

Gabriela Carrasco N. y Rodrigo Valenzuela B.Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile, Chile.**Resumen**

El cáncer es un complejo proceso celular que implica múltiples y diversas alteraciones a nivel molecular, las cuales tienen como característica principal la pérdida en el control de la reproducción celular. Se considera un importante problema de salud pública por su elevada morbimortalidad a nivel mundial. Dentro de los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer se encuentran los antecedentes genéticos, la dieta, el sedentarismo, tabaquismo y la radiación. Más del 90% de los diferentes tipos de cáncer se relacionan a factores ambientales o inadecuados estilos de vida. Se ha descrito una relación directa entre dieta y desarrollo de cáncer. La leche y los productos lácteos son considerados uno de los alimentos más completos que existen para la nutrición humana. Si bien se recomienda un consumo de, al menos, tres porciones diarias de este grupo de alimentos para favorecer una salud óptima, en los últimos años se han cuestionado sus beneficios y se le han atribuido potenciales riesgos. Se ha descrito que los lácteos podrían promover el riesgo de algunos tipos de cáncer al aumentar los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). Sin embargo, otras investigaciones han establecido que el consumo de productos lácteos no podrían ser considerados alimentos que aumenten el riesgo de cáncer, asociándolos a una reducción del riesgo en cáncer de colon y de mama.

Palabras claves:

Cáncer, leche, productos lácteos, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1).

1. Introducción

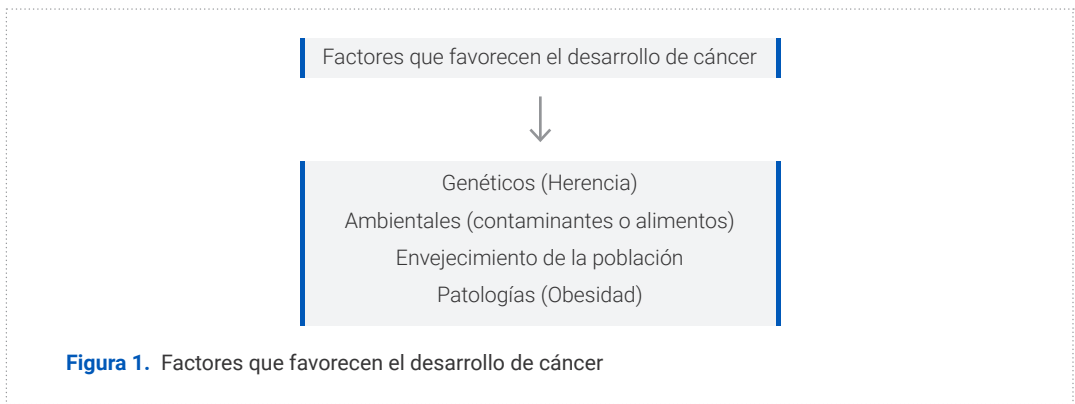
El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento y propagación descontrolada de células anormales, que puede producir la muerte [1]. Actualmente, el cáncer es un importante problema de salud pública en todo el mundo, siendo en varios países la primera causa de muerte [2]. Si bien las causas del cáncer no se comprenden del todo, se conocen varios

factores que pueden favorecer o no su desarrollo [1], entre los que destacan: genéticos, ambientales (contaminantes y alimentos) y patológicos [3,4,5]. Estos factores pueden actuar simultáneamente o en secuencia para dar inicio y/o promover el crecimiento de tumores [6].

Tradicionalmente, el cáncer se abordaba como la consecuencia de alteraciones a nivel genético, que implicaban una reproducción descontrolada de células. Sin embargo, en los últimos

30 años, investigaciones diversas y consistentes han establecido que el desarrollo del cáncer está relacionado también con factores ambientales [7,8]. La herencia representa aproximadamente entre el 5-10% de todos los tipos de cáncer [5], mientras que se estima que alrededor del 30% de las muertes se relacionan con una nutrición inadecuada y estilos de vida [9]. Al respecto, el tabaquismo [10,11], obesidad [12] y resistencia a la insulina [13], son factores de riesgo para el desarrollo de algunos tipos de cáncer primarios (**Figura 1**). Sin embargo, es controversial la implicancia de cómo estos factores de riesgo inducen

el desarrollo de algunos tumores secundarios [14]. La evidencia señala que las personas que han sido diagnosticadas con un cáncer primario inicial presentan 1,3 a 1,6 veces más probabilidades de presentar un segundo tipo de cáncer [15]. Por su parte, la alimentación saludable puede ser una herramienta muy eficiente para prevenir ciertos tipos de cáncer, mientras que el exceso de determinados compuestos presentes en alimentos de origen natural o derivados de su procesamiento podrían participar en su desarrollo [16].



2. Alimentación y cáncer

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial; situación que repercute económica, social y moralmente en los enfermos, sus familias y los diferentes sistemas de salud [1]. A nivel alimentario, cada día se reportan más investigaciones que vinculan a determinados alimentos o patrones alimentarios como posibles factores de riesgo o de protección frente a esta enfermedad [17,18]. Desde inicios de la década de 1980 ya se sugería que diversos factores alimentarios podrían contribuir con aproximadamente el 30–35% de las muertes por cáncer en Estados Unidos de Norteamérica, siendo este impacto muy similar a los efectos generados por el tabaquismo [10,11]. Sin embar-

go, establecer una participación con exactitud de la dieta, de alimentos o de determinados componentes químicos presentes en los alimentos (ya sea los que se encuentran en forma natural, o generados durante el proceso de elaboración o conservación) es muy compleja de lograr, particularmente en los aspectos relacionados con dieta y mortalidad por cáncer. Dificultad que aumenta más cuando se requiere establecer relaciones causa - efecto respecto a un determinado tipo de dieta, ingesta de algún alimento o de un componente alimentario específico; sumado a que el cáncer no es una patología única y que cada tipo de cáncer presenta particularidades muy claras [3-5], donde el avance científico ha permitido ir alcanzando determinados consensos respecto a posibles asociaciones. Además, es fundamental

considerar que las investigaciones relacionadas con alimentación y cáncer se centran en zonas muy específicas del mundo (Norteamérica y Europa), lo cual no representa en forma integral la realidad de diversas zonas geográficas y sus patrones alimentarios característicos, como es el caso de Latinoamérica [1].

2.1. Agentes potencialmente cancerígenos de la dieta

Los alimentos son el vehículo para los macronutrientes (fuentes de energía y/o componentes estructurales) y micronutrientes (elementos reguladores del metabolismo y/o estructurales en tejidos específicos) que el ser humano requiere para asegurar el crecimiento, desarrollo y conservación de la especie junto con la prevención del desarrollo de enfermedades [19]. No obstante, algunos componentes presentes en los alimentos de origen natural o derivados del procesamiento y/o conservación pueden incrementar el riesgo de desarrollar cáncer [20,21]. Al respecto, la presencia de diferentes tipos de compuestos en los alimentos con un potencial efecto cancerígeno se han clasificado según su origen en categorías, las cuales en forma general corresponden a; *i) compuestos contaminantes de los alimentos* (ej. aflatoxinas y arsénico) [22-24], *ii) compuestos que contaminan el medio ambiente y se incorporan a los alimentos* (dioxinas, dibenzofuranos o policlorobifenilos) [25], *iii) compuestos que se pueden generar durante el proceso de cocción de alimentos* (hidrocarburos aromáticos policíclicos [benzopirenos], aminas heterocíclicas y acrilamida), y *iv) productos naturales presentes en el suelo o que se forman en la conservación de los alimentos*, (nitratos, nitritos, y nitrosamina). Todos compuestos que al ser ingeridos en forma crónica pueden incrementar el riesgo de desarrollar determinados tipos de cáncer.

A nivel específico es posible indicar que estos componentes se asocian directamente a un incremento en el riesgo de desarrollar determinados tipos de cáncer entre los que destacan;

aflatoxinas y el cáncer hepático [26,27]; **arsénico** y cáncer de pulmón [28], vejiga [29], piel [30], riñón [31], hígado [32] y próstata [33]; **dioxinas** y cáncer de pulmón [34], sarcomas de tejidos blandos y linfoma no-Hodgkin; **policlorifenilos** y el cáncer de mama o linfoma no-Hodgkin; **hidrocarburos aromáticos policíclicos** y el cáncer de pulmón [35], vejiga, piel, tumores digestivos especialmente gástrico, colon, recto y páncreas [36]; y, **aminas heterocíclicas** y el cáncer gástrico [37], de mama [38] y pulmón [39]. Por lo tanto, la detección y reducción de los niveles de estos compuestos en los alimentos son un aspecto relevante hoy en día, con el objetivo de contribuir a disminuir el riesgo de desarrollar tipos específicos de cáncer, junto con promover la inocuidad química y calidad de los alimentos. Además, es relevante destacar que, si bien los antecedentes disponibles son bastante preocupantes, aún es necesario disponer de información válida y confiable respecto a modelos de estudios (humanos, animales y/o celulares) tiempos de exposición y cantidad de estos compuestos presentes en alimentos.

2.2. Grupos específicos de alimentos y riesgo de desarrollar cáncer

Agrupar a los alimentos según origen (animal o vegetal; terrestre o marino) o composición química (por ejemplo, contenido de hidratos de carbono o lípidos) permite realizar un trabajo más organizado, especialmente en investigación y educación alimentaria – nutricional a la población. Lo anterior ha permitido realizar diversas investigaciones respecto a alimentos - patrones alimentarios y cáncer [40,41]. Al respecto, a continuación se presentan antecedentes específicos relacionados con posibles asociaciones entre grupos de alimentos y un incremento o reducción de determinados tipos de cáncer. Pero es relevante indicar que estos antecedentes son generales y es necesario disponer de antecedentes específicos de cada zona geográfica y su respectiva población al momento de realizar res-

tricciones totales de la ingesta de determinados alimentos.

i) Las bebidas alcohólicas son drogas legales en nuestra sociedad y el consumo de este tipo de bebidas genera múltiples y severos problemas de salud pública. En relación al cáncer, las bebidas alcohólicas incrementan en forma importante el riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer, entre los que destacan el cáncer de cavidad oral, faringe, laringe, esófago, páncreas, hígado, colon, recto y mama [42,43].

ii) Las carnes rojas son una importante fuente de hierro hem (hierro de alto valor biológico y nutricional) para el ser humano, especialmente durante el desarrollo fetal, embrionario y los primeros cinco años de vida [44]. Sin embargo, una ingesta elevada de carne (fuente de hierro hem) se asocia a un incremento en la formación de nitrosaminas, lo cual podría aumentar el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, colon, recto, pulmón, páncreas y vejiga. Además, el proceso de transformación de las carnes en embutidos o asados podría generar un incremento de nitrosaminas, lo cual aumentaría aún más el riesgo de desarrollar cáncer gástrico y de colon [45,46].

iii) Las carnes procesadas son alimentos que presentan una elevada densidad energética, cantidad de grasa saturada y diversos compuestos con potenciales efectos cancerígenos, demostrándose que el consumo regular de este tipo de alimentos puede incrementar el riesgo de desarrollar cáncer de esófago, estómago, páncreas, colon, recto y vejiga [46,47].

iv) Las frutas y verduras son consideradas como buena fuente de vitaminas antioxidantes (vitaminas C y E), antioxidantes naturales (especialmente polifenoles), además de fibra dietética soluble e insoluble. Todos compuestos que en su conjunto se asocian a una reducción en el riesgo de desarrollar cáncer. Destacando el efecto anticancerígeno de las frutas y verduras frente al cáncer gástrico, de colon, recto y mama [48-50].

v) Las legumbres son la principal fuente de fibra dietética para el ser humano, fibra que es tanto soluble como insoluble; la cual durante el proceso de digestión en el intestino puede ser

fermentada y generar diversas sustancias con efectos marcadamente anticancerígenos tanto en el intestino como en otros tejidos. Por lo tanto, el consumo regular de legumbres se asocia a una reducción en el riesgo de desarrollar cáncer de estómago, colon, recto y mama [49,50].

vi) Además de alimentos o grupos de alimentos específicos, el consumo de alimentos con un alto contenido de vitamina C, vitamina E y carotenoides pueden disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de cavidad oral, faringe, laringe, esófago, pulmón, estómago, colon, recto y del cuello de útero [51-53].

vii) Los ácidos grasos n-3 de origen marino (presentes en pescados y mariscos) como el ácido eicosapentaenoico (C20:5n-3, EPA) y el ácido docosahexaenoico (C22:6n-3, DHA) presentan una importante actividad antiinflamatoria y citoprotectora a nivel celular, además de tener un efecto protector frente al desarrollo de cáncer de pulmón, hígado, colon, recto y mama [54-55].

viii) El agua es un elemento fundamental para la vida, sin ella nuestra existencia sería imposible. Sin embargo, la contaminación del agua con arsénico es un problema preocupante, dado que la presencia de arsénico en el agua incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón [56-59].

3. Leche, productos lácteos y cáncer

La leche y los productos lácteos representan una excelente fuente de nutrientes de alto valor biológico para el ser humano, entre los que destacan las proteínas, calcio y, en menor grado, vitamina D [60]. Durante décadas el consumo de este grupo de alimentos ha sido recomendado a lo largo del ciclo vital para mantener una dieta equilibrada, con el objetivo de contribuir a un óptimo desarrollo y crecimiento de un individuo. Además, diversas investigaciones han demostrado el marcado efecto anti-obesogénico [61] y cardioprotector [62] generado por el consumo de leche y yogurt, además de beneficios para la salud gastrointestinal y el sistema inmunológico [63-64].

En relación al cáncer, diversas investigaciones en todo el mundo han reportado información sobre sus efectos anticancerígenos y cancerígenos: la ingesta elevada de productos lácteos y calcio se ha asociado a una disminución de cáncer colorrectal [65,66] y, por el contrario, a un aumento del riesgo de cáncer de próstata [67]. Si bien la evidencia de los lácteos con un rol protector se ha atribuido al alto contenido de calcio, vitamina D y ácido linoleico conjugado (CLA) [68], por el contrario, el mayor riesgo de cáncer de próstata se ha atribuido al rico contenido de grasas saturadas [69,70]. Mientras que una mayor ingesta de lácteos también se ha asociado a un aumento de los niveles circulantes de IGF-1 [71-73], el que podría promover la carcinogénesis en hígado [74] y otros órganos [75,76]. Sin embargo, en la actualidad la evidencia es limitada y controversial.

3.1. Efectos anticancerígenos de los lácteos y sus derivados

En 1996, la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (NAS), a través de ensayos preclínicos, demostró que el ácido linoleico conjugado (C18:2, CLA) inhibía la carcinogénesis

en varios tejidos [77,78]. El CLA es un grupo de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) existentes como estereoisómeros del octadecadieno (18:2) [79], siendo el ácido ruménico (18:2 cis-9, trans-11) la forma biológicamente activa [79-81]. El CLA se obtiene por medio del proceso de biohidrogenación mediado por los microorganismos que se alojan en el rumen de animales rumiantes, posterior a la hidrolización de los lípidos consumidos a través de la dieta [82]. En la biohidrogenación, principalmente, las poblaciones bacterianas celulolíticas reducen el número de dobles enlaces de los ácidos grasos, generando ácidos grasos saturados y monoinsaturados [82,83] (**Figura 2**). El contenido de CLA de los productos obtenidos de rumiantes depende de factores como: tipo de alimento [84,85], edad y raza del animal [86], estación del año [87] y pH del rumen [88,89]. Los piensos derivados de hierbas o maíz contienen mayores niveles AGPI, generando un mayor contenido de CLA en los animales [90]. Por tanto, el CLA es obtenido a través de los alimentos provenientes de rumiantes, como la carne de vacuno y cordero, productos lácteos y derivados [91-93] y es la forma en que son aportados a la dieta humana [94].

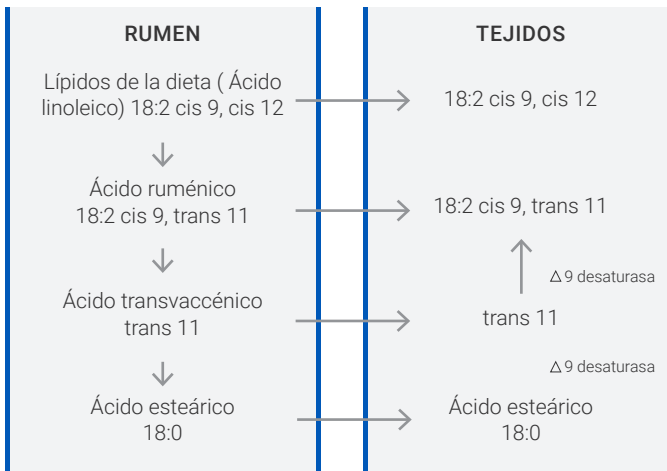


Figura 2. Síntesis endógena del ácido linoleico conjugado (CLA) en rumiantes. Adaptado de Collomb y cols., 2006

Los resultados de los primeros estudios preclínicos que mostraron los efectos anticancerígenos del CLA fueron liderados por Michael Pariza, quien administró de forma tópica, preparados sintéticos de CLA a ratones, previo a la iniciación de carcinomas epidérmicos, obteniendo una reducción del 50% en la formación de tumores respecto al grupo control [95,96]. Otros estudios en modelos murinos han mostrado que la suplementación de CLA disminuyó significativamente la proliferación de carcinomas mamarios [97], gástricos [98], de colon [99,100], próstata [101] e hígado [102,103]. Los posibles mecanismos que estarían relacionados a la apoptosis de las células tumorales de diferentes tejidos se relacionarían con su efecto antiangiogénico [97,104] y antioxidante [98,105].

En humanos, también existe evidencia que respalda las propiedades anticancerígenas del consumo de lácteos [106]. En 4.697 mujeres de 15 años o más, se estudió la relación entre la ingesta de lácteos y el riesgo de desarrollar cáncer de mamas en un seguimiento de 25 años, obteniéndose un riesgo relativo (RR) de 0,42 entre los terciles más altos y más bajos de consumo de leche. Las asociaciones no fueron significativas con los demás productos lácteos [107]. Larsson y cols. 2005 [108], en un estudio de 14,8 años de seguimiento, también mostraron que sujetos que consumían 4 o más porciones de lácteos al día, presentaron un riesgo reducido de cáncer colorrectal de 0,59 (IC 95% 0,44-0,79, $p=0,002$), cuando se comparó con sujetos que tenían un consumo menor a 1 porción al día.

En un estudio clínico en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en estadios I-III que recibieron 7,5 g/día de CLA durante al menos 10 días previos a la cirugía de extirpación del tumor, mostró que la suplementación redujo marcadores asociados a la proliferación tumoral [109,110]. Es por ello que el consumo de lácteos y el CLA podrían presentar un potencial terapéutico contra algunos tipos de cáncer, aún así, la evidencia clínica se basa en estudios observacionales en los que no se puede conocer el potencial mecanismo de acción.

3.2. Efectos del consumo de lácteos asociados a la carcinogénesis

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que las personas con un alto consumo de lácteos podrían ser susceptibles a algunos tipos de cáncer [67,111]. Lo anterior debido a que luego de la Segunda Guerra Mundial, estudios ecológicos habían mostrado una asociación entre hábitos dietéticos de la dieta occidental y mortalidad por cáncer. En Japón, un alto consumo de lácteos se asoció a mayor riesgo de cáncer de próstata [112]. Estudios preclínicos también respaldaron la premisa que el consumo de lácteos podría estar asociado a mayor riesgo de tumores mamarios inducidos por carcinógenos [113]. Las primeras hipótesis sugerían que algunos contaminantes y hormonas contenidas en la leche como los estrógenos y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) estarían asociados, principalmente porque este último presenta un rol regulador en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular [114]. Es más, un aumento de IGF-1 se asoció positivamente con un mayor riesgo de cáncer de mama y de próstata [115,116], sin embargo, los resultados han sido inconsistentes.

3.2.1. Posibles mecanismos de acción asociados al proceso de carcinogénesis

IGF-1 o también conocido como somatomedina C es una proteína codificada por el gen IGF-1 [114]. Su principal función es el crecimiento y desarrollo normal de tejidos, así como también la diferenciación de células especializadas [117,118]. En seres humanos y otros mamíferos desempeña un papel central en el crecimiento pre y postnatal como un mediador de las acciones de la hormona del crecimiento (GH) [119] y también se encuentra implicado en el control del metabolismo intermediario, reparación de tejidos y en la patogénesis de algunas enfermedades a lo largo del ciclo vital [120,121]. Gran parte del IGF-1 que se encuentra en la circulación es pro-

ducido por el hígado [122], sin embargo, también es generado en otros tejidos, pero en menor proporción [123]. El IGF-1 circulante se asocia a la proteína de unión IGFBP3 [124], principal regulador de su bioactividad en las vías de señalización metabólica [122] prolongando su vida media; permitiendo su almacenaje en compartimientos tisulares específicos; inhibiendo su actividad por medio de la disminución a la accesibilidad de sus receptores; y, protegiéndolo de la degradación proteolítica [125-127]. El IGF-1 presenta una vida media de 8 minutos, la que puede aumentarse a cerca de 30 minutos, si se une al IGFBP3 [128]

(Figura 3). IGF-1 al unirse a su receptor (IGF-1R) de tipo tirosina quinasa [129], inicia una cascada de vías de transducción de señales, entre ellas Ras/Raf/ERK y PI3K/Akt/mTOR [130]. Estas vías de señalización surgen en etapas tempranas de la evolución, posiblemente como reguladores de la proliferación celular, en relación a la disponibilidad de nutrientes [131]. En la actualidad, esta función se conserva en mamíferos y también se han relacionado otras funciones reguladoras relacionadas con el metabolismo energético, longevidad y funciones órgano-específicas [132-134].

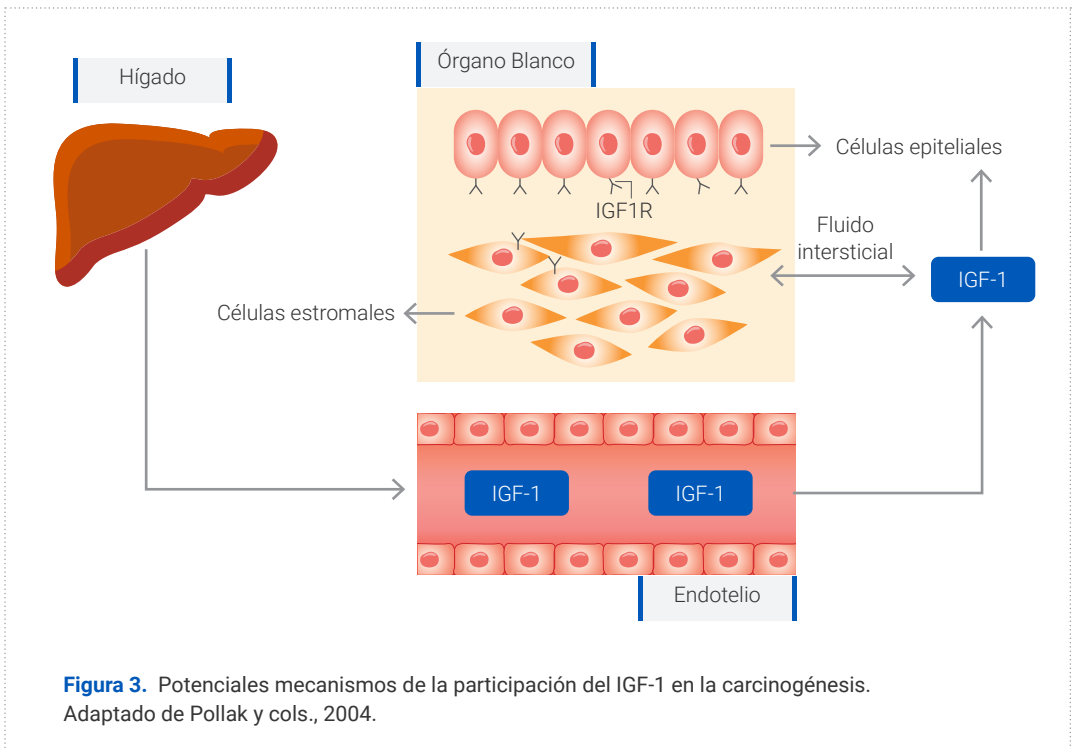


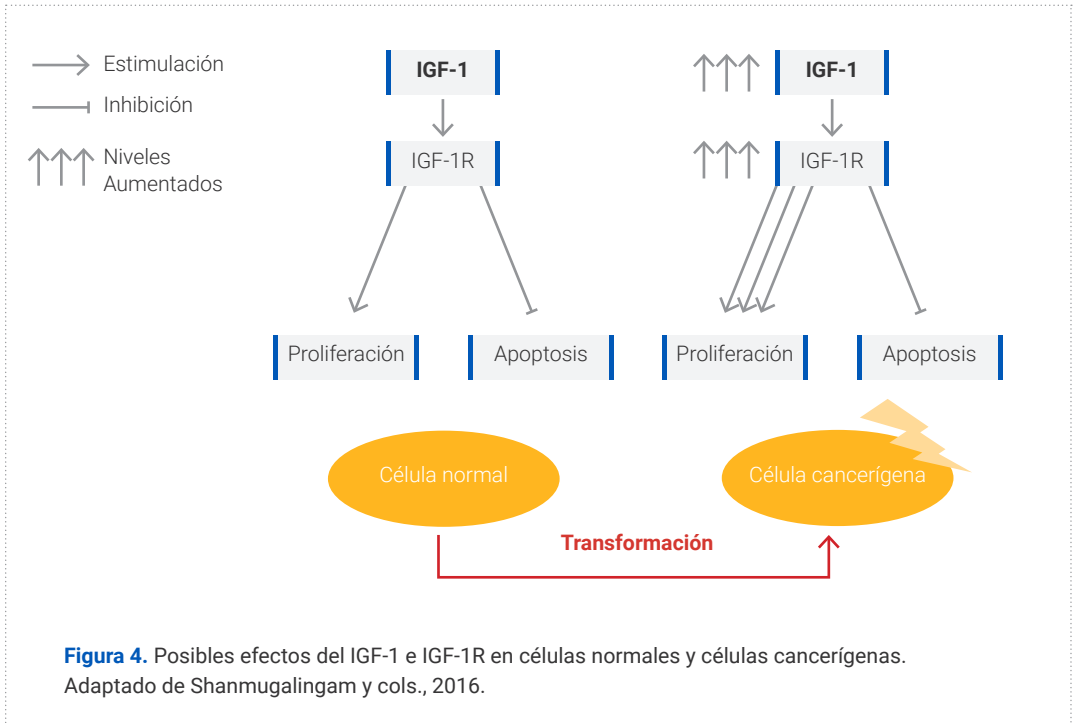
Figura 3. Potenciales mecanismos de la participación del IGF-1 en la carcinogénesis. Adaptado de Pollak y cols., 2004.

Su importancia en cáncer se debe a que concentraciones elevadas de IGF-1 en circulación se han asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama [135], colon [136,137], próstata [138] y pulmón [139]. Además, la evidencia señala que la vía de señalización del IGF-1 estimula la proliferación y prolonga la supervivencia de células can-

cerosas en cultivos celulares [140-142]. Varios estudios han mostrado que la proliferación y la metástasis de células cancerígenas aumenta por la activación del IGF-1R, ya sea por un aumento de los niveles de IGF-1 en la circulación o por la producción autocrina o paracrina de ligandos por medio de las células neoplásicas [123,131,143]

(Figura 4). Algunos estudios muestran que la progresión del cáncer, en particular, del cáncer de próstata, podría estar asociada a una mayor expresión de IGF-1R [144-145], sin embargo, no generaría el mismo efecto en cáncer de mama [146]. El IGF-2R también podría estar implicado en neoplasias. Si bien los estudios respaldan que este receptor no participaría en la transducción

de señales, la pérdida de su función se correlaciona con un aumento de la activación de IGF-1R y, por tanto, un aumento de la proliferación celular [147]. Aún así, la evidencia es limitada para establecer que este mecanismo podría estar involucrado en la causalidad de los diferentes tipos de cáncer.



3.3. Evidencias científicas que relacionan el consumo de lácteos y sus derivados con algunos tipos de cáncer

3.3.1. Cáncer de colon

El cáncer de colon es uno de los tipos de cáncer que más está aumentando en el mundo, incremento asociado directamente a los estilos de vida no saludables (sedentarismo, alcoholismo y tabaquismo) y la obesidad [2,148]. Aunque las pruebas son contradictorias, la mayoría de los estudios indican que un mayor consumo de calcio y productos lácteos disminuiría el riesgo de

cáncer colorrectal [65,149-151]. En su reciente reporte publicado en febrero de 2020, el WCRF/AICR categorizó como “fuerte - probable” la evidencia de que el consumo de lácteos y calcio disminuye el riesgo de cáncer colorrectal [149].

Algunos componentes de los lácteos que podrían generar un efecto protector son:

- **Calcio:** El mecanismo asociado a este efecto implicaría que el calcio alimentario o suplementado proveniente de los lácteos y sus derivados, se uniría a los ácidos biliares potencialmente tóxicos en el lumen intestinal, además de unirse al receptor de calcio que se expresa en colonocitos, aumentando la presión de la cadhe-

rina E, p21 y p27, que presentan efectos anticancerígenos [152-155].

- **Vitamina D:** Esta vitamina puede derivarse de la dieta, pero en gran parte se produce de forma endógena a partir de la exposición al sol [156-157]. Su rol protector en cáncer colorrectal se relacionaría a que tanto las células normales como las cancerígenas pueden producir 25-hidroxi-vitamina D o calcitriol, lo que sugiere que podría desempeñar un rol importante en la expresión de genes que modulan el crecimiento de las células normales y neoplásicas [158-159].

- **Bacterias del ácido láctico contenidas en el yogurt:** Hace varias décadas se conocieron los beneficios de algunas especies microbianas en los lácteos fermentados (*Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidus*) que suprimían las toxinas producidas por las bacterias residentes en los intestinos humanos [160-161]. En la actualidad, en estudios in vitro se conoce que algunas cepas de Bifidobacterias y Lactobacilos tienen la capacidad de unirse a la superficie apical de las células colónicas, facilitando la reparación y permitiendo mejorar la permeabilidad epitelial a los electrolitos [162]. Además, estudios en modelos murinos y humanos mostraron que algunas cepas de bacterias tenían la capacidad de absorber algunos mutágenos provenientes de la dieta, asumiendo un rol anticancerígeno [163,164].

3.3.2. Cáncer gástrico

El cáncer gástrico es uno de los tipos de cáncer más común en el mundo [165,166] y es un importante factor que contribuye a la carga mundial por cáncer [167]. En la actualidad, las tasas de incidencia y mortalidad han disminuido [168], probablemente asociadas a una disminución de las tasas de infección por *Helicobacter pylori* [169,170]. Varios estudios epidemiológicos han relacionado el riesgo de cáncer gástrico con estilos de vida [171-172], sin embargo, no se ha encontrado una asociación clara entre la ingesta

de lácteos y cáncer gástrico [173-175].

Los posibles mecanismos asociados al riesgo en su desarrollo estarían relacionados al aumento de los niveles de IGF-1 [176], sin embargo, sus efectos protectores estarían conferidos por el aporte de CLA [108,177] y el efecto inmunológico conferido por ciertas bacterias contenidas en algunos lácteos fermentados [178,179].

3.3.3. Cáncer hepatocelular (CHC)

El cáncer hepatocelular (CHC) es el cáncer primario más común del hígado y es el principal responsable de las muertes asociadas a ese tejido, que ha presentado un aumento significativo de la incidencia en los últimos años [148]. Representa el 75-85% de los cánceres primarios de hígado y es la segunda causa de muerte por cáncer en Asia Oriental y África, y la sexta más común en países occidentales [148,180]. Los factores de riesgo más conocidos para el desarrollo de esta enfermedad son: hepatitis viral crónica [181,182], cirrosis hepática [183], consumo de aflatoxinas [184,185] y factores relacionados al estilo de vida tales como consumo de alcohol [186,187], tabaquismo y factores dietéticos [188]. El consumo de lácteos se ha asociado a mayor riesgo de CHC, sin embargo, esta asociación solo ha sido investigada en estudios prospectivos [66,189] y de casos y controles [190,192]. Duarte-Salles y cols. 2014 [193], en un estudio caso-control (n=122 casos y controles), observaron una asociación positiva significativa entre el consumo de lácteos totales y el riesgo de CHC (HR= 1,66, P= 0,012). Lo mismo ocurrió cuando se evaluó la asociación entre el consumo de leche (HR=1,51, p=0,049) y queso (HR= 1,56, P=0,101), pero no hubo asociación con el consumo de yogurt (HR=0,94). Por el contrario, Talamini y cols. 2006 [192], en otro estudio caso-control, encontraron que la ingesta de leche y yogurt reducía el riesgo de CHC (OR=0,28; IC 95% 0,13-0,61). Estos resultados concuerdan con los publicados por otros autores [194,195].

3.3.4. Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más prevalente en hombres [196], con una variación de hasta 70 veces la incidencia entre países con alta y baja incidencia [197]. Esto sugiere una posible influencia de los factores ambientales, entre ellos, la dieta [198]. Al respecto, algunos estudios ecológicos han informado que el consumo de leche podría estar correlacionado con un mayor riesgo de cáncer de próstata, sin resultados concluyentes [199,201]. El año 2007, el informe del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer junto al Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (WCDF/AICR), sugirieron que existen pruebas limitadas que asocian el riesgo de algunos tipos de cáncer con el consumo de lácteos [198]. Aune y cols. 2015 [202], en un meta-análisis de 32 estudios prospectivos evaluaron si la ingesta de lácteos y calcio se asociaba a un mayor riesgo de cáncer de próstata. Los resultados señalaron que el consumo de leche y de productos lácteos se asoció con un mayor riesgo de cáncer de próstata. Cuando se evaluó según cantidad de consumo, encontraron que la ingesta de productos lácteos totales (400 g/día), leche total (200 g/día), leche descremada (200 g/día), queso (50 g/día) y calcio dietético (400 g/día) se asoció con un mayor riesgo total de cáncer de próstata. Al respecto, Gao y cols. 2005 [67], en un meta-análisis de estudios prospectivos compararon la asociación entre la ingesta de lácteos y el riesgo de cáncer de próstata, concluyendo que la ingesta alta de lácteos, en comparación con la baja ingesta se asoció con un aumento del 12% en el riesgo de cáncer de próstata (RR=1,12; IC del 95% 1,0-1,2) y del 33% en el riesgo de cáncer de próstata avanzado (RR=1,33; IC del 95% 1,0-1,8). Los estudios que han relacionado el consumo de lácteos y riesgo de cáncer establecen mayoritariamente que el posible mecanismo estaría relacionado a un aumento de los niveles de IGF-1 [203-205], sin embargo, este aumento podría ser una consecuencia de la enfermedad y no una causa de esta [206-207]. Finalmente, en el último

Informe Mundial sobre el Cáncer 2020 de AICR, se concluyó que el consumo de productos lácteos y de calcio son factores que confieren un aumento leve o mínimo en el riesgo de cáncer [208], debido a que las modificaciones en el estilo de vida, junto al aumento de la prevalencia de obesidad contribuirían a su desarrollo. Ellos respaldan también que posiblemente la asociación entre la ingesta de lácteos y riesgo de cáncer de próstata podría explicarse por el aumento en los niveles de IGF-1, aun así, la evidencia sigue siendo poco clara en base a la evidencia existente [202].

3.3.5. Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en las mujeres a nivel mundial y es la principal causa de mortalidad por cáncer en este género [148,209]. Si bien la incidencia de este cáncer ha ido en aumento en los últimos 30 años, está influenciada por factores como el tratamiento con hormonas exógenas, dieta y consumo de alcohol [210].

Respecto a los lácteos, Boyd y cols. 1993 [211], en un meta-análisis de 10 estudios, examinaron el consumo de leche y el riesgo de cáncer de mamas, encontrando un leve aumento (RR=1,17 IC 95% 1,04-1,31), sin embargo, últimos estudios han encontrado resultados inversos. Shin y cols. 2002 [212], encontraron que la ingesta de lácteos, calcio o vitamina D no se asoció estadísticamente con el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por McCullough y cols. 2005 [213], los que encontraron que mujeres que tenían un consumo mayor de calcio a través de lácteos (>1.250 mg/día), presentaron un riesgo menor de cáncer de mamas que aquellas que tuvieron ingestas menores a 500 mg/día (RR=0,80 IC 95% 0,67-0,95). En general, la evidencia señala que los productos lácteos no tendrían efectos sobre el desarrollo de cáncer de mama [210,214]. Por lo tanto, se necesita realizar un análisis de los datos disponibles que proporcionen evidencia consistente de la posible relación

entre consumo de lácteos y riesgo de cáncer de mama.

4. Conclusión

El cáncer es un conjunto de enfermedades que involucran complejos procesos patológicos a nivel celular, orgánico y sistémico. Los alimentos y determinados patrones alimentarios pueden incrementar o reducir el riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer. Los resultados de estudios epidemiológicos asociados al consumo de leche, productos lácteos y mortalidad por cáncer aún son inconsistentes. El principal riesgo del consumo de lácteos y sus derivados estaría asociado a mayor riesgo de cáncer de próstata, sin embargo, los resultados no son claros. Gran parte de los estudios en los que se basa la evidencia son observacionales. Este tipo de estudios estima la relación entre la ingesta dietética y el riesgo de padecer una enfermedad, sin embargo, no pueden determinar que un alimento sea causante del desarrollo de la enfermedad, sino quienes presentan un mayor o menor riesgo de contraerla. Es por ello, que se requiere realizar una evaluación exhaustiva y validación de datos en diferentes poblaciones junto con estudiar el mecanismo biológico o fisiológico asociado, principalmente el relacionado con el aumento de los niveles circulantes de IGF-1 que se ha observado en estudios preclínicos. A pesar de ello, es importante recalcar que los estudios observacionales bien diseñados proporcionan relaciones relevantes cuando se combinan con los posibles mecanismos involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad. En este contexto, la leche y los productos lácteos no presentarían un riesgo de salud para la población, además de ser una herramienta alimentaria y nutricional fundamental para prevenir el sobrepeso y obesidad, particularmente en niños y adolescentes. Las recomendaciones de la WCRF/AICR, por medio del grupo de expertos, establecen que para la prevención de los diferentes tipos de cáncer, se requiere man-

tener un peso corporal saludable, mediante una adecuada alimentación, nutrición y práctica regular de ejercicio, en la que predomine el consumo de alimentos vegetales con un adecuado control de la ingesta de carne y productos lácteos, limitando las cantidad de alcohol y alimentos procesados, así como también alimentos con un alto contenido de azúcar, grasas y sal.

Referencias

1. Society AC. American Cancer Society Facts & Figures 2019. 2018.
2. Siegel R.L. y cols. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69:7-34.
3. Pajares J.A. y Perea J. Multiple primary colorectal cancer: Individual or familial predisposition? World journal of gastrointestinal oncology. 2015;7:434.
4. Correia M. y cols., editors. Etiopathogenesis of oncocytomas. Seminars in cancer biology; 2017: Elsevier.
5. Society AC. Cancer facts & figures: The Society; 2008.
6. Alfarouk K.O. y cols. Glycolysis, tumor metabolism, cancer growth and dissemination. A new pH-based etiopathogenic perspective and therapeutic approach to an old cancer question. Oncoscience. 2014;1:777.
7. Thorne J. y cols. Nutrition and Cancer: Evidence Gaps and Opportunities for Improving Knowledge. Proceedings of the Nutrition Society. 2020.
8. Adani G. y cols. Dietary intake of acrylamide and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: A systematic review and dose-response meta-analysis. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2020.
9. Maddams J. y cols. Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010–2040. Brit. J. Can. 2012;107:1195-202.
10. Sasco A. y cols. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. Lung Cancer. 2004;45:S3-S9.
11. Lee P.N. Y cols. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. BMC Cancer. 2012;12:385.
12. Bianchini F. y cols. Overweight, obesity, and cancer risk. The Lancet Oncology. 2002;3:565-74.
13. Tsugane S, Inoue M. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. Cancer science. 2010;101:1073-9.
14. Shanmugalingam T. y cols. Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers?

- Canc. Med. 2016;5:3353-67.
15. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958–1996. *Int. J.Canc.* 2001;93:155-61.
 16. Anand P. y cols. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceut. Res.* 2008;25:2097-116.
 17. Limon-Miro A.T. y cols. Dietary guidelines for breast cancer patients: a critical review. *Adv. Nutr.* 2017;8:613-23.
 18. Valcke M. y cols. Human health risk assessment on the consumption of fruits and vegetables containing residual pesticides: a cancer and non-cancer risk/benefit perspective. *Environ. Int.* 2017;108:63-74.
 19. Hsu C-N, Tain Y-L. The Good, the Bad, and the Ugly of Pregnancy Nutrients and Developmental Programming of Adult Disease. *Nutrients.* 2019;11:894.
 20. Monge A, Lajous M. Ultra-processed foods and cancer. *Brit. Med. J. Publ. Group*; 2018.
 21. Gourd E. Ultra-processed foods might increase cancer risk. *The Lancet Oncology.* 2018;19:e186.
 22. Marchese S. y cols. Aflatoxin B1 and M1: Biological properties and their involvement in cancer development. *Toxins.* 2018;10:214.
 23. Singh MK, Kapoor VK. Gallbladder Cancer and Aflatoxin: Do We Have Sufficient Evidence? *Gastroenter.* 2018;154:259-60.
 24. Sawada N. Association between arsenic intake and cancer-from the viewpoint of epidemiological study. *Nihon eiseigaku zasshi Japanese journal of hygiene.* 2018;73:265-8.
 25. Zani C. y cols. Polychlorinated biphenyls and cancer: an epidemiological assessment. *J. Env. Sci. Health, Part C.* 2013;31:99-144.
 26. Barrett JR. Liver cancer and aflatoxin: New information from the Kenyan outbreak. *National Institute of Environmental Health Sciences*; 2005.
 27. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Env. Health Persp.* 2010;118:818-24.
 28. Ferdosi H. y cols. Arsenic in drinking water and lung cancer mortality in the United States: an analysis based on US counties and 30 years of observation (1950–1979). *J. Env. Pub. Health.* 2016;2016.
 29. Melak D. y cols. Arsenic methylation and lung and bladder cancer in a case-control study in northern Chile. *Toxicol. App. Pharmacol.* 2014;274:225-31.
 30. Shah P. y cols. Arsenic induces p62 expression to form a positive feedback loop with Nrf2 in human epidermal keratinocytes: implications for preventing arsenic-induced skin cancer. *Molecules.* 2017;22:194.
 31. Ferreccio C. y cols. Case-control study of arsenic in drinking water and kidney cancer in uniquely exposed Northern Chile. *Am. J. Epidemiol.* 2013;178:813-8.
 32. Liaw J. y cols. Increased childhood liver cancer mortality and arsenic in drinking water in northern Chile. *Canc. Epidemiol. Prev. Biomark.* 2008;17:1982-7.
 33. Bulka C.M. y cols. Arsenic in drinking water and prostate cancer in Illinois counties: An ecologic study. *Env. Research.* 2016;148:450-6.
 34. Kogevinas M, editor *Epidemiological approaches in the investigation of environmental causes of cancer: the case of dioxins and water disinfection by-products.* Environmental Health; 2011: BioMed Central.
 35. Moorthy B. y cols. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer. *Toxicol. Sci.* 2015;145:5-15.
 36. Wang Q, Xue Y. Characterization of solid tumors induced by polycyclic aromatic hydrocarbons in mice. *Med. Sci. Mon Basic Research.* 2015;21:81.
 37. Yusefi A.R. y cols. Risk factors for gastric cancer: a systematic review. *Asian Pacific J. Cancer Prev.: APJCP.* 2018;19:591.
 38. Kim J.H. y cols. Dietary factors and female breast cancer risk: a prospective cohort study. *Nutrients.* 2017;9:1331.
 39. Turesky RJ, Le Marchand L. Metabolism and biomarkers of heterocyclic aromatic amines in molecular epidemiology studies: lessons learned from aromatic amines. *Chem. Research Toxicol.* 2011;24:1169-214.
 40. Theodoratou E. y cols. Nature, nurture, and cancer risks: genetic and nutritional contributions to cancer. *Ann. Rev Nutr.* 2017;37:293-320.
 41. Nutrition CRU-LCR, uk CPCGrlójbc. Current opportunities to catalyze research in nutrition and cancer prevention—an interdisciplinary perspective. *BMC medicine.* 2019;17:1-15.
 42. Nelson D.E. y cols Alcohol-attributable cancer deaths and years of potential life lost in the United States. *Am. J. Pub. Health.* 2013;103:641-8.
 43. LoConte N.K. y cols. Alcohol and cancer: a statement of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 2018;36:83-93.
 44. Biesalski HK. Meat and cancer: meat as a component of a healthy diet. *Europ. J. Clin. Nutr.* 2002;56:S2-S11.
 45. Ferguson LR. Meat and cancer. *Meat science.* 2010;84:308-13.
 46. Zhu H-C. y cols. Meat consumption is associated with esophageal cancer risk in a meat-and cancer-histological-type dependent manner. *Digestive diseases and sciences.* 2014;59:664-73.
 47. Santarelli R.L. y cols. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr. Cancer.* 2008;60:131-44.
 48. Vainio H, Weiderpass E. Fruit and vegetables in cancer prevention. *Nutr. Cancer.* 2006;54:111-42.

49. Willett WC. Fruits, vegetables, and cancer prevention: turmoil in the produce section. Oxford University Press; 2010.
50. Key T. Fruit and vegetables and cancer risk. *Brit. J. Cancer.* 2011;104:6-11.
51. Lippman S.M. y cols. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama.* 2009;301:39-51.
52. Klein E.A. y cols. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama.* 2011;306:1549-56.
53. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Research.* 2012;32:223-36.
54. Roynette C.E. y cols. n-3 polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. *Clin. Nutr.* 2004;23:139-51.
55. Larsson S.C. y cols. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;79:935-45.
56. Cantor KP. Drinking water and cancer. *Cancer Causes & Control.* 1997;8:292-308.
57. Smith A.H. y cols. Cancer risks from arsenic in drinking water. *Env. Health Persp.* 1992;97:259-67.
58. Morales K.H. y cols. Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Env. Health Persp.* 2000;108:655-61.
59. Ferreccio C. y cols. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiol.* 2000;673-9.
60. Tunick MH, Van Hekken DL. Dairy products and health: Recent insights. *J. Agric. Food Chem.* 2015;63:9381-8.
61. Bendtsen L.Q. y cols. Effect of dairy proteins on appetite, energy expenditure, body weight, and composition: a review of the evidence from controlled clinical trials. *Adv. Nutr.* 2013;4:418-38.
62. Yu E, Hu FB. Dairy products, dairy fatty acids, and the prevention of cardiometabolic disease: a review of recent evidence. *Current Atherosclerosis Reports.* 2018;20:24.
63. Tan Z. y cols. Single-drop raman imaging exposes the trace contaminants in milk. *J. Agric. Food Chem.* 2017;65:6274-81.
64. Nielsen S.D. y cols. Whole Milk Increases Intestinal ANGPTL4 Expression and Excretion of Fatty Acids through Feces and Urine. *J. Agric. Food Chem.* 2017;65:281-90.
65. Aune D. y cols. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann. Oncol.* 2012;23:37-45.
66. Park Y. y cols. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch. Internal Med.* 2009;169:391-401.
67. Gao X. y cols. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J. Nat. Cancer Institute.* 2005;97:1768-77.
68. Ross A.C. y cols. Institute of Medicine (US). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
69. Woutersen R.A. y cols. Dietary fat and carcinogenesis. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* 1999;443:111-27.
70. Tseng M. y cols. Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;81:1147-54.
71. Crowe F.L. y cols. The association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* 2009;18:1333-40.
72. Hoppe C. y cols. High intakes of skimmed milk, but not meat, increase serum IGF-I and IGFBP-3 in eight-year-old boys. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004;58:1211-6.
73. Qin L-Q. y cols. Milk consumption and circulating insulin-like growth factor-I level: a systematic literature review. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2009;60:S330-40.
74. Wu J, Zhu AX. Targeting insulin-like growth factor axis in hepatocellular carcinoma. *J. Hematol. Oncol.* 2011;4:30.
75. Price A.J. y cols. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomarkers.* 2012;21:1531-41.
76. Rinaldi S. y cols. Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Cancer.* 2010;126:1702-15.
77. Parodi P. Nutral significance of milk lipids. *Advanced Dairy Chemistry Volume 2 Lipids:* Springer; 2006. p. 601-39.
78. Elgersma A. y cols. Modifying milk composition through forage. *Animal Feed Sci. Technol.* 2006;131:207-25.
79. Fritsche J. y cols. Formation, contents, and estimation of daily intake of conjugated linoleic acid isomers and trans-fatty acids in foods. *Adv. Conjugated Linoleic Acid Research.* 1999;1:378-96.
80. Turpeinen A.M. y cols. Bioconversion of vaccenic acid to conjugated linoleic acid in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;76:504-10.
81. John K. y cols. Rumenic acid: A proposed common name for the major conjugated linoleic acid isomer found in natural products. *Lipids.* 1998;33:835.

82. Cruz M.I. y cols. Caracterización del perfil de ácidos grasos en carne de borrego de engorda utilizando cromatografía de gases. *Nacameh*. 2014;8:39-49.
83. Buccioni A. y cols. Lipid metabolism in the rumen: New insights on lipolysis and biohydrogenation with an emphasis on the role of endogenous plant factors. *Animal Feed Sci. Technol*. 2012;174:1-25.
84. French P. y cols. Fatty acid composition, including conjugated linoleic acid, of intramuscular fat from steers offered grazed grass, grass silage, or concentrate-based diets. *J. Animal Sci*. 2000;78:2849-55.
85. Kelly M.L. y cols. Dietary fatty acid sources affect conjugated linoleic acid concentrations in milk from lactating dairy cows. *J. Nutr*. 1998;128:881-5.
86. Daley C.A. y cols. A review of fatty acid profiles and antioxidant content in grass-fed and grain-fed beef. *Nutr J*. 2010;9:10.
87. Duckett S. y cols. Effects of time on feed on beef nutrient composition. *J. Animal Sci*. 1993;71:2079-88.
88. Chouinard P. y cols. Effect of dietary lipid source on conjugated linoleic acid concentrations in milk fat. *J. Dairy Sci*. 2001;84:680-90.
89. Scollan N.D. y cols. Can we improve the nutritional quality of meat? *Proceedings Nutr. Society*. 2017;76:603-18.
90. Bainbridge M.L. y cols. Milk from cows grazing on cool-season pastures provides an enhanced profile of bioactive fatty acids compared to those grazed on a monoculture of pearl millet. *Food Chem*. 2017;217:750-5.
91. Chin S. y cols. Dietary sources of conjugated dienoid isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J. Food Comp. Analysis*. 1992;5:185-97.
92. Ma D.W. y cols. Conjugated linoleic acid in Canadian dairy and beef products. *J. Agric. Food Chem*. 1999;47:1956-60.
93. Schmid A. y cols. Conjugated linoleic acid in meat and meat products: A review. *Meat Sci*. 2006;73:29-41.
94. Holmberg S, Thelin A. High dairy fat intake related to less central obesity: a male cohort study with 12 years' follow-up. *Scandinavian J. Primary Health Care*. 2013;31:89-94.
95. Ha Y. y cols. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis*. 1987;8:1881-7.
96. Pariza MW, Ha YL. Conjugated dienoid derivatives of linoleic acid: a new class of anticarcinogens. *Med. Oncol. Tumor Pharmacotherapy*. 1990;7:169-71.
97. Futakuchi M. y cols. Inhibition of conjugated fatty acids derived from safflower or perilla oil of induction and development of mammary tumors in rats induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine (PhIP). *Cancer Letters*. 2002;178:131-9.
98. Ha Y.L. y cols. Inhibition of benzo (a) pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoid derivatives of linoleic acid. *Cancer Research*. 1990;50:1097-101.
99. Soel S.M. y cols. Influence of conjugated linoleic acid isomers on the metastasis of colon cancer cells in vitro and in vivo. *he J. Nutr. Biochem*. 2007;18:650-7.
100. Shiraiishi R. y cols. Conjugated linoleic acid suppresses colon carcinogenesis in azoxymethane-pretreated rats with long-term feeding of diet containing beef tallow. *J. Gastroenterol*. 2010;45:625-35.
101. Cesano A. y cols. Opposite effects of linoleic acid and conjugated linoleic acid on human prostatic cancer in SCID mice. *Anticancer Research*. 1998;18(3A):1429-34.
102. Kohno H. y cols. Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Sci*. 2004;95:481-6.
103. Yamasaki M. y cols. Cytotoxicity of the trans10, cis12 isomer of conjugated linoleic acid on rat hepatoma and its modulation by other fatty acids, tocopherol, and tocotrienol. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*. 2005;41:239.
104. Masso-Welch P.A. y cols. Inhibition of angiogenesis by the cancer chemopreventive agent conjugated linoleic acid. *Cancer Research*. 2002;62:4383-9.
105. Pierre A-S. y cols. Trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid induced cell death in human colon cancer cells through reactive oxygen species-mediated ER stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2013;1831:759-68.
106. den Hartigh L.J. Conjugated linoleic acid effects on cancer, obesity, and atherosclerosis: A review of pre-clinical and human trials with current perspectives. *Nutrients*. 2019;11:370.
107. Knekt P. y cols. Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *Brit. J. Cancer*. 1996;73:687-91.
108. Larsson S.C. y cols. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005;82:894-900.
109. McGowan M.M. y cols. A proof of principle clinical trial to determine whether conjugated linoleic acid modulates the lipogenic pathway in human breast cancer tissue. *Breast Cancer Research Treatment*. 2013;138:175-83.
110. Martel P.M. y cols. S14 protein in breast cancer cells: direct evidence of regulation by SREBP-1c, superinduction with progestin, and effects on cell growth. *Experimental Cell Research*. 2006;312:278-88.
111. Kurahashi N. y cols. Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer

- in a prospective cohort of Japanese men. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2008;17:930-7.
112. Tominaga S, Kuroishi T. An ecological study on diet/nutrition and cancer in Japan. *Int. J. Cancer*. 1997;71:S2-6.
 113. Qin L-Q. y cols. Milk inhibits the regression of 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced mammary tumors in ovariectomized rats. *Nutr Cancer*. 2008;60:505-10.
 114. Dupont J, Le Roith D. Insulin-like growth factor 1 and oestradiol promote cell proliferation of MCF-7 breast cancer cells: new insights into their synergistic effects. *Molecular Pathology*. 2001;54:149.
 115. Sugumar A. y cols. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein 3 and the risk of premenopausal breast cancer: A meta-analysis of literature. *Int. J. Cancer*. 2004;111:293-7.
 116. Rowlands M.A. y cols. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer*. 2009;124:2416-29.
 117. Bach LA, Hale LJ. Insulin-like growth factors and kidney disease. *Am. J. Kidney Diseases*. 2015;65:327-36.
 118. Kaplan R.C. y cols. Insulin-like growth factors and coronary heart disease. *Cardiology in review*. 2005;13:35-9.
 119. Rotwein P, Chia DJ. Gene regulation by growth hormone. *Pediatric Nephrology*. 2010;25:651-8.
 120. Durzyńska J. IGF axis and other factors in HPV-related and HPV-unrelated carcinogenesis. *Oncology Reports*. 2014;32:2295-306.
 121. Kasprzak A. y cols. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2017;772:78-104.
 122. Adamek A, Kasprzak A. Insulin-like growth factor (IGF) system in liver diseases. *Int. J. Molec. Sci*. 2018;19:1308.
 123. Pollak M.N. y cols. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4:505-18.
 124. Murphy L. Insulin-like growth factor-binding proteins: functional diversity or redundancy? *J. Molec. Endocrinol*. 1998;21:97.
 125. Phillips L.S. y cols. Molecular regulation of insulin-like growth factor-I and its principal binding protein, IGFBP-3. *Progress in nucleic acid research and molecular biology*. 60: Elsevier; 1998. p. 195-265.
 126. Hwa V. y cols. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocrine Reviews*. 1999;20:761-87.
 127. Wheatcroft SB, Kearney MT. IGF-dependent and IGF-independent actions of IGF-binding protein-1 and-2: implications for metabolic homeostasis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2009;20:153-62.
 128. Rechler MM, Clemmons DR. Regulatory actions of insulin-like growth factor-binding proteins. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1998;9:176-83.
 129. Stewart C, Rotwein P. Growth, differentiation, and survival: multiple physiological functions for insulin-like growth factors. *Physiological Reviews*. 1996;76:1005-26.
 130. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J. National Cancer Instit*. 2000;92:1472-89.
 131. Longo VD, Finch CE. Evolutionary medicine: from dwarf model systems to healthy centenarians? *Sci*. 2003;299:1342-6.
 132. Baserga R. y cols. The IGF-1 receptor in cancer biology. *Int. J. of Cancer*. 2003;107:873-7.
 133. Giudice LC. Maternal-fetal conflict—lessons from a transgene. *J. Clin. Investig*. 2002;110:307-9.
 134. Nakae J. y cols. Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. *Endocrine Reviews*. 2001;22:818-35.
 135. Yee D, editor *The insulin-like growth factor system as a treatment target in breast cancer. Seminars in Oncology*; 2002: Elsevier.
 136. Mishra L. y cols. Role of insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor, IGF-I, and IGF binding protein-2 in human colorectal cancers. *Growth Hormone & IGF Research*. 1998;8:473-9.
 137. Manousos O. y cols. IGF-I and IGF-II in relation to colorectal cancer. *Int. J. Cancer*. 1999;83:15-7.
 138. Pollak M. y cols. Insulin-like growth factors and prostate cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 1998;17:383-90.
 139. Lee D-Y. y cols. Serum Insulin-like Growth Factor (IGF)-I and in Lung Cancer Patients. *J. Korean Med. Sci*. 1999;14:40-4.
 140. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine Reviews*. 1995;16:3-34.
 141. Yakar S. y cols. The role of the growth hormone/insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: Lessons from animal models. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2005;16:407-20.
 142. Hartog H. y cols. Prognostic value of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 blood levels in breast cancer. *The Breast*. 2013;22:1155-60.
 143. Khandwala H.M. y cols. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocrine Reviews*. 2000;21:215-44.
 144. Nickerson T. y cols. In vivo progression of LAPC-9 and LNCaP prostate cancer models to androgen independence is associated with increased expression of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-I receptor (IGF-IR). *Cancer Research*. 2001;61:6276-80.

145. Hellawell G.O. y cols. Expression of the type 1 insulin-like growth factor receptor is up-regulated in primary prostate cancer and commonly persists in metastatic disease. *Cancer Research*. 2002;62:2942-50.
146. Tennant M.K. y cols. Protein and messenger ribonucleic acid (mRNA) for the type 1 insulin-like growth factor (IGF) receptor is decreased and IGF-II mRNA is increased in human prostate carcinoma compared to benign prostate epithelium. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*. 1996;81:3774-82.
147. O'Gorman D.B. y cols. Insulin-like growth factor-II/mannose 6-phosphate receptor overexpression reduces growth of choriocarcinoma cells in vitro and in vivo. *Endocrinol*. 2002;143:4287-94.
148. Bray F. y cols. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J. Clinicians*. 2018;68:394-424.
149. Research WCRF/AICR. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous update project expert report. 2018.
150. Huncharek M. y cols. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr. Cancer*. 2008;61:47-69.
151. Cho E. y cols. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J. f National Cancer Instit*. 2004;96:1015-22.
152. Grau M.V. y cols. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J. National Cancer Instit*. 2003;95:1765-71.
153. Carroll C. y cols. Supplemental calcium in the chemoprevention of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Therapeutics*. 2010;32:789-803.
154. Larsson S.C. y cols. Calcium and dairy food intakes are inversely associated with colorectal cancer risk in the Cohort of Swedish Men. *Am. J. Clin. Nutr*. 2006;83:667-73.
155. Keum N. y cols. Calcium intake and colorectal cancer risk: Dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int. J. Cancer*. 2014;135:1940-8.
156. Jenab M. y cols. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:b5500.
157. Mehta RG, Mehta RR. Vitamin D and cancer. *J. Nutr. Biochem*. 2002;13:252-64.
158. Deeb K.K. y cols. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7:684-700.
159. Bareis P. y cols. Clonal differences in expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase, of 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase, and of the vitamin D receptor in human colon carcinoma cells: effects of epidermal growth factor and 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3. *Experimental Cell Research*. 2002;276:320-7.
160. Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2003;57:1-17.
161. Meydani SN, Ha W-K. Immunologic effects of yogurt. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000;71:861-72.
162. Bruce W.R. y cols. Possible mechanisms relating diet and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol. Prevention Biomarkers*. 2000;9:1271-9.
163. Zhang XB, Ohta Y. Antimutagenicity of cell fractions of microorganisms on potent mutagenic pyrolysates. *Mutation Research/Genetic Toxicology*. 1993;298:247-53.
164. Lidbeck A. y cols. Lactobacilli, anticarcinogenic activities and human intestinal microflora. *European J. of cancer prevention: the official J. of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 1992;1:341-53.
165. Karimi P. y cols. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2014;23:700-13.
166. Etemadi A. y cols. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5:42-54.
167. Van Cutsem E. y cols. Gastric cancer. *The Lancet*. 2016;388:2654-64.
168. Luo G. y cols. Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis. *Int. J. Cancer*. 2017;141:1333-44.
169. Herrera V, Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric adenocarcinoma. *Clin. Microbiology and Infection*. 2009;15:971-6.
170. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7:887-94.
171. Muñoz S.E. y cols. Gastric cancer risk factors in subjects with family history. *Cancer Epidemiol. ad Prevention Biomarkers*. 1997;6:137-40.
172. Nagase H. y cols. Family history-related risk of gastric cancer in Japan: a hospital-based case-control study. *Japanese J. Cancer Research*. 1996;87:1025-8.
173. Tian S-B. y cols. Association between dairy intake and gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2014;9.
174. Guo Y. y cols. Dairy consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Nutr and Cancer*. 2015;67:555-68.
175. Sun Y. y cols. Dairy product consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis. *WJG*. 2014;20:15879.
176. Caprotti R. y cols. AdenoCarcinoma. Preliminary Study. *Hepato-Gastroenterology*. 2003;50:297-3.

177. Belury MA. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *J. f Nutr.* 2002;132:2995-8.
178. Parodi PW. Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J. Nutr.* 1997;127:1055-60.
179. Cousin F.J. y cols. Milk fermented by *Propionibacterium freudenreichii* induces apoptosis of HGT-1 human gastric cancer cells. *PloS one.* 2012;7.
180. Choo S.P. y cols. Comparison of hepatocellular carcinoma in E astern versus W estern populations. *Cancer.* 2016;122:3430-46.
181. Wu GH-M. y cols. Impact of chewing betel-nut (*Areca catechu*) on liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma†: a population-based study from an area with a high prevalence of hepatitis B and C infections. *Public Health Nutr.* 2009;12:129-35.
182. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *NEJM.* 2011;365:1118-27.
183. Mezale D. y cols. Non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: the molecular pathways. *Liver Cirrhosis-Update Curr Chall.* 2017.
184. Prokopczyk B. y cols. Cyanoethylation of DNA in vivo by 3-(methylnitrosamino) propionitrile, an *Areca*-derived carcinogen. *Cancer Research.* 1988;48:6780-4.
185. Wang J-S. y cols. Hepatocellular carcinoma and aflatoxin exposure in Zhuqing village, Fusui county, People's Republic of China. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* 2001;10:143-6.
186. McKillop IH, Schrum LW, editors. *Role of alcohol in liver carcinogenesis. Seminars in liver disease;* 2009: © Thieme Medical Publishers.
187. Donato F. y cols. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am. J. Epidemiol.* 2002;155:323-31.
188. Fedirko V. y cols. Consumption of fish and meats and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutr (EPIC). *Annals of Oncology.* 2013;24:2166-73.
189. Hirayama T. A large-scale cohort study on risk factors for primary liver cancer, with special reference to the role of cigarette smoking. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 1989;23:S114-S7.
190. Kuper H. y cols. Diet and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Greece. *Nutr and Cancer.* 2000;38:6-12.
191. Yu S.Z. y cols. Hepatitis B and C viruses infection, lifestyle and genetic polymorphisms as risk factors for hepatocellular carcinoma in Haimen, China. *Japanese J. Cancer Research.* 2002;93:1287-92.
192. Talamini R. y cols. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: a multicenter case-control study in Italy. *Int. J. Cancer.* 2006;119:2916-21.
193. Duarte-Salles T. y cols. Dairy products and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer.* 2014;135:1662-72.
194. La Vecchia C. y cols. Risk factors for hepatocellular carcinoma in northern Italy. *Int. J. Cancer.* 1988;42:872-6.
195. Fukuda K. y cols. A hospital-based case-control study on hepatocellular carcinoma in Fukuoka and Saga prefectures, northern Kyushu, Japan. *Japanese J. Cancer Research.* 1993;84:708-14.
196. Ferlay J. y cols. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer.* 2010;127:2893-917.
197. Parkin D.M. y cols. *Global cancer statistics, 2002.* CA: Cancer J. cClinicians. 2005;55:74-108.
198. Fund WCR, Research Alfc. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective: Amer Inst for Cancer Research;* 2007.
199. Grant WB. An ecologic study of dietary links to prostate cancer. *Alternative Medicine Review.* 1999;4:162-9.
200. Ganmaa D. y cols. Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices. *Int. J. Cancer.* 2002;98:262-7.
201. Zhang J, Kesteloot H. Milk consumption in relation to incidence of prostate, breast, colon, and rectal cancers: is there an independent effect? *Nutr Cancer.* 2005;53:65-72.
202. Aune D. y cols. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;101:87-117.
203. Shi R. y cols. Insulin-like growth factor-I and prostate cancer: a meta-analysis. *Brit. J. Cancer.* 2001;85:991-6.
204. Gunnell D. y cols. Are diet-prostate cancer associations mediated by the IGF axis? A cross-sectional analysis of diet, IGF-1 and IGFBP-3 in healthy middle-aged men. *Brit. J. Cancer.* 2003;88:1682-6.
205. Renehan A.G. y cols. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet.* 2004;363:1346-53.
206. Parodi PW. Dairy product consumption and the risk of prostate cancer. *Int. Dairy J.* 2009;19:551-65.
207. Meinbach DS, Lokeshwar BL, editors. *Insulin-like growth factors and their binding proteins in prostate cancer: Cause or consequence?. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations;* 2006: Elsevier.
208. Dimitrakopoulou V.I. y cols. Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: Mendelian randomisation study. *BMJ.* 2017;359.
209. Parkin DM. *Global cancer statistics in the year 2000.* The Lancet Oncology. 2001;2:533-43.

210. Chen L. y cols. Milk and yogurt intake and breast cancer risk: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98.
211. Boyd N. y cols. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Brit. J. Cancer*. 1993;68:627-36.
212. Shin M-H. y cols. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J. National Cancer Inst.* 2002;94:1301-10.
213. McCullough M.L. y cols. Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol. Prevention Biomarkers*. 2005;14:2898-904.
214. Moorman PG, Terry PD. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80:5-14.