



Compuestos bioactivos de alimentos como coadyuvantes a los tratamientos de cáncer de mama: vitamina D y omega-3

Bioactive food compounds as adjuvants to breast cancer treatment: vitamin D and omega-3

Laura M. Bermejo, Carmen Gómez-Candela, Sergio Dahdouh y Bricia López-Plaza

Departamento de Nutrición. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Paz (IdiPAZ). Madrid

Resumen

Introducción: el cáncer de mama (CM) es el tumor más diagnosticado en mujeres y la primera causa de muerte por cáncer en este grupo de población. La calidad de vida disminuye durante los tratamientos, así como a largo plazo en las supervivientes. Numerosos estudios relacionan la ingesta de algunos alimentos o sus compuestos bioactivos con un mejor pronóstico de la enfermedad o mejoras en la calidad de vida de pacientes con CM, pero apenas existen revisiones que permitan aclarar la evidencia científica.

Objetivos: agrupar y sintetizar la evidencia disponible sobre la efectividad del empleo de compuestos bioactivos de alimentos como coadyuvantes del tratamiento del CM.

Método: revisión bibliográfica mediante sistema de búsqueda PubMed para la identificación y estudio de compuestos bioactivos con posible efecto coadyuvantes en el tratamiento de CM.

Resultados: todos los compuestos analizados mostraron efectos antitumorales *in vitro*. La vitamina D contribuye a reducir las fracturas óseas. Los lípidos marinos disminuyen la resorción ósea y la inflamación.

Conclusión: existen compuestos bioactivos con potencial terapéutico para mejorar la calidad de vida de mujeres con CM. La vitamina D y los lípidos marinos son los que presentan mayor evidencia. Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos controlados para confirmar una relación directa entre el empleo de estos compuestos y la evolución tumoral o la supervivencia en CM.

Palabras clave:

Cáncer de mama.
Alimentos.
Coadyuvante.
Vitamina D.
Omega-3.

Abstract

Introduction: breast cancer (BC) is the most commonly diagnosed tumor in women and it continues to be the leading cause of cancer death in women. Quality of life decreases significantly during treatment and in the survivors. There is growing evidence linking the intake of certain foods, or their bioactive compounds, with better prognosis of the disease or improvements in physiological parameters that can increase BC patients' quality of life. But there are hardly any reviews to clarify the scientific evidence.

Objectives: gathering and summarizing the available evidence on the effectiveness of the dietary compounds use as coadjuvants for BC treatment.

Method: literature search using Pubmed to identify and analyze bioactive compounds as coadjuvants for BC treatment.

Results: all tested compounds showed antitumor effects *in vitro*. Vitamin D decrease risk of bone fracture, and marine lipids may reduce bone resorption and inflammation.

Conclusion: there are bioactive compounds with potential to improve the quality of life of women with BC. Vitamin D and marine lipids provide a solid quality scientific evidence. Despite this, more controlled clinical trials are required to establish a direct link between the use of these compounds and the tumor progression or patient survival.

Key words:

Breast cancer. Food.
Adjuvant. Vitamin D.
Omega-3.

Bermejo LM, Gómez-Candela C, Dahdouh S, López Plaza B. Compuestos bioactivos de alimentos como coadyuvantes a los tratamientos de cáncer de mama: vitamina D y omega-3. *Nutr Hosp* 2018;35(N.º Extra. 6):64-69

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2291>

Correspondencia:

Laura M. Bermejo. Grupo de investigación en Nutrición y Alimentos Funcionales (Nutrinvest). Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Paz (IdiPAZ). Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid
e-mail: laura.bermejol@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) se define como una proliferación celular maligna que puede iniciarse en distintos tejidos mamarios, principalmente ductos (90%) y lobulillos (10%). Esta patología es el quinto tipo de cáncer más común a nivel mundial y el más frecuente en mujeres.

Como dato positivo cabe destacar que hasta hace poco más de la mitad de los diagnósticos de CM eran tumores de gran tamaño/avanzados. Sin embargo, actualmente, más del 85% de diagnósticos se hace en etapas precoces, en las que no existe afectación ganglionar o es muy limitada.

El desarrollo del CM es un proceso multifactorial en el que intervienen factores genéticos, ambientales y hormonales (1).

Entre los factores ambientales, la influencia de la dieta en el desarrollo del CM está siendo ampliamente estudiada. El mantenimiento de dietas hipercalóricas, ricas en azúcares refinados, carnes y grasas saturadas y pobres en frutas y vegetales y, por consiguiente, en fibra y vitaminas, se relaciona con mayor riesgo de desarrollar CM (2,3). También se ha establecido una sólida asociación entre la ingesta de alcohol y el riesgo de padecer CM (4). Otro factor importante de riesgo es el sedentarismo (5). Por último, todos los factores descritos tienen en común promover la ganancia de peso y, por tanto, desarrollar obesidad, lo que se considera uno de los principales factores de riesgo asociados al CM. De hecho, algunos autores han establecido que la obesidad podría incrementar la incidencia un 30% (6).

Actualmente se está generando una creciente masa científica que promueve la idea de que ciertos alimentos, sus nutrientes o compuestos bioactivos podrían no solo contribuir a la prevención de la tumorigénesis, sino que también podrían ejercer efectos sobre el desarrollo tumoral una vez diagnosticado el cáncer (7). En este sentido, algunos autores señalan que algunos componentes de la dieta podrían emplearse como tratamientos adyuvantes a los tratamientos antineoplásicos habituales con el objetivo de aumentar la supervivencia (7,8). Por otro lado, aunque actualmente el CM sea una patología curable en la mayoría de casos, las pacientes sufren deterioro de su calidad de vida, aumento del riesgo cardiovascular (9) y problemas asociados a los distintos tratamientos (como linfedema) (10). En este sentido, también puede encontrarse en la bibliografía gran número de publicaciones que relacionan el consumo de determinados alimentos o compuestos bioactivos con mejoras en la calidad de vida de este colectivo (11).

Sin embargo, muchas veces resulta difícil discernir entre aquellos alimentos o compuestos bioactivos con mayor evidencia científica de aquellos con menor respaldo científico. Por esta razón, el objetivo del presente trabajo es exponer los efectos de aquellos nutrientes o compuestos bioactivos de alimentos con mayor evidencia científica para su utilización como adyuvantes a los tratamientos habituales del CM, lo que puede aumentar la supervivencia y/o mejorar la calidad de vida del colectivo.

MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando el sistema de búsqueda PubMed introduciendo como palabras clave: *breast cancer, nutrition, bioactive compounds, functional food y dietary intake*.

Se han revisado 185 artículos. De la lectura de resúmenes se seleccionaron aquellos que arrojaban resultados positivos, que asociaban el empleo de un componente dietético, ya sea alimento completo, nutriente o compuesto bioactivo, con algún tipo de efecto beneficioso sobre el desarrollo o evolución del CM o sobre un parámetro indirectamente relacionado. Los "efectos beneficiosos" se interpretaron en un sentido amplio, incluyendo la disminución de parámetros de proliferación celular en células tumorales mamarias, la reducción de la tasa metastásica en pacientes, la sinergia con algún tipo de tratamiento antitumoral o la reducción de efectos secundarios asociados a terapias antineoplásicas.

Entre los trabajos con resultados positivos se eligieron aquellos compuestos bioactivos que contaban con mayor número de publicaciones (> 10) y que incluían estudios *in vitro* e *in vivo* así como estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. Finalmente, fueron seleccionados 106 artículos que incluían información de los siguientes compuestos: catequinas del té verde, isoflavonas de la soja, vitamina E, vitamina D, β -glucanos de levaduras, setas y cereales, lípidos marinos (DHA, EPA), ácido α -linoléico y lignanos de linaza y compuestos sulfurados de crucíferas.

Todos los artículos fueron sometidos a una lectura crítica, y para el presente trabajo se ha prestado especial atención a los artículos de los 2 compuestos con mayor respaldo científico: vitamina D y omega-3. El resto de compuestos ha sido detallado en otro artículo (12).

RESULTADOS

VITAMINA D

La vitamina D (VD) o calciferol es de vital importancia para el mantenimiento de la salud ósea y del sistema inmunológico. La VD contribuye al mantenimiento de órganos y sistemas, ya que interviene en la regulación de los niveles de calcio y fósforo en sangre, promoviendo su absorción intestinal y la reabsorción de calcio en el riñón. De este modo, participa en la formación y en la mineralización ósea, y es esencial para el desarrollo esquelético (13).

Preservar la resistencia de los huesos es vital para contribuir al mantenimiento de la calidad de vida de mujeres que padecen o han padecido CM (14), especialmente con tratamientos antiestrogénicos en tumores hormonodependientes, que promueven la disminución de la densidad mineral ósea (15). Por esta razón, parece importante garantizar niveles adecuados de VD en sangre en las mujeres con CM.

Tabla I. Ensayos clínicos vitamina D y cáncer de mama

Artículo	n	Producto	Variable	Resultado
Cauley <i>et al.</i> , 2013. Estados Unidos (20)	36	Suplemento calcio (1000 mg/día); VD (400 UI/día)	1. Incidencia de fractura de cadera 2. Efectos cardiovasculares y mortalidad	1. Reduce incidencia de fractura de cadera a largo plazo 2. Sin efectos cardiovasculares ni en mortalidad
Lawrence <i>et al.</i> , 2013. Estados Unidos (17)	24	Paracalcitol oral (2-7 ug/día)	1. Niveles PTH en suero 2. Seguridad de la suplementación	1. Bajada significativa de PTH 2. Seguro y efectivo durante quimioterapia
Rhee <i>et al.</i> , 2013. Corea (21)	98	Alendronato y (0,5 mg/día) calcitriol (0,5 ug/día)	DMO y marcadores de recambio (pérdida de masa)	Prevención de pérdida ósea asociada al tratamiento con inhibidores de aromataza
Peppone <i>et al.</i> , 2011. Estados Unidos (22)	224	Suplemento VD (distintos niveles)	DMO	> suplementación asocia < pérdida DMO
Jacobs <i>et al.</i> , 2011. Estados Unidos (23)	3085	Ingesta y/o suplementación de VD	Reparación tumoral	Sin efectos significativos
Amir <i>et al.</i> , 2009. Canadá (24)	40	Suplemento calcio (1.000 mg/día); VD (10.000 UI/día)	1. Niveles PTH 2. Cambios en resorción ósea	1. Bajada significativa de PTH 2. Sin cambios en resorción ósea

VD: vitamina D; DMO: densidad mineral ósea.

Por otro lado, tanto en estudios *in vitro* como en ensayos clínicos ha podido observarse que niveles bajos de VD en suero están relacionados con una sobreestimulación de la hormona paratifoidea (PTH) y con mayores tasas metastásicas en hueso, lo que se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad. Por el contrario, altos niveles séricos de VD se asocian con una mayor supervivencia y una menor reparación tumoral (16,17).

En este sentido, algunos autores han observado una posible causalidad inversa, y plantean la posibilidad de que, en casos graves de CM, la concentración sérica de la vitamina disminuya significativamente, dando lugar a peores pronósticos. Si así fuera, el valor de VD en suero podría utilizarse como biomarcador indicador del grado de gravedad del cáncer en lugar de como un factor relacionado con una mayor supervivencia (18,19). Sin embargo, la mayoría de células tumorales de CM tienen receptores de VD (> 90%), y esto se asocia con menor supervivencia de dichas células, dados los efectos de la vitamina en diferenciación celular, actividad antiproliferativa, parada del ciclo celular y regulación de proteínas apoptóticas (20).

En la mayoría de ensayos clínicos realizados hasta el momento (17,20-24) (Tabla I), se ha asociado la suplementación con VD con disminución de niveles de PTH, lo que podría asociarse con fenotipos tumorales menos proliferativos. Por otro lado, también se han observado mejoras en distintos parámetros óseos que, aunque no puedan ser reportados como efectos antineoplásicos, sí pueden considerarse beneficiosos para la salud general. De este modo, teniendo en cuenta tanto los efectos observados a nivel tumoral como otros factores asociados a la calidad de vida, se considera que la suplementación con VD durante el tratamiento

del CM podría ser recomendada, con especial énfasis en pacientes con bajos niveles.

Aun así, hay que tener en cuenta que un incremento demasiado acusado en los niveles de VD podría elevar el riesgo de hipercalcemia. Por esta razón, algunos autores proponen utilizar análogos de VD menos calcémicos como el Paricalcitol, cuya suplementación está recomendada en combinación con tratamientos de quimioterapia (21), para que los sujetos puedan ver aumentados sus niveles de VD en suero de forma más segura.

En resumen, dentro de todos los compuestos bioactivos relacionados con efectos antineoplásicos y de mejora del pronóstico asociado al CM, podemos concluir que la VD es uno de los ingredientes funcionales que actualmente puede ser recomendable como adyuvante en distintas terapias –especialmente con tratamientos antiestrogénicos en tumores hormonodependientes–. Por ello, la mayoría de las guías de práctica clínica (ESMO, SEOM, etc.) recomiendan controlar los niveles de VD como parte de la atención médica oncológica de rutina en mujeres en tratamiento o seguimiento de un CM, ya que en aquellas que presenten niveles de VD bajos estaría indicado pautar suplementación y promover un aumento del consumo de alimentos ricos en esta vitamina (pescados grasos, lácteos enriquecidos, huevos y setas) hasta alcanzar niveles normales en sangre (25,26).

OMEGA-3 (DHA, EPA)

El ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA)

de la familia omega-3 que se encuentran en grandes cantidades en productos de origen marino, como algas y pescados. Las células de mamíferos no pueden sintetizar PUFA *de novo*, por lo que su ingesta es la única vía de presencia en el organismo.

Varios grupos de investigación han demostrado que el DHA tiene, experimentalmente, la capacidad de aumentar la eficacia de hasta 15 agentes anticancerígenos (27-29). Este compuesto altamente insaturado se incorpora a los fosfolípidos de la membrana celular con mayor afinidad a células de rápido crecimiento o proliferación, tales como las células tumorales (30). Así, se estima que producen un aumento de la sensibilización del tejido tumoral frente a agentes anticancerígenos, mientras que en los tejidos normales no producen efecto adverso alguno (31). Además de este efecto, otros estudios relacionan su presencia con procesos apoptóticos, control de factores de crecimiento asociados a la oncogénesis, tales como EGFR y Her2+, y cambios en la expresión génica asociada a procesos metastásicos, proliferativos y de diferenciación celular (32). Por último, también se han observado evidencias que relacionan el consumo de omega-3 con una reducción del riesgo de padecer CM, ya que en algunos casos este cáncer se asocia con una alta ingesta de ácidos grasos de la serie omega-6 (33,34).

En los ensayos clínicos revisados (35-38) (Tabla II) se han observado mejoras significativas en efectos adversos del tratamiento sobre la resorción ósea, los síntomas de la menopausia, la fatiga, el estado inflamatorio, etc. Por otro lado, otros estudios relacionan su ingesta con un aumento de la quimiosensibilización de tejidos tumorales, lo que les otorga un importante potencial como adyuvantes en tratamientos de quimioterapia. Así, se ha encontrado un aumento de supervivencia en mujeres con CM metastásico (35).

De este modo, las pruebas *in vitro* y los distintos ensayos clínicos nos llevan a pensar que la suplementación e ingesta de PUFA

de origen marino podría promover efectos beneficiosos recomendables durante el tratamiento de CM, así como la disminución de efectos secundarios de los tratamientos (pérdida de masa magra, fatiga...) y la sensibilización de las células tumorales frente a los tratamientos antineoplásicos, por lo que su uso como adyuvante en las distintas terapias podría ser de gran utilidad.

Hasta la fecha no existe ninguna recomendación específica incluida en las guías de práctica clínica de mujeres con tratamiento o seguimiento de CM de suplementar con omega-3. Sin embargo, la mayoría de estas guías recogen la necesidad de recomendar el incremento del consumo de pescado azul en la dieta de las pacientes (25,26).

CONCLUSIÓN

Durante años se ha descrito en estudios epidemiológicos la existencia de una asociación entre el consumo de determinados componentes alimentarios y el riesgo de desarrollar algunos tipos de tumores. Una dieta sana, baja en grasas saturadas y azúcares refinados y rica en productos integrales y vegetales podría relacionarse con un mejor pronóstico de pacientes con diferentes tipos de tumores (39). Se ha evidenciado que los supervivientes de cáncer con estilos de vida más saludables (mantenimiento de peso corporal óptimo, práctica de actividad física y, por supuesto, el seguimiento de una dieta saludable) tienen menor riesgo de mortalidad por cualquier causa y, en el caso concreto de las mujeres supervivientes de CM, menor mortalidad como consecuencia del cáncer (40).

Estas observaciones han aumentado el interés por investigar las propiedades antitumorales de los compuestos bioactivos contenidos en los alimentos que forman parte de una dieta saludable con el objetivo de explorar su potencial aplicación como trata-

Tabla II. Ensayos clínicos omega-3 y cáncer de mama

Artículo	n	Producto	Variable	Resultado
Hutchins-Wiese <i>et al.</i> , 2014. Estados Unidos (35)	38	Suplemento EPA/DHA (4 g/día)	1. Ácidos grasos en suero 2. Recambio óseo 3. Marcadores inflamación	1. Aumento significativo ratio omega-3/omega-6 2. Reducción significativa de resorción ósea 3. Sin alteración de marcadores de inflamación
McDonald <i>et al.</i> , 2014. Australia (36)	153	Cápsulas 1 g (0,35g EPA/0,25g DHA) (5 cap/día)	1. Pérdida (%) de masa magra 2. Calidad de vida 3. Inflamación	1. Frena pérdida de masa magra 2. Aumenta calidad de vida 3. Reducción significativa de inflamación
Alfano <i>et al.</i> , 2012. Alemania (37)	633	Aceite de pescado, aceite hígado de bacalao y aceite de linaza	Inflamación y fatiga	Reducción significativa de inflamación y parámetros asociados a la fatiga
Bougnoux <i>et al.</i> , 2009. Francia (38)	25	Suplemento DHA (1,8 g/día) como adyuvante	Progresión metastásica y supervivencia	Reducción significativa de progresión y aumento supervivencia. Potencial quimiosensibilizador del tejido tumoral

EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico.

mientos anticancerígenos que pudieran resultar complementarios a los tratamientos habitualmente utilizados.

Muchos compuestos bioactivos han mostrado resultados prometedores en estudios *in vitro*. Sin embargo, en la mayoría de los casos los resultados en ensayos clínicos son contradictorios, por lo que no es posible confirmar una relación directa entre el consumo de muchos compuestos y la evolución tumoral en las pacientes con CM (12). Estas discrepancias podrían asociarse a diferentes factores de confusión: falta de estudios enfocados al avance tumoral, elección de muestras poco representativas, problemas en la absorción de algunos de los compuestos estudiados (como β -glucanos), falta de condiciones controladas a la hora de llevar a cabo los ensayos clínicos o la gran heterogeneidad en el tipo de tumor que origina el CM de las participantes de ensayos clínicos. De hecho, este último factor puede ser de gran importancia, ya que el CM engloba una gran variedad de tumores diferentes, que pueden diferenciarse por el tipo celular que originó el tumor y por la expresión tumoral de determinadas moléculas como receptores de estrógenos (ER+), receptores de progesterona (PR+) o factor de crecimiento epidérmico (Her2+). Además, existen otros condicionantes, como, por ejemplo, el estado fisiológico de la mujer antes o después de la menopausia, que suponen un “ambiente” concreto para el crecimiento tumoral y que también sería necesario controlar. Todo esto determina que cada CM presente una entidad única. De este modo, teniendo en cuenta que cada compuesto bioactivo puede tener un mecanismo de acción diferente, podrían existir compuestos que ejerzan efectos específicos en un determinado tipo tumoral y no en otros, y compuestos que actúen de forma más genérica y sean efectivos en varios tipos tumorales.

Por otro lado, la detección temprana y el uso de terapias antineoplásicas más eficaces han dado lugar a un número cada vez mayor de supervivientes de CM. Estos éxitos presentan un nuevo desafío a la comunidad médica, que debe hacer frente a complicaciones a largo plazo de los tratamientos, con el consiguiente deterioro de la calidad de vida en este colectivo (40). De este modo, aunque no pueda afirmarse que los compuestos bioactivos revisados puedan, en su mayoría, producir mejoras en el pronóstico y en el avance tumoral, sí podemos asegurar que la mayoría promueven, en mayor o menor medida, mejoras en la calidad de vida y un mejor “ambiente fisiológico” que participe activamente en la reducción de problemáticas asociadas con la enfermedad después de los tratamientos quimio/radioterápicos o incluso en alargar la supervivencia de estas pacientes. En este contexto, la VD y los lípidos marinos son los compuestos bioactivos que actualmente cuentan con mayor evidencia científica en base a los estudios revisados.

En cuanto a la VD, parece ser un nutriente esencial para reforzar la salud ósea en pacientes con CM que siguen tratamientos antiestrogénicos, ya que los estrógenos tienen efecto protector sobre el hueso, y niveles reducidos de la hormona se traducen en mayores tasas de pérdida ósea. Por ello, la mayoría de guías de práctica clínica (por ejemplo, ESMO y SEOM) recomiendan pautar suplementación con VD y aumentar el consumo de alimentos ricos en esta vitamina (pescados grasos como salmón, atún y

caballa, lácteos enriquecidos, huevos, setas...) en mujeres con CM y niveles bajos de VD en sangre.

En cuanto a los lípidos marinos, su ingesta podría promover efectos beneficiosos durante el tratamiento de CM, como la disminución de efectos secundarios de los tratamientos (pérdida de masa magra, fatiga...) y la sensibilización de células tumorales frente a los tratamientos antineoplásicos, por lo que su uso como adyuvante en las distintas terapias podría ser de utilidad. Sin embargo, no existe aún ninguna recomendación específica incluida en las guías de práctica clínica de mujeres con tratamiento o seguimiento de CM. Aún así, la mayoría de guías recogen la necesidad de recomendar el incremento del consumo de pescado azul en la dieta de las pacientes.

Por tanto, el uso de algunos compuestos bioactivos como tratamiento adyuvante en mujeres diagnosticadas de CM podría ser una herramienta con potencial para contribuir a la disminución de efectos indeseados derivados del tumor y de los tratamientos y a mejorar su calidad de vida. Sin embargo, este trabajo pone de manifiesto la necesidad de incrementar el número de ensayos clínicos mejor controlados enfocados a evaluar el efecto del empleo de compuestos bioactivos sobre el pronóstico, la calidad de vida y los efectos secundarios asociados a los tratamientos antitumorales para poder contar con evidencias suficientes que demuestren el beneficio de su uso como tratamiento adyuvante para la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol* 2015;26(7):1291-9.
- Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiébaud AC, et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008;88(5):1304-12.
- Nagel G, Linseisen J, van Gils CH, Peeters PH, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Dietary beta-carotene, vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(3):753-65.
- Tjønneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Thomsen BL, Overvad K, et al. Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2007;18(4):361-73.
- Steindorf K, Ritte R, Eomoi PP, Lukanova A, Tjønneland A, Johnsen NF, et al. Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2013;132(7):1667-78.
- Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335(7630):1134.
- Björklund G. The Adjuvant Nutritional Intervention in Cancer (ANICA) Trial. *Nutr Cancer* 2015;67(8):1355-8.
- Cong M, Song C, Zou B, Deng Y, Li S, Liu X, et al. Impact of glutamine, eicosapentamacioc acid, branched-chain amino acid supplements on nutritional status and treatment compliance of esophageal cancer patients on concurrent chemoradiotherapy and gastric cancer patients on chemotherapy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015;95(10):766-9.
- Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology* 2016;27(1):6-13.
- Kilbreath SL, Refshauge KM, Beith JM, Ward LC, Ung OA, Dylke ES, et al. Risk factors for lymphoedema in women with breast cancer: A large prospective cohort. *Breast* 2016;28:29-36.
- Mohile SG, Hurria A, Cohen HJ, Rowland JH, Leach CR, Arora NK, et al. Improving the quality of survivorship for older adults with cancer. *Cancer* 2016;122(16):2459-568.

12. Dahdouch S, Bermejo LM, López- Plaza B, Palma-Milla S, Peregrina B, Santamaría B, et al. Revisión de la evidencia científica sobre el papel de compuestos bioactivos de alimentos como coadyuvantes a los tratamientos antineoplásicos de cáncer de mama. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2017;23(2).
13. Simoneau T, Gordon CM. Vitamin D: Recent Recommendations and Discoveries. *Adolesc Med State Art Rev* 2014;25(2):239-50.
14. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(Suppl. 8):1588-94.
15. Cameron DA, Douglas S, Brown JE, Anderson RA. Bone mineral density loss during adjuvant chemotherapy in pre-menopausal women with early breast cancer: is it dependent on oestrogen deficiency? *Breast Cancer Res Treat* 2010;123(3):805-14.
16. Segovia-Mendoza M, Díaz L, González-González ME, Martínez-Reza I, García-Quiroz J, Prado-García H, et al. Calcitriol and its analogues enhance the antiproliferative activity of gefitinib in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;148:122-31.
17. Lawrence JA, Akman SA, Melin SA, Case LD, Schwartz GG. Oral paricalcitol (19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2) in women receiving chemotherapy for metastatic breast cancer: a feasibility trial. *Cancer Biol Ther* 2013;14(6):476-80.
18. Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Garland CF. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2014;34(3):1163-6.
19. Cui Y, Rohan TE. Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(8):1427-37.
20. Cauley JA, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Robbins JA, Rodabough RJ, Chen Z, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22(11):915-29.
21. Rhee Y, Song K, Park S, Park HS, Lim SK, Park BW. Efficacy of a combined alendronate and calcitriol agent (Maxmarvil®) in Korean postmenopausal women with early breast cancer receiving aromatase inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Endocr J* 2013;60(2):167-72.
22. Peppone LJ, Huston AJ, Reid ME, Rosier RN, Zakharia Y, Trump DL, et al. The effect of various vitamin D supplementation regimens in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(1):171-7.
23. Jacobs ET, Thomson CA, Flatt SW, Al-Delaimy WK, Hibler EA, Jones LA, et al. Vitamin D and breast cancer recurrence in the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Am J Clin Nutr* 2011;93(1):108-17.
24. Amir E, Simmons CE, Freedman OC, Dranitsaris G, Cole DE, Vieth R, et al. A phase 2 trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D(3) in breast cancer patients with bone metastases. *Cancer* 2010;116(2):284-91.
25. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast* 2017;31:244-59.
26. Barnadas A, Algara M, Cordoba O, Casas A, González M, Marzo M, et al. Correction to: Recommendations for the follow-up care of female breast cancer survivors: a guideline of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Society of Primary Care Physicians (SEMERGEN), Spanish Society for Family and Community Medicine (SEMFYC), Spanish Society for General and Family Physicians (SEMG), Spanish Society of Obstetrics and Gynecology (SEGO), Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR), Spanish Society of Senology and Breast Pathology (SESPM), and Spanish Society of Cardiology (SEC). *Clin Transl Oncol* 2018 [Epub ahead of print].
27. Hajjaji N, Schubnel V, Bougnoux P. Determinants of DHA incorporation into tumor tissue during dietary DHA supplementation. *Lipids* 2011;46(11):1063-9.
28. Sheng H, Chen X, Liu B, Li P, Cao W. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Enhance Cisplatin Efficacy in Gastric Cancer Cells by Inducing Apoptosis via ADORA1. *Anticancer Agents Med Chem* 2016;16(9):1085-92.
29. Eltweri AM, Thomas AL, Metcalfe M, Calder PC, Dennison AR, Bowrey DJ. Potential applications of fish oils rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of gastrointestinal cancer. *Clin Nutr* 2017;36(1):65-78.
30. Liu J, Ma DW. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of breast cancer. *Nutrients* 2014;6(11):5184-223.
31. Bougnoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN, Giraudeau B, Couet C, Le Floch O. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br J Cancer* 2009;101(12):1978-85.
32. Brasky TM, Lampe JW, Potter JD, Patterson RE, White E. Specialty supplements and breast cancer risk in the Vitamins And Lifestyle (VITAL) Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(7):1696-708.
33. Thiébaud AC, Chajès V, Gerber M, Boutron-Ruault MC, Joulin V, Lenoir G, et al. Dietary intakes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2009;124(4):924-31.
34. Murff HJ, Shu XO, Li H, Yang G, Wu X, Cai H, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and breast cancer risk in Chinese women: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2011;128(6):1434-41.
35. Hutchins-Wiese HL, Picho K, Watkins BA, Li Y, Tannenbaum S, Claffey K, et al. High-dose eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation reduces bone resorption in postmenopausal breast cancer survivors on aromatase inhibitors: a pilot study. *Nutr Cancer* 2014;66(1):68-76.
36. McDonald C, Bauer J, Capra S, Coll J. The muscle mass, omega-3, diet, exercise and lifestyle (MODEL) study-a randomised controlled trial for women who have completed breast cancer treatment. *BMC Cancer* 2014;14:264.
37. Alfano CM, Imayama I, Neuhaus ML, Kiecolt-Glaser JK, Smith AW, Meeske K, et al. Fatigue, inflammation, and ω -3 and ω -6 fatty acid intake among breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1280-7.
38. Bougnoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN, Giraudeau B, Couet C, Le Floch O. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br J Cancer* 2009;101(12):1978-85.
39. Song M, Giovannucci E. Preventable Incidence and Mortality of Carcinoma Associated With Lifestyle Factors Among White Adults in the United States. *JAMA Oncol* 2016;2(9):1154-61.
40. Inoue-Choi M, Robien K, Lazovich D. Adherence to the WCRF/AICR guidelines for cancer prevention is associated with lower mortality among older female cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(5):792-802.