



Q Ácidos grasos: ¿amigos o enemigos del cáncer?

Meza-Guillen Daniela¹, Martínez-García Erika Aurora^{1,2}, Juárez-Rojas Juan Gabriel³

Resumen

El cáncer es el crecimiento celular descontrolado originado por diversos factores etiológicos. Algunos estudios han mostrado que los componentes nutritivos y no nutritivos de la dieta pueden promover o retrasar el desarrollo del cáncer en personas con predisposición genética. Las grasas se han contraindicado durante la terapia farmacológica contra el cáncer, incluso englobando a algunos ácidos grasos que han mostrado resultados benéficos en investigaciones de intervención para el tratamiento del cáncer. Estos son los ácidos grasos poliinsaturados, que se asocian con la reducción en la incidencia de proliferación de melanomas malignos de manera significativa, a través de la supresión de la expresión de ciclooxigenasa-2 en tumores, la disminución de la expresión de AP-1 y RAS, la promoción de la diferenciación de células cancerosas, apoptosis de células malignas y disminución de la caquexia. En nuestra población existe ingesta deficiente de estos nutrientes incluso en sujetos sanos.

Palabras clave: *ácidos grasos poliinsaturados, cáncer, dieta, omega-3, omega-6.*

Fatty acids: cancer's friends or foes?

Abstract

Cancer is the uncontrolled cell growth, originated by diverse etiological factors. Fats have been contraindicated during pharmacological therapy against cancer, including some fatty acids that have proved beneficial results in intervention researches for the cancer treatment. The polyunsaturated fatty acids are associated to the significantly reduction on the incidence of proliferation of malignant melanomas, through the suppression of the cyclooxygenase-2 expression in tumors, the diminishment of AP-1 and RAS expression, the promotion of cancerous cell differentiation, malignant cell apoptosis and the decrease of cachexia. Within our population exists a deficient ingestion of these nutrients whether the cancer pathology develops or not.

Key words: *cancer, diet, omega-3, omega-6, polyunsaturated fatty acids.*

1. Licenciada en nutrición. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

2. Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco, México.

3. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Contacto: Licenciada en nutrición Meza Guillen Daniela, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Juan Badiano 1, Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, México D.F. Correo electrónico: dannie_meza@hotmail.com. Teléfono: (5255)5573 2911 y 1272. Fax: (5255)5573 4687

Meza-Guillen D; Martínez-García EA; Juárez Rojas JG. Ácidos grasos: ¿amigos o enemigos del cáncer? *Rev Med MD* 2011; 3(1):10-15

Introducción

De manera general, el cáncer se puede definir como el crecimiento celular no regulado o descontrolado que se origina por la interacción de factores de riesgo alimentarios, genéticos y ambientales. Datos reportados recientemente por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) muestran que el cáncer es una de las principales causas de muerte en población mexicana, generando 67,048 muertes por año.^{1,2}

Diversos estudios han mostrado que los componentes nutritivos y no nutritivos de la dieta pueden promover o retrasar el desarrollo de cáncer en personas con predisposición genética. Algunos estudios señalan que las grasas no están indicadas en el tratamiento contra el cáncer e incluso se han contraindicado durante la terapia farmacológica. Por consiguiente, en los países latinoamericanos se recomienda reducir el consumo de alimentos grasos para evitar los problemas de salud derivados de la ingesta de éstos. Sin embargo, en los ensayos realizados donde las grasas son restringidas, no especifican qué tipos de grasas son las contraindicadas durante el proceso de esta patología.³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el consumo de ácidos grasos omega-6 y omega-3 a una proporción de 5-10:1, además el consumo de ácidos grasos poliinsaturados y menos grasas saturadas o alimentos fritos.³ Aunque en la dieta humana existen componentes que promueven el cáncer, también contiene otros que pueden prevenir o combatir dicha enfermedad, por ejemplo, en algunas investigaciones se ha demostrado que la leche de vaca contiene ácido linoleico conjugado, que puede inhibir la proliferación del melanoma maligno humano, cáncer colorrectal y cáncer pulmonar. Se ha observado también que el aumento en el consumo de ácidos grasos omega-3 es una buena alternativa no tóxica para mejorar la terapia del cáncer e incrementar significativamente la expectativa de vida del paciente.^{4,5,6}

Este trabajo pretende destacar algunos de los efectos más importantes de ciertas grasas que, de acuerdo a su mecanismo de acción, resultan protectoras e incluso pueden llegar a inhibir el crecimiento de células cancerígenas.

Cáncer: etiología y fisiopatología

Antes de describir los beneficios que el tratamiento a base del consumo de ácidos grasos poliinsaturados le otorga al paciente con cáncer durante la terapia farmacológica y el proceso patológico, es importante conocer la etiología y fisiopatología de la enfermedad.

La regulación desordenada del crecimiento y maduración celular causada por agentes ambientales o factores genéticos, genera pérdida del control en el crecimiento, diferenciación y confinamiento espacial de las células de los tejidos y órganos del cuerpo. La neoplasia humana representa, en conjunto, una variedad de enfermedades caracterizadas por el crecimiento anormal e invasión tisular a nivel de todo el organismo.^{7,8} El proceso neoplásico es consecuencia de modificaciones escalonadas en la función celular. Estos cambios fenotípicos confieren potencial proliferativo,



Figura 1. Mutaciones celulares en la génesis del cáncer.

invasivo y metastásico, características distintivas del cáncer (Figura 1).⁹

Aunque el cáncer se clasifica de acuerdo al tejido de origen, localización anatómica, capacidad de crecimiento e invasión que presente sobre otros tejidos u órganos corporales, los diversos tipos de cáncer comparten características entre ellos. Los tumores pueden presentar características malignas o benignas.^{9,10}

Consecuencias del cáncer en el estado nutricio del paciente

Es de gran importancia el estudio de los efectos metabólicos causados por el cáncer en el organismo, ya que afectan el estado nutricio y la composición corporal del paciente, alterando la ingesta y asimilación de los alimentos. La desnutrición es una de las principales complicaciones del cáncer y suele ser uno de los primeros síntomas en revelar la presencia de la enfermedad.¹¹ Se ha observado que los pacientes con cáncer presentan alteraciones metabólicas y fisiológicas aún antes de recibir algún tipo de terapia anticancerígena; lo cual los hace más propensos a incrementar sus necesidades de macro y micronutrientes. La prevalencia de la desnutrición en estos pacientes varía ampliamente, dependiendo del tipo de tumor, ubicación, extensión y tratamiento empleado, oscilando entre 15% a 80%, los principales síntomas son la pérdida excesiva de peso y la astenia de diferentes grados.¹² Es importante mencionar, que la desnutrición puede afectar negativamente la evolución de los pacientes con cáncer, incrementando la presencia de complicaciones post quirúrgicas y de la morbilidad.¹³

La cirugía, la administración de agentes citotóxicos y/o radioterapia son las opciones de tratamiento para pacientes

especulado que en combinación con otros nutrientes (p. ej., la vitamina C, la vitamina E, el beta-caroteno y la coenzima Q10), estos ácidos grasos pueden ser especialmente valiosos en la prevención y el tratamiento del cáncer; además, tanto estudios poblacionales como clínicos, sugieren que los ácidos grasos omega-3 podrían inhibir el desarrollo del cáncer de próstata.²³ Por otro lado, algunos trabajos de investigación han probado que el consumo diario de ácidos grasos de cadena larga omega-3 (ácido eicosapentaenoico, [EPA] y ácido docosahexaenoico, [DHA]) ralentiza o invierte el progreso del cáncer de colon.^{19,24}

Ácidos poliinsaturados como factor de prevención

En numerosas ocasiones se ha demostrado la importancia de la dieta sobre el inicio y desarrollo del cáncer y diversos estudios avalan que las dietas ricas en ácidos poliinsaturados (omega-3 y omega-6) ayudan en la prevención de éste.²⁵ Un estudio previo mostró reducción del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres post-menopáusicas que consumieron mayores cantidades de omega-3 en relación con omega-6.^{22,26} Además, se ha encontrado disminución en la incidencia de cáncer de próstata entre hombres con consumo alto de ácidos grasos omega-3.²⁷ La relación que tiene la ingesta de ácido linoleico conjugado, esfingomielina y ácido butírico, presentes en la leche de vaca, con la reducción en la incidencia de proliferación de melanomas malignos, cáncer colorectal, pulmonar y de mama en humanos, es significativa, por lo que se empiezan a recomendar dietas que incluyan lácteos para prevenir futuras neoplasias.^{4,28} Además, se ha observado que el aceite de oliva (rico en omega-3) es un inhibidor de actividad de la 3-Hidroxi 3-Metilglutaril Coenzima A reductasa y puede reducir los efectos de los productos de desecho oncogénico previniendo el cáncer de pulmón.²⁹ También, se ha estudiado la relación del consumo de pescado rico en omega-3 y sus principales componentes, EPA y DHA, con la reducción del riesgo de padecer cáncer de cualquier tipo. Las propiedades de este aceite pueden modificar la progresión del cáncer, suprimiendo el ácido araquidónico e influyendo en la transcripción, la expresión génica, la traducción en el proceso de síntesis celular, la alteración en la actividad estrogénica, la disminución de efectos negativos de los radicales libres y en la sensibilidad del organismo a la insulina.²⁰

Influencia de la dieta rica en ácidos poliinsaturados sobre el progreso del cáncer

El estudio de los ácidos grasos poliinsaturados se ha enfocado en el efecto benéfico que poseen durante los tratamientos de quimioterapia y radioterapia y en la inhibición del crecimiento celular desordenado; lo que evita la proliferación del cáncer y la aparición de metástasis. Los mecanismos de efectividad de estos ácidos son: 1) la supresión de la expresión de ciclooxigenasa-2 en tumores, lo cual disminuye la proliferación del cáncer; 2) la disminución de la expresión de AP-1 y RAS, dos oncogenes involucrados en la promoción tumoral; 3) la promoción de la diferenciación de células cancerosas; 4) la apoptosis de células malignas; y 5) la

disminución de la caquexia en estos pacientes.³⁰⁻³²

En un estudio realizado en ratas, se observó supresión en el crecimiento canceroso ó disminución en la velocidad de éste en el grupo controlado con dietas altas en omega-3. Estos efectos también se observaron en cáncer de pulmón, colon, mama y próstata de humanos. Además, se observó una mejor respuesta frente a los efectos adversos ocasionados por la terapia de radiación a la que fueron sometidos los pacientes con cáncer, así como una mayor reducción de la prevalencia de caquexia y disminución en la velocidad de crecimiento de células malignas en pacientes con cáncer de mama. El tratamiento dietético basado en el uso de omega-3, produce mejoría en el estado nutricional y mejor respuesta al tratamiento médico sin presentar tantos efectos colaterales.^{6,33}

¿Cómo se metabolizan los ácidos grasos?

El ácido graso omega-3 alberga tres dobles enlaces (es decir, sitios de insaturación), entre el tercer y cuarto carbono del omega final. Existen tres tipos principales de ácidos grasos omega-3 que se ingieren a través de los alimentos y que el organismo utiliza: los AGPs de cadena larga, el EPA y el DHA. Una vez ingerido, el cuerpo convierte al ALN en EPA y DHA, los dos tipos de ácidos grasos omega-3 más fácilmente asimilables por el organismo (Figura 3).¹⁸ EPA y DHA son ácidos grasos omega-3 que actúan como importantes precursores de lípidos y como moduladores de la señalización celular, expresión de genes y procesos inflamatorios. De ahí que en los últimos años la familia omega-3 ha adquirido especial interés por sus características de inmunomodulación.^{19,22}

La mayoría de los ácidos grasos omega-6 se consumen en la dieta a partir de aceites vegetales. El ácido linoleico se convierte en ácido y-linolénico (GLA) en el cuerpo, y da origen al ácido araquidónico (AA) (Figura 2). El AA es un tipo de omega-6 de los más importantes, ya que funciona como precursor directo para la síntesis de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Cuando las células son estimuladas por una variedad de impulsos externos, el AA es

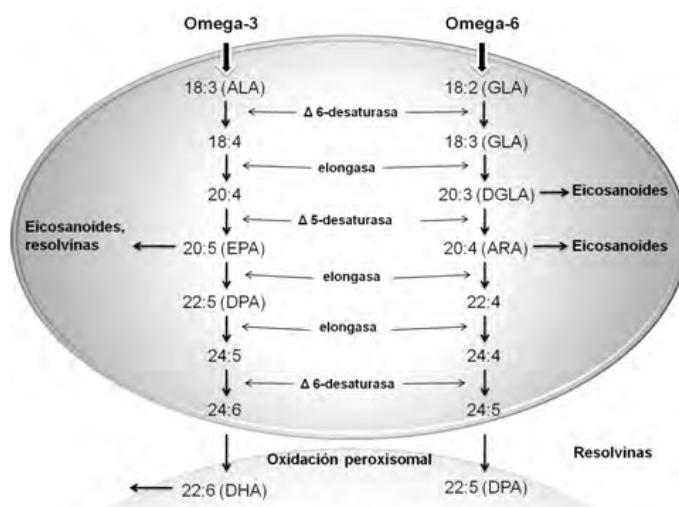


Figura 3 Metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados.

con cáncer.¹⁴ Las herramientas farmacológicas pueden erradicar o reducir potencialmente el cáncer, pero también pueden ocasionar múltiples efectos colaterales que debilitan al paciente, particularmente por reducción del apetito, fatiga, astenia, vómitos y náuseas. Cuando la desnutrición se establece, es necesario reducir o modificar la dosis de los agentes citotóxicos, ya que ésta puede dañar el estado inmune y reducir la defensa corporal contra agentes infecciosos.¹³

La pérdida de peso en pacientes con cáncer puede ser por efecto de diversos factores, tales como la producción de mediadores catabólicos e inflamatorios como las proteínas inflamatorias, interleucinas u otros complejos proteoma-ubiquitina, cuya actividad puede ser incrementada por la propia neoplasia.¹⁵ En neoplasias que involucran el tubo digestivo, la masa neoplásica puede ocasionar una posible obstrucción mecánica en el trayecto del tracto digestivo, causando disfagia, saciedad prematura, náusea, vómito o dolor abdominal, por oclusión o suboclusión intestinal. Además, algunos tumores pueden interferir con la función del órgano, causando diarrea como resultado de la pérdida de enzimas digestivas; el dolor originado durante la alimentación o la digestión puede representar otro factor importante que limita tanto cuantitativa, como cualitativamente el consumo alimenticio.¹⁶⁻¹⁸

Finalmente, el tratamiento anticancerígeno *per se*, puede causar anorexia, saciedad prematura, náusea, vómito, mucositis oral e intestinal con disfagia, diarrea, hemorroides, fisuras anales y alteraciones en el sentido del gusto y del olfato. Todos estos síntomas pueden afectar la selección de los alimentos y contribuir a una dieta inadecuada y a una reducida calidad de vida.¹¹

Después de analizar los efectos negativos que el cáncer genera en la salud y el estado nutricio del paciente, consideramos que es fundamental investigar y ofrecer información adecuada para reducir la incidencia, el desarrollo y la evolución de esta enfermedad; sugiriendo una correcta alimentación, con una proporción adecuada de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, así como suficiente aporte calórico que permita mantener las funciones vitales del organismo durante el curso de esta patología.

La dieta juega un papel importante tanto en el desarrollo como en la prevención de la patología, afortunadamente es un factor modificable por cada persona. Se recomienda el consumo de ácidos grasos poliinsaturados (AGPs) porque poseen grandes efectos benéficos, los cuales se ven reflejados en la disminución del crecimiento tumoral, caquexia y anorexia que el paciente experimenta en la historia natural de la enfermedad.

¿Qué son los ácidos grasos poliinsaturados?

Los ácidos grasos son las unidades estructurales básicas de los lípidos que químicamente pueden clasificarse por la presencia o no de dobles enlaces en la cadena hidrocarbonada. De esta forma, los ácidos grasos pueden ser saturados (cuando no tienen dobles enlaces), monoinsaturados (cuando tienen un doble enlace), o poliinsaturados (cuando tienen múltiples dobles enlaces). El número de átomos de carbono en la cadena hidrocarbonada

también puede ser útil en la clasificación de los ácidos grasos; ya que por este medio podemos identificar a los ácidos grasos de cadena corta (menos de 4 carbonos), los de cadena media (4-12 carbonos) y los de cadena larga (más de 12 carbonos).^{19,20}

La posición de los dobles enlaces en relación con el carbono carboxílico y la posición del primer doble enlace en relación con el carbono metílico, es denominado carbono omega, éstos enlaces también son útiles para la clasificación de los ácidos grasos. Gracias al carbono omega, podemos identificar al ácido linoleico (AL), perteneciente a la familia de los omega-6 ($\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$) y al ácido linolénico (ALN), perteneciente a la familia de los omega-3 ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$). A estos ácidos grasos, también se les denomina ácidos grasos esenciales (AGEs), y se caracterizan por no estar saturados de átomos de hidrógeno y por poseer más de un enlace doble (Figura 2).^{19,20}

El organismo puede sintetizar ácidos grasos saturados y monoinsaturados, pero no los poliinsaturados (AGPs), éstos últimos deben ser obtenidos de la dieta. Los AGPs se encuentran en algunos de los nutrientes esenciales de la dieta humana, como las plantas y los pescados. Estos ácidos grasos son imprescindibles para la estructura y función de las membranas celulares, así como para la señalización hormonal normal. Los AGPs son transformados en mediadores hormonales locales llamados eicosanoides, que regulan los estadios de la inflamación, incluyendo la iniciación, propagación y finalización.^{20, 21} Este proceso inflamatorio es vital para el sistema inmune corporal, ya que se encarga de reparar y proteger al organismo. Los eicosanoides también son componentes cruciales de las membranas neurales, debido a que aseguran una adecuada comunicación interna celular en el cerebro y en el sistema nervioso. Por obvias razones, es importante mencionar que la deficiencia de estos ácidos grasos se han asociado con enfermedades degenerativas como el cáncer.¹⁹⁻²²

A pesar de que aún se requieren más investigaciones para comprender el posible efecto de los AGPs en la prevención y el tratamiento del cáncer, algunos investigadores han

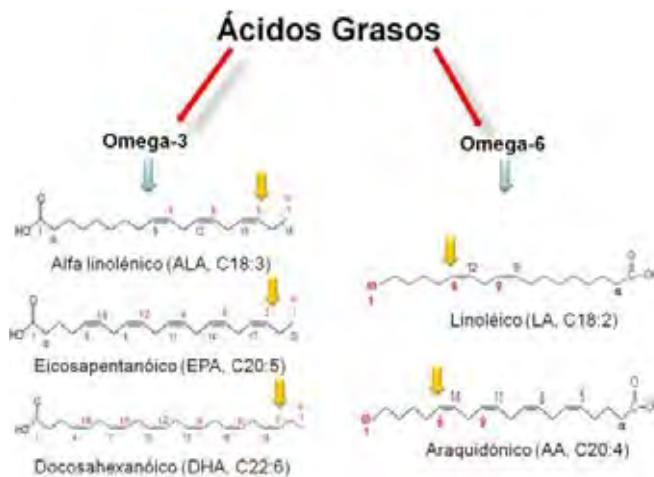


Figura 2. Estructura química de los ácidos grasos poliinsaturados.

liberado de las membranas celulares a través de la fosfolipasa que posteriormente fungirá como precursor para la síntesis de los eicosanoides biológicamente activos, las prostaglandinas, los tromboxanos, y los leucotrienos.²²

Los AGPs comparten y compiten por el mismo sistema enzimático: elongasas y desaturasas. Por la acción de las fosfolipasas sobre los lípidos de membrana, se libera AA a partir del omega-6 y EPA a partir del omega-3, a su vez, por acción de la ciclooxygenasa sobre el AA o lipoxigenasa sobre el EPA se forman eicosanoides (Figura 3).^{20,34} Existe competencia entre las dos familias. El exceso de una familia de ácidos grasos puede interferir con el metabolismo de la otra, modificando sus concentraciones en tejido y sus efectos biológicos.^{20,22}

Fuentes de ácidos grasos omega-3 y omega-6

La mayor parte de omega-3 se consume en la dieta, proveniente de fuentes vegetales como las semillas de lino, nueces, avellanas y los kiwis. Hay un pequeño porcentaje que provienen de carne de pollo y de vaca. Las mayores concentraciones de EPA y DHA se encuentran en los peces de agua fría como el salmón, el atún y el arenque.³⁵ Los mariscos como los mejillones y las ostras también contienen omega-3. Como alternativa para los vegetarianos o aquellos individuos que no pueden consumir pescado o sus aceites, las semillas y aceites vegetales, las algas marinas y los vegetales de hojas verdes como espinaca, coliflor y brócoli son la opción.²⁰

La fuente dietética de los ácidos grasos omega-6, se encuentra en nueces, cereales, huevos y aves de corral. La mayoría de los ácidos grasos omega-6 se consumen en la dieta a partir de aceites vegetales como ácido linoleico (Tabla 1).

Proporción de consumo de ácidos grasos

Es importante mantener un equilibrio apropiado entre los ácidos omega-3 y omega-6 en la dieta, puesto que estas dos sustancias actúan en conjunto para fomentar la salud, el desequilibrio de éstos contribuye al desarrollo de enfermedades.³⁶ En general, se recomienda que una dieta saludable debe contener aproximadamente de 2 a 4 veces más ácidos grasos omega-6 que omega-3. La dieta típica de los países desarrollados llamada "dieta occidental" suele contener entre 14 y 25 veces más ácidos grasos omega-6 que omega-3. Algunos investigadores sugieren que esta descompensación constituye un factor importante en la creciente cantidad de enfermedades inflamatorias. Por el contrario, la "dieta mediterránea" consiste en un equilibrio saludable entre los AGPs; diversos estudios han demostrado que las personas que consumen este tipo de alimentación tienen menos probabilidades de padecer enfermedades cardiovasculares.^{19,22} Por otro lado, la relación omega-6 y omega-3 en los fosfolípidos, modula el equilibrio entre los eicosanoides de ambas series. En un estudio experimental se observó que la relación omega-6 y omega-3 de 2:1 tuvo el mejor efecto sobre la inmunidad, aunque aún faltan más estudios clínicos para definir la relación óptima (Tabla 2).²²

Las recomendaciones de las autoridades sanitarias europeas para el consumo de AGPs en adultos son: una dosis de 2g/día de ALN y 250 mg/día de los ácidos grasos de

Tabla 1. Porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados en fuentes de alimentos vegetales y animales

Fuente	Ácidos grasos polininsaturados (%)	
	Linoleico	Linolénico
Cártamo	74.1	0.5
Soya	54.0	8.0
Palma	9.5	0.5
Canola	26.0	10.0
Oliva	11.2	8.0
Lino	22.0	49.0
Maíz	52.0	1.0
Mantequilla	2.2	1.8
Salmón	5.0	30.0
Yema de huevo	18.0	46.7
Leche de vaca	5.3	1.6

Valores obtenidos de USDA, Codex, IUPA

Tabla 2. Niveles de ingesta adecuada de ácidos grasos poliinsaturados, con base en una dieta de 2000 kcal/día

Ácidos grasos	Ingesta de ácidos grasos (%)	
	g/día	Energía total (%)
Ácidos grasos saturados	19-20	±8
Ácidos grasos monoinsaturados	30	±14
Ácido linoleico (niveles mínimo y máximo)	4.4-6.7	2.0-3.0
Ácido linolénico	2.2	1.1
Eicosapentaenoico + decosahexaenoico	0.65	0.3
Docosahexaenoico (aporte mínimo)	0.22	0.1
Eicosapentaenoico 0.22 (aporte mínimo)	0.22	0.1

Pie de tabla

cadena larga omega-3, EPA y DHA; así como una dosis de 10g/día del ácido graso omega-6 (AL). En cambio en los Estados Unidos, la dosis recomendada para adultos se ha establecido en 1.6 g/día de ALN para los hombres y 1.1 g/día para las mujeres, y 17 g/día de AL para los hombres y 12 g/día para las mujeres. La *American Heart Association* recomienda el consumo de pescado mínimo dos veces por semana.¹⁹⁻²²

Conclusión

La información descrita en el presente trabajo, destaca los efectos benéficos del empleo de los AGPs en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, a pesar de que existen recomendaciones para el consumo proporcional de éstos en diversas entidades, como la dieta mediterránea, las recomendaciones de Autoridades Europeas y la American Heart Association, en la población mexicana no existe información suficiente de estas indicaciones de consumo, por lo que es común basarnos en recomendaciones establecidas en otros contextos como los de la OMS, que mencionamos previamente. En ese sentido, es importante señalar, que la biodisponibilidad de los nutrientes, de los alimentos y el poder adquisitivo de nuestro país no son los mismos que el de otras poblaciones. Por lo que esto se puede sumar a la lista de razones por las que nuestra población presenta ingesta deficiente de estos nutrientes aún cuando se desarrolle o no

cáncer. Es importante resaltar, que elevar la ingesta de AGPs en la dieta podría ser de gran relevancia en la prevención y el tratamiento del cáncer en nuestra población.

Referencias bibliográficas

- 1.Williams MT, Hord NG. The role of dietary factors in cancer prevention: beyond fruits and vegetables. *Nutr Clin Pract*. 2005;20:451-459.
- 2.Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Instituto Nacional de las Mujeres. Mujeres y hombres en México 2010. Informe del INEGI. México 2010:15.
- 3.Riezzo G, Chiloiro M, Russo F. Functional foods: salient features and clinical applications. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005;5:331-337.
- 4.Parodi PW. Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J Nutr*. 1997;127:1055-1060.
- 5.Ip C, Singh M, Thompson HJ, Scimeca JA. Conjugated linoleic acid suppresses mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat. *Cancer Res*. 1994;54:1212-1215.
- 6.Hardman WE. Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy. *J Nutr*. 2002;132:3508S-3512S.
- 7.Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancet*. 2001;357:539-545.
- 8.Blobe GC, Obeid LM, Hannun YA. Regulation of protein kinase C and role in cancer biology. *Cancer Metastasis Rev*. 1994;13:411-431.
- 9.Hoon DS, Ferris R, Tanaka R, Chong KK, Alix-Panabières C, Pantel K. Molecular mechanisms of metastasis. *J Surg Oncol*. 2011;103:508-517.
- 10.Inagaki Y, Xu H, Nakata M, Seyama Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Tang W, Kokudo N. Clinicopathology of sialomucin: MUC1, particularly KL-6 mucin, in gastrointestinal, hepatic and pancreatic cancers. *Biosci Trends*. 2009;3:220-232.
- 11.Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1345-1350.
- 12.von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1:159-167.
- 13.Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2:27-35.
- 14.Bougnoux P, Chajès V, Germain E, Hubert B, Lhuillery C, Le Floch O, et al. Cytotoxic drug efficacy correlates with adipose tissue docosahexaenoic acid level in locally advanced breast carcinoma. *Lipids*. 1999;34 Suppl:S109.
- 15.Skipworth RJE, Stewart GD, Dejong CHC, Preston T, Fearon KC. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumor interaction?. *Clin Nutr*. 2007;26:667-676.
- 16.Marin-Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr*. 2007;26:289-301.
- 17.Santarpia L, Alfonsi L, et al. Predictive factors of survival in patients with peritoneal carcinomatosis on home parenteral nutrition. *Nutrition*. 2006;22:355-360.
- 18.Gaidos JK, Gaidos JK, Draganov PV. Treatment of malignant gastric outlet obstruction with endoscopically placed self-expandable metal stents. *World J Gastroenterol* 2009;15:4365-4371.
- 19.Tvrzicka E, Krejmyda LS, Stankova B, Zak A. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease - a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011;155:117-130.
- 20.Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:935-945.
- 21.Rose DP, Connolly JM. Effects of fatty acids and inhibitors of eicosanoid synthesis on the growth of a human breast cancer cell line in culture. *Cancer Res*. 1990;50:7139-7144.
- 22.Pauwels EK, Kairemo K. Fatty acid facts, part II: role in the prevention of carcinogenesis, or, more fish on the dish?. *Drug News Perspect*. 2008;21:504-510.
- 23.Nishino H, Murakoshi M, Mou XY, Wada S, Masuda M, Ohsaka Y, et al. Cancer prevention by phytochemicals. *Oncology*. 2005;69 Suppl 1:38-40.
- 24.Chen ZY, Istfan NW. Docosahexaenoic acid is a potent inducer of apoptosis in HT-29 colon cancer cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63:301-318.
- 25.Sauer LA, Dauchy RT, Blask DE. Mechanism for the antitumor and anticachectic effects of n-3 fatty acids. *Cancer Res*. 2000;60:5289-5295.
- 26.Wirfält E, Mattisson I, et al. Postmenopausal breast cancer is associated with high intakes of omega6 fatty acids (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2002;13:883-893.
- 27.Berquin IM, Min Y, Wu R, Wu J, Perry D, Cline JM, et al. Modulation of prostate cancer genetic risk by omega-3 and omega-6 fatty acids. *J Clin Invest*. 2007;117:1866-1875.
- 28.Hague A, Paraskeva C. The short-chain fatty acid butyrate induces apoptosis in colorectal tumour cell lines. *Eur J Cancer Prev*. 1995;4:359-364.
- 29.Smith TJ, Yang GY, Seril DN, Liao J, Kim S. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene. *Carcinogenesis*. 1998;19:703-706.
- 30.Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene*. 1999;18:7908-7916.
- 31.Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, Plester CE, Tisdale MJ, Carter DC, et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition*. 1996;12(1 Suppl):S27-30.
- 32.Collectt ED, Davidson LA, Fan YY, Lupton JR, Chapkin RS. n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids differentially modulate oncogenic Ras activation in colonocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280:C1066-C1075.
- 33.Dimri M, Bommi PV, Sahasrabuddhe AA, Khandekar JD, Dimri GP. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress expression of EZH2 in breast cancer cells. *Carcinogenesis*. 2010;31:489-495.
- 34.de Gómez Dunn IN, Brenner RR. Oxidative desaturation of alpha-linoleic, linoleic, and stearic acids by human liver microsomes. *Lipids*. 1975;10:315-317.
- 35.Calder PC, Davis J, et al. Dietary fish oil suppresses human colon tumour growth in athymic mice. *Clin Sci (Lond)*. 1998;94:303-311.
- 36.Bagga D, Capone S, Wang HJ, Heber D, Lill M, Chap L, et al. Dietary modulation of omega-3/omega-6 polyunsaturated fatty acid ratios in patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1123-1131.