



Revisión

Suplementos dietéticos como tratamiento en el cáncer cervicouterino; revisión sistemática

Ana Lidia Arellano Ortiz¹, Florinda Jiménez Vega¹ y Mauricio Salcedo Vargas²

¹Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. ²Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital Siglo XXI. México.

Resumen

Introducción: En el cáncer cervicouterino (CaCu) y neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) se requiere de una cuidadosa selección de terapias convencionales y complementarias, la inclusión de suplementos dietéticos dentro de ellas marcaría la pauta dentro de los tratamientos. Sin embargo, no se tiene algún reporte de qué tipo de suplementos pudieran ser utilizados para brindar una mejor respuesta ante la enfermedad por estas pacientes.

Objetivo: En la presente revisión se analizan los ensayos clínicos de los últimos 20 años que evaluaron suplementos dietéticos en esta población, con el objetivo de dar a conocer cuáles de ellos son viables para ser administrados.

Metodología: Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos que utilizaron algún suplemento dietario en mujeres con CaCu y algún grado de NIC analizando en ellos el modo de utilización del suplemento; el tratamiento convencional; si existe una deficiencia del nutriente ó compuesto a evaluar; las características de la población, del ensayo clínico y del suplemento; así como la dosis y los efectos esperados.

Resultados: Veinte fueron en total el número de estudios analizados. Los artículos fueron clasificados según la naturaleza del suplemento: Retinoides, vitamina E, probióticos, indoles, multivitamínico, ácido fólico y selenio.

Conclusión: Para el tratamiento de CaCu y NIC resultaron efectivos algunos de los suplementos encontrados en esta revisión, sin embargo su efecto dependerá de diferentes factores propios de la enfermedad. Debido a esto, es necesario el manejo correcto de los suplementos dietéticos para poder ser utilizados eficientemente como tratamiento complementario en esta población.

(Nutr Hosp. 2013;28:1770-1780)

DOI:10.3305/nh.2013.28.6.6816

Palabras clave: Revisión. Suplementos dietéticos. Cáncer cervicouterino. Quimiopreventivo. Paliativo.

DIETARY SUPPLEMENTS AS A TREATMENT FOR CERVICAL CANCER; A SYSTEMIC REVIEW

Abstract

Introduction: Cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) require a careful selection of conventional and complementary therapies. The inclusion of dietary supplements within the aforementioned treatments set the tone within treatments. However, there are no reports of what kind of supplements could be used to provide a better response to the disease in these patients.

Objective: In this review, we analyze clinical trials of the past 20 years that evaluated dietary supplements on this population, with the objective to raise awareness on which of them are viable to be administered.

Methods: We performed a search for clinical trials that used a dietary supplement in women with cervical cancer and some degree of NIC analyzing them how to use the supplement, the conventional treatment, deficiency of the nutrient or compound to be evaluated, the characteristics of the population, the clinical trial and the supplement, as well as dosage and their effects.

Results: Twenty were in total the number of studies reviewed. The articles were classified according to the nature of the supplement: Retinoids, vitamin E, probiotics, indoles, multivitamin, folic acid and selenium.

Conclusion: Some supplements were found to be effective in the treatment of cervical cancer and CIN. However, their effect depends on specific factors of the disease. The correct management of dietary supplements is an effective aid to help the patient with cancer and therefore, it is important to define what complementary therapies can be used for this population.

(Nutr Hosp. 2013;28:1770-1780)

DOI:10.3305/nh.2013.28.6.6816

Key words: Review. Dietary supplements. Cervical cancer. Chemopreventive. Palliative.

Correspondencia: Florinda Jiménez Vega.
Laboratorio de Biotecnología.
Instituto de Ciencias Biomédicas.
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.
Avda. Plutarco Elías Calles 1210 Fovisste Chamizal.
32310 Ciudad Juárez. Chihuahua. México.
E-mail: fjimenez@uacj.mx

Recibido: 17-V-2013.
1.ª Revisión: 27-VI-2013.
Aceptado: 18-VII-2013.

Abreviaturas

CaCu: cáncer cervicouterino
NIC: Neoplasia intraepitelial cervical
VPH: Virus del papiloma humano
I3C: Indol-3-carbinol
DIM: 3,3'-diindolilmetano
MDA: Malondialdehído

Introducción

El cáncer cervicouterino (CaCu) representa el 18,5% de incidencia de todas las neoplasias malignas en mujeres y ocupa el segundo lugar después del cáncer de mama en tasa de mortalidad en México¹. La mayor parte de los casos de CaCu están relacionados con la infección por el virus de papiloma humano (VPH). Este virus puede desaparecer pero, si la infección persiste, aparecen lesiones conocidas como neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC), las cuales van subiendo el grado de lesión (I, II y III) hasta llegar a la aparición de CaCu². Aproximadamente el 67,5% de los casos de CaCu en México están dados por la presencia del VPH-16 y 18, conocidos como los de alto riesgo¹. No obstante, si se detecta a tiempo la infección se puede intervenir mediante el suministro de un tratamiento específico y seguimiento oportuno a las pacientes³. En los últimos años, se ha visto una reducción de incidencia de CaCu en Canadá y Estados Unidos. Sin embargo, en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe, las tasas anuales de CaCu se mantienen altas⁴. Esto puede deberse a que no se adhieren a los tratamientos cuando se encuentran en las primeras etapas de displasias, generando así una progresión hacia CaCu *in situ* ó invasor⁵.

Cuando el CaCu es diagnosticado, se requiere de una cuidadosa selección de una o más modalidades terapéuticas convencionales, tales como la cirugía, radioterapia, quimioterapia o una combinación de quimio-radioterapia. Sin embargo, el uso prolongado de estos tratamientos en mujeres con CaCu, especialmente la radioterapia, puede ocasionar diferentes trastornos tales como disfunción sexual⁶, insuficiencia ovárica, infertilidad y fatiga⁷. Además, esta terapia también altera la función en tejidos aledaños (como el intestino) causando diarrea, incontinencia fecal, incremento en la frecuencia de defecación, sangrado rectal y exceso de flatulencia⁸. Debido a esto, se ha tratado de utilizar terapias complementarias que coadyuven con los tratamientos convencionales para reducir el tiempo de su utilización y además, que mejoren la calidad de vida de la paciente.

Los tratamientos convencionales como la cirugía, quimioterapia y radioterapia han ido mejorando con el paso del tiempo, pero siguen siendo necesarios otros tratamientos que aborden de manera eficaz al cáncer. Muchos estudios confirman que la mayoría de los pacientes bajo tratamientos de cáncer, utilizan terapias

complementarias en las cuales es común el uso de suplementos dietéticos⁹. Este tipo de tratamiento se caracterizan por proveer nutrientes esenciales como vitaminas, minerales, aminoácidos y concentrado de un compuesto ó metabolito extraído de algún alimento¹⁰, con el objetivo de ser usados para complementar la dieta ó como tratamiento de alguna enfermedad. En el caso de los pacientes con cáncer, los suplementos son utilizados para controlar los síntomas de la enfermedad, aliviar los efectos secundarios de ciertas terapias y prevenir una enfermedad futura, así como ayudar en el tratamiento de la enfermedad actual¹¹.

Por consiguiente, los suplementos pueden clasificarse como a) quimiopreventivos, los cuales son compuestos que previenen el cáncer y son administrados antes ó en las primeras etapas neoplásicas; b) quimioterapéuticos, agentes que tienen un efecto anticancerígeno actuando de manera directa ó indirecta y c) paliativos, los cuales van dirigidos a aliviar mas no a curar, los síntomas del cáncer. Aproximadamente el 80% de los pacientes con cáncer en el 2002, reportó el uso de suplementos dietéticos¹². Sin embargo, aún y cuando su uso es común en estos pacientes, la mayoría no lo reporta hacia sus médicos¹³. Además, se encontró que la tendencia de quienes los utilizan son: ser mujer, tener un nivel académico alto, ser jóvenes, tener una posición socioeconómica alta y tener una mayor conciencia de su propia salud¹². En vista de esto, los suplementos dietéticos pudieran ser un manejo adecuado en pacientes con CaCu ó con alguna neoplasia cervical y que con ello pudiera auxiliar a los tratamientos convencionales. Sin embargo, no se tiene algún reporte de qué tipo de suplementos pudieran ser utilizados por estas pacientes. Por ello, en la presente revisión se analizaron los ensayos clínicos de los últimos 20 años que evaluaron suplementos dietéticos en mujeres con NIC y CaCu con el objetivo de dar a conocer cuáles de ellos son viables para ser administrados en esta población.

Metodología

Se realizaron búsquedas desde enero de 1993 a mayo de 2013 en las siguientes bases de datos: PubMed, EBSCOHOST y ScienceDirect. Las palabras claves ("supplementation", "supplementation dietary", "chemoprevention", "nutraceutical", "vitamin") y ("cervical cancer", "cervical intraepithelial neoplasia", "cervical dysplasia") fueron utilizadas en combinación para recuperar los artículos relevantes en todas las bases de datos.

El criterio para la selección de los artículos fueron los siguientes: 1) estudios en humanos; 2) ensayos controlados ó clínicos farmacéuticos de diferentes fases; 3) estudios en mujeres con CaCu, con algún grado de NIC ó de un grupo en donde participaran mujeres con este cáncer; 4) administración del nutriente ó compuesto de forma oral y, 5) solo literatura en inglés y español. De cada estudio se analizó el modo de utilización del

suplemento según los efectos que se trataba de evaluar; el tratamiento convencional que utilizaban los pacientes; si existía una deficiencia del nutriente ó compuesto a evaluar; características de la población, del ensayo clínico y del suplemento; así como la dosis y los efectos esperados con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Para esta revisión, la calidad de todos los artículos seleccionados fue valorada de la misma manera permitiendo con ello discutir sus particularidades más adelante.

Resultados

Para esta revisión se incluyeron un total de 20 artículos siguiendo el criterio de selección antes mencionado y dando como resultado lo que se muestra en la figura 1, en donde el primer filtro se seleccionaron publicaciones que tuvieran las palabras claves seleccionadas en las bases de datos y de los criterios de inclusión 1 y 2, por lo que se incluyeron en la búsqueda las palabras “humans” y “clinical trials”. Para el segundo filtro, se analizaron manualmente cada uno de los artículos eliminando los duplicados de las búsquedas, artículos de revisión, que no fueran ensayos clínicos ó controlados

y artículos que trataran otros cánceres que no fueran CaCu. También se descartaron aquellos ensayos que evaluaban medicamentos y no nutrientes. Y por último, en el tercer filtro se eliminaron artículos que no fuesen administrados de forma oral (vía intravenoso ó tópico), además de aquellos que evaluaron al nutriente ó compuesto sólo de manera sérica ó en la dieta. Una vez seleccionados, los artículos fueron clasificados según la naturaleza del suplemento: Retinoides, vitamina E, probióticos, indoles, multivitamínico, ácido fólico y selenio. La descripción y lo que se encontró de cada uno de los estudios se encuentra en la tabla I.

Discusión

Suplementos quimiopreventivos

El uso de suplementos dietéticos varía considerablemente a razón de cómo y para quien se utiliza. Todos aquellos estudios que utilizaron suplementos para pacientes con alguna neoplasia intraepitelial, fue con la intención de incrementar la regresión y reducir la progresión de las lesiones que conllevan al CaCu. En base a lo anterior, este tipo de suplementos se consideraron

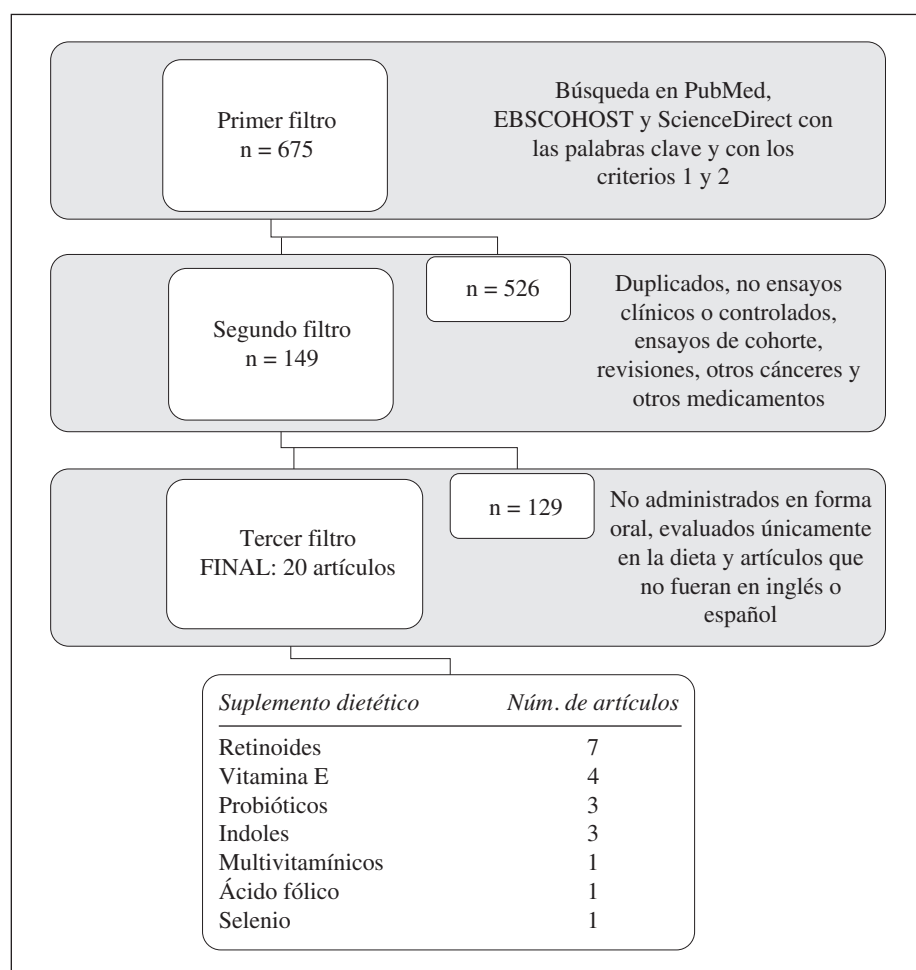


Fig. 1.—Diagrama de flujo para la selección de artículos.

Tabla I
Suplementos dietéticos administrados en ensayos clínicos utilizando como población de estudio a pacientes con NIC o CaCu

Suplemento	Referencias	Modo de utilización	Tratamiento convencional	Deficiencia del nutriente	Características de la población	Tipo ensayo clínico y duración	Característica del suplemento	Dosis	Efecto esperado	Diferencia significativa $p < 0,05$
β-caroteno	Manetta y cols., 1996 ⁸	Quimio-preventivo	-	Si	n=30 NIC I y II	No aleatorizado fase II 12 meses	β-caroteno por 6 meses	30 mg/día	Regresión histológica Incremento de micronutrientes* durante la suplementación Incremento de micronutriente* al final de la evaluación	No Si†
	Comerci y cols., 1997 ²¹	Quimio-preventivo	-	NE	n=10 NIC II	Aleatorizado doble ciego Fase III 9 meses	β-caroteno vs placebo por 9 meses	30 mg/día	Regresión histológica a NIC I Incremento de la expresión de TGF-β1	Si† Si
	Romney y cols., 1997 ²⁰	Quimio-preventivo	-	NM	n=69 NIC I, II y III	Aleatorizado controlado doble ciego 9 meses	β-caroteno vs placebo por 9 meses	30 mg/día	Regresión histológica Efecto benéfico en la persistencia Incremento de micronutrientes§	No No No
	Palan y cols., 1998 ⁹	Quimio-preventivo	-	NM	n=69 NIC I, II y III	Aleatorizado controlado 9 meses	β-caroteno vs placebo por 9 meses	30 mg/día	Diferencia entre el estatus de NIC con la concentración de micronutrientes Incremento de micronutrientes¶ Efecto de fumadoras sobre incremento de β-caroteno sérico	No Si** Si
	Keefe y cols., 2001 ¹⁷	Quimio-preventivo	-	En algunas pacientes	n=78 NIC II y III	Aleatorizado doble ciego fase III 24 meses	β-caroteno vs placebo por 24 meses	30 mg/día	Regresión histológica a los 6 meses Regresión histológica al final del tratamiento Incremento de micronutrientes*	Si No Si†
	Mackerras y cols., 1999 ²³	Quimio-preventivo	-	NE	n=141 NIC I	Factorial aleatorizado doble ciego 2 años	βC vs VC vs ambos vs sin suplemento por 2 años	βC 30 mg y VC 500 mg	Regresión histológica con vitaminas individuales ó combinadas	No
Ácido retinoico	Álvarez y cols., 2003 ²²	Quimio-preventivo	-	NE	n=114 NIC II y III	Aleatorizado doble ciego 12 semanas	Alitretinoína baja dosis vs alta dosis vs placebo por 12 semanas	Baja dosis 25 mg y alta dosis 50 mg	Regresión histológica	No

Tabla I (cont.)
Suplementos dietéticos administrados en ensayos clínicos utilizando como población de estudio a pacientes con NIC o CaCu

Suplemento	Referencias	Modo de utilización	Tratamiento convencional	Deficiencia del nutriente	Características de la población	Tipo ensayo clínico y duración	Característica del suplemento	Dosis	Efecto esperado	Diferencia significativa $p < 0,05$
Vitamina E	Gitanjali y cols., 1999 ⁴⁰	Quimio-terapéutico	RT	Si	n=50 CaCu mayoría en etapas IIb y IIIb	Prospectivo controlado Durante RT	Vitamina E vs placebo después de cesión RT	100 mg por cada RT	Disminución en los niveles de MDA Incremento de Vitamina E sérica después de la suplementación	Si No
	Argyriou y cols., 2005 y 2006 ³⁸	Paliativo	QT	NM	n=31 Pacientes con cáncer (incluidas CaCu)	Alatorizado controlado abierto con evaluación ciega Durante QT	α -tocoferol vs sin suplemento durante la QT	300 mg dos veces al día	Disminución de la incidencia de neurotoxicidad	Si
Probióticos	Gothard y cols., 2005 ⁴⁷	Paliativo	RT	NM	n=77 Pacientes con cáncer (incluidas CaCu)	Alatorizado Fase II 12 meses	dl- acetato de - α -tocoferol por 6 meses	500 mg dos veces al día	Mejora en los efectos secundarios a los 6 meses Mejora en la calidad de vida al final del ensayo Incremento de α -tocoferol sérico al final del tratamiento	Si No si
	Delia y cols., 2007 ⁵⁰	Paliativo	RT	-	n=482 CaCu/rectal/sigmoidal	Doble ciego controlado Durante RT	VSL#3 vs placebo durante RT	VSL#3 tres veces al día	Disminución de la diarrea durante radiación Disminución cuadros de enteritis y colitis Disminución en el uso de antidiarreicos	Si Si Si
	Giralt y cols., 2008 ⁵²	Paliativo	RT	-	n=85 CaCu/endometrial	Alatorizado doble ciego controlado Durante RT	<i>Lactobacillus casei</i> DN114.001 vs placebo durante RT	96 ml de yogurt líquido* tres veces al día	Disminución de la diarrea durante la radiación Consistencia moderada en las heces	No Si
Indoles	Chitapanarux y cols., 2010 ⁵¹	Paliativo	QT	-	n=63 CaCu etapas IIb y IIIb	Prospectivo alatorizado doble ciego controlado Durante RT	Infloran® vs placebo durante RT	Infloran® dos veces al día	Disminución en el uso de antidiarreicos Mejoramiento en la consistencia de las heces	Si Si
	Belly cols., 2000 ²⁷	Quimio-preventivo	-	NE	n=30 NIC I, II y III	Alatorizado controlado 12 semanas	I3C baja dosis vs alta dosis vs placebo por 12 semanas	Baja dosis 200 mg y alta dosis 400 mg	Regresión histológica Cambio positivo de la relación 2/16-hidroxiestrona	Si Si
Indoles	Del Priore y cols., 2010 ³²	Quimio-preventivo	-	NE	n=60 NIC II y III	Alatorizado doble ciego controlado Fase III 1 año	DIM vs placebo por 12 semanas	2 mg/kg/día	Regresión histológica	No
	Castañon y cols., 2012 ³³	Quimio-preventivo	-	NE	n=551 NIC I, II y III	Alatorizado doble ciego controlado 6 meses	DIM vs placebo por 6 meses	150 mg/día	Regresión histológica Incremento en la eliminación de VPH	No No

Tabla I (cont.)
Suplementos dietéticos administrados en ensayos clínicos utilizando como población de estudio a pacientes con NIC o CaCu

Suplemento	Referencias	Modo de utilización	Tratamiento convencional	Deficiencia del nutriente	Características de la población	Tipo ensayo clínico y duración	Característica del suplemento	Dosis	Efecto esperado	Diferencia significativa $p < 0,05$
MTV	Fuchs-Tartovsky y cols., 2011 ⁴⁵	Quimio-terapéutico y paliativo	QRT	Si*	n = 102 CaCu etapas IB2, IIA, IIB, IIIA y IIIB	Aleatorizado ciego, longitudinal y prospectivo con controles pasivos Durante la QRT	MTV vs placebo durante la QRT (aprox. 6 meses)	BC 4,8 mg VC 200 UI VE 200 UI Se 15 mg al día	Disminución de carbonilos libres Aumento de calidad de vida global	Si Si
Ácido fólico	Childers y cols., 1995 ³⁶	Quimio-preventivo	-	NE	n = 331 atipia coilocítica, NIC I y II	Prospectivo aleatorizado doble ciego controlado 6 meses	ácido fólico vs placebo por 6 meses	5 mg/día	Regresión histológica	No
Selenio	Muecke y cols., 2010 ⁵	Paliativo	QRT	Si	n = 81 CaCu / útero	Multicentro Fase III Durante la QRT	Selenio de sodio vs sin suplemento durante QRT	500 µg/día durante QRT y 300 µg/día sin tratamiento	Mantenimiento de selenio en suero después de radioterapia Disminución de la incidencia de diarrea	Si Si

NM: No menciona. NE: No evaluado. NIC: Neoplasia intraepitelial cervical. *: β-caroteno, Retinol y Vitamina E; †: Si en β-caroteno y Vitamina E; ‡: Si hubo regresión, pero no específica si fue significativo. §: Retinol, ácido ascórbico y α-tocoferol. ¶: β-caroteno, α-caroteno, licopeno, retinol, γ-tocoferol y α-tocoferol. **: Si en β-caroteno. QT: Quimioterapia. RT: Radioterapia. NIC: Neoplasia intraepitelial cervical. CaCu: cáncer cervicouterino. BC: β-caroteno. VC: Vitamina C. MDA: Malondialdehído. *: β-caroteno. Retinol y Vitamina E; †: Si en β-caroteno. VSI #3: Preparado de 450 billones/g de bacteria viable liofilizada, incluyendo cepas *Lactobacillus (L. casei, L. plantarum, L. acidophilus, y L. delbrueckii subsp. bulgaricus)*, tres cepas de bifidobacteria (*B. longum, B. breve y B. infantis*) y una cepa de *Streptococcus salivarius subsp. Thermophilus*. Inforan®: Preparado de 2 x 10⁹ unidades de bacterias de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum*. IBC: In401-3-carbinol. DIM: 3,3'-diindolilmetano. *: Conteniendo *Lactobacillus casei DN114001*, 10⁹ UFC/g de yogurt, en adición con los estándares *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii*. Se: Selenio. *: En Vitamina A y E.

como quimiopreventivos y de los cuales, los retinoides, indoles y ácido fólico entran en este concepto.

Los retinoides son derivados naturales y sintéticos de la vitamina A. En la dieta, ésta vitamina es obtenida de la carne y algunos vegetales como éster de retinil ó β -carotenos, respectivamente¹⁴. Cuando estos se ingieren, son metabolizados a retinol y después a ácido retinoico, el cual actúa directamente sobre receptores nucleares para tener un efecto en el desarrollo, crecimiento celular, diferenciación y apoptosis¹⁵. Evidencias epidemiológicas indican que existe una relación inversa entre la incidencia de cáncer y niveles séricos de vitamina A ó β -caroteno¹⁶, por lo que su consumo es importante para el desarrollo o no de ello.

En esta revisión, se encontraron siete estudios de los cuales evaluaron retinoides. Seis de ellos suplementaron con 30 mg/día de β -caroteno¹⁷⁻²¹ y uno con diferentes dosis de 9 *cis*-ácido retinoico (alitretinoina)²². De los seis artículos encontrados, no se observó una regresión histológica significativa a excepción de Keefe y cols.¹⁷ el cual se observó una regresión a los 6 meses después del tratamiento con β -caroteno pero no al final del estudio.

Por otra parte, dos estudios más mostraron un efecto positivo aunque sin diferencia significativa comparada con los grupos de placebo¹⁸⁻²¹. Dado los resultados, algunos artículos mencionan que los efectos discrepantes y sin diferencia significativa obtenidos en sus estudios, pudieron deberse por varios factores como: a) la edad y el grado de lesión, ya que el efecto de β -carotenos no se observó en mujeres mayores de 60 y un grado de lesión arriba de NIC II²⁰; b) diagnóstico equivocado del grado de lesión, dando un tipo de neoplasia antes de la aleatoriedad y dando otro después de ella²⁰; c) en un tiempo corto no se observa el efecto, esto debido a que se observa una regresión entre los 6 y 12 meses²²; d) haber sufrido una regresión espontánea antes del tratamiento ó en el grupo control^{20,22}; e) tipo de VPH, ya que los de alto riesgo tienden a mantener la persistencia y progresión comparado con los de bajo riesgo y por ello, no se tiene el efecto esperado con los suplementos; f) no tomar muestras de biopsias a todos las pacientes y únicamente utilizar los resultados del Papanicolaou o colposcopia para visualizar el efecto¹⁸; g) la misma biopsia genera la regresión en las pacientes^{18,22}, h) ser negativas a VPH tiende a una mayor tasa de regresión¹⁷ y por último, i) asumir que resultados en modelos animales son suficientes para basarse en determinar las dosis terapéuticas empleadas en los ensayos clínicos²³.

Algunos estudios cuantificaron las concentraciones de micronutrientes séricos (principalmente β -carotenos, vitamina E y retinol) antes y después del tratamiento. Solo dos lograron identificar a mujeres con alguna deficiencia de los nutrientes^{17,18}. No obstante, estos dos estudios fueron los que tuvieron un cambio positivo en la regresión con la suplementación. De acuerdo a los resultados de algunos estudios arrojaron que: a) no hay regresión en mujeres con lesiones de alto grado después de la suplementación¹⁷; b) la alta tasa de

regresión se observó en mujeres con una deficiencia a β -carotenos antes del tratamiento; c) la concentración de β -carotenos se ve afectada en mujeres fumadoras; d) las concentraciones de micronutrientes séricos se elevan únicamente en β -carotenos y no en otros¹⁸⁻²⁰; e) la combinación de β -carotenos y vitamina C resultó perjudicial ya que se incrementó la progresión de la lesión²³ y f) en el caso del uso de ácido retinoico, es más efectivo cuando es utilizado tópicamente que de manera oral²².

Dietas altas en crucíferas (por ejemplo brócoli, coliflor, brucas, etc) pueden retardar el desarrollo del cáncer en animales y el aumento del consumo de estos vegetales está asociado con una reducción del cáncer de colon, pulmón y mama²⁴. El compuesto específico para este efecto ha sido identificado como indol-3-carbinol (I3C)²⁴. El medio ácido del intestino convierte al indol en un dímero conocido como 3,3'-diindolilmetano (DIM)²⁵. Estos compuestos indólicos se consideran suplementos quimiopreventivos debido a que crean un efecto antiproliferativo de células cancerosas²⁶.

Los estudios incluidos en esta revisión utilizaron tanto la molécula I3C como su derivado DIM para observar la regresión histológica en mujeres con NIC. De los tres estudios encontrados, únicamente Bell y cols.²⁷, reportaron una regresión de las lesiones en aquellas mujeres que utilizaron como suplemento I3C y que además, mostró un cambio positivo en la relación urinaria de dos derivados de estronas, la 2-hidroxiestrona y la 16-hidroxiestrona. Los autores refieren que este cambio permitió que se indujera a apoptosis²⁸ ó por alguna inhibición en la unión de microtubulos²⁹ por efecto relacionado con estos derivados de las estronas en las células cancerígenas^{30,31}.

Por otro lado, los estudios que utilizaron a DIM como suplemento, no observaron cambios significativos en la regresión de las lesiones^{32,33}. Castañón y cols.³³ sugieren que los resultados negativos se debieron por la forma de suplementación de DIM hecha una sola vez al día y en base a que el promedio de vida en plasma es de 3 horas³⁴, no hubo una interacción farmacocinética del compuesto durante este tiempo tan corto. Asimismo, se hipotetiza que existe una variación genética individual que influiría en el metabolismo y la eliminación rápida de estos compuestos³⁵.

En base a los resultados mostrados por las búsquedas, fue seleccionado un artículo en el que se evaluaba el ácido fólico como suplemento³⁶; esto debido principalmente al rango de selección (1993-2013) el cual dejó fuera a ensayos clínicos que habían valorado con anterioridad este suplemento en mujeres con NIC. A pesar del hecho de ser un solo estudio, Childer y cols.³⁶ reportaron resultados concluyentes ya que comprobaron que el ácido fólico únicamente funciona como agente quimiopreventivo antes del desarrollo de NIC I y no para CaCu. Además, en base a los resultados de este estudio y de otros, propusieron que: a) una inadecuada reserva de ácido fólico en las células cervicales aumenta el riesgo de desarrollar NIC aunado con otros

factores como el fumar, la paridad y la presencia VPH-16; y b) las mujeres que tienen ya una condición potencialmente precancerosa, el ácido fólico no tiene efecto alguno. Con ello, el uso de ácido fólico se limita a mujeres con algunos factores de riesgo para el desarrollo de NIC I.

Suplementos quimioterapéuticos

La vitamina E y el uso de un multivitamínico fueron los suplementos que se utilizaron de manera quimioterapéutica, es decir que actúan de manera directa o indirecta sobre el cáncer.

Cuatro fueron los artículos que utilizaron vitamina E (α -tocoferol) como suplemento. Uno fue incluido en la descripción de otro por ser del mismo estudio^{37,38}, quedando únicamente a analizar tres estudios. En ellos, el objetivo principal fue utilizar a la vitamina E por su efecto antioxidante, ya que de acuerdo a algunos estudios éste actúa reduciendo la peroxidación lipídica de ácidos grasos polinsaturados en los tejidos por efecto de estrés oxidativo³⁹. Esta peroxidación si no es controlada, puede generar radicales libres que actúan como inductores de la carcinogénesis y que por ello, se utiliza el Malondialdehído (MDA) como un marcador de peroxidación para su control.

Gitanjali y cols.⁴⁰ analizaron el efecto antioxidante y la concentración de Vitamina E sérica después de cada sesión del tratamiento con radioterapia, encontrando que al suplementarse no disminuye la vitamina E sérica como usualmente sucede y que además, disminuye significativamente la concentración de MDA sérico. Dado los resultados expuestos por el estudio, quedan algunas discrepancias que generaron dudas en esta revisión; esto debido a que el autor refiere un déficit de vitamina E en las mujeres con cáncer al ser comparadas con las mujeres sanas, lo cual es inadecuado debido a que no mencionan un lineamiento base para decidir si es o no deficiente de esta vitamina. Además, se observó un incremento de ella en el grupo que no fue suplementado después de la radioterapia, lo que permite poner en juicio si el incremento se debió por la suplementación o por efecto de la radioterapia.

Por otra parte, la disminución del riesgo de presentar CaCu está relacionado con el consumo de frutas y vegetales las cuales son ricas en vitaminas antioxidantes como A, C y E^{41,42}. Fuchs-Tarlovsky y cols.⁴³, evaluaron el efecto y capacidad antioxidante de un multivitamínico conteniendo β -caroteno, vitamina E, vitamina C y selenio en mujeres con CaCu que recibían quimio-radioterapia. Los resultados de este estudio mostraron que hubo una disminución del estrés oxidativo por una reducción de carbonilos unidos a proteína y carbonilos libres séricos en mujeres que recibieron el suplemento. Estos carbonilos resultado de la oxidación de proteínas por estrés oxidativo, están relacionados con un daño progresivo de tejidos, diferenciación celular, inflamación y apoptosis⁴⁴ y por ende, están relacio-

nados con el desarrollo de algunos cánceres⁴⁵. Así mismo, este estudio observó que las mujeres con CaCu presentaron un déficit de Retinol y Vitamina E según los lineamientos de la FDA y gracias a la suplementación, lograron cubrir sus requerimientos de estas vitaminas. Por ello, este estudio refiere que el uso de este tipo de multivitamínico puede reducir el estrés oxidativo originado por la quimio-radioterapia y además, demostraron que con el suplemento lograban cubrir los requerimientos de las vitaminas y minerales antioxidantes que por la única dieta no los cubriría.

Suplementos paliativos

En esta revisión se encontraron varios suplementos dietéticos que disminuyen algunos efectos secundarios generados por tratamientos convencionales y que además, pueden mejorar la calidad de vida de las pacientes. Por ello la vitamina E, el multivitamínico, los probióticos y el selenio fueron los suplementos encontrados en los estudios con capacidad paliativa.

La vitamina E, que además de ejercer su efecto antioxidante también reduce los efectos neurotóxicos que genera la quimioterapia. Se sabe que existe una disminución en la concentración plasmática de vitamina E en pacientes con cáncer durante la quimioterapia con motivo al bajo consumo de dicha vitamina ó por pérdida renal de la misma⁴⁶. Esta deficiencia puede crear una neuropatía caracterizada por debilidad, rigidez, dolor y otros síntomas los cuales, son similares a los que puede causar la quimioterapia²³. Argyriou y cols.^{37,38} suplementaron vitamina E (α -tocoferol) en un grupo de pacientes con cáncer (incluidas mujeres con CaCu) tratadas con quimioterapia. Ellos mostraron que con 600 mg/día de α -tocoferol disminuyó significativamente la incidencia de neurotoxicidad en estos pacientes.

Por otra parte, Gothard y cols.⁴⁷ suplementaron 1000 mg de un compuesto sintético de vitamina E, el dl-acetato de α -tocoferol, a pacientes con cáncer que recibían radioterapia pélvica. Ellos observaron que en las mujeres con CaCu hubo una disminución significativa de algunos efectos que afectaban principalmente al tejido subcutáneo y órganos pélvicos, además de ver reducida la disfunción sexual femenina. Sin embargo, aun y cuando hubo una reducción de los efectos al término de la suplementación (6 meses) no hubo una mejora en la calidad de vida al final del ensayo (12 meses).

Si bien fue observado un efecto benéfico con la adición de vitamina E en estos dos estudios, el efecto no podría extrapolarse directamente en la población de CaCu ya que el bajo número de pacientes con este cáncer (dos mujeres en un estudio³⁸ y solo una en el otro⁴⁷) no determinan el efecto global en todas las mujeres y por ello, se deben de realizar un mayor número de ensayos clínicos que evalúen este suplemento específicamente en pacientes con CaCu.

De acuerdo al estudio de Fuchs-Tarlovsky y cols.⁴³ valoraron el uso del multivitamínico (β -caroteno, vita-

mina E, vitamina C y selenio) para observar la calidad de vida que existía en la población de mujeres con CaCu antes y después del suplemento. De acuerdo a los resultados, se observó un incremento significativo en la mejora de calidad de vida global y del cognitivo. Los autores atribuyen este efecto en base a la capacidad antioxidante de estas vitaminas y minerales sobre el estrés oxidativo a nivel proteína corporal, ya que las pacientes reportaron tener más fuerza muscular y menos fatiga.

El tratamiento con radioterapia puede desarrollar efectos adversos principalmente a nivel pélvico. La paciente con CaCu sometida a radioterapia puede tener dolor abdominal, diarrea con sangre y esteatorrea⁴⁸, por lo que se busca de tratamientos complementarios que ayuden a reducir estos efectos. Los probióticos principalmente restauran el ecosistema microbiano del intestino cuando éste es alterado⁴⁹. Debido a esto, el uso de probióticos es considerado como tratamiento paliativo en mujeres con CaCu y en otros cánceres.

El objetivo de los tres ensayos encontrados en esta revisión fue disminuir la incidencia de diarrea en los pacientes que reciben radioterapias pélvicas. Delia y cols.⁵⁰ valoró el uso de un suplemento probiótico conocido como VSL#3, el cual contiene una combinación de diferentes cepas (ver Tabla 1). Este estudio mostró que el uso del suplemento disminuyó significativamente la diarrea durante la radiación, además de reducir los cuadros de enteritis y colitis y el uso de antidiarreicos.

Así mismo, Chitapanarux y cols.⁵¹ evaluaron el suplemento Infloran[®] (véase tabla I) en mujeres con CaCu que recibían quimio-radioterapia. Este estudio mostró que también reduce significativamente la diarrea durante el tratamiento convencional y además, modificó la consistencia de las heces haciéndolas más firmes.

Por otra parte, Giralt y cols.⁵² evaluó el uso de una cepa específica, *Lactobacillus casei* DN114 001, en pacientes con cáncer de endometrio y CaCu. Sin embargo, ellos no mostraron una disminución significativa de diarrea pero sí lograron mejorar la consistencia de las heces moderadamente. El autor considera que estos resultados se debieron por algunas razones como: a) la magnitud de las lesiones inducidas por la radiación, teniendo la incapacidad del probiótico para contrarrestar la invasión de la mucosa por patógenos, b) la preparación probiótica del suplemento contenía una concentración de bacterias vivas 10³ veces menores a la de Delia y cols.⁵⁰ y c) el efecto antidiarreico se lograría ver con una alta concentración de probióticos, además de la combinación de varias cepas y no la utilización de solo una.

Por último, el uso de selenio se ha llevado a tratamientos con cáncer. Ciertos carcinógenos producen radicales libres *in vivo* los cuales pueden ser reducidos gracias a las Glutathion peroxidasa y a otras selenoproteínas presentes en el plasma⁵³. Por otra parte, estudios demuestran que el Selenio al suplementarse puede generar cambios benéficos en la reducción de efectos secundarios causados por la quimioterapia⁵⁴.

Muecke y cols.⁵⁵ realizaron un estudio donde fue suplementado selenito de sodio a mujeres con CaCu tratadas con quimio-radioterapia, observando una disminución de la incidencia de diarrea después de la quinta semana con radioterapia⁵⁵. El autor refiere que el efecto se debe por el incremento de la actividad protectora intestinal de las glutathion peroxidasa, las cuales neutralizan las hidropoxidasa y radicales libres generadas por la radiación. Además, menciona que el selenio puede estimular los mecanismos de repoblación microbiana en el intestino delgado⁵⁶. A pesar del efecto en la diarrea, no se observó diferencia significativa en la supervivencia de las pacientes. A su vez, cabe destacar que el grupo de estudio se encontraba deficiente de selenio, lo que pudo haber potencializado el efecto como fue observado en algunos estudios con β -caroteno^{17,18}.

Existe una gran cantidad de ensayos clínicos en humanos que evalúan suplementos dietéticos en el manejo del cáncer; sin embargo, para el tratamiento de CaCu y neoplasias cervicales resultó ser menor el número de estudios. Es evidente que los suplementos que más fueron evaluados son aquellos con capacidad quimiopreventiva y de los cuales, los retinoides y actualmente los compuestos indoles generan un efecto positivo en contra de las lesiones neoplásicas; no obstante, estos efectos se observan en etapas tempranas de neoplasia. En el caso del ácido fólico se determinó que únicamente previene el desarrollo de neoplasias y no fomenta la regresión cuando ya se tiene la enfermedad. En cuanto al uso de probióticos y selenio resultó ser favorable como tratamiento antidiarreico para aquellas personas bajo tratamiento con quimio y radioterapia; además, la utilización de vitamina E ayuda en gran medida a disminuir la neurotoxicidad por estos mismos tratamientos. Y por último el uso del multivitamínico, principalmente compuestos antioxidantes, permitió mejorar la calidad de vida global y cognitiva de las pacientes.

Por otra parte, de manera global y concluyente en todos los estudios se determinó que la eficiencia de algunos suplementos dependerá de la magnitud del NIC o de CaCu, cual sea su caso, mostrando que entre mayor grado de neoplasia menos será efectivo el tratamiento. Así mismo, se sugiere que deba existir una valoración del estado nutricional previo a la suplementación para determinar si existe una deficiencia, esto debido a que se observó que aquellas que eran deficientes a los compuestos, respondían mejor al tratamiento.

Conclusión

A pesar de que el CaCu no sea un problema epidemiológico en países desarrollados, sigue siendo una de las principales causas de muerte. Por ello, el uso de suplementos dietéticos es una herramienta necesaria para ayudar al paciente con CaCu y neoplasia y por lo tanto, se deben realizar estudios con un mayor número de ensayos clínicos para establecer el efecto de todos

los suplementos mostrados en la revisión y de aquellos que aún no se evalúan. Para el tratamiento de CaCu y NIC resultaron efectivos algunos de los suplementos encontrados en esta revisión, sin embargo su efecto dependerá de diferentes factores propios de la enfermedad. Debido a esto, es necesario el manejo correcto de los suplementos dietéticos y su seguimiento de evaluación mediante los estudios de las rutas metabólicas participantes en la enfermedad, para poder utilizarlos como tratamiento complementario en esta población.

Referencias

- Organización Mundial de la Salud. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Mexico. Summary Report 2010. <http://www.who.int/hpvcentre>. Consultado en línea el 2 de Mayo de 2013.
- Queiro-Verdes T, Puñal-Riobóo J. Métodos automatizados de lectura de citología cervical uterina. Desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia;2013.Informes de evaluación de tecnologías sanitarias: avalia-t Num. 2013/01
- Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16 (1): 1-17.
- Lewis MJ. Análisis de la situación del Cáncer Cervicouterino en América Latina y el Caribe. Organización Panamericana de la Salud. Washington, DC; 2004.
- Andrae B, Kemetli L, Sparén P, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 (9): 622-9.
- Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7428-36.
- Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7 (6): 535-43.
- Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2007; 8 (11): 1007-17.
- Velicer C, Ulrich C. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 665-73.
- Levinson DR. Dietary supplements: structure/function claims fail to meet federal requirements. Department of Health and Human Services. 2012. pp. 1-27. <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-11-00210.pdf>. Consultado en línea el 2 de Mayo de 2013.
- Richardson M, Sanders T, Palmer J, Greisinger A, Singletary S. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol* 2000; 18 (13): 2505-14.
- Cassileth B, Deng G. Complementary and alternative therapies for cancer. *Oncologist* 2004; 9 (1): 80-9.
- Frenkel M, BenArye E, Baldwin C, Sierpina V. Approach to communicating with patients about the use of nutritional supplements in cancer care. *South Med J* 2005; 98 (3): 289-94.
- Niles RM. Signaling pathways in retinoid chemoprevention and treatment of cancer. *Mutat Res* 2004; 555 (1-2): 81-96.
- Bushue N, Wan Y-JY. Retinoid pathway and cancer therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62 (13): 1285-98.
- Hong W, Itri L. Retinoids and human cancer. En: Sporn M, Roberts A, Goodman D, eds. The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine. Segunda Edición. New York: NY: Raven Press Ltd; 1994. pp. 597-630.
- Keefe KA, Schell MJ, Brewer C, et al. A Randomized, Double Blind, Phase III Trial Using Oral β -Carotene Supplementation for Women with High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10 (10): 1029-35.
- Manetta A, Schubert T, Chapman J, et al. beta-Carotene treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a phase II study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5 (11): 929-32.
- Palan PR, Chang CJ, Mikhail MS, Ho GY, Basu J, Romney SL. Plasma concentrations of micronutrients during a nine-month clinical trial of β -carotene in women with precursor cervical cancer lesions. *Nutr Cancer* 1998; 30 (1): 46-52.
- Romney SL, Ho GYF, Palan PR, et al. Effects of beta-carotene and other factors on outcome of cervical dysplasia and human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 1997; 65 (3): 483-92.
- Comerci JT, Runowicz CD, Fields A L, et al. Induction of transforming growth factor beta-1 in cervical intraepithelial neoplasia in vivo after treatment with beta-carotene. *Clin Cancer Res* 1997; 3 (2): 157-60.
- Álvarez RD, Conner MG, Weiss H, et al. The efficacy of 9-cis-retinoic acid (alitretinoin) as a chemopreventive agent for cervical dysplasia: results of a randomized double-blind clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12 (2): 114-9.
- Mackerras D, Irwig L, Simpson JM, et al. Randomized double-blind trial of beta-carotene and vitamin C in women with minor cervical abnormalities. *Br J Cancer* 1999; 79 (9-10): 1448-53.
- Wattenberg L, Loub W. Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer Res* 1978; 38: 1410-1.
- Aggarwal B, Ichikawa H. Molecular Targets and Anticancer Potential of Indole-3-Carbinol and Its Derivatives. *Cell cycle* 2005; 4 (9): 1201-15.
- Chang Y, Riby J, Chang G, et al. Cytostatic and anti-strogenic effects of 2-(indol-3-ylmethyl)-3,3'-diindolylmethane, a major in vivo product of dietary indole-3-carbinol. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 825-34.
- Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL, et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol Oncol* 2000; 78 (2): 123-9.
- Katdare M, Osborne M, Telang N. Inhibition of aberrant proliferation and induction of apoptosis in preneoplastic human mammary epithelial cells by natural phytochemicals. *Oncol Rep* 1998; 5 (2): 311-15.
- Hamel E, Lin C, Flynn E, D'Amato R. Interactions of 2-methoxyestradiol, an endogenous mammalian metabolite, with unpolymerized tubulin and with tubulin polymers. *Biochemistry* 1996; 35 (4): 1304-10.
- Suto A, Bradlow H, Wong G, Osborne M, Telang N. Experimental down-regulation of intermediate biomarkers of carcinogenesis in mouse mammary epithelial cells. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 27 (3): 193-202.
- Schneider J, Huh M, Bradlow H, Fishman J. Antiestrogen action of 2-hydroxyestrone on MCF-7 human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1984; 259 (8): 4840-5.
- Del Priore G, Gudipudi DK, Montemarano N, et al. Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. *Gynecol Oncol* 2010; 116 (3): 464-7.
- Castañón A, Tristram A, Mesher D, et al. Effect of diindolylmethane supplementation on low-grade cervical cytological abnormalities: double-blind, randomised, controlled trial. *Br J Cancer* 2012; 106 (1): 45-52.
- Heath E, Heilbrun L, Li J, et al. A phase I dose-escalation study of oral BR-DIM (BioResponse 3,30-diindolylmethane) in castrate-resistant, non-metastatic prostate cancer. *Am J Transl Res* 2010; 2 (4): 402-11.
- Higdon J, Delage B, Williams D, Dashwood R. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol Res* 2007; 55 (3): 224-36.
- Childers JM, Chu J, Voigt LF, et al. Chemoprevention of cervical cancer with folic acid: a phase III Southwest Oncology Group Intergroup study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4 (2): 155-9.
- Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, et al. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64 (1): 26-31.
- Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, et al. A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E

- supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results. *Support Care Cancer* 2006; 14 (11): 1134-40.
39. Tappel A. Lipid peroxidation damage to cell component. *Fed Proc* 1973; 32 (8): 1870-4.
 40. Gitanjali G, Ghalaut V, Rakshak M, Hooda HS. Correlation of lipid peroxidation and alpha-tocopherol supplementation in patients with cervical carcinoma, receiving radical radiotherapy. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48 (3): 197-9.
 41. Kim J, Kim M, Lee J, et al. Intakes of vitamin A, C, and E, and beta-carotene are associated with risk of cervical cancer: a case-control study in Korea. *Nutr Cancer* 2010; 62 (2): 181-9.
 42. Tomita L, Longatto FA, Costa M, et al. Diet and serum micronutrients in relation to cervical neoplasia and cancer among low-income Brazilian women. *Int J Cancer* 2010; 126 (3): 703-14.
 43. Fuchs-Tarlovsky V, Bejarano-Rosales M, Gutiérrez-Salmeán G, et al. Efecto de la suplementación con antioxidantes sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida durante el tratamiento oncológico en pacientes con cáncer cérvico uterino. *Nutr Hosp* 2011; 26 (4): 819-27.
 44. Gueye P, Bertrand F, Duportail G, Lessinger J. Extracellular haemoglobin, oxidative stress and quality of red blood cells relative to perioperative blood salvage. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48 (5): 677-83.
 45. Rossner PJ, Terry M, Gammon M, et al. Plasma protein carbonyl levels and breast cancer risk. *J Cell Mol Med* 2007; 11 (5): 1138-48.
 46. Bove L, Picardo M, Maresca V, Jandolo B, Pace A. A pilot study on the relationship between cisplatin neuropathy and vitamin E. *J Exp Clin Cancer Res* 2001; 20 (2): 277-80.
 47. Gothard L, Cornes P, Brooker S, et al. Phase II study of vitamin E and pentoxifylline in patients with late side effects of pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 75 (3): 334-41.
 48. Kinsella T, Bloomer W. Tolerance of the intestine to radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151 (2): 273-84.
 49. Fuller R, Gibson G. Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1997; 222: 28-31.
 50. Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *Tumori.* 2007; 93 (2) (Supl.) 1-6.
 51. Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, et al. Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat Oncol* 2010; 5: 31.
 52. Giralt J, Regadera JP, Verges R, et al. Effects of probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71 (4): 1213-9.
 53. Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc Nutr Soc* 2007; 64 (4): 527-42.
 54. Sieja K, Talerczyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2004; 93 (2): 320-7.
 55. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, et al. Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78 (3): 828-35.
 56. Baliga M, Diwadkar-Navsariwala V, Koh T, et al. Selenoprotein deficiency enhances radiation-induced micronuclei formation. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52 (11): 1300-4.