

LA IMPORTÀNCIA DE L'ALIMENTACIÓ EN LA PREVENCIÓ PRIMÀRIA DEL CÀNCER

CARLOS A. GONZÁLEZ-SVATETZ I ANTONIO AGUDO

Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer. Institut Català d'Oncologia. Barcelona.

Adreça per a la correspondència: Carlos A. González. Institut Català d'Oncologia (ICO). Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer (SERC). Gran Via, s/n, km 2,7. 08907 L'Hospitalet (Barcelona). Tel.: 932 907 401. Fax: 932 600 787. Adreça electrònica: cagonzalez@ico.scs.es.

RESUM

El càncer a Catalunya és la primera causa de mortalitat en la població entre 30 i 74 anys i la principal causa d'anys productius de vida perduts. S'ha estimat que en el període 1988-1992 es van produir 21.679 nous casos de càncer cada any, i que 38 de cada 100 homes i 28 de cada 100 dones desenvoluparien un càncer al llarg de la seva vida. Avaluant la magnitud del dany produït pel càncer, resulta paradoxal comprovar que és una malaltia que es pot prevenir majoritàriament: s'estima que aproximadament dues de cada tres morts per càncer estan associades al consum de tabac, la dieta, l'obesitat i la manca d'exercici físic, que podrien ser reduïdes amb accions individuals i socials. Per a molts factors alimentaris persisteixen encara grans controvèrsies que comprenen tant components nutricionals i alimentaris involucrats, com mecanismes de mutagènesi i carcinogènesi. Les controvèrsies són degudes en part al fet que la metodologia per a avaluar amb certa exactitud el consum alimentari és recent, i que la major part d'estudis en el passat han utilitzat una llista reduïda d'aliments i/o qüestionaris de freqüència de consum, que proporcionen una estimació amb un important nivell d'error.

SUMMARY

In Catalonia, cancer is the first cause of clinical mortality in the general population (aged between 30 to 74 years). It is also the main cause of loss of life productivity. In the period 1988-1992, 21,679 new cases of cancer were recorded per year; it was also estimated that 38% and 28% of male and female populations, respectively, would develop cancer. It is, howe-

ver, paradoxical that cancer is a pathological state that can be well prevented since 2 of every 3 cancer deaths are associated with tobacco consumption, diet, obesity and lack of physical exercise. These risk factors could be considerably reduced both at the personal and social levels. There are, however, great controversies concerning the role of nutritional components in cancer prevention. The divergent results are partly caused by the lack of a good methodology to evaluate food intake. In addition, some studies have used a reduced list of foods and/or consumption frequency questionnaires, factors that lead to a high degree of variation.

INTRODUCCIÓ

El càncer a Catalunya és la primera causa de mortalitat en la població entre 30 i 74 anys i la principal causa d'anys de vida productius perduts (Borràs *et al.*, 1998). S'ha estimat que en el període 1988-1992 es van produir a Catalunya 21.679 nous casos de càncer cada any, i que 38 de cada 100 homes i 28 de cada 100 dones desenvoluparien un càncer al llarg de la vida (Moreno *et al.*, 1999). En avaluar la magnitud del mal produït pel càncer resulta paradoxal comprovar que és una malaltia majoritàriament previsible: s'estima que aproximadament dues de cada tres morts per càncer estan associades al consum de tabac, la dieta, l'obesitat i la manca d'exercici físic, que podrien ser reduïdes amb accions individuals i socials (*Harvard Report on Cancer Prevention*, 1996).

La possibilitat de prevenir tumors de les localitzacions més freqüents mitjançant canvis en els hàbits alimentaris va generar en la dècada dels vuitanta esperances fonamentades per al control del càncer. En el moment actual, l'evidència més sòlida i acceptada unànimement es concentra en l'efecte protector de l'alt consum (almenys 400 g/dia) de fruita i verdura. La fruita i la verdura aporten vitamines i compostos que aïlladament o en combinació poden explicar-ne l'efecte preventiu: fibres, àcid ascòrbic, carotenoides, folats i àcid fòlic, metionina, fenols, indols, isocianats, tiocianats, fla-

vonoides, cumarines, compostos sulfurats, inhibidors de la proteasa. Tanmateix, els seus mecanismes d'acció no estan clarament definits (Steintmetz *et al.*, 1991), i no es pot afirmar quins compostos són els responsables de l'efecte. No s'ha demostrat tampoc quin tipus de fruita i verdura són més preventius i en general tant les fruites cítriques com les no cítriques, les verdures cuites i les no cuites, tenen accions protectores.

Per a molts factors alimentaris encara hi ha avui grans controvèrsies i incerteses que comprenen tant els components nutricionals i alimentaris involucrats com els mecanismes de mutagènesi i cancerogènesi. Les controvèrsies i inconsistències són degudes en part al fet que la metodologia per a avaluar amb certa exactitud el consum alimentari és recent, i que la majoria dels estudis en el passat han utilitzat una llista reduïda d'aliments i/o qüestionaris de freqüència de consum, que proporcionen una estimació amb un nivell d'error molt important.

Mitjançant diversos assaigs de quimioprevenió en poblacions humanes (Chlebowski *et al.*, 1993, 1994; Henderson *et al.*, 1990) i amplis estudis prospectius multicèntrics (Grup EPIC, 1996) en curs, amb tècniques i mètodes més complets, s'espera aclarir els aspectes encara obscurs.

La prevenció del càncer es refereix en general al procés de disminució de les taxes es-

pecífiques d'incidència per edat mitjançant l'eliminació total o parcial dels factors de risc que poden reduir i/o retardar l'aparició de la malaltia (WCR & AICR, 1997). Si bé l'objectiu ideal és evitar l'ocurrència de la malaltia, atès que la mort és un procés final inevitable, fer més lent el procés de cancérogènesi i retardar l'aparició clínica del tumor dels 60 als 80 anys, són elements valuosos que s'han de considerar com a part de les estratègies de prevenció.

Quan es consideren les estratègies de prevenció del càncer cal tenir en compte que la inducció del tumor és un procés molt llarg de 20, 30 i fins a 40 anys. Entre l'inici de l'exposició a factors iniciadors i/o promotors i l'aparició del tumor pot transcórrer un període molt llarg; a més certs factors de la dieta poden ser rellevants durant la pubertat. Per això els beneficis de canvis saludables en els patrons alimentaris no es poden esperar immediatament, sinó al cap d'almenys 15 anys (WCRF & AICR, 1997).

D'altra banda, cal recordar que els canvis alimentaris en un sentit saludable beneficien no sols en relació amb la reducció del càncer, sinó també d'altres malalties associades als mateixos factors alimentaris, com ara les cardiovasculars. Per això, s'ha estimat que el benefici global de canvis alimentaris podria aconseguir augmentar l'expectativa de vida 10 o 15 anys (Miller *et al.*, 1994).

En aquest article es revisa l'estat actual del coneixement científic sobre les possibilitats de prevenció del càncer mitjançant l'alimentació, amb la intenció d'identificar i separar els aspectes que estan suficientment clars de les hipòtesis que encara requereixen comprovació. La revisió està centrada en els tumors més freqüents en el nostre medi i s'analitzen exclusivament les evidències provinents d'estudis en poblacions humanes, sense considerar els estudis experimentals en animals.

PROPORCIÓ DE CASOS I MORTS PER CÀNCER ATRIBUÏDES A LA DIETA

S'han fet diverses estimacions per a quantificar el risc de càncer atribuïble a l'alimentació (proporció de malaltia en la població atribuïble a un factor de risc) que expressa el nombre de casos de càncer (o morts per càncer) que es podrien evitar amb modificacions efectives dels hàbits alimentaris.

Algunes de les estimacions estan basades en càlculs del risc atribuïble en estudis reals, d'altres són estimacions teòriques basades en inferències. Una estimació per a Europa de la fracció potencialment previsible del càncer (eliminant tots els factors causals) pot fer-se simplement restant la incidència del registre de càncer amb la incidència més baixa a la incidència del registre amb la incidència més alta, i expressant aquest valor com a percentatge de la incidència més alta (Miller *et al.*, 1994). Finalment, cal tenir en compte que totes les estimacions sobre l'efecte potencial de la dieta es fan a partir de la interpretació dels resultats d'estudis d'associació causal, però no hi ha evidències experimentals que mostrin que la població que ha seguit efectivament aquestes recomanacions alimentàries hagi reduït la incidència de càncer en aquesta magnitud (Miller *et al.*, 1994).

Una de les estimacions més conegudes és la de Doll i Peto (1989), que forma part de l'informe al Congrés dels EUA de 1981, els quals van considerar que el 35 % de les morts per càncer als EUA era atribuïble a la dieta, i el 3 %, era atribuïble a l'alcohol. Malgrat que els mateixos autors van assenyalar una gamma de valors acceptables del 10 al 70 %, o sigui un rang d'error molt ampli, i que explícitament van reconèixer que la xifra «era altament especulativa, dubtosa i que no pretenien insistir en la seva fiabilitat», aquesta estimació ha assolit una gran difusió i popularitat. Altres esti-

macions anteriors menys conegudes són les de Wynder i Gori (Wynder *et al.*, 1977), que estimaven també per als EUA que el 40 % dels tumors en els homes i el 57 % de les dones podrien atribuir-se a la dieta, i les de Higginson i Muir (Higginson *et al.*, 1979) aplicables a Birmingham, que estimaven aquesta reducció en un 30 i un 63 %, respectivament.

Posteriorment s'han presentat noves estimacions. L'Agenda Internacional d'Investigació del Càncer de l'OMS (IARC, 1990) ha considerat que la modificació de la dieta podria reduir un 50 % la incidència del càncer d'estómac i un 10 % la de càncer de mama en el món, i un 35 % la incidència del càncer de còlon i recte en els països occidentals. Wahrendorf (1987) ha estimat, al contrari, que la proporció de tumors d'estómac i còlon i recte que podrien ser previsibles mitjançant la dieta era sols un 15 o un 20 %. L'Institut Nacional del Càncer dels EUA, en la definició d'objectius per a l'any 2000, estimava que una reducció del consum de greix de 160 a 100 g/dia i un augment del consum de fibra de 20 a 30 g/dia en la població americana podria reduir la mortalitat per càncer entre un 10 i un 15 % (Greenwald *et al.*, 1986).

Més recentment (Jansen *et al.*, 1995), s'ha estimat per a Holanda que amb un augment del consum de fruita i verdura en la població (una mitjana de 250 a 400 g/dia) es podria reduir la incidència de càncer entre el 7 % (estimació conservadora) i el 30,5 % (estimació més optimista), i es considera que una estimació més raonable és del 22,7 %. Als EUA (Willet, 1995) s'estima que entre el 20 i el 42 % de les morts per càncer podrien ser previngudes amb canvis a la dieta. Una de les valoracions més completes i actualitzades ha estat feta per un panel d'experts mundials que ha avaluat recentment (WCRF & AICR, 1997) l'impacte de la prevenció del càncer mitjançant la dieta i fac-

tors relacionats: consideren que mitjançant modificacions beneficioses en el consum d'aliments i nutrients, el consum d'alcohol, el pes corporal i l'activitat física, es podrien prevenir entre el 29,3 i el 40,6 % dels tumors malignes.

Prevenició del càncer de boca i faringe

Si bé el consum de tabac és el principal factor de risc, hi ha evidències suficients que un increment del consum de fruita i verdura i una disminució del consum d'alcohol redueixen el risc d'aquests tumors (WCRF & AICR, 1997). Possiblement el consum de vitamina C en redueixi el risc, mentre que el consum de begudes molt calentes (el *mate* a l'Amèrica del Sud) l'augmenta. S'estima que entre el 33 i el 50 % d'aquests tumors podrien ser evitats mitjançant el consum elevat de fruita i verdura i evitant el consum d'alcohol (taula 1).

Prevenició del càncer de laringe

El consum de tabac (més intensament el tabac negre) en interacció amb el consum d'alcohol, són els principals factors de risc d'aquest tumor amb una incidència relativa alta a Espanya, França i Itàlia. Hi ha evidències consistents que el baix consum de fruita i verdura n'augmenta el risc, després d'ajustar per l'efecte de l'alcohol i el tabac. És possible a més que l'alt consum d'olis vegetals, peix, carotenoides i vitamina C sigui protector, però les evidències no són suficients (Riboli *et al.*, 1966). S'estima que entre el 33 i el 50 % d'aquests tumors podrien ser evitats mitjançant el consum elevat de fruita i verdura i el baix consum d'alcohol (taula 1).

Prevenició del càncer d'esòfag

Aquest tumor presenta aspectes comuns amb els anteriors, el consum de tabac i alco-

TAULA 1. Estimació de la incidència de càncer previsible a Catalunya mitjançant factors alimentaris (*), segons criteris de baixa i alta estimació de la proporció previsible (**).

Tumor	Nombre de casos nous per any (***)	Proporció previsible		Nombre de casos previsibles	
		% baixa	% alta	baixa	alta
Boca i faringe	1.060	33	50	350	530
Esòfag	285	50	75	143	214
Laringe	894	33	50	295	447
Pulmó	2.572	20	33	514	850
Estómac	1.414	66	75	933	1.061
Pàncrees	467	33	50	154	234
Fetge	537	33	66	177	354
Còlon i recte	3.290	66	75	2.171	2.468
Mama	2.550	10	20	255	510
Ovari	327	10	20	33	66
Endometri	627	25	50	219	439
Cèrvix	445	10	20	45	90
Pròstata	1.152	10	20	115	230
Tiroides	174	10	20	17	34
Ronyó	389	25	33	97	128
Bufeta urinària	1.833	10	20	183	366
Altres	3.317	—	—	—	—
Total	21.679			5.701	8.021
Percentatge del total	—	—	—	26,3 %	37,0 %

(*) Inclou el control de pes i l'activitat física aplicable a certs tumors.

(**) Segons panel internacional d'experts (WCRF & AICR, 1997).

(***) Referència (Moreno *et al.*, 1998)

hol són els principals factors de risc, que s'associa també a un baix consum de fruita i verdura. És possible que el consum de begudes calentes (com el mate) n'augmenti el risc i que l'alt consum de carotenoides i vitamina C el redueixi. Els resultats inicials de l'assaig a la regió de Lixian a la Xina (Blot *et al.*, 1993) han mostrat un moderat efecte protector, encara que no estadísticament significatiu, de la suplementació amb β -carotè, vitamina E i seleni. Evitar consumir alcohol i un elevat consum de fruita i verdura podria prevenir entre un 50 i un 75 % d'aquests tumors (taula 1).

Prevenió del càncer de pulmó

A Espanya el càncer de pulmó, atribuïble del 80 al 90 % al consum de tabac, ha tingut una tendència creixent en homes, però fins ara no s'ha observat un augment important en les dones (López-Abente *et al.*, 1992), malgrat el fort augment del consum de tabac d'aquestes. La dieta podria tenir alguna influència positiva en les relatives baixes taxes en dones. Hi ha una evidència convincent que l'alt consum de fruita i verdura té un efecte preventiu en fumadors, exfumadors i no-fumadors (Ziegler *et al.*, 1996). Fins a l'any 1991, s'havien publicat resultats de

25 estudis epidemiològics en què es va investigar aquesta associació, 24 dels quals havien mostrat un efecte protector (Block *et al.*, 1992). D'altra banda, evidències d'estudis epidemiològics prospectius i retrospectius indiquen (Ziegler *et al.*, 1996) que possiblement el baix consum de greixos d'origen animal, greixos saturats i colesterol, i l'alt consum de seleni i vitamina C podria tenir un efecte protector enfront del càncer de pulmó. S'estima que entre el 20 i el 33 % d'aquests tumors podrien ser evitats mitjançant el consum elevat de fruita i verdura (taula 1).

Assumint que l'efecte protector de la fruita i la verdura era degut a l'alt contingut en β -carotè i vitamina E, es van fer estudis d'intervenció per verificar aquests efectes. Un assaig controlat a Finlàndia (*The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group*, 1994), sobre homes fumadors de 50 a 69 anys, als quals es va assignar un dels quatre règims següents: 50 mg/dia de vitamina E; 20 mg/dia de β -carotè, ambdós suplementes al mateix temps, i un placebo, després de sis anys de seguiment els resultats van mostrar que aquests suplementes no redueixen la incidència de càncer de pulmó. El grup amb suplement de β -carotè fins i tot va augmentar el 8 % la mortalitat general. El CARET Trial (Omenn *et al.*, 1996) als EUA, sobre individus d'alt risc pel consum elevat de tabac i/o exposició ocupacional a l'amiant, va mostrar uns resultats similars. Per contra, a Lixian (Xina), amb una combinació de 15 mg/dia de β -carotè, 30 mg/dia d' α tocoferol i 50 micrograms/dia de seleni durant cinc anys (Blot *et al.*, 1994), s'ha mostrat una reducció de la mortalitat general per càncer i de la mortalitat per càncer de pulmó. Tanmateix es tracta d'una anàlisi preliminar basada en un nombre molt petit de casos i cal esperar més temps per a disposar de resultats més sòlids.

S'han proposat diverses argumentacions

per explicar aquest inesperat fracàs de la suplementació amb antioxidants (Hennekens *et al.*, 1994). Una és la possibilitat que l'efecte protector de la fruita i la verdura sigui deguda a altres productes diferents del β -carotè i la vitamina E, com podrien ser els flavonoides (García *et al.*, 1999) o altres productes no identificats. Una altra possibilitat és que puguin exercir l'acció preventiva en estadis més primerencs i que per tant l'efecte cancerigen del tabac als 50 anys sigui ja irreversible. Hi ha a més la possibilitat que el temps d'observació i el temps de tractament sigui encara massa curt per a observar un efecte protector. En qualsevol cas no hi ha fins ara cap justificació científica per a recomanar l'ús de suplementes vitamínics en la prevenció del càncer de pulmó.

Prevenció del càncer d'estómac

El càncer gàstric té una tendència decreixent en la gran majoria de països desenvolupats, incloent-hi Espanya, encara que era el tumor més freqüent de l'aparell digestiu en ambdós sexes (López-Abente *et al.*, 1992). Hi ha moltes evidències que mostren que els factors alimentaris, en combinació amb la infecció per *Helicobacter pylori*, són els principals agents causals del càncer gàstric, que podrien tenir un efecte més important sobretot en edats joves de la vida (Parkin *et al.*, 1990).

La prevenció del càncer gàstric mitjançant l'alimentació està lligada a la disminució del consum d'aliments que augmenten el risc i a l'augment del consum d'aliments protectors. Entre els primers hi ha evidències consistents que el consum elevat de peix conservat en sal i fumats, la carn conservada i curada en sal i fumada, i els vegetals conservats en vinagres comporten un increment del risc, a causa de l'alt contingut en sal, nitrits, nitrosamides i nitrosamines (Palli, 1994). L'associació observada entre el

risc de càncer gàstric i l'ús de nevera expressaria simplement la possibilitat de reduir l'ús d'aquests mètodes de conservació d'aliments gràcies a la refrigeració.

D'altra banda, hi ha evidències convinctes sobre l'efecte protector de l'alt consum de fruita i verdura. Possiblement alguns antioxidants com ara carotenoides, vitamina C, vitamina E, compostos d'allium (Palli, 1994; Steintmetz *et al.*, 1991; Block *et al.*, 1992) i flavonoides (García *et al.*, 1999) produeixen una disminució del risc de càncer gàstric. Els resultats preliminars del primer assaig de quimioprevenió en humans en una zona de la Xina amb el risc més elevat del món de càncer d'esòfag i càrdies (Blot *et al.*, 1993) han confirmat un moderat efecte protector de l'ús de suplementes amb β -carotè, vitamina E i seleni, però no de la vitamina C.

Finalment, respecte del consum de begudes alcohòliques, si bé podria ser biològicament plausible especialment en relació amb els tumors del càrdies, no hi ha una conclusió definitiva sobre si la reducció de consum d'alcohol podria prevenir el càncer gàstric (González *et al.*, 1994). S'estima que entre un 60 i un 75 % dels adenocarcinomes de l'estómac es podrien evitar mitjançant hàbits alimentaris adequats (taula 1).

Prevenió del càncer de còlon i recte

La incidència d'aquests tumors té una tendència lleugerament creixent en diversos països occidentals i a Espanya (López-Abente *et al.*, 1992). Es tracta d'una malaltia majoritàriament previsible, ja que s'associa a factors modificables, principalment alimentaris, encara que altres hàbits de vida com la inactivitat física i potser l'obesitat, l'alcohol i el tabac, n'augmenten el risc. El tumor es desenvolupa a partir de pòlips adenomatosos que progressen fins a la formació d'un carcinoma, en un procés de

transformació d'entre 10 i 15 anys. Es considera que els factors ambientals i de predisposició genètica que afavoreixen la formació i/o progressió dels pòlips són aproximadament els mateixos que afavoreixen la formació del carcinoma (Harvard Report on Cancer Prevention, 1999). Una part dels tumors de còlon i recte està associada a malalties hereditàries (la poliposi adenomatosa familiar i el càncer colorectal hereditari no polipós) degudes a una mutació del gen APC, però són responsables d'una fracció molt petita (aproximadament un 3 %) dels tumors colorectals (Harvard Report on Cancer Prevention, 1999). Tanmateix hi ha casos d'agregació familiar que no tenen aquesta síndrome genètica definida que podria ser deguda a altres factors de susceptibilitat no identificats, o del fet de compartir hàbits alimentaris o de vida. El 75 % dels casos apareixen en persones sense cap factor predisposant hereditari conegut i són els casos prioritaris per a una intervenció preventiva mitjançant l'alimentació (Fuchs *et al.*, 1994).

Les evidències més consistents i convinctes mostren que el consum elevat de vegetals prevé el càncer colorectal (WCRF & AICR, 1997; Potter *et al.*, 1993). Les evidències sobre la protecció de la fruita són en canvi insuficients (WCRF & AICR, 1997). L'efecte protector de l'alt consum de fibres també és bastant consistent (WCRF & AICR, 1997), encara que alguns autors consideren que les fibres per si soles no són protectores (Potter, 1996), mentre que d'altres (Cummings, 1998) ho consideren essencial i recomanen ingerir-ne almenys 18 g/dia. S'ha especulat sobre si les fibres provinents de fruita i vegetals podrien tenir un efecte diferent a les dels cereals, però no hi ha encara una conclusió clara. La gran majoria d'estudis ecològics (Potter *et al.*, 1993) i de casos i controls (Howe *et al.*, 1992) troben un fort efecte protector de diversos tipus de fibres amb dosis resposta estadísticament

significativa, mentre que diversos estudis prospectius als EUA van mostrar resultats inconsistents. En un estudi d'infermeres (Willet *et al.*, 1990), es va observar un efecte protector de la fruita i les fibres de la fruita, però no de les fibres de vegetals. En l'estudi de prevenció del càncer (Thun *et al.*, 1992) es va observar un efecte protector dels cítrics i de fibres provinents dels cereals, mentre que en el *Iowa Women's Health Study* (Steinmetz *et al.*, 1994) es va trobar una associació negativa amb fruita i verdura, però dèbil i estadísticament no significativa. Finalment en el *Health Professional Follow-up Study* (HPFS) no es va observar cap associació amb la fruita i la verdura (Giovannucci *et al.*, 1994). En aquests dos últims estudis, s'ha explicat l'absència d'associació per l'alt consum de fruita i verdura dels membres de la cohort. En el mateix estudi de l'HPFS, però en relació amb l'associació amb els adenomes de còlon i recte, s'ha observat tanmateix que una dieta baixa en fruita i verdura i alta en greixos animals augmentava el risc de les lesions precursors. Recentment s'han publicat els resultats respecte a l'adenoma colorectal en l'estudi de les infermeres americanes (Fuchs *et al.*, 1999) i no es va observar un efecte protector de la fibra. El consum de carotenoides podrien reduir el risc de càncer colorectal, però les evidències sobre l'efecte preventiu de les vitamines C, E i D són insuficients.

L'ús suplementari de substàncies presents a la verdura i la fruita no ha mostrat en general resultats positius en la prevenció del càncer colorectal. En un assaig clínic als EUA en pacients amb adenomes de còlon i recte, l'ús durant quatre anys de 25 mg/dia de β -carotè, 1 g/dia de vitamina C i 400 mg/dia de vitamina E va mostrar, contràriament al que s'esperava, que aquests suplementos no tenien cap efecte en la reducció de la incidència de nous adenomes (Greenber *et al.*, NEJM, 1994). Una excepció podria ser

el consum de suplementos d'àcid fòlic, atès que estudis recents (White *et al.*, 1997; Giovannucci *et al.*, 1998) han mostrat que pot ser tan o més eficaç en la prevenció del càncer de còlon que el consum de vegetals amb un alt contingut en folats.

El consum suplementari de calci també ha generat esperances en la prevenció de càncer colorectal. Encara que la revisió (Potter *et al.*, 1993) va trobar efectes inconscients i un estudi retrospectiu (Kampman *et al.*, 1994) no va observar associació entre el risc d'adenomes de còlon i recte i la ingesta total de calci. Al contrari, un estudi experimental als EUA ha demostrat que la suplementació amb 3 g/dia de carbonat de calci, després de quatre anys redueix significativament, encara que moderadament, el risc de recurrència dels adenomes (Baron *et al.*, 1999)

D'acord amb l'evidència científica existent, és probable que un baix consum de carn vermella (de vaca, porc i xai) redueixi el risc de càncer colorectal (WCRF & AICR, 1997). El risc associat a la carn vermella podria ser degut a l'elevat contingut de greixos saturats i proteïnes d'origen animal, així com als mètodes de cocció a altes temperatures i la formació subsegüent d'amines heterocíclics d'acció mutàgena, especialment en carns excessivament cuites. De 16 estudis retrospectius que han investigat l'associació amb proteïnes animals i grasses, 13 han observat un augment del risc, i de 27 que han estudiat l'associació amb la carn, 16 han observat un increment del risc (Potter *et al.*, 1993). Els estudis prospectius són, en canvi, inconsistents. En l'estudi de les infermeres americanes (Willet *et al.*, 1990) es va trobar una associació positiva amb els greixos animals i la carn vermella, però en l'altre estudi del mateix grup investigador, sobre professionals sanitaris (Giovannucci *et al.*, 1994), es va trobar una associació amb la carn vermella, però no amb els greixos animals. En un altre estudi americà (Thun *et al.*,

1992), al contrari, no van observar cap associació.

La reducció de l'obesitat general, i especialment de l'obesitat abdominal, és una mesura que molt probablement prevé el risc de càncer colorectal (Giovannucci *et al.*, 1995; Martínez *et al.*, 1997), així com la reducció del consum d'alcohol (Kune *et al.*, 1992). L'efecte de l'alcohol és possiblement més elevat quan s'associa a un baix consum de folats i metionina. S'ha proposat que el consum elevat d'alcohol, especialment de cervesa, podria tenir un paper important en la carcinogènesi, però en l'actualitat es considera que l'efecte podria ser degut a l'etanol independentment del tipus de beguda (WCRF & AICR, 1997).

En resum, el *Harvard Report on Cancer Prevention* (1999) considera que una modificació en sentit saludable dels hàbits alimentaris i de vida podria prevenir un 50 % el càncer colorectal en la població nord-americana. El WCRF & AICR estima que entre el 60 i el 75 % dels adenocarcinomes de còlon i recte es podrien evitar mitjançant hàbits alimentaris adequats (taula 1).

Prevenió del càncer de mama

A Catalunya, el càncer de mama és la causa més freqüent de mort per càncer en la dona de 30 a 74 anys (Borràs *et al.*, 1998); a Espanya la taxa de mortalitat té una tendència creixent (López-Abente *et al.*, 1992). S'han identificat dues mutacions associades a la susceptibilitat genètica (el BRCA1 en el cromosoma 17 i el BRCA2 en el cromosoma 13), però es considera que menys del 2 % dels tumors de dones majors de 70 anys i aproximadament el 30 % dels tumors de dones menors de 45 anys podrien ser conseqüència d'una alteració hereditària en aquests gens (Weber, 1994). Per tant, la majoria dels tumors de mama estan associats a altres causes, algunes potencialment previsibles, si bé

no estan completament identificades. Els estudis de dones emigrants (Parkin *et al.*, 1990) de països de baixa incidència de càncer de mama (Japó i Hawaii) a països d'alta incidència (EUA, Austràlia), mostren que les descendents adquireixen les taxes del nou país, fet que suggereix un possible efecte de factors ambientals i hàbits de vida, entre aquests, la dieta. Una anàlisi conjunta de 12 estudis de casos i controls (Howe *et al.*, 1990) sobre càncer de mama, ha estimat que el 24 % dels tumors de mama en dones postmenopàusiques i el 16 % de tumors en dones premenopàusiques són deguts a la dieta.

No hi ha cap evidència científica convincent i definitiva sobre cap aliment associat al risc de càncer de mama (WCRF & AICR, 1997). És possible que l'alt consum de verdura tingui un efecte protector. Aquest efecte podria ser degut al contingut en fibres i/o carotenoides i vitamina C. En una àmplia revisió (Block *et al.*, 1992) de 14 estudis epidemiològics, en 8 es va observar un efecte protector i en una anàlisi conjunta d'estudis de casos i controls (Howe *et al.*, 1990) també es va trobar un efecte protector del consum de fruita, verdura i de la vitamina C, amb dosi-resposta. Tanmateix en estudis de cohort als EUA (Graham *et al.*, 1992; Hunter *et al.*, 1993), no es va trobar un efecte protector del consum elevat de fibres i verdura. Una possible però potencialment important mesura per a la reducció del càncer de mama podria ser l'increment del consum de fitoestrògens (Bingham *et al.*, 1998), és a dir estrògens exògens que tenen un moderat efecte oposat al dels estrògens endògens, que es troben principalment en productes vegetals com la soja i que podrien explicar la baixa incidència del càncer de mama en els països asiàtics. Finalment, no està suficientment clar si l'elevat consum d'oli d'oliva, principal font de greixos monoinsaturats a casa nostra, pugui prevenir el càncer de mama (Hunter *et al.*, 1996).

Diversos estudis experimentals han mostrat que el consum diari d'alcohol incrementa el nivell plasmàtic d'hormones endògenes, especialment l'estradiol, i s'ha formulat la hipòtesi que l'alcohol pot exercir un efecte cancerigen indirecte sobre la mama a través de mecanismes hormonals (Longnecker, 1993). Una anàlisi recent conjunta de 6 estudis de cohort (Smith-Warner *et al.*, 1998), mostra que el consum d'alcohol augmenta el risc de càncer de mama, amb una relació de dosi resposta. No és aconsellable un consum de més de 20 g/dia (2 gotes diaris) en les dones i es considera que reduir el consum d'alcohol és una forma efectiva de prevenir-ne el risc.

La possible relació del càncer de mama, amb greixos saturats, carn vermella, producte lactis rics en proteïna animal i la ingesta calòrica total, no està suficientment provada i els resultats són inconsistents. La possible associació amb la carn vermella se sustenta en la seva capacitat de formació d'amines heterocíclics del grup de les piridines i imidazole. La piròlisi de proteïnes i aminoàcids durant la cocció de la carn genera aquests amines, que tenen un efecte mutagen i inductor de la tumorigènesi animal; aquests productes es troben augmentats en l'orina d'alts consumidors de carn (Snyderwine, 1994). Es podria fins i tot especular amb l'efecte de l'ús d'hormones en la producció de carns per a consum humà. Respecte als greixos saturats, si bé la majoria dels estudis de casos i controls han observat un augment del risc (Howe *et al.*, 1990), especialment per a les dones postmenopàusiques, la majoria dels estudis de cohort no l'han trobat (Willet *et al.*, 1994; Toniolo *et al.*, 1994).

Els greixos podrien exercir el seu efecte directament, a través de les calories, o indirectament a través del metabolisme de les hormones sexuals. De fet, s'ha vist que dones que tenien una dieta alta en greixos

(40 % de les calories provinents dels greixos) i baixa en fibres (12 g/dia), quan redueixen la ingesta de greix (20-25 % de les calories) i s'augmenta la ingesta de fibra (40 g/dia), presenten una reducció del contingut sèric d'estrone, testosterona, globulines transportadores d'hormones sexuals i estradiol (Goldin *et al.*, 1994). S'ha observat (Merzenich *et al.*, 1993) que la ingesta elevada de greixos està associada a un avançament en l'edat de la menarquia, factor de risc conegut del càncer de mama, per la qual cosa actualment es considera (Hunter *et al.*, 1996) que aquests factors alimentaris podrien ser rellevants especialment en edats primerenques de la vida.

Es considera molt probable que l'obesitat i l'augment de pes en les dones postmenopàusiques incrementa el risc de càncer de mama, de manera que el control del pes i l'activitat física és una mesura efectiva de prevenció. El seguiment d'una dieta adequada amb un baix consum d'alcohol i freqüent activitat física, podria prevenir del 10 al 20 % els casos de càncer de mama (taula 1).

La prevenció del càncer de pròstata

Malgrat que és un tumor molt freqüent en l'home, els factors de risc són poc coneguts, encara que és molt probable que s'associï a factors hormonals, de susceptibilitat genètica, ja que el 10 % aproximadament tenen agregació familiar (Cummings *et al.*, 1998), i possiblement a factors alimentaris. La reducció del consum de carn vermella, productes lactis i greixos saturats podria prevenir el càncer de pròstata. Diverses evidències indiquen que l'alt consum de greixos d'origen animal està associat positivament al càncer de pròstata: l'estudi dels professionals de la salut americans (Giovannucci *et al.*, 1994) i de diversos grups de població a Hawaii (Le Marchand *et al.*, 1994)

confirmen aquesta associació. S'ha assenyalat que el calci que contenen principalment els productes lactis seria responsable de l'augment del risc en reduir els nivells de la hidroxivitamina D circulant, possible inhibidor de la cancerogènesi en la pròstata (Giovannucci *et al.*, 1998); tanmateix no hi ha evidències suficients per promoure l'ús de suplementes de vitamina D. Es considera (WCRF & AICR, 1997) que possiblement el consum de vegetals redueix el risc i s'ha observat que una ingesta alta de licopè (un carotenoide que conté el tomàquet) està associat a un baix risc de càncer de pròstata. D'altra banda, els resultats d'un estudi d'intervenció (Heinonen *et al.*, 1998) han mostrat que el consum de suplementes d' α tocoferol (50 mg/dia durant 5-8 anys) redueix la incidència i la mortalitat per càncer de pròstata, mentre que els suplementes de β -carotè l'augmenten. En resum, la modificació en un sentit favorable dels hàbits alimentaris podria prevenir entre el 10 i el 20 % dels càncers de pròstata (taula 1).

La prevenció d'altres tumors

El consum elevat de greixos d'origen animal i l'alta ingestió de calories podria estar associat al càncer d'ovari (Risch *et al.*, 1994), càncer de pàncrees, càncer d'endometri i càncer de bufeta urinària; la reducció de l'índex de massa corporal podria també reduir el risc de càncer d'endometri (WCRF & AICR, 1997).

D'acord amb les evidències existents (Steinmetz *et al.*, 1991; Block *et al.*, 1992; WCRF & AICR, 1997) es considera possible que el baix consum de fruita i verdura estigui associat a l'augment del risc de càncer de pàncrees, bufeta urinària, ronyó, cèrvix d'úter, càncer d'ovari i tiroides, mentre que l'alt consum de verdura podria reduir el risc de càncer de fetge. L'elevat consum d'alcohol augmenta el risc de càncer de fetge.

CONCLUSIONS

De l'avaluació de les evidències disponibles en la bibliografia científica sobre relació entre la dieta i el càncer, encara que persisteixen dubtes seriosos, incerteses i inconsistències, sorgeixen conclusions sòlides respecte del potencial efecte protector de l'alimentació, principalment de la fruita i la verdura. D'acord amb la incidència estimada de càncer a Catalunya (taula 1), dels 21.679 nous tumors produïts anualment, hem calculat que es podrien prevenir entre 5.700 i 8.000, és a dir, entre el 26 i el 37 %, mitjançant canvis en la dieta i factors associats, com ara la disminució del pes corporal i l'augment d'activitat física. Aquesta estimació es fa aplicant a la incidència de cada localització tumoral a Catalunya la fracció etiològica previsible, mínima i màxima, acceptada per un panel internacional d'experts.

Si aproximadament 1 de cada 3 o 4 tumors podrà evitar-se mitjançant aquestes modificacions en els hàbits alimentaris i de vida (sense incloure-hi el principal factor, que és el tabac) hom s'ha de preguntar per què no s'ha avançat suficientment en la prevenció, si és l'estratègia més eficaç per controlar el càncer. Hem comentat anteriorment (González, 1998) que és un element negatiu en el model mèdic actual que les pràctiques preventives no siguin patentables. Si fos possible obtenir un benefici econòmic per cada cas de càncer de mama, pulmó, o colorectal evitats, aquesta pràctica estaria més difosa.

Cal tenir en compte que el consum de fruita i verdura, un dels patrons clàssics de la dieta mediterrània, és bastant alt en la població espanyola. En un recent estudi comparatiu de cinc regions (Grup EPIC, 1999), hem observat que entre el 61,5 % de la població adulta (a Astúries) i el 84,8 % (a Múrcia), consumeix almenys la dosi recomana-

da de 400 g diaris de fruita i verdura. Aquesta relativa bona situació global, no ha d'ocultar que, tanmateix, hi ha desigualtats socials importants en el compliment d'una dieta sana. El consum de fruita i verdura a Espanya és molt més baix en les persones que tenen un nivell educacional baix, fan poca activitat física i són grans consumidors de tabac i alcohol (Agudo *et al.*, 1999).

D'altra banda, cal recordar que la fruita i la verdura poden ser al mateix temps el vehicle d'exposició a contaminants químics, com ara els pesticides i plaguicides. Estudis recents fets pel Ministeri d'Agricultura espanyol en mostres de 17 comunitats autònomes, han mostrat que el 60 % de la fruita i el 26,1 % de les hortalisses contenen residus de pesticides (El País, 1999). Si bé sols el 2,4 % de les mostres superava els límits legals establerts, atès que alguns d'aquests compostos tenen una reconeguda acció cancerígena, la situació no deixa de ser preocupant, especialment si tenim en compte que no hi ha evidències suficients que aquestes exposicions són innòcues (WCRF & AICR, 1997).

En conclusió, podem assenyalar que l'efectivitat en la prevenció i control del càncer en la nostra població depèn en part del manteniment i l'extensió dels aspectes més positius de la dieta mediterrània, entre aquests un alt consum de fruita i verdura, que abasti tota la població sense distinció socials i asseguri la mateix temps la provisió d'aliments nets, sense contaminants ni residus tòxics.

BIBLIOGRAFIA

- AGUDO, A.; G. PERA; GRUP EPIC (1999). «Vegetable and fruit consumption associated with anthropometric, dietary and lifestyle factors in Spain». *Public Health Nutrition*, núm. 2 (3), pàg. 263-271. [EPIC: grup d'Espanya]
- BARON, J. A.; M. BEACH; J. S. MANDEL; R. U. VAN STOLCK; R. W. HAILE; R. S. SANDLER; R. ROTHSTEIN; R. W. SUMMERS; D. C. SNOVER; G. J. BECK; J. H. BOND; E. R. GREENBERG; FOR THE CALCIUM POLYP PREVENTION STUDY GROUP (1999). «Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas». *N. Engl. J. Med.*, núm. 340, pàg. 101-107.
- BINGHAM, S. A.; C. ATKINSON; J. LIGGINS; I. BLUCK; A. COWARD (1998). «Phytoestrogens: where are we now?». *Br. J. Nutr.*, núm. 7, pàg. 9393-9406.
- BLOCK, G.; B. PATTERSON; A. SUBAR (1992). «Fruit, Vegetables, and Cancer Prevention: A review of the Epidemiological Evidence». *Nutr. Cancer*, núm. 18, pàg. 1-29.
- BLOT, W. J.; J. Y. LI; P. TAYLOR; B. LI (1994). «Lung cancer and vitamin supplementation». *N. Eng. J. Med.*, núm. 331, pàg. 614.
- BLOT, W. J.; J. Y. LI; P. R. TAYLOR; W. GNO; S. DAWSEY; G. WANG (1993). «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.*, núm. 85, pàg. 1483-1492.
- BORRÀS, J. M.; J. BORRÀS, P. VILADIU; X. BOSCH. *La epidemiologia y la prevención del cáncer en Catalunya: 1975-1992*. Barcelona: Institut Català d'Oncologia.
- CHLEBOWSKI, R. T.; M. GROSVENOR (1994). «The scope of nutrition intervention trials with cancer-related endpoints». *Cancer*, núm. 74, pàg. 2734-2738.
- CHLEBOWSKI, R. T.; G. L. BLACKBURN; I. M. BUZZARD; D. ROSE; S. MARTINO; J. D. KHANDEKAR [et al.] (1993). «Adherence to a dietary fat intake reduction program in postmenopausal women receiving therapy for early breast cancer». *J. Clin. Oncol.*, núm. 11(11), pàg. 2072-2080.
- CUMMINGS, J. H.; S. A. BINGHAM (1998). «Diet and the prevention of cancer». *BMJ*, núm. 317, pàg. 1636-1640.
- DOLL, R.; R. PETO (1989). *Las causas del cáncer*. Barcelona: Salvat Editores.
- El País (1999). «Casi la mitad de las frutas y verduras en los mercados españoles tienen residuos de pesticidas». Apartat de Societat (19 setembre 1999), pàg. 32.
- FUCHS, C. S.; E. GIOVANNUCCI; G. COLDITZ [et al.] (1994). «A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer». *N. Engl. J. Med.*, núm. 331, pàg. 1669-1674.
- FUCHS, C. S.; E. L. GIOVANNUCCI; G. A. COLDITZ; D. J. HUNTER; M. J. STAMFER; B. ROSNER; F. E. SPEIZER; W. C. WILLET (1999). «Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women». *N. Engl. J. Med.*, núm. 340, pàg. 169-176.
- GARCÍA-CLOSAS, R.; C. A. GONZÁLEZ; A. AGUDO; E. RIBOLI (1998). «Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of lung cancer in women in Barcelona». *Nutr. Cancer*, núm. 32, pàg. 154-158.
- (1999). «Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of gastric cancer in Spain». *Cancer, Causes & Control*, núm. 10, pàg. 71-75.
- GIOVANNUCCI, E. (1998). «Dietary influences of 1,25(OH)₂ vitamin D in relation to prostate cancer:

- A hypothesis». *Cancer, Causes and Control*, núm. 9, pàg. 567-582.
- GIOVANNUCCI, E.; A. ASCHERIO; E. B. RIMM [et al.] (1995). «Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men». *Ann. Intern. Med.*, núm. 122, pàg. 327-334.
- GIOVANNUCCI, E.; E. B. RIMM; G. A. COLDITZ; M. J. STAMPFER; W. C. WILLET (1993). «A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer». *J. Natl. Cancer Inst.*, núm. 88, pàg. 1571-1579.
- GIOVANNUCCI, E.; E. B. RIMM; M. J. STAMPFER; G. A. COLDITZ; A. ASCHERIO; W. C. WILLET (1994). «Intake of Fat, Meat, and Fiber in relation to Risk of Colon Cancer in Men». *Cancer Res.*, núm. 54(9), pàg. 2390-2397.
- GIOVANNUCCI, E.; M. STAMPFER; G. COLDITZ [et al.] (1998). «Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurse's Health Study». *Ann. Intern. Med.*, núm. 129, pàg. 517-524.
- GIOVANNUCCI, E.; M. J. STAMPFER; G. A. GOLDITZ; E. B. RIMM; W. C. WILLETT (1992). «Relation of diet to the risk of colorectal adenoma in men». *JNCI*, núm. 84, pàg. 91-98.
- GOLDIN, B. R.; M. N. WOODS; D. L. SPIEGELMAN; C. LONGCOPE; A. MORRIL-LABRODE; J. T. DWYER (1994). «The effect of dietary fat and fiber on serum estrogen concentrations in premenopausal women under controlled dietary conditions». *Cancer*, núm. 74, pàg. 1125-1131.
- GONZÁLEZ, C. A. (1998). «El riesgo de enfermar y morir de cáncer: ¿Una guerra perdida?». *Med. Clin. (Barc.)*, núm. 110, pàg. 99-100. [Editorial]
- GONZÁLEZ, C. A.; A. AGUDO (1994). «Tobacco Smoking and alcohol consumption». *Eur. J. Gastroenterol & Hepatol*, núm. 6(12), pàg. 1083-1088.
- GRAHAM, S.; M. ZIELEZNY; J. MARSHALL; R. PRIORE; J. FREUDENHEIM; J. BRASURE [et al.] (1992). «Diet in the Epidemiology of Postmenopausal Breast Cancer in the New York State Cohort». *Am. J. Epidemiol.*, núm. 136, pàg. 1327-1337.
- GREENWALD P.; E. SONDIC (ed.) (1986). «Cancer control objectives for the nation: 1985-2000». *National Cancer Institut*, monografia 2. Bethesda, MD: U.S. Dept of Health of Human Services.
- GRUP EPIC (1996). «Evidencias y controversias de la asociación de la dieta y el cáncer». *Med. Clin. (Barc.)*, núm. 107, pàg. 224-230. [Grup d'Espanya]
- (1999). «Dietary intake of vegetables and fruits among adults in five regions of Spain». *Eur. J. Clin. Nutr.*, núm. 53, pàg. 174-180. [Grup d'Espanya]
- HARVARD REPORT ON CANCER PREVENTION (1996): «Causes of Human Cancer». Vol. 1. *Cancer, Causes and Control*, núm. 7(supl.), pàg. 555.
- (1999): «Prevention of Colon Cancer in the United States». Vol. 3. *Cancer, Causes and Control*, núm. 10, pàg. 167-180.
- HEINONEN, O. P.; D. ALBANES; J. VIRTAMO; P. R. TAYLOR; J. K. HUTTUNEN; A. M. HARTMAN; J. HAAPAKOSKI; N. MALILA; M. RAUTALAHTI; S. RIPATTI; H. MAENPAA; L. TEERENHOVI; L. KOSS; M. VIROLAINEN; B. K. EDWARDS (1998). «Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial». *J. Natl. Cancer Inst.*, núm. 90 (6), pàg. 440-446.
- HENDERSON, M. M.; L. H. KUSHI; D. J. THOMPSON; S. L. GORBACH; C. K. CLIFFORD; W. J. INSULL JR. [et al.] (1990). «Feasibility of a randomized trial of a low-fat diet for the prevention of breast cancer: compliance in the Women's Health Trial Vanguard Study». *Prev. Med.*, núm. 19(2), pàg. 115-133.
- HENNEKENS, C. H.; J. E. BURING; R. PETO (1994). «Antioxidant Vitamins-Benefits not yet proved». *N. Engl. J. Med.*, núm. 330 (15), pàg. 1080-1081.
- HIGGISON, J.; C. S. MUIR (1979). «Environmental Carcinogenesis: misconceptions and limitations to cancer control». *J. Natl. Cancer Inst.*, núm. 63, pàg. 1291-1298.
- HOWE, G. R.; E. BENITO; R. CASTELLATO (1992). «Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies». *J. Natl. Cancer Inst.*, núm. 84, pàg. 1887-1896.
- HOWE, G. R.; T. HIROHATA; G. HISLOP; J. M. ISCOVICH; J. M. YUAN; K. KATSOUYANNI [et al.] (1990). «Dietary factors and risk of Breast Cancer: Combined Analysis of 12 Case-Control Studies». *J. Natl. Cancer Inst.*, núm. 82, pàg. 561-569.
- HUNTER, D. J.; J. E. MANSON; G. A. COLDITZ; M. J. STAMPFER; B. ROSNER; C. H. HENNEKENS [et al.] (1993). «A prospective study of the intake of vitamins C, E, and A and the risk of breast cancer». *N. Engl. J. Med.*, núm. 329, pàg. 234-240.
- HUNTER, D. J.; W. C. WILLETT (1996). «Nutrition and breast cancer». *Cancer, Causes and Control*, núm. 7, pàg. 56-68.
- INTERNATIONAL AGENCY ON RESEARCH OF CANCER (1990). «Cancer, Causes, Occurrence and Control». *Scientific Public*, núm. 100. Lió: IARC.
- JANSEN, M. C. J. F.; P. VAN'T VEER; F. K. KOK (1995). *Fruits and vegetables in chronic disease prevention*. Wageningen.
- KAMPMAN, E.; E. GIOVANNUCCI; P. VEER; E. RIMM; M. J. STAMPFER; G. A. COLDITZ [et al.] (1994). «Calcium, Vitamin D, Dairy Foods, and the Occurrence of Colorectal Adenomas among Men and Women in Two Prospective Studies». *Am. J. Epidemiol.*, núm. 139, pàg. 16-29.
- KUNE, G. A.; L. VITETTA (1992). «Alcohol consumption and the etiology of Colorectal Cancer: A review of the Scientific Evidence from 1957 to 1991». *Nutr. Cancer*, núm. 18, pàg. 97-111.
- LE MARCHAND; L. KOLONEL; L. WILKENS; B. MYERS; T. HIROHATA (1994). «Animal fat consumption and pros-

- tata cancer: A prospective study in Hawaii». *Epidemiology*, núm. 5, pàg. 276-278.
- LONGNECKER, M. (1993). «Do hormones link alcohol with breast cancer?». *J. Natl. Cancer Inst.*, núm. 85, pàg. 692-693.
- LÓPEZ-ABENTE, G.; M. POLLÁN; T. RUIZ; M. JIMÉNEZ; F. VÁZQUEZ (1992). «La mortalidad por cáncer en España, 1952-1986». Madrid: Centre Nacional d'Epidemiologia.
- MARTÍNEZ, M. E.; E. GIOVANNUCCI; D. SPIEGELMAN [et al.] (1997). «Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women». *J. Natl. Cancer Inst.*, núm. 89, pàg. 948-955.
- MERZENICH, H.; H. BOEING; J. WAHRENDORF (1993). «Dietary fat and Sports Activity as Determinants for Age at Menarche». *Am. J. Epidemiol.*, núm. 138, pàg. 217-224.
- MILLER, A. B.; F. BERRINO; M. HILL M [et al.] (1994). «Diet in the etiology of cancer: a review». *Eur. J. Cancer*, núm. 2, pàg. 207-220.
- MORENO, V.; V. SÁNCHEZ; J. GALCERAN; J. M. BORRÀS; J. BORRÀS; F. X. BOSCH (1998). «Riesgo de enfermar y morir de cáncer en Cataluña». *Med. Clin.*, núm. 110, pàg. 86-93.
- OMENN, G. S.; G. E. GOODMAN; M. D. THORNQUIST [et al.] (1996). «Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease». *N. Eng. J. Med.*, núm. 334, pàg. 1150-1155.
- PALLI, D. (1994). «Dietary factors». *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, núm. 6, pàg. 1076-1082.
- PARKIN, D. M.; M. P. COLEMAN (1990). «Changes in diet and changes in cancer risk: Observational studies». A: HAKAMA, M.; V. BERAL; J. W. CULLEN; D. M. PARKIN (ed.). *Evaluating Effectiveness of Primary Prevention of Cancer*. Lió: IARC, pàg. 93-111.
- POTTER, J. D. (1996). «Nutrition and colorectal cancer». *Cancer, Causes and Control*, núm. 7, pàg. 127-146.
- POTTER, J. D.; M. L. SLATTERY; R. M. BOSTICK; S. M. GAPSTUR (1993). «Colon Cancer: A Review of the Epidemiology». *Epidemiol. Reviews*, núm. 15 (2), pàg. 499-545.
- RIBOLI, E.; R. KAAKS; J. ESTEVE (1996). «Nutrition and laryngeal cancer». *Cancer, Causes and Control*, núm. 7, pàg. 147-156.
- SMITH-WARNER, S. A.; D. SPIEGELMAN; S. S. YAUN; P. A. VAN DEN BRANDT; A. R. FOLSOM; A. GOLDBOHN; S. GRAHAM; L. HOLMBERG; G. R. HOWE; J. R. MARSHALL; A. B. MILLER; J. D. POTTER; F. E. SPEIZER; W. C. WILLET; A. WOLK; D. J. HUNTER (1998). «Alcohol y cáncer de mama: Un análisis combinado de estudios de cohortes». *JAMA*, núm. 7, pàg. 289-295.
- SNYDERWINE, E. G. (1994). «Some perspectives on the Nutritional Aspects of Breast Cancer Research. Food-derived Heterocyclic Amines as etiologic agents in human mammary cancer». *Cancer*, núm. 74, pàg. 1070-1077.
- STEINMETZ, K. A.; L. H. KUSHI; R. M. BOSTICK; A. R. FOLSOM; J. D. POTTER (1994). «Vegetables, Fruit, and Colon Cancer in the Iowa Women's Health Study». *Am. J. Epidemiol.*, núm. 139(1), pàg. 1-15.
- STEINMETZ, K. A.; J. D. POTTER (1991). «Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms». *Cancer Causes and Control*, núm. 2, pàg. 427-442.
- (1991). «A review of vegetables, fruit, and cancer. I. Epidemiology». *Cancer Causes and Control*, núm. 2, pàg. 325-357.
- THE ALPHA-TOCOPHEROL, BETA CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY GROUP (1994). «The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancer in male smokers». *N. Engl. J. Med.*, núm. 330, pàg. 1029-1035.
- THUN, M. J.; E. E. CALLE; M. M. NAMBOODIRI; W. D. FLANDERS; R. J. COATES; T. BYERS [et al.] (1992). «Risk Factors for Fatal Colon Cancer in a Large Prospective Study». *J. Natl. Cancer Inst.*, núm. 84, pàg. 1491-1500.
- TONIOLO, P.; E. RIBOLI; R. E. SHORE; S. PASTERNAK (1994). «Consumption of Meat, Animal Products, Protein, and Fat and Risk of Breast Cancer: A prospective Cohort study in New York». *Epidemiology*, núm. 5 (4), pàg. 391-397.
- WAHRENDORF, J. (1987). «An estimate of the proportion of colo-rectal and stomach cancers which might be prevented by certain changes in dietary habits». *Int. J. Cancer*, núm. 40, pàg. 625-628.
- WEBER, B. L. (1994). «Susceptibility genes for breast cancer». *N. Engl. J. Med.*, núm. 331(22), pàg. 1523-1524.
- WHITE, E.; J. SHANNON; R. PATTERSON (1997). «Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer». *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, núm. 6, pàg. 769-774.
- WILLET, W. C. (1995). «Diet, nutrition, and avoidable cancer». *Environ. Health Perspect.*, núm. 103 (supl. 8), pàg. 165-170.
- WILLET, W. C.; D. J. HUNTER (1994). «Prospective studies of diet and breast cancer». *Cancer*, núm. 74, pàg. 1085-1089.
- WILLET, W. C.; M. J. STAMPFER; G. A. COLDITZ; B. A. ROSENBERG; F. E. SPEIZER (1990). «Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of the colon cancer in a prospective study of women». *N. Engl. J. Med.*, núm. 323, pàg. 1664-1672.
- WORLD CANCER RESEARCH FUND & AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (1997). *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington: AICR.
- WYNDER, E.; G. GORI (1977). «Contribution of the environment to cancer incidence. An Epidemiologic exercise». *J. Nat. Cancer Inst.*, núm. 58, pàg. 825-832.
- ZIEGLER, R. G.; S. T. MAYNE; C. A. SWANSON (1996). «Nutrition and lung cancer». *Cancer, Causes and Control*, núm. 7, pàg. 157-177.