

Importantes aspectos da Nutrologia e suas aplicações nos pacientes oncológicos

Important Aspects of Nutrology and Its Applications in Oncological Patients

Ricardo Zylberberg¹ 

¹ Associação Brasileira de Nutrologia, Catanduva, SP, Brasil

Int J Nutrol 2020;13:69–80.

Address for correspondence Ricardo Zylberberg, MD, MSc, Rua Laurent Martins, 529, bloco3, apt 213, Jardim Esplanada, São José dos Campos, SP, 12242-431, Brasil (e-mail: ricardozyll@hotmail.com).

Resumo

Palavras chave

- ▶ neoplasias
- ▶ epidemiologia
- ▶ neoplasia/ prevenção e controle
- ▶ mortalidade
- ▶ vitaminas/ administração & dosagem
- ▶ vitaminas/ uso terapêutico
- ▶ suplementos dietéticos

Estimativas globais demonstram que a incidência de casos de câncer na população mundial vem aumentando e, conseqüentemente, a mortalidade relacionada a esse diagnóstico. Diversos fatores de risco relacionados ao câncer foram identificados, tais como: o tabagismo, o excesso de peso, dietas de padrão ocidental e o sedentarismo. Evidências científicas robustas demonstram que a maioria dos casos de câncer pode ser prevenida com medidas comportamentais. Apesar de um vasto conhecimento sobre os fatores de risco modificáveis relacionados ao câncer, a implementação de medidas de prevenção ainda é incipiente. Intervenções almejando o controle de peso, a personalização da dieta e o estímulo à prática de atividade física podem melhorar a qualidade de vida e alguns desfechos relacionados ao câncer e ao seu tratamento. O presente artigo tem o intuito de revisar os impactos dessas variáveis no diagnóstico, tratamento e mortalidade dos pacientes oncológicos, além de discorrer sobre as principais recomendações dos aspectos nutrológicos específicos dessa população.

Abstract

Keywords

- ▶ neoplasms
- ▶ epidemiology
- ▶ neoplasm/ prevention & control
- ▶ mortality
- ▶ vitamins/ administration & dosage
- ▶ vitamins/therapeutic use
- ▶ dietary supplements

Global estimates show that the incidence of cancer all over the world has been increasing and, consequently, the mortality related to this diagnosis. Several cancer-related risk factors have been identified, such as smoking, overweight, western diets and physical inactivity. Robust scientific evidence shows that most cancers can be prevented with behavioral measures. Despite extensive knowledge of cancer-related modifiable risk factors, the implementation of prevention measures is still incipient. Interventions aiming at weight control, diet customization and physical activity stimulation can improve the quality of life and some outcomes related to cancer and its treatment. The present article aims to review the impacts of these variables on the diagnosis, treatment and mortality of cancer patients. In addition, it discusses the main recommendations of the specific nutritional aspects of this population.

recebido
14 de Agosto de 2020
aceito
25 de Agosto de 2020

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718994>.
ISSN 1984-3011.

Copyright © 2020 by Thieme Revinter Publicações Ltda, Rio de Janeiro, Brazil

License terms



Introdução

Estimativas globais demonstram que anualmente são diagnosticados mais de 18 milhões de casos de câncer e ocorrem 9,6 milhões de mortes por câncer em todo o mundo. Apesar desses números alarmantes, evidências científicas sustentam a ideia de que a maioria dos casos de câncer poderiam ser prevenidas.¹ A taxa de sobrevivência global tem aumentado, porém mais de meio milhão de pessoas morrem por essa causa apenas nos Estados Unidos. Os óbitos por câncer superaram o número de óbitos por doença cardiovascular em pacientes < 70 anos, sendo considerada a principal causa de morte nessa população (► **Figura 1**).^{1,2}

Não somente os métodos de rastreamento, quanto também medidas preventivas, são capazes de reduzir a mortalidade por câncer. Os primeiros detectam anormalidades clinicamente não aparentes, permitindo intervenções em estágios iniciais e aumentando a chance de cura. As estratégias de prevenção focam na modificação de fatores de risco ambientais e do estilo de vida, promotores do aparecimento de neoplasias. Estima-se que 50% das neoplasias são preveníveis.³

Diversos fatores de risco relacionados ao câncer foram identificados (► **Figura 2**).^{4,5} Fatores relacionados ao estilo de vida têm sido relacionados a diferentes tipos de câncer, incluindo aqueles mais comuns em países desenvolvidos, como por exemplo: pulmão, colorretal, próstata e mama.⁶ O tabagismo, o excesso de peso, dietas qualitativamente pobres e o sedentarismo são responsáveis por dois terços de todos os casos de câncer nos EUA.⁷ Em um estudo longitudinal, participantes que possuíam estilos de vida saudáveis, classificados pela presença de quatro características (não tabagista, IMC < 30, atividade física > 3,5 horas/semana, dieta balanceada), tinham aproximadamente um terço do risco de desenvolvimento de câncer quando comparados com pessoas com nenhuma dessas variáveis.⁸ Uma revisão sistemá-

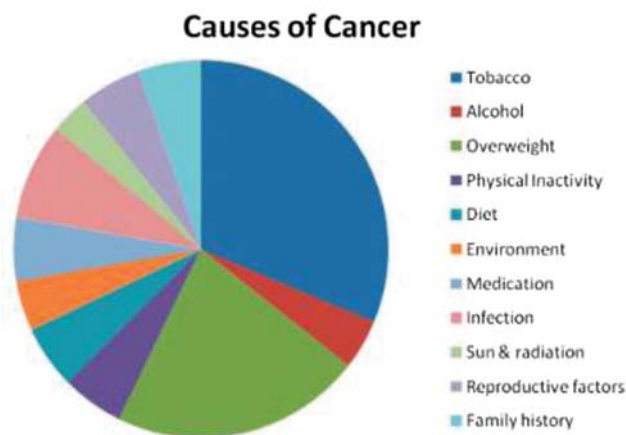


Fig. 2 Proporção estimada de câncer nos EUA que poderia ter sido evitada por alterações em cada categoria de causas de câncer não genético; (*The Oncologist*, 2010).

tica conduzida pelo Fundo Mundial de Pesquisa em Câncer (*World Cancer Research Fund*) chegou às mesmas conclusões com relação a fatores como dieta, peso e atividade física.⁹ Apesar de um vasto conhecimento sobre os fatores de risco modificáveis relacionados ao câncer, a implementação de medidas de prevenção ainda é incipiente.¹⁰

Estudos têm demonstrado que intervenções almejando o controle de peso, a personalização da dieta e o estímulo à prática de atividade física são factíveis. Essas podem melhorar a qualidade de vida, além de melhorar alguns desfechos relacionados ao câncer e ao seu tratamento, como por exemplo, a redução dos efeitos colaterais do tratamento.^{11,12} Algumas evidências preliminares sugerem que alterações no estilo de vida podem melhorar o prognóstico de indivíduos portadores de neoplasias em estágios iniciais.¹³ Entretanto, evidências científicas mais robustas precisam ser realizadas

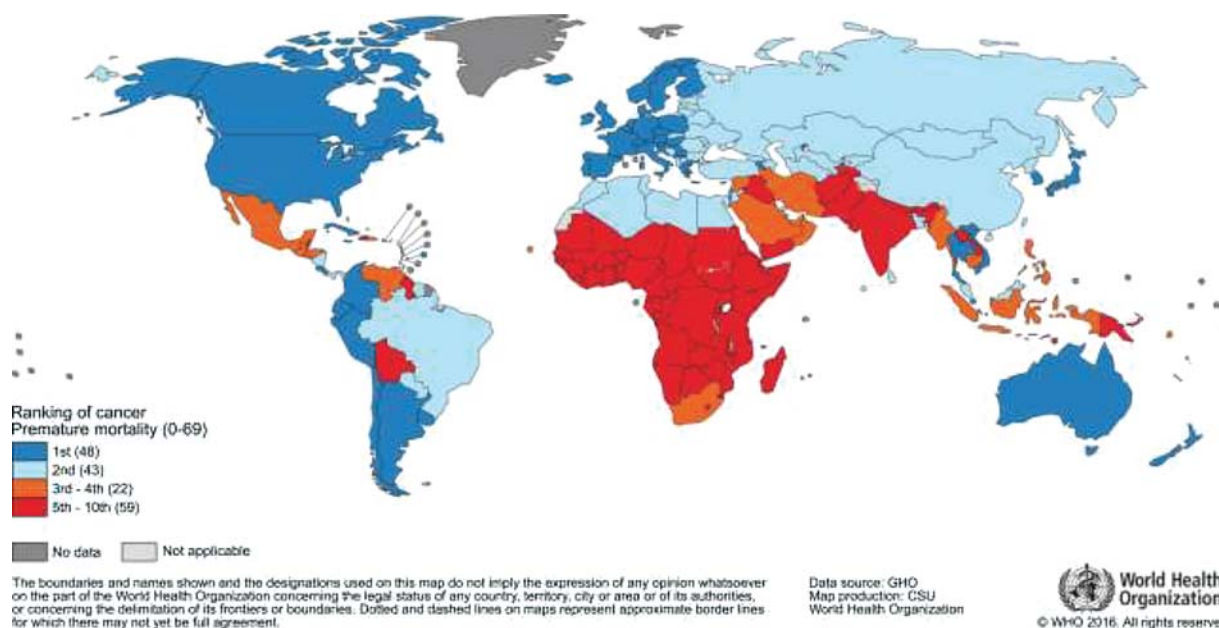


Fig. 1 Mapa global apresentando o ranking nacional de câncer como causa de morte na população menor que 70 anos, em 2015. O número de países representados em cada grupo está incluído na legenda; (*Globocan*, 2018).

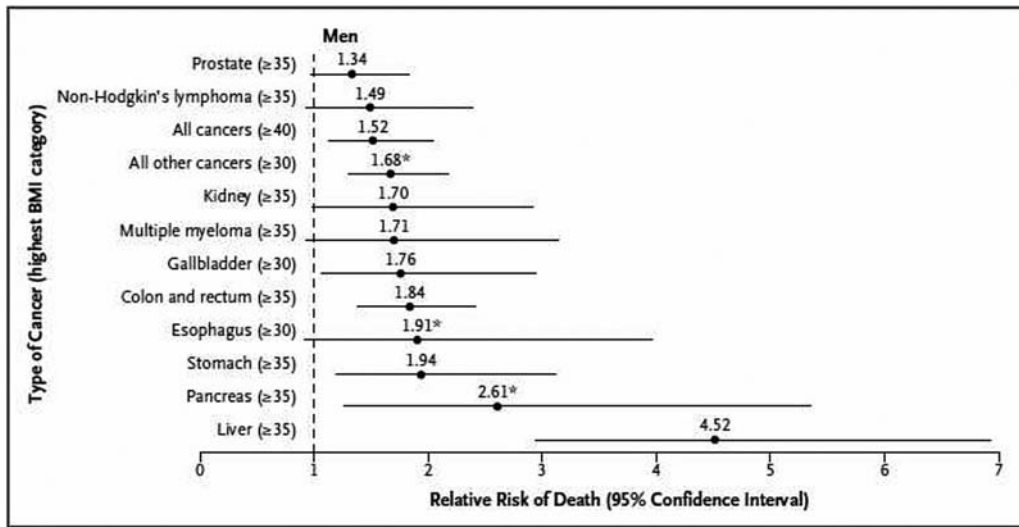


Fig. 3 Resumo da mortalidade por câncer de acordo com o índice de massa corporal de homens norte-americanos. Para cada risco relativo, a comparação foi entre homens na categoria de índice de massa corporal (IMC) mais alta (indicada entre parênteses) e homens na categoria de referência (índice de massa corporal, 18,5 a 24,9. Asteriscos indicam riscos relativos para homens não tabagistas; (*N Engl J Med*, 2003).

para determinar e validar quais mudanças do estilo de vida são realmente eficientes.

Controle do Peso e Câncer

A obesidade é um fator de risco bem estabelecido para diversos tumores (► **Figuras 3 e 4**).¹⁴⁻¹⁸ Diversos estudos têm relacionado a presença de obesidade com o aumento do risco de recidiva tumoral e com a mortalidade.¹⁹⁻²¹ A morbidade e a mortalidade associadas ao sobrepeso ou à obesidade são de conhecimento da comunidade médica há mais de 2.000 anos.²² “Sobrepeso” é determinado através do cálculo do índice de massa corporal (IMC) e é definido por

um valor entre 25 e 29,9 Kg/m², enquanto que obesidade é definida pelo IMC > 30 Kg/m².

A obesidade no momento do diagnóstico do câncer de mama tem sido associada a piores desfechos, tanto em estudos randomizados, quanto em estudos observacionais. Esses resultados podem ser evidenciados em diferentes estudos, como por exemplo: metanálise apresentada pelo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG, na sigla em inglês) que incluiu 80.000 mulheres em 70 estudos de adjuvância e demonstrou um aumento de 5% na mortalidade em mulheres obesas na pré-menopausa com doença receptor hormonal positiva, quando comparadas com mulheres com peso ideal.²³ No estudo *Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination*

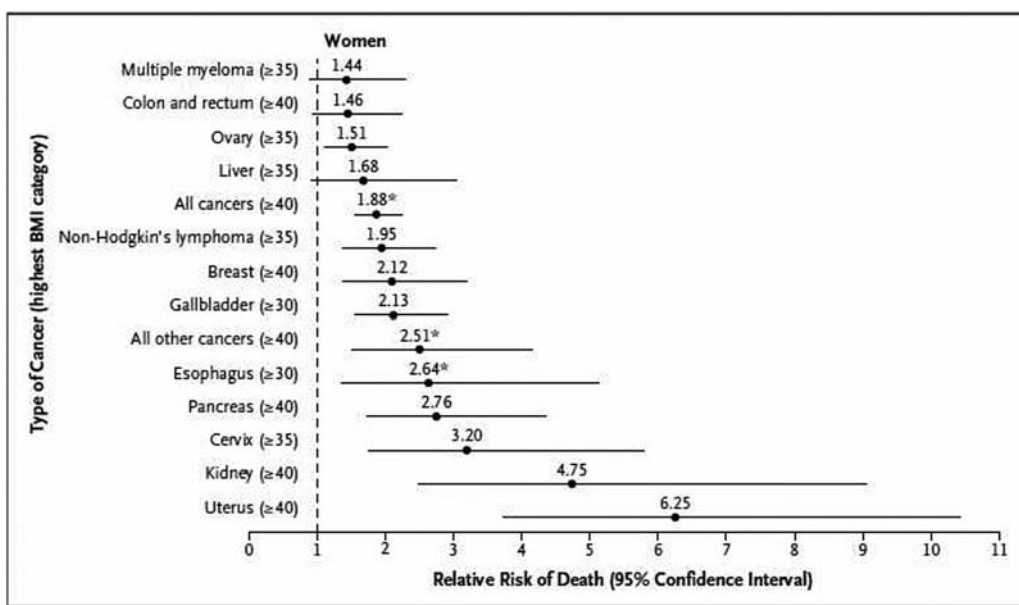


Fig. 4 Resumo da mortalidade por câncer de acordo com o índice de massa corporal de mulheres americanas. Para cada risco relativo, a comparação foi entre mulheres na categoria de maior índice de massa corporal (IMC) (indicada em parênteses) e mulheres na categoria de referência (índice de massa corporal, 18,5 a 24,9. Asteriscos indicam riscos relativos para mulheres não tabagistas; (*N Engl J Med*, 2003).

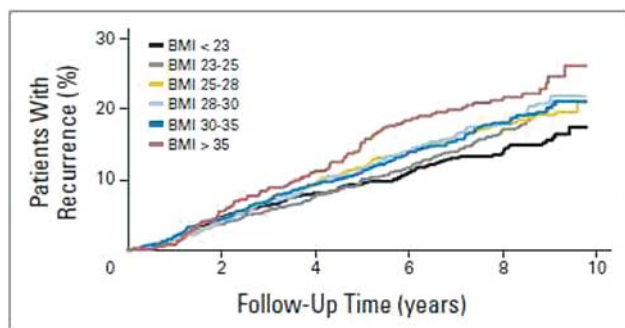


Fig. 5 Curvas de Kaplan Meier evidenciando recorrências de câncer de mama de acordo com o grupo de índice de massa corporal (IMC); (*J Clin Oncol*, 2010).

(ATAC, na sigla em inglês), mulheres com $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ tinham um risco de recorrência 60% maior que aquelas com $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ (► **Figura 5**).²⁴ Resultados similares foram observados em mulheres obesas na pré-menopausa tratadas com supressão ovariana e Anastrozol no estudo do *Austrian Breast Cancer Study Group 12* (ABCSG-12, na sigla em inglês).²⁵ Já no estudo E1199, do *Eastern Cooperative Oncology Group*, mulheres obesas com tumores receptor hormonal positivo, tratadas com quimioterapia com doxorrubicina, ciclofosfamida e taxanos, tiveram uma taxa de recorrência 20% maior quando comparadas com mulheres mais magras.²⁶

A obesidade está associada a piores desfechos também na população com diagnóstico de neoplasia maligna da próstata localizada. Um estudo com 1.866 homens submetidos a biópsia da próstata evidenciou que o risco de tumores de alto grau (escore de Gleason ≥ 7) é maior com o aumento do IMC.²⁷ Uma metanálise demonstrou uma relação linear entre o IMC e a incidência de câncer de próstata avançado (risco relativo [RR]: 1.09, intervalo de confiança [IC] 95%: 1.02–1.16 para cada aumento de 5 kg/m^2) e uma relação inversa entre IMC e o desenvolvimento dessa neoplasia localizada (RR: 0.94; IC95%: 0.91–0.94) para cada aumento de 5 kg/m^2 no IMC.²⁸ Outros dados sugerem uma ligação entre o IMC ao diagnóstico e diversos fatores moleculares, como a presença da fusão *TMPRSS-ERG* e o remodelamento da cromatina.^{29,30}

Existem ainda algumas evidências sugerindo a associação entre obesidade e o desenvolvimento de uma doença menos responsiva e com uma maior taxa de mortalidade.^{21,31} Um estudo com 287 homens submetidos à prostatectomia radical seguido de terapia de privação androgênica demonstrou um risco elevado para o aparecimento de metástases à distância e uma tendência de maior risco de mortalidade câncer específica em homens com IMC elevado.³¹ Uma metanálise com 22 estudos evidenciou um aumento de 20% no risco de mortalidade câncer específica (RR 1.20; IC95%: 0.99–1.46) e um acréscimo de 21% no risco de progressão bioquímica (RR 1.21; IC95%: 1.11–1.31), ou seja, elevação dos níveis de PSA, para cada aumento de 5 kg/m^2 no IMC.²¹

Em pacientes com câncer de cólon, os resultados são semelhantes. Uma coorte populacional com 3.408 pacientes portadores de neoplasia maligna de cólon com estágio clínico I a III tratados sugeriu uma relação entre IMC e desfechos

clínicos relacionados diretamente a essa patologia.³² Pacientes abaixo do peso ($\text{IMC} < 18.5 \text{ kg/m}^2$) assim como aqueles classificados como obesos graus II e III ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) ao diagnóstico, apresentaram índice de mortalidade maior por qualquer causa, quando comparado com pacientes com peso normal (IMC entre 18.5 e 23 kg/m^2). Entretanto, os pacientes que apresentavam IMC entre 23 até 30 kg/m^2 apresentavam menor taxa de mortalidade.

Atividade Física e Câncer

Estudos observacionais têm reportado uma associação entre a prática de atividade física e a sobrevida de pacientes oncológicos, com dados compilados principalmente de portadores de neoplasia de mama, cólon, reto e próstata.^{2,5,22–24} O *American College of Sports Medicine* revisou dados de 85 estudos randomizados e concluiu que a atividade física regular pode ser realizada de forma segura no cenário adjuvante, assim como nos pacientes em seguimento. Muito além dos benefícios relacionados diretamente ao câncer, como, por exemplo, a melhora da qualidade de vida e a redução da fadiga; essa prática também contribui com melhorias na flexibilidade e nas funções orgânicas do corpo.^{22,23,25}

Além disso, algumas evidências sugerem que o sedentarismo, ou seja, o tempo despendido em atividades como assistir televisão ou passar muito tempo utilizando o computador; podem ser fatores de risco independentes para o risco de câncer, além de ser considerado também como fator de pior prognóstico em pacientes com neoplasia tratados. Uma metanálise de 14 estudos incluindo pacientes com e sem câncer demonstrou que o comportamento sedentário foi associado a um risco aumentado de mortalidade por qualquer causa de 22%, mortalidade cardiovascular de 15%, mortalidade por câncer de 14% e incidência de diabetes tipo 2 de 91%.²⁶

Uma metanálise de 16 estudos observacionais prospectivos em sobreviventes de câncer de mama demonstrou uma redução de 48% na mortalidade global (IC95%: 0.42–0.64) e uma redução de 28% na mortalidade câncer específica (IC95%: 0.60–0.85), nos pacientes mais ativos quando comparado a menos ativos. Foi evidenciada ainda uma redução de 24% (IC95%: 11–36) na mortalidade global para cada aumento de 10 *metabolic equivalent tasks* (METs) por hora/semana (equivalente a recomendação de 150 minutos por semana de atividade de leve a moderada intensidade) na atividade física desse perfil de pacientes. Dessa população específica, aqueles indivíduos que aumentaram os níveis de atividade física após o diagnóstico, comparado com os níveis pré-diagnóstico; tiveram menor taxa de mortalidade (RR 0.61; IC95%: 0.42–0.80) quando comparados àqueles com redução dos níveis de atividade física ou os considerados inativos (► **Figura 6**).³³

Um estudo em andamento, o *INTERVAL*, vai analisar o impacto de treinos de alta intensidade na sobrevida global de homens com câncer de próstata metastáticos resistentes à castração. Essa pode ser a primeira evidência que testará o impacto dessa intervenção em indivíduos dessa população e seus potenciais riscos e benefícios.

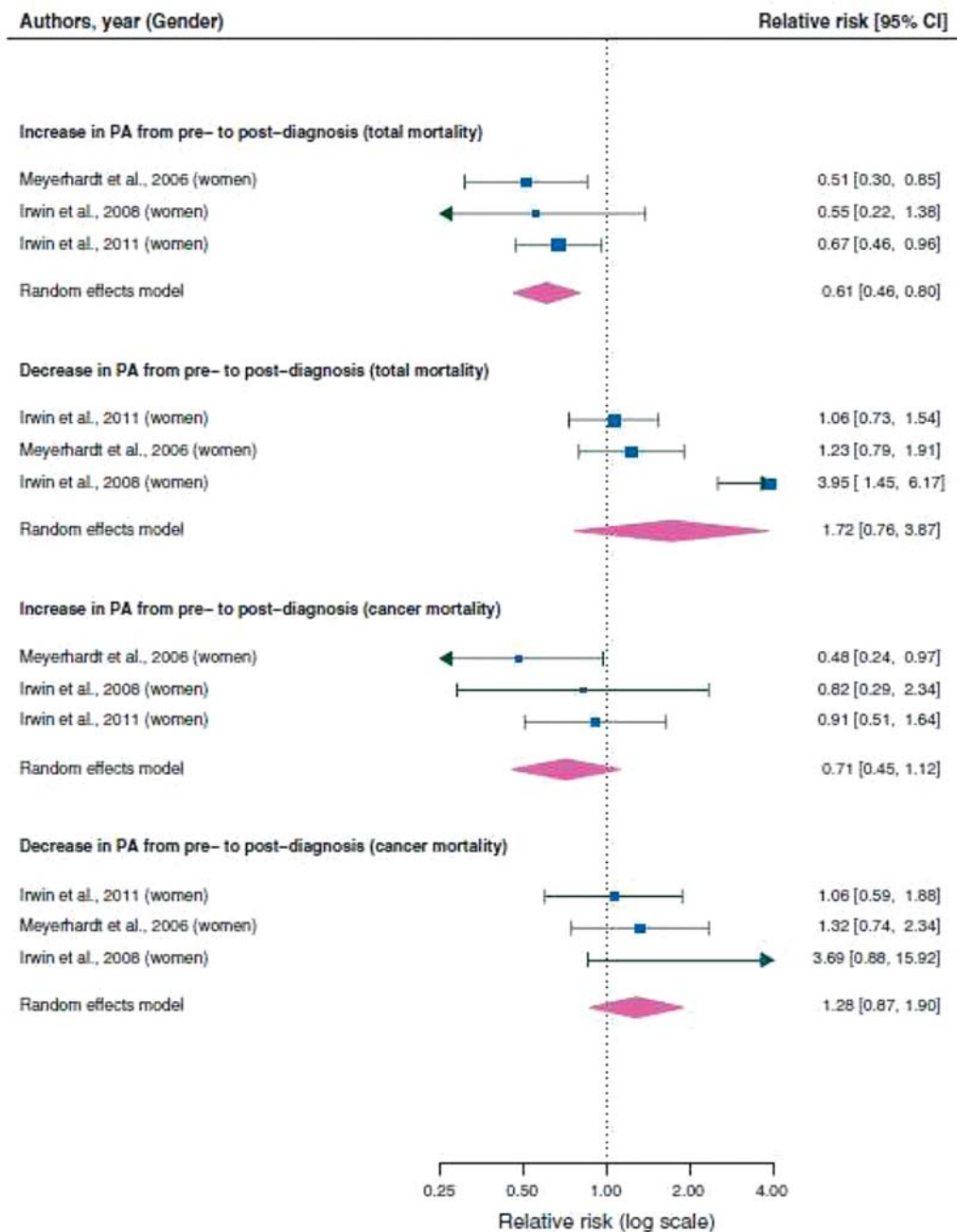


Fig. 6 Forest plot das relações de mudança na atividade física (PA) do pré- ao pós-diagnóstico para mortalidade total (global) e mortalidade por câncer (câncer específica); *Annals of Oncology*, 2014.

Dieta e Câncer

Estudos prospectivos relacionando a dieta com doenças crônicas têm facilitado avanços no entendimento sobre a contribuição da dieta na patogênese dessas patologias.³⁴ Estes sugerem que alterações no padrão da dieta podem ajudar a reduzir o risco de algumas doenças prevalentes nos Estados Unidos, incluindo o câncer. Em uma metanálise que avaliou 117 estudos, com mais de 200 mil sobreviventes de câncer, evidenciou que a aderência a uma dieta de alta qualidade estava inversamente associada à mortalidade entre sobreviventes de câncer; enquanto dietas com padrão ocidental estavam diretamente relacionadas a maiores taxas de mortalidade (► **Figuras 7 e 8**).³⁵

Estudos observacionais de pacientes com neoplasia maligna de cólon sugerem que o padrão dietético pode afetar o prognóstico. Um estudo avaliou o status dietético de 1.009 pacientes com estágio III dessa neoplasia em 2 momentos distintos: 4 meses após a colectomia (ou seja, no meio do tratamento de quimioterapia adjuvante) e 8 meses após essa cirurgia.³⁶ Os desfechos foram analisados de acordo com a adesão dos pacientes a dietas classificadas como “saudáveis” (ricas em frutas, vegetais, carnes brancas e grãos integrais) ou dietas do tipo “ocidentais” (ricas em carne vermelha, alimentos processados, doces e grãos refinados). A análise multivariada revelou que os pacientes que mantiveram o consumo de dietas do tipo “ocidental” apresentaram um

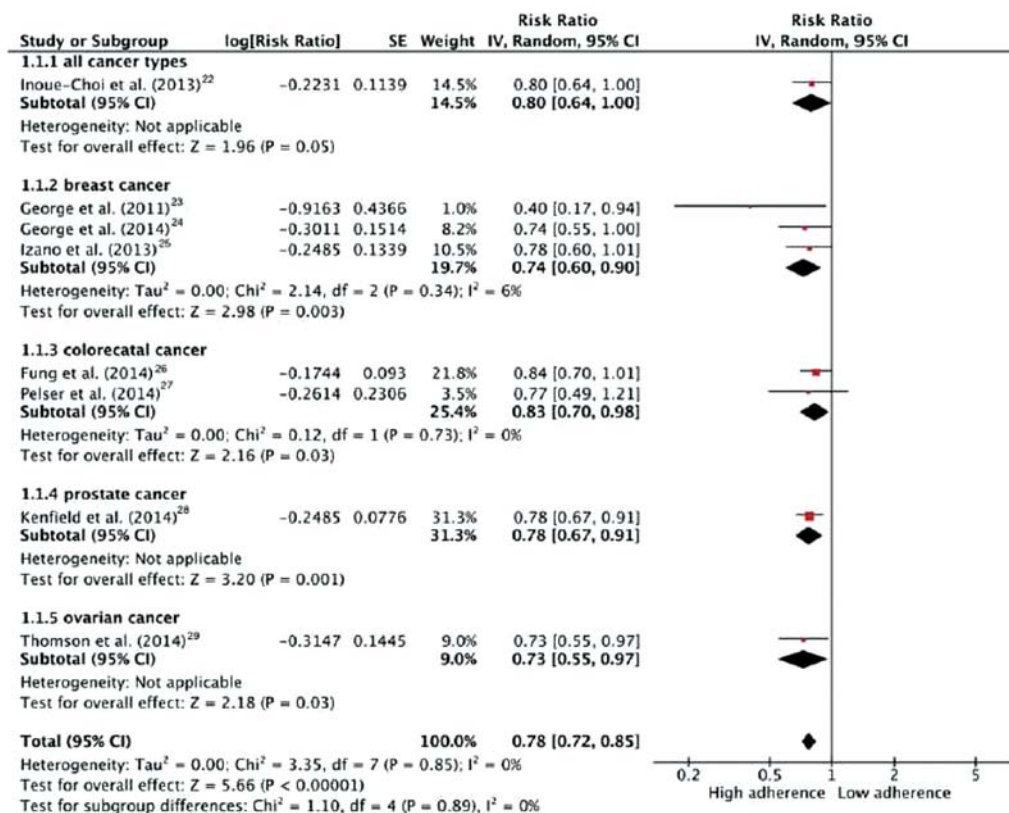


Fig. 7 Forest plot mostrando razões de risco geral de mortalidade quando comparado o grau de adesão (maior versus menor) a dietas com qualidade elevada. Abreviações: I2, inconsistência; SE, erro padrão; tau, estimativa de variância entre estudos; (Nutrition Reviews, 2016).

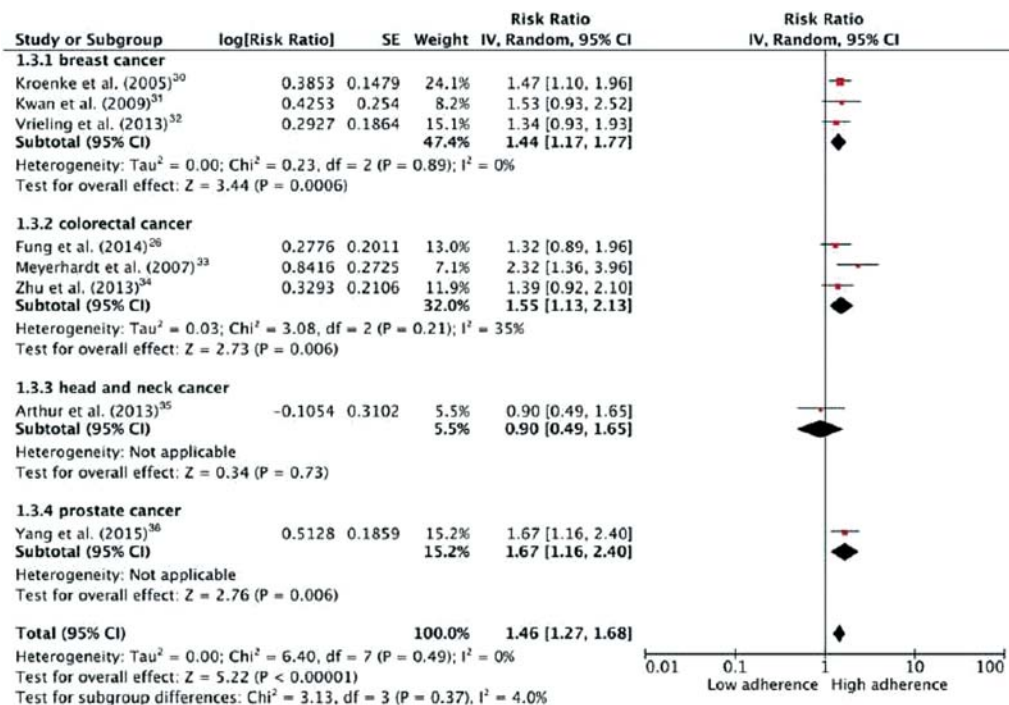


Fig. 8 Forest plot mostrando razões de risco geral de mortalidade quando comparado o grau de adesão (maior versus menor) a dietas com baixa qualidade (dieta de padrão ocidental). Abreviações: I2, inconsistência; SE, erro padrão; tau, estimativa de variância entre estudos; (Nutrition Reviews, 2016).

maior risco de recorrência (hazard ratio (HR): 2.85; IC95%: 1.75–4.63) e morte (HR: 2.32; IC95%: 1.36–3.96). Além disso, em uma análise separada desse estudo, o consumo de dietas com alto índice glicêmico esteve associado a um maior risco de recorrência (*disease free survival* [DFS, na sigla em inglês]) de doença (HR: 1.79; IC95%: 1.29–2.48).³⁷ Dessa mesma forma, esse tipo de dieta estava associada a uma menor DFS entre pacientes classificados como sobrepeso ou obeso de acordo com o valor de IMC (IMC \geq 25 kg/m²; HR: 2.26; IC95%: 1.53–3.32). Entretanto, esses resultados não foram encontrados em pacientes com IMC baixo. As dietas ricas em carboidratos também estiveram associadas a menor DFS e menor sobrevida global.

Gordura da Dieta

Não existe uma ligação clara entre a quantidade de gordura ingerida e o risco de câncer. Entretanto, questões relacionadas aos tipos específicos de gordura (saturada, insaturada ou *trans*) e como elas se correlacionam individualmente com o risco de neoplasia ainda precisa ser elucidado. Os achados são consistentes quando relacionam o excesso de caloria de qualquer fonte com o excesso de peso e o aumento do risco de câncer.³⁸

Parece haver uma associação entre dietas com alto teor de gordura e desfechos clínicos em homens portadores de neoplasia maligna de próstata. Entretanto, o impacto de intervenções dietéticas direcionadas à redução da ingestão de gorduras e sua relação com desfechos clínicos relacionados ao câncer não foram testados em estudos clínicos de larga escala. Inúmeros estudos têm avaliado a relação entre fatores relacionados à dieta e ao prognóstico dessa neoplasia.^{28,39–41} Uma revisão específica sugeriu que o consumo de soja e dietas com baixo teor de gordura ou dieta vegetariana pode ter um impacto favorável nos valores do *prostate-specific antigen* (PSA, na sigla em inglês) or *PSA doubling time*.⁴² Além disso, dietas com alto consumo de gorduras saturadas, assim como um índice de massa corporal (IMC) elevado, podem estar associadas a piores desfechos, como recorrência tumoral ou progressão de doença bioquímica. Em contrapartida, dietas baseadas no consumo de vegetais podem estar relacionadas a uma menor taxa de progressão.^{41,43–45} Dessa maneira, os valores encontrados na sobrevida livre de recorrência bioquímica entre os dois grupos foram de 19 meses no primeiro grupo e de 46 meses no segundo.

Padrões de Dietas

A aderência a certos tipos de dieta, segundo evidências científicas, pode impactar diretamente em desfechos relacionados ao câncer, como na própria taxa de incidência e na taxa de mortalidade global. Uma metanálise de estudos prospectivos que avaliou padrões de dieta “saudáveis” e “não saudáveis” encontrou associação favorável entre a alimentação saudável e o menor risco de desenvolvimento de determinados tipos de câncer.⁴⁶ Em uma coorte que utilizou a dieta mediterrânea (ou seja, alto consumo de frutas, vegetais, castanhas, legumes, cereais integrais, peixe e óleo de oliva), quanto maior a conformidade com o padrão da dieta, menor o risco de câncer.^{47,48} Em um estudo de fatores de risco e mortalidade,⁴⁹ todas as causas de câncer

foram 17 vezes menor em pacientes adeptos a dietas vegetarianas, quando comparados com dietas não vegetarianas (► **Tabela 1**).

Em contraste, estudos que avaliaram indivíduos aderentes à dieta “ocidental” acharam associação com o risco aumentado de alguns tipos de câncer, quando comparados com indivíduos aderentes a dietas mais “prudentes,” apesar dos componentes dessa dieta variar entre os estudos.⁵⁰ Em outro estudo de coorte, dietas ricas em alimentos processados estavam associadas a um aumento de 10 vezes no risco de qualquer tipo de câncer (► **Figura 9**).⁵¹ Alimentos processados incluem: pães embalados produzidos em massa, lanches embalados, refrigerantes, produtos de carne reconstituídos com conservantes de nitrito, sopas instantâneas, refeições congeladas, entre outros.

Suplementação de Vitaminas e Micronutrientes no Câncer

Diversos estudos observacionais prospectivos que avaliaram o uso de suplementos vitamínicos e minerais para a prevenção do câncer apresentaram resultados inconsistentes (► **Tabela 2**).⁵²

Uma revisão sistemática de 38 estudos, por exemplo, não evidenciou nenhum benefício na prevenção de câncer com a suplementação de vitamina C ou vitamina E.⁵³ O consenso de 2006 do *National Institutes of Health* (NIH, na sigla em inglês) concluiu que as evidências científicas da época eram insuficientes para a recomendação contra ou a favor do uso de suplementos multivitamínicos para a prevenção de doenças crônicas na população americana.⁵⁴ Um estudo randomizado com 8.000 mulheres⁵⁵ e dois estudos observacionais^{56,57} com mais de 160.000 participantes, todos com *follow-up* longos, não acharam nenhuma associação entre a suplementação de β -caroteno ou o uso de multivitamínicos e o risco de câncer. Entretanto, um estudo com 14.641 participantes, todos com um grau de nutrição adequado e alto nível sociocultural, evidenciou um discreto benefício na redução do risco de câncer de 18,3 para 17 eventos em 1000 pessoas/ano, entre os que fizeram uso de suplementos polivitamínicos.⁵⁸ O uso diário desses suplementos foi associado a uma redução dos casos de câncer entre os 1.312 homens com histórico de neoplasia, (HR: 0.73; IC95%: 0.56–0.96; $p = 0,02$), porém não alterou o número de casos na população de 13.329 pacientes do sexo masculino sem o histórico desses diagnósticos (HR: 0.94; IC95%: 0.87–1.02; $p = 0,15$) (► **Figura 10**). Apesar desse resultado, não foi evidenciada redução da incidência de tipos específicos de neoplasia, assim como nenhum impacto na mortalidade por câncer.

Dada a variabilidade dos resultados encontrados nos estudos, com benefício marginal em alguns trabalhos e a ausência em outros, revisões sistemáticas com metanálises seriam úteis. Uma vez pendentes essas análises, não está estabelecido que o uso de suplementos com vitaminas e minerais resulte em um benefício adicional em indivíduos acostumados com uma dieta saudável e balanceada.^{59,60} Um estudo prospectivo que evidenciou desfechos favoráveis com suplementação de selênio, vitamina E e β -caroteno, com menor taxa de mortalidade, foi conduzido em uma população acostumada com hábitos alimentares pobres e com deficiência comprovada de alguns micronutrientes.⁶¹

Tabela 1 Razão das chances entre os diferentes tipos de câncer nos pacientes adventistas submetidos a dieta vegetariana e não-vegetariana (Nutrients, 2014).

Tipo tumoral	Pessoas sob risco	No. De eventos	Parâmetros estimados	Não vegetarianos/Vegetarianos RR or HR (95%CI)	Coorte(s) & Referências
Cólon ^{[a],*}	34,198	107	RR	1 [referente] 0.55 (0.35, 0.81)	AHS-1 [21]
Cólon ^{[b],†}	34,198	166	RR	1 [referente] 0.39 (0.19, 0.83)	AHS-1 [24]
Trato Gastrointestinal ^{[c],[‡]}	69,120	495	HR	1 [referente] 0.77 (0.63,0.93)	AHS-2 [20]
Pulmão ^[h]	34,198	45	RR	1 [referente] 0.86 (0.42, 1.79)	AHS-1 [21]
Trato Respiratório ^[c]	69,120	170	HR	1 [referente] 0.75 (0.54, 1.04)	AHS-2 [20]
Trato Urinário ^[c]	69,120	194	HR	1 [referente] 1.21 (0.89, 1.65)	AHS-2 [20]
Tumores da pop. masculina ^[d]	24,446	553	HR	1 [referente] 0.94 (0.42, 2.07)	
Próstata ^[a]	34,198	127	RR	1 [referente] 0.65 (0.44, 0.95)	AHS-1 [21]
Tumores da pop. feminina ^[e]	44,674	801	HR	1 [referente] 0.97 (0.84, 1.13)	AHS-2 [20]
Mama ^[a]	34,198	128	RR	1 [referente] 0.80 (0.56, 1.15)	AHS-1 [21]
Útero ^[a]	34,198	1.16	RR	1 [referente] 0.85 (0.58, 1.23)	
Tumores em geral ^{[f],‡}	69,120	2939	HR	1 [referente] 0.92 (0.85, 1.00)	AHS-2 [20]
Masculinos ^[g]	24,446	1235	HR	1 [referente] 0.92 (0.81, 1.03)	
Femininos ^[‡]	44,674	1704	HR	1 [referente] 0.93 (0.84, 1.03)	

Os tumores femininos incluem mama, vulva, cérvix uterino, corpo uterino, endométrio, útero e ovário. Os tumores do trato gastrointestinal incluem esôfago, estômago, intestino delgado, cólon, fígado e ductos biliares, vesícula biliar, trato biliar e pâncreas. Os cânceres exclusivamente masculinos incluem próstata, pênis e testículos. Os tumores do trato respiratório e dos órgãos intratorácicos incluem cavidade nasal, ouvido médio, laringe, traquéia, brônquio, pulmão, coração, mediastino e pleura. Os cânceres do trato urinário incluem pelve renal, ureter, rim e bexiga. RR = risco relativo; HR = hazard ratio.

^[a]Ajustado para idade e sexo.

^[*]p = 0.0032.

^[b]Ajustado para idade, sexo e história parental de câncer de cólon; e em relação aos vegetarianos com ingestão de leguminosas <1 vez / semana.

^[†]p = 0.03.

^[c]Modelo multivariado de HR ajustado para idade, história familiar de câncer, escolaridade, tabagismo, álcool e IMC.

^[‡]p <0.05.

^[d]Modelo multivariado de HR ajustado para idade, história familiar de câncer, educação, tabagismo e álcool. Aplicável apenas para câncer específico do sexo masculino.

^[e]Modelo de HR multivariado ajustado por raça, história familiar de câncer, educação, tabagismo, álcool, idade da menarca, gravidez, amamentação, anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal, estado de menopausa e IMC.

^[f]HR ajustado por raça, história familiar de câncer, IMC, escolaridade, tabagismo, álcool, idade da menarca, gravidez, amamentação, anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal e estado da menopausa

^[‡]p = 0.05.

^[g]HR ajustado por raça, história familiar de câncer, IMC, escolaridade, tabagismo e álcool.

^[h]Ajustado para idade, sexo e tabagismo passado e presente.

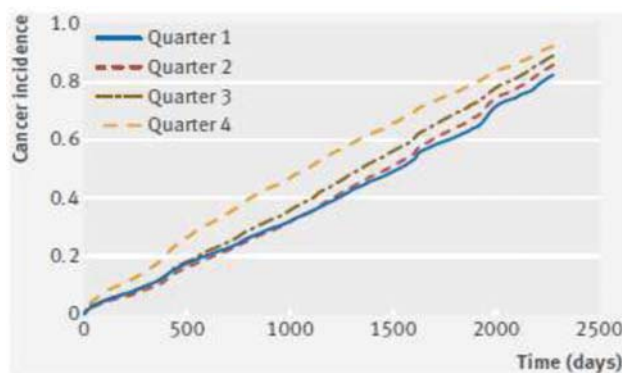


Fig. 9 Incidência cumulativa de câncer (risco geral de câncer), de acordo com os quartis da proporção de alimentos ultraprocessados presentes na dieta (BMJ, 2018).

Recomendações Para a Suplementação de Nutrientes Específicos

- Betacaroteno - Contra indicada pelo risco aumentado de câncer de pulmão.⁶⁰
- Vitamina E - Sem indicação pela ausência de benefício.⁶²
- Vitamina D - A relação entre a suplementação de vitamina D ou os níveis de 25(OH)D e o risco de câncer é inconsistente.⁶³ Os estudos variam em relação aos participantes (gênero, níveis séricos basais iniciais), tipos de neoplasias avaliadas e dose de vitamina D. Em geral, não é recomendado que a suplementação de vitamina D deve ser prescrita visando a redução do risco de câncer.⁶⁴
- Selênio - Apesar de estudos epidemiológicos em humanos sugerirem um potencial efeito protetor dessa substância na incidência de câncer, nenhum estudo controlado e

Tabela 2 Resultados de estudos recentes avaliando diferentes vitaminas e minerais em pacientes oncológicos (*J Natl Cancer Inst.*, 2009)

Resultados de Estudos Recentes de Vitaminas e Minerais				
Micronutrientes testados	Tipo tumoral estudado	Desfecho	Tipo de Estudo	Referência
Multivitaminas	Todos os tumores em mulheres	Sem efeito	Observacional (WHI)	Neuhouser et al., <i>Arch. Int. Med.</i> , Feb 2009
Selênio	Próstata	Sem efeito	Intervencional Prospetivo (SELECT)	Lippman et al., <i>JAMA</i> , Jan. 2009
Vitamina C	Todos os tumores em homens	Sem efeito	Intervencional Prospetivo (Physicians' Health Study II)	Gaziano et al., <i>JAMA</i> , Jan 2009
Vitamina E	Próstata, todos os tumores em homens	Sem efeito	Intervencional Prospetivo - dois estudos (SELECT and Physicians' Health Study II)	Lippman et al. Gaziano et al., <i>JAMA</i> , Jan 2009
Cálcio + Vitamina D	Mama em mulheres	Sem efeito	Prospetivo Observacional (WHI)	Chlebowski et al., <i>JNCI</i> , Nov. 2008
Folato	Próstata	Maior incidência	Intervencional Prospetivo (Aspirin/Folate Polyp Prevention study)	Figueiredo et al., <i>JNCI</i> , March 2009
Selênio + Vitamina E + β -caroteno	Gástrico	Redução de mortes	Intervencional Prospetivo (Linxian Nutrition Intervention Trial)	Qiao et al., <i>JNCI</i> , April 2009
Vitamina D	Prostata	Sem efeito	Caso-controle (PLCO Cancer Screening Trial)	Ahn et al., <i>JNCI</i> , June 2008
Folato + Vitamina B ₆ + Vitamina B ₁₂	Mama em mulheres e todos os tipos tumorais em mulheres	Sem efeito	Intervencional Prospetivo (WAFACS trial)	Zhang et al., <i>JAMA</i> , Nov 2008

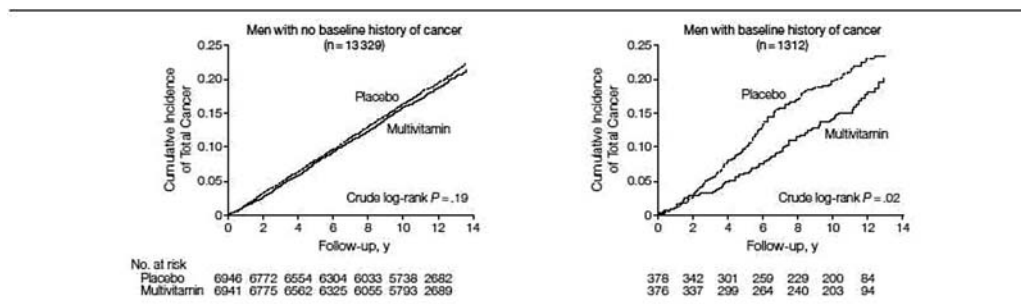


Fig. 10 Taxas de incidência cumulativa de câncer total entre 13.329 homens sem histórico inicial de câncer (HR: 0.73; IC95%: 0.56–0.96; $p = 0,02$) e 1.312 homens com histórico de câncer (HR: 0.94; IC95%: 0.87–1.02; $p = 0,15$); (*JAMA*, 2012).

randomizado evidenciou qualquer efeito do selênio na taxa de mortalidade por câncer ou na incidência.^{65–67}

- (e) Vitamina E – O papel da suplementação de vitamina E na prevenção de câncer não foi estabelecido por nenhuma evidência científica. Além disso, algumas evidências sugerem que essa vitamina pode ter efeito deletério.⁶²
- (f) Folato – O folato proveniente da dieta, não a sua suplementação, foi associado à redução do risco de câncer de pâncreas em um estudo de coorte prospectivo realizado na Suécia, com 82.000 participantes e com um *follow-up* de 7 anos.⁶⁸ Uma metanálise evidenciou que dieta rica em folato reduz o risco de câncer de esôfago (RR: 0.66;

IC95%: 0.53–0.83) e de pâncreas (RR: 0.49; IC95%: 0.35–0.67), comparando o consumo elevado com dietas com baixo teor dessa substância.⁶⁹ Entretanto, uma metanálise realizada com 8 estudos, baseada em dados coletados individualmente de participantes com risco cardiovascular elevado, não evidenciou benefício da suplementação de ácido fólico na incidência de câncer (RR: 1.05; IC95%: 0.98–1.13) ou na mortalidade por câncer (RR: 1.00; IC95%: 0.85–1.18). Nesse estudo, foram avaliados mais de 37 mil participantes, com um *follow-up* de 5 anos, e as doses dessa substância variavam de 0,8 a 40 mg/dia.⁷⁰

- (g) Vitaminas do complexo B – Níveis séricos de vitamina B estão associadas a redução de risco de câncer em estudos observacionais: uma metanálise de estudos prospectivos evidenciou uma relação inversa entre o risco de câncer colorretal e a ingestão de vitamina B6 e níveis séricos da sua forma ativa, o piridoxal 5-fosfato.⁷¹ Entretanto, não está bem estabelecido se a suplementação dessa vitamina reduz o risco de câncer.
- (h) Ferro – Estudos observacionais sugerem que o aumento dos estoques de ferro no organismo pode estar associado com o maior risco de câncer.^{72,73}

Outros suplementos vitamínicos foram avaliados com resultados variados: altas doses de betacaroteno foram associadas com o aumento da incidência de câncer de pulmão.⁷⁴⁻⁷⁶ Entretanto, a suplementação com a combinação de β -caroteno, selênio e zinco reduziu a incidência de câncer gástrico em uma população rural da China com deficiência de micronutrientes, mas não de outras neoplasias intestinais.⁷⁷

Resultados inconsistentes oriundos de estudos relacionados ao aspecto nutricional (padrão de dieta ou o uso de suplementos) podem ser atribuídos a diversos fatores.^{38,78} Estudos observacionais são imprecisos quanto ao padrão de dieta e vieses de confusão relacionados aos fatores que podem influenciar nesse diagnóstico ocorrem de forma desproporcional entre os indivíduos expostos ou não expostos a um determinado nutriente específico. Estudos randomizados mostram resultados de baixa acurácia devido à baixa aderência dos participantes, tempo curto de seguimento, não padronização da dose ou da forma do nutriente ou ausência de determinado nutriente em estudos populacionais. Além disso, estudos nessa área são focados no benefício isolado de um nutriente, quando a composição em geral de determinado padrão de dieta se correlaciona melhor com o risco de câncer que apenas um único componente.

Recomendações Clínicas Sobre Estilo de vida Para Pacientes Oncológicos

O *American Cancer Society* (ACS, na sigla em inglês) e o *American College of Sports Medicine* (ACSM, na sigla em inglês) desenvolveram um *guideline* para a prática de atividade física e nutrição voltado para pacientes oncológicos baseado em evidências que relacionam dieta, peso e atividade física aos desfechos clínicos relacionados ao câncer.^{31,79} A sociedade americana de oncologia clínica advoga a prevenção secundária, incluindo a manutenção do peso corporal e a adoção de hábitos saudáveis, especialmente para a população de pacientes com câncer de cólon.⁸⁰ Entretanto essas recomendações podem ser aplicadas de forma universal a qualquer subtipo tumoral. Alguns pontos-chave desse *guideline* incluem: a manutenção de uma constituição corporal adequada e peso saudável evitando o sobrepeso e a obesidade; a adoção de um estilo de vida ativo e a prática de atividade física de pelo menos 30 minutos por dia, 5 vezes por semana, de intensidade moderada ou vigorosa; o consumo de dieta saudável com, pelo menos, cinco porções de frutas e vegetais por dia e limitar o consumo de alimentos

processados e carnes vermelhas; limitar o consumo de álcool para não mais de uma dose por dia para as mulheres e duas doses para os homens.

Conflito de Interesses

O autor não tem conflito de interesses a declarar.

Referências

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(06):394-424
- 2 Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61(04):212-236
- 3 Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15(06):556-565
- 4 Harvard Report on Cancer Prevention Volume 2: Prevention of Human Cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:S1
- 5 Grundy A, Poirier AE, Khandwala F, Grevers X, Friedenreich CM, Brenner DR. Cancer incidence attributable to lifestyle and environmental factors in Alberta in 2012: summary of results. *CMAJ Open* 2017;5(03):E540-E545
- 6 Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360(9343):1347-1360
- 7 Harvard Report on Cancer Prevention Volume 2: Prevention of Human Cancer. *Cancer Causes Control* 1997
- 8 Ford ES, Bergmann MM, Kröger J, Schienkiewitz A, Weikert C, Boeing H. Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam study. *Arch Intern Med* 2009;169(15):1355-1362
- 9 Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008;67(03):253-256
- 10 Colditz GA, Wolin KY, Gehlert S. Applying what we know to accelerate cancer prevention. *Sci Transl Med* 2012;4(127):127rv4
- 11 Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20(04):1128-1143
- 12 Galvão DA, Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23(04):899-909
- 13 Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(24):1767-1776
- 14 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625-1638
- 15 Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 2011;47(16):2422-2430
- 16 Kant P, Hull MA. Excess body weight and obesity—the link with gastrointestinal and hepatobiliary cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(04):224-238
- 17 Anderson GL, Neuhouser ML. Obesity and the risk for premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(04):515-521
- 18 Aune D, Greenwood DC, Chan DS, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012;23(04):843-852
- 19 Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009;472:57-88

- 20 Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123(03):627–635
- 21 Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(04):486–501
- 22 Bray GA. *The Battle of the Bulge: A History of Obesity Research*. DorrancePittsburgh2007
- 23 Pan H. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. American Society of Clincial Oncology Annual Meeting. Chicago, IL2014
- 24 Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 2010;28(21):3411–3415
- 25 Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C, et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2653–2659
- 26 Sparano JA, Wang M, Zhao F, et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer* 2012;118(23):5937–5946
- 27 Fowke JH, Motley SS, Concepcion RS, Penson DF, Barocas DA. Obesity, body composition, and prostate cancer. *BMC Cancer* 2012;12:23
- 28 Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer—a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012;23(07):1665–1671
- 29 Pettersson A, Lis RT, Meisner A, et al. Modification of the association between obesity and lethal prostate cancer by TMPRSS2: ERG. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(24):1881–1890
- 30 Ebot EM, Gerke T, Labbé DP, et al. Gene expression profiling of prostate tissue identifies chromatin regulation as a potential link between obesity and lethal prostate cancer. *Cancer* 2017;123(21):4130–4138
- 31 Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;62(04):243–274
- 32 Kroenke CH, Neugebauer R, Meyerhardt J, et al. Analysis of Body Mass Index and Mortality in Patients With Colorectal Cancer Using Causal Diagrams. *JAMA Oncol* 2016;2(09):1137–1145
- 33 Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014;25(07):1293–1311
- 34 Willett WC. *Nutritional Epidemiology*, 2nd ed. Oxford University PressNew York1998
- 35 Schwedhelm C, Boeing H, Hoffmann G, Aleksandrova K, Schwingshackl L. Effect of diet on mortality and cancer recurrence among cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Rev* 2016;74(12):737–748
- 36 Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298(07):754–764
- 37 Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(22):1702–1711
- 38 Willett WC. Diet and cancer: one view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(01):3–8
- 39 Hori S, Butler E, McLoughlin J. Prostate cancer and diet: food for thought? *BJU Int* 2011;107(09):1348–1359
- 40 Davies NJ, Batehup L, Thomas R. The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature. *Br J Cancer* 2011;105(01, Suppl 1):S52–S73
- 41 Berkow SE, Barnard ND, Saxe GA, Ankerberg-Nobis T. Diet and survival after prostate cancer diagnosis. *Nutr Rev* 2007;65(09):391–403
- 42 Van Patten CL, de Boer JG, Tomlinson Guns ES. Diet and dietary supplement intervention trials for the prevention of prostate cancer recurrence: a review of the randomized controlled trial evidence. *J Urol* 2008;180(06):2314–2321, discussion 2721–2722
- 43 Demark-Wahnefried W, Polascik TJ, George SL, et al. Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(12):3577–3587
- 44 Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and prostate cancer survival. *Cancer Causes Control* 1999;10(04):245–251
- 45 Strom SS, Yamamura Y, Flores-Sandoval FN, Pettaway CA, Lopez DS. Prostate cancer in Mexican-Americans: identification of risk factors. *Prostate* 2008;68(05):563–570
- 46 Grosso G, Bella F, Godos J, et al. Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev* 2017;75(06):405–419
- 47 Benetou V, Trichopoulou A, Orfanos P, et al; Greek EPIC cohort. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer* 2008;99(01):191–195
- 48 Couto E, Boffetta P, Lagiou P, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer* 2011;104(09):1493–1499
- 49 Le IT, Sabaté J. Beyond meatless, the health effects of vegan diets: findings from the Adventist cohorts. *Nutrients* 2014;6(06):2131–2147
- 50 Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside JV. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;91(05):1294–1302
- 51 Fiolet T, Srour B, Sellem L, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ* 2018;360:k322
- 52 Vastag B. Nutrients for prevention: negative trials send researchers back to drawing board. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(07):446–448, 451
- 53 Coulter ID, Hardy ML, Morton SC, et al. Antioxidants vitamin C and vitamin E for the prevention and treatment of cancer. *J Gen Intern Med* 2006;21(07):735–744
- 54 NIH State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-science conference statement: multivitamin/mineral supplements and chronic disease prevention. *Ann Intern Med* 2006;145(05):364–371
- 55 Lin J, Cook NR, Albert C, et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(01):14–23
- 56 Neuhauser ML, Wassertheil-Smoller S, Thomson C, et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts. *Arch Intern Med* 2009;169(03):294–304
- 57 Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Multivitamin use and the risk of mortality and cancer incidence: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2011;173(08):906–914
- 58 Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308(18):1871–1880
- 59 Huang HY, Caballero B, Chang S, et al. The efficacy and safety of multivitamin and mineral supplement use to prevent cancer and chronic disease in adults: a systematic review for a National Institutes of Health state-of-the-science conference. *Ann Intern Med* [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review Systematic Review]. 2006 Sep 5;145(05):372–385
- 60 Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock EP. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;159(12):824–834

- 61 Qiao YL, Dawsey SM, Kamangar F, et al. Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(07):507–518
- 62 Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: U.S. Preventive services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160(08):558–564
- 63 Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(12):827–838
- 64 Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, Linet MS, Graubard BI. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988–2006). *Cancer Res* 2010;70(21):8587–8597
- 65 Steevens J, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Schouten LJ. Selenium status and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes: the Netherlands cohort study. *Gastroenterology* 2010;138(05):1704–1713
- 66 Vinceti M, Dennert G, Crespi CM, et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;30(03):CD005195
- 67 Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD005195
- 68 Larsson SC, Håkansson N, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(06):407–413
- 69 Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;131(04):1271–1283
- 70 Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al; B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170(18):1622–1631
- 71 Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2010;303(11):1077–1083
- 72 van Asperen IA, Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D. Body iron stores and mortality due to cancer and ischaemic heart disease: a 17-year follow-up study of elderly men and women. *Int J Epidemiol* 1995;24(04):665–670
- 73 Knekt P, Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A, Heliövaara M, Hakulinen T. Body iron stores and risk of cancer. *Int J Cancer* 1994;56(03):379–382
- 74 Bardia A, Tleyjeh IM, Cerhan JR, et al. Efficacy of antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83(01):23–34
- 75 Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. 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(15):1029–1035
- 76 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(18):1150–1155
- 77 Blot WJ, Li JY, 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(18):1483–1492
- 78 Martínez ME, Marshall JR, Giovannucci E. Diet and cancer prevention: the roles of observation and experimentation. *Nat Rev Cancer* 2008;8(09):694–703
- 79 Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(07):1409–1426
- 80 Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al; American Society of Clinical Oncology. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4465–4470