qué agentes tienen el mayor potencial con respecto a gran eficacia y poca toxicidad. Si los hallazgos en estudios clínicos fase I y II de un agente quimiopreventivo apoyan la hipótesis inicial, se realiza un estudio fase III para determinar resultados clínicos específicos.

Ensayos fase I y II de quimioprevención en funcionamiento

Las oportunidades de investigación en quimioprevención, se han ampliado en las décadas pasadas, al aumentar nuestra comprensión sobre la carcinogénesis. El *National Cancer Institute* (NCI) de EE.UU. tiene un agresivo pro-

grama de quimioprevención basado en hallazgos de investigación epidemiológica y experimental. Además, existen indicios de varios grupos internacionales (por ejemplo, *International Union Against Cancer*, *European Union*), de que la quimioprevención puede convertirse en un centro de investigación más fuerte en Europa [167]. Además, la investigación sobre quimioprevención está en marcha en China (esto es, estudio de Linxian) y está surgiendo en Japón, en donde se centra en el carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico y de colon [168]. En EE.UU., agentes que han mostrado ser antimutagénicos (por ejemplo, calcio, indol-3-carbinol), antiproliferativos (por ejemplo, perill alcohol, selenio, isoflavonas de soja) y antiangiogénicos (por ejemplo, retinoides, inhibidores de la proteasa), son de interés particular para la investigación sobre quimioprevención [169]. En la Tabla 2 se incluye una lista de agentes de quimioprevención seleccionados, que están siendo evaluados actualmente en ensayos fase I y II en el NCI, en donde se están investigando más de 40 agentes y combinaciones de agentes para las principales localizaciones neoplásicas incluyendo mama, próstata, colon y pulmón. Por ejemplo, isoflavonas de soja están siendo investigados en ensayos fase I como moduladores selectivos del receptor de estrógenos, con una posible aplicación en la quimioprevención del cáncer de mama y de próstata, y licopeno está siendo investigado por su capacidad de inhibir los focos aberrantes de criptas inducidos por carcinógeno, en el colon [169, 170]. Muchas veces, los ensayos fase II están diseñados para identificar objetivos intermedios (o sustitutos) finales que están en los pasos hacia la carcinogénesis, y que pueden ser modulados mediante la intervención; sin embargo, estos objetivos intermedios finales, para ser útiles, deben estar bien definidos y validados [171].

Ensayos de prevención del cáncer fase III terminados y en marcha

Los ensayos fase III randomizados, controlados, de intervenciones dietéticas y quimioprevención, son el mejor método para examinar hipótesis concernientes a la relación dieta-cáncer. En la Tabla 3 se incluyen ejemplos de ensayos clínicos fase III a gran escala, terminados y en marcha, de intervención dietética y quimioprevención. Como se observa en los resultados de estos ensayos, se está progresando en la determinación de los roles de los factores dietéticos en la prevención del cáncer. Incluso cuando no están confirmadas las asociaciones entre componentes dietéticos y riesgo de cáncer en ensayos fase III, se puede aprender mucho. Por ejemplo, el *Alpha-Tocopherol, Beta-Caroteno Cancer Prevention Study* (ATBC) fue uno de los primeros ensayos a gran escala, randomizado, controlado, sobre quimioprevención, para evaluar la hipótesis de que vitamina E y β -caroteno, podían reducir el riesgo de cáncer de pulmón. Sin embargo, después de más de 5 años de seguimiento, los datos indicaron un incremento de la inci-

Tabla 2

Ensayos de quimioprevención fase I y II seleccionados del NCI que utilizan componentes dietéticos

Fase I			Fase II		
Factor dietético	Organo diana	Pacientes n	Factor dietético	Organo diana	Pacientes n
Curcumina	Colon	36	9- <i>cis</i> -Acido retinoico	Cérvix	74
Perilil alcohol	Mama	30	Indol-3-carbinol	Verrugas anogenitales/HPV	200
Perilil alcohol	Mama	24	Perilil alcohol	Mama	45
Soja isoflavonas	Próstata	24	Vitamina D+ calcio	Colon	40
Soja isoflavonas	Mama	24	Polifenón E tópico	Piel (queratosis actínica)	60
Licopeno (Pasta de tomate)—tres ensayos	Próstata	75 (25 cada uno)	Soja isoflavonas	Próstata (prequirúrgico)	80
Epigallocatechina -galate (EGCG) y polifenómeno E	Piel	40			
Soja isoflavonas	Próstata	12			

HPV, virus papiloma humano.

dencia de cáncer de pulmón entre fumadores habituales y ex-fumadores, que recibieron suplementos de β -caroteno [57]. A pesar de que la hipótesis original del ATBC Study no se confirmó, en análisis de objetivos secundarios de datos de seguimiento, se halló una disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata, del 32 y 41%, respectivamente, entre fumadores habituales y ex-fumadores que recibían vitamina E, proporcionando pistas para investigaciones futuras [172]. De forma parecida, en el *Nutritional Prevention of Cancer Trial* (NPCT), aun cuando los datos no apoyaron el principal objetivo de una reducción del cáncer de piel no-melanoma, un análisis de un objetivo secundario, indicó que selenio puede reducir la incidencia del cáncer de próstata [173]. Estos resultados del *ATBC Study* y del NPCT han llevado al diseño del *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT), un ensayo fase III controlado, randomizado, a gran escala, para investigar aun más el rol del selenio y la vitamina E, en la prevención del cáncer de próstata.

Evidencia emergente: interacción gen-nutriente

Es probable que muchos tipos de genes estén implicados en la carcinogénesis humana, incluyendo genes que influyen en la activación/detoxificación metabólica, reparación del DNA, estabilidad cromosómica, actividad de oncogenes o genes supresores del tumor, control del ciclo celular, señal de transducción, pasos hormonales, pasos del metabolismo de vitaminas, función inmunitaria y acción del receptor o neurotransmisor [4]. Entender cómo los nutrientes y otros factores relacionados con la dieta, pueden inhibir o promover el proceso carcinogénico mediante interacciones con varios genes, es esencial para facilitar tanto la interpretación de datos proporcionados mediante estudios que están en marcha, como el desarrollo de estrategias eficaces para la prevención del cáncer. Durante la pasada década, ha crecido considerablemente el interés

acerca de interacciones gen-nutriente, y esta área de investigación emergente se muestra muy prometedora como una manera de progresar más en la reducción total del riesgo de cáncer. Para ilustrar la relevancia de las interacciones gen-nutriente con la investigación del cáncer, se presentan más abajo algunos ejemplos de tales interacciones, incluyendo el papel de los polimorfismos genéticos.

Los carcinógenos dietéticos, tal como aflatoxina B₁ (AFB₁), HAAs e hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs), pueden alterar el DNA formando aductos [182]. De hecho, a veces, se utiliza la excreción urinaria de AFB₁-aductos de DNA, como un biomarcador de la exposición a aflatoxinas y riesgo de cáncer de pulmón. En Shanghai se observó en un estudio caso-control, que la presencia de AFB₁-aductos de DNA en orina, estaba asociada con un incremento de 3,4 veces de la incidencia de cáncer de hígado [183]. El consumo de aflatoxina dietética, evaluado mediante una entrevista sobre frecuencia de alimentos, no reflejó esta asociación, subrayando la importancia de las mediciones de un biomarcador. Estudios recientes informaron de que una dieta rica en verduras, frutas y cereales, estaba asociada con una reducción de PAH-aductos de DNA en glóbulos blancos [184] y que el consumo de zumos de zanahoria y tomate ricos en carotenoides, reducía el daño oxidativo del DNA en leucocitos humanos, mediante distintos mecanismos [185], reduciendo, posiblemente, el riesgo de cáncer. Además, datos experimentales indican que n-3 y n-6 PUFAs están implicados en la regulación y transcripción del gen, la estabilidad del RNAm y la diferenciación de la célula normal [186], y que n-6 PUFAs afectan la expresión de genes supresores del tumor [187].

Existen polimorfismos con actividades diferentes para muchos genes implicados en el metabolismo y detoxificación de sustancias carcinogénicas, incluyendo los genes P450 para enzimas de la fase I del citocromo P450, que catalizan el metabolismo oxidativo de sustancias endógenas (por ejemplo, ácidos grasos, esteroides) y sustancias químicas exógenas (por ejemplo, HAAs, PAHs); y los genes para

Tabla 3
Ensayos fase III a gran escala sobre prevención del cáncer*

Ensayo	n	Seguimiento/objetivo	Intervención	Riesgo relativo de intervención	
				Mortalidad	Incidencia
Skin cancer Prevention Study [174]	1.805 adultos de EE.UU.	5 años. Incidencia de cáncer de piel no-melanoma. 8,2 años. Mortalidad, todas las localizaciones	50 mg β -caroteno	0,8 (0,5-1,3), todas las localizaciones	1,0 (0,9-1,2), piel 1,0 (0,9-1,2), basal 1,2 (0,9-1,7), escamoso
Linxian, China [175]	29.584 adultos de China	5,25 años. Mortalidad por cáncer, todas las localizaciones, esófago, estómago	5000 UI retinol y 22,5 mg zinc 3,2 mg riboflavina y 40 mg niacina 120 mg vitamina C y 30 mcg molibdeno 15 mg β -caroteno, 50 mcg selenio y 30 mg α -tocoferol	1,0 (0,9-1,1), todas las localizaciones 0,9 0,9 (0,8-1,2), esófago 1,0 (0,8-1,3), estómago 1,0 (0,9-1,1), todas las localizaciones 0,9 (0,7-1,1), esófago 1,0 (0,8-1,2), estómago 1,1 (0,9-1,2), todas las localizaciones 1,1 (0,9-1,3), esófago 1,1 (0,9-1,4), estómago 0,9 (0,8-1,0), todas las localizaciones 1,0 (0,8-1,2), esófago 0,8 (0,6-1,0), estómago	
Linxian, China [176]	3.318 adultos de China con displasia de esófago	6 años. Mortalidad por cáncer e incidencia, todas las localizaciones, estómago esófago	Dosis altas (2-3 veces la RDA) de multivitaminas con minerales, incluyendo 15 mg de β -caroteno	1,0 (0,7-1,3), todas las localizaciones 1,2 (0,8-1,9), estómago 0,8 (0,5-1,3), esófago	1,0 (0,8-1,2), todas las localizaciones 1,2 (0,9-1,6), estómago 0,8 (0,7-1,2), esófago
El Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study [57]	29.133 hombres fumadores de Finlandia	5-8 años. Mortalidad por cáncer, pulmón, otros Incidencia del cáncer. Pulmón, vejiga, colorrectal, próstata, otros cánceres	20 mg β -caroteno 50 mg α -tocoferol	1,2 (ns), pulmón 1,1 (ns), otros 1,0 (ns), pulmón 1,1 (ns), otros	1,2 (1,0-1,4), pulmón 1,0 (ns), vejiga 1,0 (ns), colorrectal 1,2 (ns), próstata 1,3 (ns), estómago 0,9 (ns), otros 1,0 (0,9-1,1), pulmón 1,1 (ns), vejiga 0,8 (ns), colorrectal 0,7 (0,001), próstata 1,3 (ns), estómago 1,1 (ns), otros
Beta Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) [58]	18.314 ex-fumadores y fumadores habituales; Trabajadores del asbesto de EE.UU.	4 años. Mortalidad, pulmón. Incidencia, pulmón, próstata, otros cánceres	3 mg β -caroteno y 25000 UI retinol	1,5 (1,1-2,0), pulmón	1,3 (1,0-1,6), pulmón No asociación, próstata No asociación, otros
Nutritional Prevention of Cancer Trial [68]	1.312 historia de carcinoma de células basales o de células escamosas de la piel	6,4 años	200 mcg selenio suministrado como un comprimido de levadura de cerveza de 0,5 g rico en selenio	0,5 (0,3-0,8), todas las localizaciones	0,6 (0,4-0,8), total 1,1 (1,0-1,3), basal 1,1 (0,9-1,4), escamoso 0,5 (0,3-1,0), pulmón 0,4 (0,2-0,7), próstata
European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer (EUROSCAN) [177]	2.592 fumadores de Europa	2 años. Cabeza, cuello, y mortalidad por cáncer de pulmón y recidiva	N-acetilcisteína retinil plamitato	1,1 (0,9-1,3), todas las localizaciones 1,0 (0,9-1,2), todas las localizaciones	1,0 (0,9-1,2), todas las localizaciones 1,0 (0,9-1,2), todas las localizaciones
Women's Health Study [60]	39.876 mujeres de 45 años o más	2,1 años	50 mg β -caroteno a días alternos	1,1 (0,7-1,8), todas las localizaciones	1,03 (0,9-1,2), todas las localizaciones

Tabla 3 (continuación)
Ensayos fase III a gran escala sobre prevención del cáncer*

Ensayo	n	Seguimiento/objetivo	Intervención	Riesgo relativo de intervención	
				Mortalidad	Incidencia
Polyp Prevention Trial I [178]	864 pacientes con adenoma	4 años. Ocurrencia de nuevos adenomas	25 mgβ-caroteno 1 g vitamina C y 400 mg vitamina E		1,01 (0,85-1,20) 1,08 (0,91-1,29)
Physicians' Health Study I [59]	22.011 médicos del sexo masculino, de EE.UU.	12 años. Mortalidad por cáncer, todas las localizaciones. Incidencia del cáncer, todas las localizaciones	50 mgβ-caroteno a días alternos	1,0 (0,9-1,2), todas las localizaciones	1,0 (0,9-1,1), todas las localizaciones
				Ninguna asociación con cáncer de vejiga, colorrectal, pulmón, cerebro, próstata, páncreas, melanoma, leucemia o linfoma	Ninguna asociación con cáncer de vejiga, colorrectal, pulmón, cerebro, próstata, páncreas, melanoma, leucemia o linfoma
Australian Polyp Prevention Project [41]	411 pacientes con adenoma colorrectal previo	4 años. Incidencia de adenoma, cualquier grado	25 g salvado de trigo (11 g fibra en dieta), 20 mg β-caroteno		1,5 (0,9-2,4), 24 meses 1,5 (0,9-2,5), 48 meses 1,4 (0,8-2,3), 24 meses 1,3 (0,8-2,2), 48 meses
Polyp Prevention Trial II [40]	1.905 pacientes con adenomas previos	4 años. Adenoma recidivante	Dieta pobre en grasas, rica en fibra, rica en verduras y frutas con modificación de la conducta		1,0 (0,90-1,12)
European Cancer Prevention Calcium Fibre Polyp Prevention Study [179]	655 pacientes con adenoma previo	3 años. Seguimiento a intervalos de 6 meses. Recidiva de adenoma	calcio fibra (cáscara de ispagula)	En marcha	
Physicians' Health Study II [180]	15.000 médicos de EE.UU.	5 años. Cáncer total y de próstata	vitamina E vitamina C multivitaminas	Para empezar en 2000/2001	
Selenio y Vitamina E Cancer Prevention Trial (SELECT)	32.000 hombres previstos	7 años (ensayo para ser terminado en 12 años)	selenio vitamina E ambos	Para empezar la fase de reclutamiento en 2001	

ns, no significativo.

* Adaptado de Patterson y cols., Tabla 1 [181].

los enzimas fase II (epóxido hidrolasa, GST, N-acetiltransferasa (NAT), sulfotransferasa) que detoxifican los metabolitos carcinogénicos mediante la producción de productos de conjugación hidrofílica, fácilmente excretados [188]. Con una revisión exhaustiva de la genética molecular y la epidemiología de los polimorfismos de NAT1 y NAT2, se concluyó que estos polimorfismos modifican los riesgos de desarrollar cáncer de vejiga urinaria, colorrectal, mama, cabeza y cuello, pulmón y, posiblemente, próstata [189]. Se ha informado de forma muy consistente acerca de asociaciones entre los genotipos de acetiladores lentos NAT2 y cáncer de vejiga urinaria y entre los genotipos de acetiladores rápidos NAT2 y cáncer colorrectal.

Muchos otros polimorfismos genéticos pueden tener relevancia en dieta y cáncer, tales como aquellos que guían la expresión de alcohol dehidrogenasa 3 (ADH₃) [190], manganasa superóxido dismutasa (MnSOD) [191], metionina sintasa (MS) [192] y metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) [193, 194]. Un estudio caso-control halló un incremento de más de 3,5 veces del riesgo de cáncer de

mama en mujeres premenopáusicas, pero no en postmenopáusicas, con el genotipo ADH₃1-1 (la forma rápida de la enzima), que tenían un consumo de alcohol durante su vida superior a la mediana [190]. En otro estudio caso-control, que caracterizó genotipos MnSOD en relación con el riesgo de cáncer de mama, mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas que presentaban el genotipo AA, tenían un riesgo de cáncer de mama incrementado 4,3 y 1,8 veces, respectivamente, comparado con los genotipos AV o VV. Es interesante observar que el riesgo fue mayor (OR=6,0; 95% IC=2,0-18,2) en mujeres premenopáusicas con un consumo de verduras, frutas y antioxidantes dietéticos por debajo de la mediana [191].

Interacciones folato-gen proporcionan ejemplos excelentes para ilustrar la importancia de investigar las relaciones dieta y cáncer a nivel molecular. La posible relación de folato dietético con hipometilación e hipermetilación del DNA y el consiguiente supuesto rol del folato en la determinación del riesgo de ciertos cánceres, ha recibido una atención considerable [53, 195, 196]. MTHFR es un enzima

crítico que regula el metabolismo del folato, un componente clave en el metabolismo y síntesis de DNA. La enzima convierte irreversiblemente el 5, 10-metilenetetrahidrofolato (metilenoTHF), la principal forma de folato intracelular y el cofactor para la metilación de dUMP a dTMP en la síntesis de deoxinucleótido, en 5-metiltetrahidrofolato (metilTHF), la principal forma de folato circulante en plasma. Un polimorfismo común del gen MTHFR (677C→T), resulta en una sustitución alanina-valina en el enzima y, por consiguiente, en una enzima con una actividad significativamente disminuida [193, 197, 198]. La actividad disminuida del enzima MTHFR, aumenta el metilenoTHF a expensas del metilTHF; una disponibilidad aumentada de metilenoTHF para la síntesis de DNA, reduce las posibilidades de metilación insuficiente de dUMP a dTMP, así como de la incorporación de uracilo en el DNA. La incorporación reducida de uracilo en el DNA conduce a menos rupturas del cromosoma y, posiblemente, menos riesgo de cáncer [198, 199]. En estudios que utilizan datos del HPFS [200] y del *Physician's Health Study* (PHS) [201] sobre la interacción del polimorfismo 677C→T MTHFR y consumo dietético de folato y metionina (fuentes de grupos metilo) en la génesis tumoral colorrectal, se halló que, cuando el suministro dietético de metil era elevado, individuos MTHFR val/val (baja actividad enzimática) tenían un riesgo reducido de cáncer colorrectal (RR=0,57; 95% IC=0,30-1,06 y RR=0,46; 95% IC=0,25-0,84, respectivamente). Sin embargo, cuando el suministro dietético de metil era bajo o nulo debido al consumo de alcohol, la asociación adversa de alcohol con cáncer colorrectal era un poco más fuerte entre individuos val/val en ambos HPFS (val/val, RR=1,56; 95% IC=0,65-3,81; val/ala y ala/ala, RR=1,35; 95% IC=0,82-2,24) y PHS (val/val, RR=1,31; 95% IC=0,48-3,58; val/ala, RR=1,00, 95% IC=0,51-1,94; ala/ala, RR=0,72; 95% IC=0,37-1,42), sugiriendo que los individuos con este genotipo pueden ser más sensibles al efecto carcinogénico del alcohol [193, 200, 201]. Un estudio reciente que utilizaba datos HPFS y PHS para investigar la relación de un polimorfismo (2756AG, aspgly) en el gen para MS, otro enzima importante en el metabolismo del folato, y el riesgo de cáncer colorrectal, informó de una asociación inversa del riesgo global, para el genotipo gly/gly (RR=0,59; 95% IC=0,27-1,27), comparado con el genotipo asp/asp [192]. Parecido a MTHFR, los datos indicaron la existencia de una interacción entre consumo de alcohol y el genotipo MS; hombres con el genotipo gly/gly que consumían <1 bebida/día tenían un riesgo más bajo de cáncer colorrectal (RR=0,27; 95% IC=0,09-0,81), que aquellos que consumían 1 bebida/día (RR=2,64; 95% IC=0,65-10,82). En genotipos gly/asp y asp/asp, el nivel del consumo de alcohol no afectó al riesgo [192].

Dietas deficientes en metil, también pueden contribuir al riesgo de cáncer de mama. Estudios recientes han mostrado que el cáncer de mama receptores de estrógenos (RE) negativo, resulta de una falta de expresión del gen RE [196]. La metilación de CpG island parece ser un paso ini-

cial de la carcinogénesis. Así, se ha formulado la hipótesis de que dietas tanto deficientes en grupos metil como ricas en antagonistas de grupos metil (tal como alcohol), podrían causar un aumento de la actividad DNA metiltransferasa, lo cual podría incrementar la metilación de localizaciones CpG generalmente no metiladas, suprimiendo actividades del gen RE, y incrementando, posiblemente, el riesgo de cáncer [196]. Además se ha formulado la hipótesis de que el efecto de las dietas deficientes en metil sobre el cáncer de mama, a través de una metilación de genes RE, podría ser modificado por el genotipo MTHFR [196]. Sin embargo, si el cáncer de mama RE-positivo (sin genes RE metilados) tiene un paso etiológico diferente, los factores de riesgo y medidas preventivas apropiadas para esta forma de la enfermedad, también pueden diferir.

Direcciones futuras de investigación: un nuevo paradigma

Datos de estudios de intervención epidemiológica, preclínica y clínica, han contribuido en gran manera a la extensa colección de datos que relacionan la dieta con la prevención del cáncer. Sin embargo, sólo hemos empezado a arañar la superficie. El conocimiento actual de la base fundamental de las relaciones dieta-cáncer, es mínimo. Avances científicos y tecnológicos han alcanzado el punto donde sería posible trasladarse más allá de estudios que simplemente cuantifican asociaciones entre dieta y cáncer, hacia estudios de investigación básica que se esfuerzan para entender la causa y efecto mediante la investigación de los hechos de biología molecular y genética importantes para la carcinogénesis relacionada con la dieta. Este enfoque debe complementar la investigación epidemiológica y metabólica del cáncer, diseñada para examinar efectos preventivos o adversos de componentes dietéticos en particular, y tener en cuenta diferencias interindividuales en la susceptibilidad genética. Como ejemplo, la prevalencia de polimorfismos genéticos en siete de nueve genes examinados en una muestra al azar de individuos del estudio ATBC -incluyendo ADH₃, GST, MS y MTHFR- demuestra una variabilidad sustancial en la susceptibilidad genética de esta población finlandesa, la cual, por otros criterios, está considerada como relativamente homogénea [202]. Estos hallazgos indican que estratificando la población del estudio ATBC, basándose en el genotipo, y llevando a cabo estudios caso-control, se podría proporcionar información valiosa sobre posibles interacciones gen-nutriente.

Información de varios tipos de investigaciones, seguirá teniendo un rol importante para clarificar la relación compleja entre dieta y cáncer. Sin embargo, una mayor atención a las relaciones entre dieta y genética, aumentará las oportunidades de desarrollar estrategias de intervención eficaces, para la prevención del cáncer. El futuro para comprender las relaciones dieta-y-cáncer, estará ampliado por la capacidad de la comunidad de investigación biomédica, para utilizar

avances tecnológicos disponibles recientemente, para realizar estudios de investigación básica en biología molecular y genética. Este enfoque ampliado de dieta, gen e investigación del cáncer, no es simple; tiene muchas implicaciones y, por supuesto, no puede ser llevado a cabo de la noche a la mañana. Esto supondrá motivación, dedicación, colaboración y educación y formación a través de las disciplinas, así como un esfuerzo coordinado por científicos de nutrición, biólogos moleculares, genetistas e investigadores clínicos del cáncer, para lograr esta visión. A pesar de que se reconoce que llevar a cabo tal paradigma será un enorme desafío, se espera que los resultados serán excepcionales y llevarán el campo de la investigación sobre dieta y cáncer hasta una posición de vital importancia en la batalla contra el cáncer. Además, prevemos que, durante las primeras décadas del siglo XXI, los investigadores de dieta y cáncer mantendrán lo mejor de la "vieja" ciencia y, utilizando el nuevo paradigma, lo combinarán con lo mejor de la "nueva" ciencia, para diseñar estrategias eficaces dirigidas a la prevención del cáncer, que beneficiarán tanto a la población general, como a aquellos con alto riesgo de cáncer.

Referencias

- Kerangueven F, Noguchi T, Coulier F, et al. Genome-wide search for loss of heterozygosity shows extensive genetic diversity of human breast carcinomas. *Cancer Res* 1997, **57**, 5469-5474.
- Slattery ML, O'Brien E, Mori M. Disease heterogeneity: does it impact our ability to detect dietary associations with breast cancer? *Nutr Cancer* 1995, **24**, 213-220.
- Lai C, Shields PG. The role of interindividual variation in human carcinogenesis. *J Nutr* 1999, **129**, 552S-555S.
- Sinha R, Caporaso N. Diet, genetic susceptibility and human cancer etiology. *J Nutr* 1999, **129**, 556S-559S.
- World Cancer Research Fund. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington, DC, American Institute for Cancer Research, 1997.
- Smith-Warner SA, Giovannucci E. Fruit and vegetable intake and cancer. In Heber D, Blackburn GL, Go VLW, eds. *Nutritional Oncology*. San Diego, Academic Press, 1999, 153-193.
- US Department of Health and Human Services. *Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Centers for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
- Ballard-Barbash R. Energy balance, anthropometry, and cancer. In Heber D, Blackburn GL, Go VLW, eds. *Nutritional Oncology*. San Diego, Academic Press, 1999, 137-151.
- Loognecker MP, Tseng M. Alcohol and cancer. In Heber D, Blackburn GL, Go VLW, eds. *Nutritional Oncology*. San Diego, Academic Press, 1999, 277-298.
- Martínez ME, Marshall JR, Alberts DS. Dietary fiber, carbohydrates, and cancer. In Heber D, Blackburn GL, Go LW, eds. *Nutritional Oncology*. San Diego, Academic Press, 1999, 185-194.
- Zhou J-R, Blackburn GL. Dietary lipid modulation of immune response in tumorigenesis. In Heber D, Blackburn GL, Go LW, eds. *Nutritional Oncology*. San Diego, Academic Press, 1999, 195-213.
- Combs GF Jr, Clark LC. Selenium and cancer. In Heber D, Blackburn GL, Go VLW, eds. *Nutritional Oncology*. New York, Academic Press, 1999, 215-222.
- Clifford C, Stables G. Dietary guidelines. In Greenwald P, Kramer BS, Weed DL, eds. *Cancer Prevention and Control*. New York, Marcel Dekker, 1995.
- American Cancer Society 1996 Advisory Committee. Guidelines on diet, nutrition, and cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 1996, **46**, 325-341.
- Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control* 2000, **11**, 579-588.
- Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. *Int J Epidemiol* 1997, **26**, S6-S14.
- Perera FP. Molecular epidemiology: on the path to prevention? *J Natl Cancer Inst* 2000, **92**, 602-612.
- Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT, et al. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control* 2000, **11**, 101-115.
- Brennan P, Fortes C, Butler J, et al. A multicenter case control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control* 2000, **11**, 49-58.
- Michels KB, Edward G, Joshupura KJ, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92**, 1740-1752.
- Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer* 2000, **36**, 636-646.
- Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92**, 61-68.
- Perera FP. Environment and cancer: who are susceptible? *Science* 1997, **278**, 1068-1073.
- Palli D, Vineis P, Russo A, et al. Diet, metabolic polymorphisms and DNA adducts: the EPIC-Italy cross-sectional study. *Int J Cancer* 2000, **87**, 444-451.
- Thompson HJ, Heimendinger J, Haeghele A, et al. Effect of increased vegetable and fruit consumption on markers of oxidative cellular damage. *Carcinogenesis* 1999, **20**, 2261-2266.
- Huang HY, Helzlsouer KJ, Appel LJ. The effects of vitamin C and vitamin E on oxidative DNA damage: results from a randomized controlled trial (in process citation). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9**, 647-652.
- van Poppel G, Verhoeven DTH, Verhagen H, Goldbohm RA. Brassica vegetables and cancer prevention: epidemiology and mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 1999, **472**, 159-168.
- Lampe JW, King IB, Li S, et al. Brassica vegetables increase and apiaceus vegetables decrease cytochrome P450 1A2 activity in humans: changes in caffeine metabolite ratios in response to controlled vegetable diets. *Carcinogenesis* 2000, **21**, 1157-1162.
- Lampe JW, Chen C, Li S, Prunty J, et al. Modulation of human glutathione S-transferases by botanically defined vegetable diets. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000, **9**, 787-793.
- Fowke JH, Longcope C, Hebert JR. Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9**, 773-779.
- Hill MJ. Cereals, cereal fibre and colorectal cancer risk: a review of the epidemiological literature. *Eur J Cancer Prev* 1998, **7**, S5-S10.
- Jacobs Jr DR, Marquart L, Slavin J, Kushi LH. Whole-grain intake and cancer: an expended review and meta-analysis. *Nutr Cancer* 1998, **30**, 85-96.
- Jansen MCJF, Bueno-de-Mesquita HB, Buzina R, et al. Seven Countries Study Research Group. Dietary fiber and plant foods in relation to colorectal cancer mortality: the Seven Countries Study. *Int J Cancer* 1999, **81**, 174-179.
- Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999, **340**, 169-176.
- Gerber M. Fibre and breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1998, **7**, S63-S67.

36. Ferguson LR, Harris PJ. Protection against cancer by wheat bran: role of dietary fibre and phytochemicals. *Eur J Cancer Prev* 1999, **8**, 17-25.
37. Reddy BS. Role of dietary fiber in colon cancer: an overview. *Am J Med* 1999, **106**, 16S-19S.
38. Alberts DS, Martínez ME, Roe DJ, et al. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2000, **342**, 1156-1162.
39. Reddy BS, Hirose Y, Cohen LA, Simi B, Cooma I, Rao CV. Preventive potential of wheat bran fractions against experimental colon carcinogenesis: implications for human colon cancer prevention. *Cancer Res* 2000, **60**, 4792-4797.
40. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Polyp Prevention Trial Study Group. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2000, **342**, 1149-1155.
41. MacLennan R, Macrae F, Bain C, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87**, 1760-1766.
42. Byers T. Diet, colorectal adenomas, and colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000, **342**, 1206-1207.
43. Moore MA, Park CB, Tsuda H. Soluble and insoluble fiber Influences on cancer development. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998, **27**, 229-242.
44. Russo GL, Pietra VD, Mercurio C, et al. Protective effects of butyric acid in colon cancer. *Adv Exp Med Biol* 1999, **472**, 131-147.
45. Friedman EA, Wang J. Digested fiber from wheat bran induces cdk inhibitors which block colon epithelial cells in GI. *Adv Exp Med Biol* 1999, **470**, 65-76.
46. Belobrajdic DP, McIntosh GH. Dietary butyrate inhibits NMU-induced mammary cancer in rats. *Nutr Cancer* 2000, **36**, 217-223.
47. Chapkin RS, Lupton JR. Colonic cell proliferation and apoptosis in rodent species: modulation by diet. *Adv Exp Med Biol* 1999, **470**, 105-118.
48. Lupton JR. Is fiber protective against colon cancer Where the research is leading us? *Nutrition* 2000, **16**, 558-561.
49. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Agents. *IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 2: Carotenoids*. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (IARC), 1998, 1-326.
50. Pinto JT, Rivlin RS. Garlic and other allium vegetables in cancer prevention. In Heber D, Blackburn GL, Go VLW, eds. *Nutritional Oncology*. New York, Academic Press, 1999.
51. Platz EA, Giovannucci E. Vitamin D and calcium in colorectal and prostate cancers. In Heber D, Blackburn GL, Go VLW, eds. *Nutritional Oncology*. San Diego, Academic Press, 1999, 223-252.
52. van Poppel G, van den Berg H. Vitamins and cancer. *Cancer Lett* 1997, **114**, 195-202.
53. Choi S-W, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr* 2000, **130**, 129-132.
54. Ziegler RG, Mayne ST, Swanson CA. Nutrition and lung cancer. *Cancer Causes Control* 1996, **7**, 157-177.
55. van Poppel G, Goldbohm RA. Epidemiologic evidence for β -carotene and cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1995, **62**, 1393S-1402S.
56. Cooper DA, Eldridge AL, Peters JC. Dietary carotenoids and lung cancer: a review of recent research. *Nutr Rev* 1999, **57**, 133-145.
57. Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. Heinonen OP, Huttunen JK, Albanes D. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994, **330**, 1029-1035.
58. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996, **334**, 1150-1155.
59. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996, **334**, 1145-1149.
60. Lee I-M, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. β -carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91**, 2102-2106.
61. Voorrips LE, Goldbohm RA, Brants HA, et al. A prospective cohort study on antioxidant and folate intake and male lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9**, 357-365.
62. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8**, 893-899.
63. Israel K, Yu W, Sanders BG, Kline K. Vitamin E succinate induces apoptosis in human prostate cancer cells: role for Fas in vitamin E succinate-triggered apoptosis. *Nutr Cancer* 2000, **36**, 90-100.
64. Ekstrom AM, Serafini M, Nyren O, Hansson LE, Ye W, Wolk A. Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case control study in Sweden. *Int J Cancer* 2000, **87**, 133-140.
65. Negri E, Franceschi S, Bosetti C, Levi F, Conti E, Parpinel M, La Vecchia C. Selected micronutrients and oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2000, **86**, 122-127.
66. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998, **90**, 1219-1224.
67. Nomura AMY, Lee J, Stemmermann GN, Combs Jr GF. Serum selenium and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9**, 883-887.
68. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *JAMA* 1996, **276**, 1957-1963.
69. Mark SD, Qiao Y-L, Dawsey SM, et al. Prospective study of serum selenium levels and incident esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92**, 1753-1763.
70. Finley JW, Davis CD, Feng Y. Selenium from high selenium broccoli protects rats from colon cancer. *J Nutr* 2000, **130**, 2384-2389.
71. Potter JD. Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996, **7**, 127-146.
72. Giovannucci E. Dietary Influences of 1,25(OH)₂ vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. *Cancer Causes Control* 1998, **9**, 567-582.
73. Kune GA. Diet. In *Causes and Control of Colorectal Cancer: A Model for Cancer Prevention*. Boston, Kluwer Academic Publishers, 1996, 69-115.
74. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91**, 916-932.
75. Ogino T, Packer L, Traber MG. Oxidant stress and host oxidant defense mechanisms. In Heber D, Blackburn GL, Go VLW, eds. *Nutritional Oncology*. New York, Academic Press, 1999, 253-275.
76. Halliwell B. The antioxidant paradox. *Lancet* 2000, **355**, 1179-1180.
77. Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis* 1999, **20**, 1657-1666.
78. Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc* 1999, **99**, 836-843.
79. Azzi A, Breyer I, Feher M, et al. Specific cellular responses to α -tocopherol. *J Nutr* 2000, **130**, 1649-1652.
80. Wargovich MJ. Experimental evidence for cancer preventive elements in foods. *Cancer Lett* 1997, **114**, 11-17.
81. Huang M-T, Ferraro T, Ho C-T. Cancer chemoprevention by phytochemicals in fruits and vegetables. An overview. In Huang M-T, Osawa T, Ho C-T, Rosen RT, eds. *Food Phytochemicals for Cancer Prevention I. Fruits and Vegetables*. Washington, DC, American Chemical Society, 1994, 2-16.
82. Committee on Comparative Toxicity of Naturally Occurring Carcinogens, Board on Environmental Studies and Toxicology, Commission on Life Sciences, National Research Council. *Carcinogens and Anticarcinogens in the Human Diet*. Washington, DC, National Academy Press, 1996.
83. Beecher GR. Phytonutrients' role in metabolism: effects on resistance to degenerative processes. *Nutr Rev* 1999, **57**, S3-S6.
84. Seki T, Tsuji K, Hayato Y, Moritomo T, Ariga T. Garlic and onion oils inhibit proliferation and induce differentiation of HL-60 cells. *Cancer Lett* 2000, **160**, 29-35.

85. Knowles LM, Milner JA. Diallyl disulfide inhibits p34Cdc2 kinase activity through changes in complex formation and phosphorylation. *Carcinogenesis* 2000, **21**, 1129-1134.
86. Zhu M, Gong Y, Yang Z, Ge G, Han C, Chen J. Green tea and its major components ameliorate immune dysfunction in mice bearing Lewis lung carcinoma and treated with the carcinogen NNK. *Nutr Cancer* 1999, **35**, 64-72.
87. Nomura M, Ma W, Chen N, Bode AM, Dong Z. Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced NF-KB activation by tea polyphenols, (-)-epigallocatechin gallate and theaflavins. *Carcinogenesis* 2000, **21**, 1885-1890.
88. Sai K, Kanno J, Hasegawa R, Trosko JE, Inoue T. Prevention of the down-regulation of gap junctional intercellular communication by green tea in the liver of mice fed pentachlorophenol. *Carcinogenesis* 2000, **21**, 1671-1676.
89. Schut HA, Yao R. Tea as a potential chemopreventive agent in PhIP carcinogenesis: effects of green tea and black tea on PhIPDNA adduct formation in female F-344 rats. *Nutr Cancer* 2000, **36**, 52-58.
90. Damianaki A, Bakogeorgou E, Kampa M, et al. Potent inhibitory action of red wine polyphenols on human breast cancer cells. *J Cell Biochem* 2000, **78**, 429-441.
91. Wang IK, Lin-Shiau SY, Lin JK. Induction of apoptosis by apigenin and related flavonoids through cytochrome c release and activation of caspase-9 and caspase-3 in leukaemia HL-60 cells. *Eur J Cancer* 1999, **35**, 1517-1525.
92. Wenzel U, Kuntz S, Brendel MD, Daniel H. Dietary flavone is a potent apoptosis inducer in human colon carcinoma cells. *Cancer Res* 2000, **60**, 3823-3831.
93. Xu X, Duncan AM, Wangen KE, Kurzer MS. Soy consumption alters endogenous estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9**, 781-786.
94. Salti GI, Grewal S, Mehta RR, Das Gupta TK, Boddie AW Jr, Constantinou AI. Genistein induces apoptosis and topoisomerase II-mediated DNA breakage in colon cancer cells. *Eur J Cancer* 2000, **36**, 796-802.
95. Sakamoto K. Synergistic effects of thearubigin and genistein on human prostate tumor cell (PC-3) growth via cell cycle arrest. *Cancer Lett* 2000, **151**, 103-109.
96. Papazisis KT, Zambouli D, Kimoundri OT, et al. Protein tyrosine kinase inhibitor, genistein, enhances apoptosis and cell cycle arrest in K562 cells treated with γ -irradiation. *Cancer Lett* 2000, **160**, 107-113.
97. Gamet-Payraastre L, Li P, Lumeau S, et al. Sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate, induces cell cycle arrest and apoptosis in HT29 human colon cancer cells. *Cancer Res* 2000, **60**, 1426-1433.
98. Meng Q, Goldberg ID, Rosen EM, Fan S. Inhibitory effects of Indole-3-carbinol on invasion and migration in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2000, **63**, 147-152.
99. Mo H, Elson CE. Apoptosis and cell-cycle arrest in human and marine tumor cells are initiated by isoprenoids. *J Nutr* 1999, **129**, 804-813.
100. Khachik F, Nir Z, Ausich RL, Steck A, Pfander H. Distribution of carotenoids in fruits and vegetables as a criterion for the selection of appropriate chemopreventive agents. In Ohigashi H, Osawa T, Terao J, Watanabe S, Yoshikawa T, eds. *Food Factors for Cancer Prevention*. New York, Springer Verlag, 1997, 204-208.
101. Michand DS, Feskanich D, Rimm EB, et al. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000, **72**, 990-997.
102. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91**, 317-331.
103. Karas M, Amir H, Fishman D, et al. Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells. *Nutr Cancer* 2000, **36**, 101-111.
104. Fleischauer AT, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J Clin Nutr* 2000, **72**, 1047-1052.
105. Kuroda Y, Hara Y. Antimutagenic and anticarcinogenic activity of tea polyphenols. *Mutation Res* 1999, **436**, 69-97.
106. Trevisanato SI, Kim Y-I. Tea and health. *Nutr Rev* 2000, **58**, 1-10.
107. Zheng W, Doyle TJ, Kushi LH, Sellers TA, Hong C-P, Folsom AR. Tea consumption and cancer incidence in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1996, **144**, 175-182.
108. Inoue M, Tajima K, Hirose K, et al. Tea and coffee consumption and the risk of digestive tract cancers: data from a comparative case-referent study in Japan. *Cancer Causes Control* 1998, **9**, 209-216.
109. Ahmad N, Mukhtar H. Green tea polyphenols and cancer: biologic mechanisms and practical implications. *Nutr Rev* 1999, **57**, 78-83.
110. Mukhtar H, Ahmad N. Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. *Am J Clin Nutr* 2000, **71**, 1698S-1702S.
111. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92: phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83**, 297-303.
112. Fournier DB, Erdman JW Jr, Gordon GB. Soy, its components, and cancer prevention: a review of the in vitro, animal, and human data. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998, **7**, 1055-1065.
113. Wu AH, Ziegler RG, Nomura AM, et al. Soy intake and risk of breast cancer in Asians and Asian Americans. *Am J Clin Nutr* 1998, **68**, 1437S-1443S.
114. Goodman MT, Wilkens LR, Hankin JH, Lyu L-C, Wu AH, Kolonel LN. Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1997, **146**, 294-306.
115. Strom SS, Yamamura Y, Duphorne CM, et al. Phytoestrogen intake and prostate cancer: a case control study using a new database. *Nutr Cancer* 1999, **33**, 20-25.
116. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998, **9**, 553-557.
117. Xu X, Duncan AM, Merz BE, Kurzer MS. Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998, **7**, 1101-1108.
118. Lu LJ, Cree M, Josyula S, Nagamani M, Grady JJ, Anderson KE. Increased urinary excretion of 2-hydroxyestrone but not 16 α -hydroxyestrone in premenopausal women during a soya diet containing isoflavones. *Cancer Res* 2000, **60**, 1299-1305.
119. Zhou J-R, Gugger ET, Tanaka T, Guo Y, Blackburn GL, Clinton SK. Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. *J Nutr* 1999, **129**, 1628-1635.
120. Davis JN, Singh B, Bhuiyan M, Sarkar FH. Genistein-induced upregulation of p21^{WAF1}, downregulation of cyclin B, and induction of apoptosis in prostate cancer cells. *Nutr Cancer* 1998, **32**, 123-131.
121. Shapiro TA, Fabey JW, Wade KL, Stophenson KK, Talalay P. Human metabolism and excretion of cancer chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of cruciferous vegetables. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998, **7**, 1091-1100.
122. Seow A, Shi C-Y, Chung F-L, et al. Urinary total isothiocyanate (ITC) in a population-based sample of middle-aged and older Chinese in Singapore: relationship with dietary total ITC and glutathione S-transferase M1/T1/PI genotypes. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998, **7**, 775-781.
123. London SJ, Yuan J-M, Chung F-L, et al. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lung cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. *Lancet* 2000, **356**, 724-729.
124. Greenwald P. Role of dietary fat in the causation of breast cancer: point. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999, **8**, 3-7.
125. Tavani A, La Vecchia C, Gallus S, et al. Red meat intake and cancer risk: a study in Italy. *Int J Cancer* 2000, **86**, 425-428.
126. Sesink ALA, Termont DSML, Kleibeuker JH, van der Meer R. Red meat and colon cancer: the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. *Cancer Res* 1999, **59**, 5704-5709.
127. Sesink ALA, Termont DSML, Kleibeuker JH, van der Meer R. Red meat and colon cancer: dietary haem, but not fat, has cytotoxic and hyperproliferative effects on rat colonic epithelium. *Carcinogenesis* 2000, **21**, 1909-1915.

128. Sinha R, Rothman N. Role of well-done, grilled red meat, heterocyclic amines (HCAs) in the etiology of human cancer. *Cancer Lett* 1999, **143**, 189-194.
129. Lipworth L, Martinez ME, Angell J, Hsieh C-C, Trichopoulos D. Olive oil and human cancer: an assessment of the evidence. *Prev Med* 1997, **26**, 181-190.
130. Owen RW, Giacosa A, Hall WE, Haubner R, Spiegelhalter B, Bartsch H. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer* 2000, **36**, 1235-1247.
131. Bartsch H, Nair J, Owen RW. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis* 1999, **20**, 2209-2218.
132. De Deckere EAM. Possible beneficial effect of fish and fish n-3 polyunsaturated fatty acids in breast and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999, **8**, 213-221.
133. Simonsen N, van't Veer P, Strain JJ, et al. Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study. *Am J Epidemiol* 1998, **147**, 342-352.
134. Caygill CPJ, Charlett A, Hill MJ. Fat, fish, fish oil and cancer. *Br J Cancer* 1996, **74**, 159-164.
135. Rose DP. Dietary fatty acids and cancer. *Am J Clin Nutr* 1997, **66**, 998-1003.
136. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993, **85**, 1571-1579.
137. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Ronco A, Mendilaharsu M. α -linolenic acid and risk of prostate cancer: a case control study in Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000, **9**, 335-338.
138. Clarke SD, Thuillier P, Baillie RA, Sha X. Peroxisome proliferator-activated receptors: a family of lipid-activated transcription factors. *Am J Clin Nutr* 1999, **70**, 566-571.
139. Hwang D, Rhee SH. Receptor-mediated signaling pathways: potential targets of modulation by dietary fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1999, **70**, 545-556.
140. PalakurtLi SS, Flückiger R, Aktas H, et al. Inhibition of translation initiation mediates the anticancer effect of the n-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid. *Cancer Res* 2000, **60**, 2919-2925.
141. Caan BJ, Coates AO, Slattery ML, Potter JD, Quesenberry Jr CP, Edwards SM. Body size and the risk of colon cancer in a large case control study. *Int J Obes* 1998, **22**, 178-184.
142. Peacock SL, White E, Daling JR, Voigt LF, Malone KE. Relation between obesity and breast cancer in young women. *Am J Epidemiol* 1999, **149**, 339-346.
143. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, et al. Body size and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1997, **145**, 1011-1019.
144. Hirose K, Tajima K, Hamajima N, et al. Effect of body size on breast-cancer risk among Japanese women. *Int J Cancer* 1999, **80**, 349-355.
145. Huang Z, Willett WC, Colditz GA, et al. Waist circumference, waist:hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1999, **150**, 1316-1324.
146. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM, et al. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2000, **11**, 533-542.
147. Gammon MD, John EM, Britton JA. Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998, **90**, 100-117.
148. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control* 1998, **9**, 487-509.
149. Verloop J, Rookus MA, van der Kooy K, van Leeuwen FE. Physical activity and breast cancer risk in women aged 20-54 years. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92**, 128-135.
150. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Occupational and leisure time physical activity and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 1999, **35**, 775-778.
151. Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hankinson SE, Colditz GA. A prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch Intern Med* 1999, **159**, 2290-2296.
152. Levi F, Pasche C, Lucchini F, Tavani A, La Vecchia C. Occupational and leisure-time physical activity and the risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999, **8**, 487-493.
153. McTiernan A. Associations between energy balance and body mass index and risk of breast carcinoma in women from diverse racial and ethnic backgrounds in the U.S. *Cancer* 2000, **88**, 1248-1255.
154. Bruce WR, Wolever TMS, Giacca A. Mechanisms linking diet and colorectal cancer: the possible role of insulin resistance. *Nutr Cancer* 2000, **37**, 19-26.
155. Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92**, 1592-1600.
156. Castellsagué X, Muñoz N, De Stefani E, et al. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *Int J Cancer* 1999, **82**, 657-664.
157. Franceschi S. Alcohol and cancer. *Adv Exp Med Biol* 1999, **472**, 43-49.
158. Takezaki T, Shinoda M, Hatoooka S, et al. Subsite-specific risk factors for hypopharyngeal and esophageal cancer (Japan). *Cancer Causes Control* 2000, **11**, 597-608.
159. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87**, 265-273.
160. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yann S-S, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998, **279**, 535-540.
161. Zhang Y, Kreger BE, Dorgan JF, Splansky GL, Cupples LA, Ellison RC. Alcohol consumption and risk of breast cancer: the Framingham Study revisited. *Am J Epidemiol* 1999, **149**, 93-101.
162. Rohan TE, Jain M, Howe GR, Miller AB. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 2000, **11**, 239-247.
163. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999, **281**, 1632-1637.
164. Stoll BA. Alcohol intake and late-stage promotion of breast cancer. *Eur J Cancer* 1999, **35**, 1653-1658.
165. Blot WJ. Alcohol and cancer. *Cancer Res* 1992, **52**(Suppl.), 2119s-2123s.
166. Homann N, Tillonen J, Salaspuro M. Microbially produced acetaldehyde from ethanol may increase the risk of colon cancer via folate deficiency. *Int J Cancer* 2000, **86**, 169-173.
167. Hakama M. Chemoprevention research in Europe. *Int J Cancer* 1997, **10**, 30-33.
168. Kakizoe T. Asian studies of cancer chemoprevention: latest clinical results. *Eur J Cancer* 2000, **36**, 1303-1309.
169. Kelloff GJ, Crowell JA, Steele VE, et al. Progress in cancer chemoprevention: development of diet-derived chemopreventive agents. *J Nutr* 2000, **130**, 467S-471S.
170. Wargovich MJ, Jimenez A, McKee K, et al. Efficacy of potential chemopreventive agents on rat colon aberrant crypt formation and progression. *Carcinogenesis* 2000, **21**, 1149-1155.
171. Schatzkin A. Intermediate markers as surrogate endpoints in cancer research. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000, **14**, 887-905.
172. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al. Prostate cancer and supplementation with α -tocopherol and β -carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998, **90**, 440-446.
173. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998, **81**, 730-734.
174. Greenberg ER, Baron JA, Karagas MR, et al. Mortality associated with low plasma concentration of beta carotene and the effect of oral supplementation. *JAMA* 1996, **275**, 699-703.
175. Blot WJ, Li J-Y, Taylor PR, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993, **85**, 1483-1492.

176. Li J-Y, Taylor PR, Li B, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993, **85**, 1492-1498.
177. Van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, de Vries N, van Tinteren H. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92**, 977-986.
178. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1994, **331**, 141-147.
179. Faivre J, Couillaud C, Kronborg O, et al. Chemoprevention of metachronous adenomas of the large bowel: design and interim results of a randomized trial of calcium and fibre. *Eur J Cancer Prev* 1997, **6**, 132-138.
180. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II—a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000, **10**, 125-134.
181. Patterson RE, White E, Kristal AR, Neuhauser ML, Potter JD. Vitamin supplements and cancer risk: the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 1997, **8**, 786-802.
182. Strickland PT, Groopman JD. Biomarkers for assessing environmental exposure to carcinogens in the diet. *Am J Clin Nutr* 1995, **61**, 710s-720s.
183. Qian G-S, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1994, **3**, 3-10.
184. Peluso M, Airolidi L, Magagnotti C, et al. White blood cell DNA adducts and fruit and vegetable consumption in bladder cancer. *Carcinogenesis* 2000, **21**, 183-187.
185. Pool-Zobel BL, Bub A, Liegibel UM, Treptow-van Lishaut S, Rechkemmer G. Mechanisms by which vegetable consumption reduces genetic damage in humans. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998, **7**, 891-899.
186. Sessler AM, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *J Nutr* 1998, **128**, 923-926.
187. Jiang WG, Hiscox S, Bryce RP, Horrobin DF, Mansel RE. The effects of n-6 polyunsaturated fatty acids on the expression of nm-23 in human cancer cells. *Br J Cancer* 1998, **77**, 731-738.
188. Perera FP. Molecular epidemiology: insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. *J Natl Cancer Inst* 1996, **88**, 496-509.
189. Hein DW, Doll MA, Fretland AJ, et al. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000, **9**, 29-42.
190. Freudenheim JL, Ambrosone CB, Moysich KB, et al. Alcohol dehydrogenase 3 genotype modification of the association of alcohol consumption with breast cancer. *Cancer Causes Control* 1999, **10**, 369-377.
191. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Thompson PA, et al. Manganese superoxide dismutase (MnSOD) genetic polymorphisms, dietary antioxidants, and risk of breast cancer. *Cancer Res* 1999, **59**, 602-606.
192. Ma J, Stampfer MJ, Christensen B, et al. A polymorphism of the methionine synthase gene: association with plasma folate, vitamin B₁₂, homocyst(e)ine, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999, **8**, 825-829.
193. Chen J, Giovannucci EL, Hunter DJ. MTHFR polymorphism, methyl-replete diets and the risk of colorectal carcinoma and adenoma among U.S. men and women: an example of gene environment interactions in colorectal tumorigenesis. *J Nutr* 1999, **129**, 560S-564S.
194. Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M. Methylene tetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999, **8**, 513-518.
195. Breivik J and Gaudernack G. Carcinogenesis and natural selection: a new perspective to the genetics and epigenetics of colorectal cancer. In *Advances in Cancer Research*. New York, Academic Press, 1999, 187-212.
196. Zhu K, Williams SM. Methyl-deficient diets, methylated ER genes and breast cancer: an hypothesized association. *Cancer Causes Control* 1998, **9**, 615-620.
197. Bailey LB, Gregory III JF. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr* 1999, **129**, 919-922.
198. Skibola CF, Smith MT, Kane E, Roman E, Rollinson S, Cartwright RA, Morgan G. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *PNAS* 1999, **96**, 12810-12815.
199. Ames BN. Cancer prevention and diet: help from single nucleotide polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96**, 12216-12218.
200. Chen J, Giovannucci E, Kelsey K, et al. A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1996, **56**, 4862-4864.
201. Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997, **57**, 1098-1102.
202. Woodson K, Ratnasinghe D, Bhat NK, et al. Prevalence of disease-related DNA polymorphisms among participants in a large cancer prevention trial. *Eur J Cancer Prev* 1999, **8**, 441-447.