

Revisión

Revisión de la evidencia científica sobre el papel de compuestos bioactivos de alimentos como coadyuvantes a los tratamientos antineoplásicos de cáncer de mama

Sergio Dahdouh Cabia, Laura M. Bermejo López, Bricia López Plaza, Samara Palma Milla, Beatriz Peregrina Cortés, Beatriz Santamaría Jaramillo, Carmen Gómez Candela

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

Resumen

Fundamentos: El cáncer de mama (CM) es el tumor más diagnosticado en mujeres y, a pesar de las altas tasas de curación, sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en este grupo de población. La calidad de vida disminuye significativamente durante los tratamientos, así como a largo plazo en el creciente número de supervivientes. Por lo que se necesita buscar nuevos tratamientos coadyuvantes que permitan aumentar la supervivencia y/o mejorar la calidad de vida en este colectivo. Numerosos estudios relacionan la ingesta de algunos alimentos, o compuestos bioactivos derivados de alimentos, con un mejor pronóstico de la enfermedad o con mejoras en la calidad de vida de pacientes con CM. El objetivo fue agrupar y sintetizar la evidencia disponible sobre la efectividad del empleo de compuestos bioactivos de alimentos como coadyuvantes en el tratamiento de CM. **Métodos:** Revisión bibliográfica mediante el sistema de búsqueda PubMed para la identificación y estudio de compuestos bioactivos con posible efecto coadyuvante en el tratamiento de CM.

Resultados: Todos los compuestos analizados mostraron efectos antitumorales in vitro. Las catequinas del té verde tienen cierto potencial en la disminución del riesgo cardiovascular, la vitamina D participa en la reducción de fracturas óseas, la vitamina E podría disminuir los casos de linfedema y los lípidos marinos participan en la reducción de la resorción ósea y la inflamación.

Conclusiones: Existen compuestos bioactivos con potencial terapéutico para mejorar la calidad de vida de mujeres con CM. Aun así, no existe suficiente evidencia que confirme una relación directa entre el empleo de estos compuestos y la evolución tumoral o la supervivencia en CM.

Palabras clave: Neoplasias de la mama. Alimentos. Alimentación. Suplementaria. Coadyuvantes. Progresión tumoral. Compuestos bioactivos.

A REVIEW OF THE SCIENTIFIC EVIDENCE ON THE ROLE OF BIOACTIVE FOOD COMPOUNDS AS ADJUVANTS TO ANTINEOPLASIC BREAST CANCER TREATMENT

Abstract

Background: Breast cancer (BC) is the most commonly diagnosed tumor in women and, despite the high cure rates, it continues to be the leading cause of cancer death in this group. Life quality decreases significantly during the treatment of BC and at long term in the growing number of survivors. There is a need to find new adjuvant treatments to increase survival and/or improve the life quality in these women. There is growing evidence linking the intake of certain foods, or bioactive compounds derived from foods, with better prognosis of the disease or improvements in physiological parameters that can increase BC patients' quality of life. The aim was gathering and summarizing the available evidence on the effectiveness of the use of dietary bioactive compounds as coadjuvants for the BC treatment.

Methods: Literature search using Pubmed to identify and analyze bioactive compounds that could act as coadjuvants for BC treatment.

Results: All tested compounds showed antitumor effects in vitro. The catechins in green tea have the potential to reduce cardiovascular risk, vitamin D lowers risk of bone fracture, vitamin E could have some effect in the reduction of lymphedema and marine lipids may reduce bone resorption and inflammation.

Conclusions: There are bioactive compounds with potential to improve the quality of life of women with BC. Despite this, there is no sufficient evidence to establish a direct link between the use of these compounds and the tumor progression or patient survival.

Key words: Breast Neoplasms. Food. Supplementary feeding. Coadjuvants. Tumor Progression. Bioactive compounds.

Correspondencia: Sergio Dahdouh Cabia.
Departamento de Nutrición. Hospital Universitario La Paz.
Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.
E-mail: laura.bermejo@salud.madrid.org

Introducción

El cáncer de mama (CM) se define como una proliferación celular maligna que puede iniciarse en distintos tejidos mamarios: ductos (90%) y lobulillos (10%). Ésta patología se ha convertido, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el quinto tipo de cáncer más común a nivel mundial y el más frecuente entre mujeres tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo¹.

Hasta hace poco, más de la mitad de mujeres con CM eran diagnosticadas con tumores de gran tamaño o avanzados, de modo que las formas localizadas no superaban el 50%. Actualmente, más del 85% de los diagnósticos se hacen en etapas precoces, con una muy limitada o nula afectación ganglionar.

El desarrollo del CM es un proceso multifactorial en el que intervienen diferentes factores genéticos, ambientales y hormonales².

Entre los factores ambientales, la dieta está siendo ampliamente estudiada. En este sentido, 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 (destacando A, E y C y β -carotenos) se relaciona con mayor riesgo de desarrollar CM^{3,4}. También se ha establecido una sólida relación con la ingesta de alcohol y el sedentarismo⁵. Además, es importante señalar que todos estos factores tienen como denominador común promover la ganancia de peso y por tanto la obesidad, la cual es considerada uno de los principales factores de riesgo asociados al CM⁶. De hecho, algunos autores han establecido que la obesidad podría incrementar la incidencia de este tipo de cáncer en un 30%⁷.

Actualmente está incrementado la masa científica que relaciona el consumo de ciertos alimentos, nutrientes o compuestos bioactivos presentes en los alimentos con la prevención de la tumorigénesis incluso tras el diagnóstico⁸. En este sentido, algunos autores señalan que algunos componentes de la dieta podrían emplearse como adyuvantes a tratamientos antineoplásicos con el objetivo de aumentar supervivencia de las pacientes^{9,10,11}. Por otro lado, aunque actualmente el CM sea una patología en la mayoría de casos curable, las pacientes sufren un deterioro de su calidad de vida, un aumento del riesgo cardiovascular¹² y también problemas asociados a los distintos tratamientos, de entre los que destaca el linfedema, asociado a cirugía y radioterapia¹³. En este sentido, también puede encontrarse en la literatura un gran número de publicaciones que relacionan el consumo de determinados alimentos o compuestos bioactivos con mejoras en la calidad de vida de este colectivo. Por tanto, la utilización de alimentos o compuestos bioactivos como adyuvantes a los tratamientos habituales empleados en el CM podrían aumentar la supervivencia y/o mejorar la calidad de vida de las personas que lo padecen¹⁴.

Sin embargo, la gran cantidad de información existente, hace que muchas veces sea difícil discernir que alimentos o compuestos bioactivos presentan una

mayor evidencia científica. Por esta razón, el objetivo principal del presente estudio es agrupar y sintetizar la información con mayor evidencia disponible hasta la fecha sobre la efectividad del empleo de componentes dietéticos derivados de la dieta, como tratamientos adyuvantes a tratamientos antineoplásicos en mujeres diagnosticadas de CM.

Material y métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó entre Enero y Octubre de 2015. Se utilizó el sistema de búsqueda PubMed, usando como palabras clave: *breast cancer, nutrition, bioactive compounds, functional food y dietary intake*.

Se revisaron 185 artículos en total. Después de la lectura de los resúmenes se seleccionaron aquellos documentos que asociaron el consumo de un componente dietético, ya sea alimento completo, nutriente o compuesto bioactivo, con algún tipo de beneficio sobre el desarrollo o evolución del CM, o sobre un parámetro indirectamente relacionado con el mismo. Los "efectos beneficiosos" se interpretaron en un sentido amplio, incluyendo: disminución de parámetros de proliferación celular en células tumorales mamarias, reducción de la tasa metastásica en pacientes, sinergia con algún tratamiento antitumoral o reducción de efectos secundarios asociados a terapias antineoplásicas.

Entre los trabajos con resultados positivos se hizo una selección, eligiendo 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.

Se seleccionaron los siguientes componentes dietéticos: catequinas del té verde, isoflavonas de la soja, vitamina E, vitamina D, β -glucanos de levaduras, setas y cereales, lípidos marinos (ácido eicosapentaenoico [EPA] y ácido docosahexaenoico [DHA]), ácido α -linolénico y lignanos de la linaza y compuestos sulfurados de las crucíferas.

Finalmente fueron seleccionados 101 artículos para la elaboración de la presente revisión. Todos ellos fueron sometidos a una lectura crítica para la elaboración de tablas conceptuales y resúmenes sintéticos estructurados para cada componente dietético seleccionado.

Resultados

Catequinas del té verde

El té verde (*Camellia sinensis*) es una bebida de origen asiático relacionada con múltiples beneficios para la salud, destacando su poder antioxidante derivado de la presencia de compuestos bioactivos como β -carotenos y vitaminas E y C. También es una importante fuente de flavonoides antioxidantes, concretamente catequinas, destacando la epigallocatequina-3-gallato (EGCG), que

Tabla I
Ensayos clínicos sobre las catequinas en relación al cáncer de mama

Artículo	n	Producto	Variable	Resultado
Crew et al.; 2012 EEUU ²¹	40	Extracto oral de té verde (400-600-800 mg/2 día)	(1) Niveles de estradiol en suero (2) Cambios proliferativos	(1) Reducción del 70% de niveles de estradiol. Sin diferencias con placebo por baja n (2) Sin cambios en la proliferación del tejido mamario
Stendell-Hollis et al.; 2010 EEUU ²²	54	Té verde descafeinado (960 ml/día)	Cambios de la tasa metabólica en reposo, ingesta de energía, glucosa insulina y lípidos	(1) Leve reducción en el peso corporal (2) Homeostasis HDL y glucosa

HDL = High Density Lipoprotein.

constituye el 50-75% del contenido total de flavonoides del té verde y parece ser la responsable de la mayoría de los efectos beneficiosos tras su ingesta¹⁵. En los últimos años varios estudios han sugerido que el té verde presenta propiedades antiproliferativas y antimutagénicas, pudiendo por ello reducir la tasa de metástasis en mujeres con CM¹⁵.

Distintos ensayos *in vitro* muestran que la EGCG actúa como regulador de receptores de estrógenos (ER), reduce los niveles de proteína de unión al factor de crecimiento insulínico (IGFBP) y aumenta la expresión de genes supresores de tumores p53/p21^{16,17}.

Por otro lado se ha observado que las catequinas del té verde pueden actuar sinérgicamente con medicaciones como tamoxifeno y raloxifeno, con efecto antiestrogénico, aunque sin efectos significativos observados en la terapia con inhibidores de aromatasa¹⁸. Por ello se presume que la EGCG presenta gran potencial como terapia adyuvante en el tratamiento del CM¹⁹. En este sentido, un estudio observacional del *National Cancer Institute* reveló una asociación inversa entre el consumo de té verde y la tasa de reaparición tumoral²⁰.

Entre los ensayos clínicos realizados hasta el momento con pacientes de CM^{21,22} (tabla I), no hay ningún estudio que relacione la suplementación con té verde con algún efecto beneficioso sobre la evolución tumoral, aunque sí con una disminución de los niveles de estradiol en sangre²¹. Aun así, existen ensayos que relacionan su ingesta con una mejora de parámetros fisiológicos como el peso, colesterol y niveles de glucosa, promoviendo con ello una mejora global del estado de salud y por tanto un probable mejor pronóstico de la patología²².

Así, con la evidencia actual y a pesar de los resultados obtenidos en ensayos *in vitro* o *in vivo*, no se ha podido demostrar que el consumo de té verde mejore parámetros directamente relacionados con el CM. Sin embargo, el hecho de que el consumo de té verde en mujeres con CM disminuya los niveles de estradiol, lo convierten en un potencial candidato como terapia coadyuvante en tumores hormonodependientes y durante el tratamiento

con tamoxifeno, aunque para afirmar su efectividad en este sentido es necesario llevar a cabo mayor número de ensayos clínicos bien diseñados que contribuyan a consolidar la evidencia científica.

Por otro lado, el consumo de té verde puede tener cierto efecto sobre el control del peso y la grasa corporal —lugar dónde se produce la conversión periférica de estrógenos— y en la mejora de parámetros metabólicos como HDL y glucemia. En consecuencia, también podría ser útil para disminuir el riesgo cardiovascular en este colectivo²².

Isoflavonas de la soja

Las isoflavonas son polifenoles vegetales entre los que destacan la genisteína y la daidzeína, ambas presentes en la soja. El efecto de las isoflavonas sobre el CM es controvertido. Si bien los primeros estudios epidemiológicos asociaron un menor riesgo de padecer CM con un elevado consumo de soja, actualmente se sabe que esta reducción del riesgo tan solo se ha demostrado en poblaciones asiáticas, donde el consumo de alimentos derivados de soja se produce desde edades tempranas. Por tanto, no se puede asegurar que estos resultados sean extrapolables a colectivos donde el consumo habitual ha sido significativamente menor a lo largo de la vida²³.

Las isoflavonas pueden ejercer diferentes efectos sobre las células que podrían estar relacionadas con el cáncer: pueden modular rutas de señalización y del ciclo celular, inhiben algunas enzimas del ciclo, presentan propiedades antioxidantes y pueden producir alteraciones epigenéticas y de la angiogénesis. Su principal mecanismo de acción está ligado a su unión a receptores de estrógenos (ER), por esta razón son conocidas también como fitoestrógenos. Los tumores hormonodependientes sensibles a estrógenos (ER+) generalmente se asocian con un crecimiento tumoral derivado de la activación de los ER, lo cual puede parecer paradójico al analizar estudios epidemiológicos que asocian mayor consumo de isoflavonas de soja con menor riesgo de CM. En este sentido, se ha

observado, que existen dos tipos de ER: ER y ER . Cada uno produce un efecto diferente sobre la proliferación celular cuando es activado: ER estimula la proliferación y ER la inhibe²⁴. La genisteína y la daidzeína —isoflavonas más representativas—, tienen más afinidad por ER y por tanto podrían inhibir el crecimiento tumoral²⁴.

Además de su actividad sobre los ER, se ha descrito que las isoflavonas pueden ejercer otros efectos sobre vías de señalización celular, alterando la transcripción génica o inhibiendo la síntesis de estrógenos y, por tanto, el resultado de su consumo es de difícil interpretación²⁴.

Los distintos ensayos *in vitro* y con roedores realizados han observado que las isoflavonas pueden mantener un importante efecto antiangiogénico, antiinflamatorio y pueden sensibilizar algunas células frente a terapias de radiación²⁵.

También su consumo se relaciona con otros efectos como la prevención de enfermedad cardiovascular, obesidad y diabetes²⁶ patologías de alta prevalencia en las mujeres que han padecido un CM.

Por otro lado, se ha asociado la ingesta de altas dosis de isoflavonas con problemas como la inhibición de la topoisomerasa, convirtiéndose en tóxicas para las células normales²⁷. Por tanto, la suplementación con isoflavonas o el consumo de alimentos enriquecidos que aporten cantidades más altas de las ingeridas en la dieta habitual, no pueden ser considerados aun como estrategias recomendables.

Además, en los ensayos clínicos realizados hasta el momento^{24,28-31} (tabla II), se puede observar que no hay resultados concluyentes ya que algunos son contradictorios. Mientras algunos indican que una suplementación

con soja aumenta las tasas de proliferación celular otros afirman que su ingesta puede reducir el crecimiento y reparación tumoral. En lo referente a reducción de efectos secundarios derivados de la menopausia en mujeres con cáncer tampoco se ha observado un efecto positivo significativo en ninguno de los estudios revisados.

Por tanto, como conclusión podemos decir que, actualmente, son pocos los estudios que hayan observado que la soja y sus isoflavonas promuevan efectos beneficiosos junto con el tratamiento del CM. Además, existen también algunos estudios que relacionan su consumo y suplementación con efectos no deseables. Así, por el momento, no podemos afirmar que una suplementación en isoflavonas o un elevado consumo de las mismas sea recomendable hasta que no se esclarezcan los mecanismos de acción.

Vitamina E

La vitamina E (VE) ha ganado recientemente atención debido a sus propiedades antioxidantes, antihipercolesterolemicas y neuroprotectoras. Además, presenta una actividad antitumoral, asociada a sus efectos antiangiogénicos y a la inhibición de la telomerasa³²⁻³⁴.

En este sentido, es de gran interés investigar el papel de la VE en la reducción de tasas de CM³⁵. En algunos ensayos *in vitro* se han observado efectos sinérgicos positivos entre VE y el ácido ferúlico (FA), un potente antioxidante fenólico, produciendo un arresto de ciclo celular y un incremento de la capacidad antioxidante de ambos compues-

Tabla II
Ensayos clínicos sobre las isoflavonas en relación al cáncer de mama

Artículo	n	Producto	Variable	Resultado
Moshe Shike et al.; 2014 EEUU ²⁴	140	Suplemento de proteína de soja (25 Bg 2/día)	(1) Cambios en la expresión génica (2) Proliferación (Ki67) y apoptosis (Cas3)	(1) Sobreexpresión de genes del ciclo celular y proliferativos por baja n (2) Sin cambios significativos en Ki67 o Cas3
McGregor et al.; 2005. UK ²⁸	72	Cápsulas de extracto de soja (235 mg-17,5 mg isoflavona)	Test de calidad de vida, síntomas menopáusicos	Sin cambios significativos
Van Patten et al.; 2002. Canadá ²⁹	123	Bebida de soja (500 ml-90 mg isoflavona/día)	Sofocos y sudores nocturnos	Sin diferencias significativas con grupo placebo
Nikander et al.; 2003. Finlandia ³⁰	62	Tabletas con filoestrógenos (10 mg isoflavona-3/12 h)	(1) Síntomas menopáusicos subjetivos (2) Niveles hormonales (FSH, LH, estrógenos, estradiol)	(1) Mantenimiento de los síntomas (2) Sin cambios significativos en niveles hormonales
Imhot et al.; 2008. Austria ³¹	15	Cápsulas de extracto de soja (250 mg-100 mg isoflavona-2/día)	Cambio en la expresión génica en combinación con estradiol	Efectos antiproliferativos significativos

Ki67 = Tasa de crecimiento celular; Cas3 = Marcador apoptótico; FSH = Hormona foliculoestimulante; LH = Hormona luteinizante.

Tabla III
Ensayos clínicos sobre la vitamina E en relación al cáncer de mama

Artículo	n	Producto	Variable	Resultado
Jacobson et al.; 2012 EEUU ³⁸	53	PTX y VE (400 UI-3/día)	(1) Fibrosis inducida por terapias de radiación (2) Supervivencia	(1) Reducción significativa de genes del ciclo celular de los casos (2) Efectos no significativos en la supervivencia
Magnusson et al.; 2009. Suecia ³⁹	83	PTX y VE (100 mg/día)	Abducción pasiva del hombro y volumen del brazo	Producto seguro y efectivo en la reducción de efectos secundarios derivados de terapias radiactivas
Gothard et al.; 2004. UK ⁴⁰	68	PTX y dl-alfa tocoferil acetato (500 mg-2/día)	Linfedema en brazo asociado a cirugía y radioterapia	No existe relación significativa
Suhait et al.; 2012. India ⁴¹	40	Tableta de vitamina C (500 mg) y cápsula de gelatina de VE (400 mg)	(1) Actividad de enzimas antioxidantes (SOD, GST, GR, Catalasa) (2) Daño DNA en linfocitos	(1) Aumento significativo de la actividad enzimática (2) Reducción significativa del daño en linfocitos
Nesaretnam et al.; 2010 Malasia ⁴²	240	Fracción rica en VE y tamoxifeno	Supervivencia	Sin diferencias significativas
Babu et al.; 1999. India ⁴³	54	Suplementos de vitamina C (500 mg) y VE (400 mg) con tamoxifeno	Trigliceridemia asociada al tamoxifeno	(1) Reducción significativa de niveles de VLDL, LDL y TG
Barton et al.; 1998. EEUU ⁴⁴	120	Suplemento de VE (800 UI/día)	Sofocos	Reducción significativa pero sin percepción por parte del paciente

VE = Vitamina E; PTX = Pentoxilyline; SOD = Superóxido dismutasa; GST = Glutathion S-transferasa; GR = Glutathion reductasa; VLDL = Very low-density lipoprotein; LDL = Low-density lipoprotein; TG = Triglicéridos; EC = Colesterol esterasa; HDL = High Density Lipoprotein.

tos³⁶. En estudios epidemiológicos realizados con VE se ha observado que la ingesta natural de VE en la dieta —semillas de girasol, pimentón, frutos secos, hierbas aromáticas, espinacas— es recomendable, mientras que la suplementación no, dado que en algunos casos se relaciona con procesos hemorrágicos por sus propiedades anticoagulantes y efectos adversos en el tratamiento de la enfermedad cardíaca, fallo renal y Alzheimer^{34,37}.

Dentro de los distintos ensayos clínicos realizados con VE³⁸⁻⁴⁴ (tabla III) destaca su efecto en la reducción de los efectos adversos asociados a la radiación —fibrosis del tejido irradiado y linfedema del brazo—. Por otro lado su consumo también se asocia con la mejora de los niveles de colesterol y la restauración de la actividad antioxidante. Resultados que, si bien no se pueden relacionar directamente con la evolución tumoral, sí suponen un efecto beneficioso sobre el paciente.

En base a lo revisado, es importante destacar que una suplementación con niveles elevados de VE no debe ser recomendada dado que no hay estudios suficientes como para esclarecer su potencial efecto negativo en altas dosis. Aun así, el análisis de los ensayos descritos anteriormente sitúa a la VE como un ingrediente funcional con potencial como adyuvante en la terapia del CM, pudiendo mantener efectos sinérgicos con otros com-

puestos. Su uso, por tanto, necesita ser más estudiado con ensayos controlados bien diseñados, que permitan establecer la relación entre su ingesta dietética o suplementación y el pronóstico y la evolución de parámetros directos o indirectos relacionados con la enfermedad.

Vitamina D

La vitamina D (VD) o calciferol es de vital importancia para el mantenimiento de la salud ósea, además de su papel sobre el sistema inmunológico⁴⁵. La preservación de una adecuada salud ósea es un factor significativamente importante en el mantenimiento de la calidad de vida de mujeres que padecen o han padecido CM⁴⁶, especialmente con tratamientos antiestrogénicos en tumores hormonodependientes, los cuales se asocian a una disminución de densidad mineral ósea⁴⁷.

Por otro lado, en algunos estudios *in vitro* y ensayos clínicos se ha observado que niveles bajos de VD en suero están relacionados con una sobreestimulación de la hormona paratiroidea y con peor pronóstico por mayores tasas metastásicas óseas. Por el contrario, altos niveles de VD se asocian con mayor supervivencia y menor reaparición tumoral^{48,49}.

Tabla IV
Ensayos clínicos sobre la vitamina D en relación al cáncer de mama

Artículo	n	Producto	Variable	Resultado
A. Cauley et al.; 2013 EEUU ⁵²	36	Suplementación de calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (400 UI/día)	(1) Incidencia de fractura de cadera (2) Efectos cardiovasculares y mortalidad	(1) Reducción de la incidencia de fractura de cadera solo a largo plazo (2) Sin efectos cardiovasculares ni en mortalidad
A. Lawrence et al.; 2013. EEUU ⁴⁹	24	Paracalcitol oral (2-7 µg/día)	(1) Niveles de hormona paratiroidea en suero (2) Seguridad de la suplementación	(1) Bajada significativa de los niveles de hormona paratiroidea (2) Seguro y efectivo durante quimioterapia
Yumie Rhee et al.; 2013. Korea ⁵³	98	Alendronato (0,5 mg/día) y calcitriol (0,5 µg/día)	Densidad mineral ósea y marcadores de recambio (pérdida de masa)	Efectividad en la prevención de pérdida ósea asociada al tratamiento con inhibidores de aromatasa
J. Peppone et al.; 2011. EEUU ⁵⁴	224	Suplementación de VD (distintos niveles)	DMO	Mayor suplementación asociada con menor pérdida de DMO
T. Jacobs et al.; 2011 EEUU ⁵⁵	308	Ingesta y/o suplementación de VD	Reaparición tumoral	Sin efectos significativos
Amiret al.; 2000. Canadá ⁵⁶	40	Suplementación de calcio (1.000 mg/día) y VD (10.000 UI/día)	(1) Niveles de hormona paratiroidea (2) Cambios en la resorción ósea	(1) Bajada significativa de los niveles de hormona paratiroidea (2) Sin cambios significativos en resorción ósea

VD = Vitamina D; DMO = Densidad mineral ósea.

En este sentido, algunos autores han observado que, en casos graves de CM, la concentración sérica de la VD puede reducirse significativamente dando lugar a peores pronósticos. Si así fuera, los niveles bajos de VD en suero podrían ser un biomarcador indicador de la gravedad del cáncer, en lugar de un factor relacionado con mayor supervivencia^{50,51}. Sin embargo, la mayoría de células tumorales de CM tienen receptores de VD (> 90%), y esto se asocia con una menor supervivencia de dichas células dados los efectos de la vitamina en diferenciación celular, actividad antiproliferativa, parada del ciclo celular y regulación de proteínas apoptóticas⁵¹.

La mayoría de ensayos clínicos realizados hasta el momento^{49,52-56} (tabla IV) asocian la suplementación con VD con una disminución de los niveles de hormona paratiroidea, 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 se pueden considerar beneficiosos para la salud general de la paciente y su calidad de vida. Por estas razones, la suplementación con VD durante el tratamiento del CM podría ser recomendable, especialmente en pacientes con bajos niveles de VD.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que un incre-

mento demasiado acusado en los niveles de VD podría elevar el riesgo de hipercalcemia. Por esta razón, actualmente se está trabajando en la búsqueda de análogos de VD menos calcémicos como el *paricalcitol*, cuya suplementación está recomendada en combinación con tratamientos de quimioterapia⁵³.

De este modo, 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 recomendarse como adyuvante a distintas terapias, especialmente con tratamientos ER+, asociados a disminución de la densidad mineral ósea. Así, tanto su ingesta dietética (pescados grasos como salmón, atún y caballa, lácteos enriquecidos, huevos y setas) como su suplementación, podrían aportar un beneficio añadido en este colectivo.

β-Glucanos de levaduras, setas y cereales

Los β-glucanos son polímeros de glucosa que constituyen una parte estructural de la pared celular de hongos (shiitake y maitake), cereales (avena y cebada) y levaduras. Se ha comprobado que estos compuestos

pueden estimular la inmunidad innata por la activación de monocitos y macrófagos⁵⁷. Estudios en humanos han demostrado que tienen efecto inmunomodulador y pueden aumentar la eficacia de terapias biológicas en pacientes con cáncer. Dentro de los distintos efectos inmunitarios que potencian, destacan el aumento de tasas de fagocitosis, la potenciación de la actividad de anticuerpos monoclonales y su acción en varios receptores inmunitarios (dectina-1, CR3 y TLR-2/6)⁵⁸. En otros estudios también se relaciona su presencia con una reducción de procesos metastásicos, apoptóticos y parada del ciclo celular⁵⁹.

Es importante destacar que, en gran parte de los estudios realizados se trabaja con extractos crudos sin purificar, por lo que no se puede asegurar que los efectos sean producidos exclusivamente por los β -glucanos, ya que podrían ser resultado de sinergias entre distintos compuestos bioactivos. Aun así, existen algunos ensayos *in vitro* en los que se han utilizado β -glucanos puro, viéndose un efecto sinérgico con *trastuzumab* en muerte de células malignas en CM Her2+, y observándose una toxicidad aceptable en las distintas líneas celulares testadas⁶⁰.

En cuanto a ensayos clínicos, algunos realizados entre 1982 y 1997 reportan resultados positivos en cuanto a seguridad clínica⁶¹, pronóstico y mejora de la esperanza de vida⁶², mejora de la respuesta inmunitaria⁶³, atrofia tumoral y reducción de niveles de prolactina sérica⁶⁴ tras el consumo de β -glucanos (principalmente lentinano)⁶⁵. Sin embargo, los estudios actuales se centran en el uso de β -glucanos en cánceres del aparato digestivo no existiendo ninguno en CM. Además, hay que tener en cuenta que las tasas de absorción intestinal de los β -glucanos son muy bajas, y para poder obtener un beneficio, deberían ingerirse grandes cantidades de β -glucanos, por lo que a veces se desestima su empleo como tratamiento dietético.

En resumen, aunque no hay una sólida evidencia clínica, los β -glucanos podrían ejercer diferentes efectos beneficiosos, pero para poder recomendar su uso como adyuvantes en el tratamiento de CM —por sus efectos inmunomoduladores— es necesaria una mayor investigación. Por otro lado, dado que el consumo de alimentos que contienen β -glucanos tradicionalmente se ha considerado seguro y que los resultados de los estudios *in vitro* parecen ser favorables, se puede recomendar la ingesta de alimentos que los contienen o extractos crudos en pacientes, aunque por el momento sin relacionar su consumo con efectos antineoplásicos.

Lípidos marinos (DHA, EPA)

El ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFAs) de la familia omega-3. Ambos se encuentran en grandes cantidades en productos de origen marino como algas y pescados. Las células de mamíferos no pueden sintetizar PUFAs *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 presenta capacidad de aumentar la eficacia de hasta 15 agentes anticancerígenos⁶⁶⁻⁶⁸. Este compuesto altamente insaturado se incorpora a los fosfolípidos de la membrana celular, con mayor afinidad por células de rápido crecimiento/proliferación, tales como las células tumorales⁶⁹. Así, se estima que producen un aumento de la sensibilización del tejido tumoral frente a agentes anticancerígenos mientras que en tejidos normales no producen efecto adverso alguno⁷⁰. Además de este efecto, otros estudios relacionan su presencia con procesos apoptóticos, control de factores de crecimiento asociados a la oncogénesis (EGFR, Her2+) y cambios en la expresión génica asociada a procesos metastásicos, proliferativos y de diferenciación celular⁷¹. Por último, también se han hallado evidencias que relacionan el consumo de omega-3 con una reducción del riesgo de padecer CM, ya que este tipo de cáncer se asocia con una alta ingesta de ácidos grasos omega-6^{72,73}.

En los ensayos clínicos seleccionados⁷⁴⁻⁷⁷ (tabla V) se han observado mejoras significativas en algunos efectos adversos del tratamiento, disminuyendo la resorción ósea, los síntomas de la menopausia, la fatiga, los niveles de inflamación, etc. Por otro lado, otros estudios relacionan su ingesta con un aumento de la quimiosensibilización de tejidos tumorales, lo que les otorga potencial como adyuvantes en tratamientos de quimioterapia, encontrando un aumento de la supervivencia en mujeres con CM metastásico⁷⁷.

De este modo, tanto pruebas *in vitro* como ensayos clínicos, indican que la ingesta y suplementación de PUFAs podría producir beneficios durante el tratamiento del CM, como disminuir efectos secundarios de los tratamientos (pérdida de masa magra, fatiga...) y aumentar la sensibilización de las células tumorales frente a los tratamientos antineoplásicos, por lo que su uso como adyuvante en las distintas terapias puede ser de gran utilidad.

Ácido α -linolénico y lignanos de linaza

La linaza es la semilla de la planta del lino (*Linum usitatissimum*). De ella se puede extraer aceite rico en ácidos grasos de las series omega-3, 6 y 9. Es un producto de alto valor nutricional ya que presenta gran contenido en vitaminas de la serie B, vitamina C y es muy rica en minerales, sobretodo magnesio y fósforo. La linaza es la fuente más rica de precursores de lignanos de los mamíferos, con niveles 100-800 veces más altos que otros alimentos de origen vegetal⁷⁸. Ésta semilla también contiene altas concentraciones de omega-3 vegetales —ácido α -linolénico (ALA)— representando un 57% de su grasa total⁷⁹.

Distintos estudios *in vitro* han demostrado que los lignanos, destacando el enterodiol y la enterolactona, son compuestos con una alta acción antiinflamatoria y antioxidante⁸⁰, que pueden actuar como reguladores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), produ-

Tabla V
Ensayos clínicos sobre los lípidos marinos en relación al cáncer de mama

Artículo	n	Producto	Variable	Resultado
Hutchins Wiese et al.; 2014 EEUU ⁷⁴	38	Suplemento EPA/DHA (4 g/día)	(1) Ácidos grasos en suero (2) Recambio óseo (3) Marcadores de inflamación	(1) Aumento significativo del ratio n-3/n-6 (2) Reducción significativa de la resorción ósea (3) Sin alteración de marcadores de inflamación
McDonald et al.; 2014. Australia ⁷⁵	153	Cápsulas de 1 g (0,35 g EPA y 0,25 DHA-5/día)	(1) Pérdida (%) de masa magra (2) Calidad de vida (3) Inflamación	(1) Parada en la pérdida de masa magra (2) Aumento de la calidad de vida (3) Reducción significativa de procesos inflamatorios
Alfano et al.; 2012. Alemania ⁷⁶	633	Aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao y aceite de linaza	Inflamación y fatiga	Disminución significativa de inflamación y de parámetros asociados a la fatiga
Bougnoux et al.; 2009. Francia ⁷⁷	25	Suplementación en DHA (1,8 g/día) como coadyuvante	Progresión metastásica y supervivencia	Reducción significativa de la progresión y aumento de la supervivencia Potencial quimiosensibilizador del tejido tumoral

EPA = Ácido eicosapentanoico; DHA = ácido docosahexaenoico; n-3 = Ácidos grasos omega 3; n-6 = Ácidos grasos omega 6.

ciendo efectos antiangiogénicos. Algunas pruebas han demostrado que pueden mantener una acción sinérgica con medicamentos usados en el tratamiento de CM, como tamoxifeno⁸¹ o inhibidores de aromatasa⁸² en CM ER+, pudiéndose unir al receptor estrogénico ER-β⁸³. También se ha observado un aumento de los procesos apoptóticos en células tumorales y una disminución de la proliferación asociados a su consumo, promoviendo una reducción de tamaño tumoral⁸⁴.

Por otro lado, se ha visto que el ALA promueve la disminución de la proliferación y diferenciación celular, el aumento de la apoptosis y la reducción de metástasis por activación de moléculas transductoras de señal celular⁸⁵. También se asocia su presencia con la reducción de procesos inflamatorios derivados de eicosanoides por inhibición del ácido araquidónico⁷⁰. Así se establece que ALA produce un importante efecto antitumoral con un potencial muy interesante en el tratamiento adyuvante de CM⁸⁶. Otros estudios también reportan que pueden mantener un efecto sinérgico con algunos medicamentos utilizados durante el tratamiento, como el *trastuzumab* en CM Her2+⁸⁷.

Por ello, la linaza podría tener potencial en la reducción del tamaño tumoral en pacientes con CM, pero al analizar los ensayos clínicos publicados⁸⁷⁻⁸⁹ (tabla VI) vemos que no hay muchos estudios enfocados a relacionar su ingesta o suplementación con efectos antineoplásicos en CM. En algunos ensayos se analizó su interacción con tratamientos de inhibidores de aromatasa sin observarse asociación

significativa (posiblemente a causa del bajo tamaño muestral), y tampoco se observaron efectos significativos en la reducción de síntomas menopáusicos. Por otro lado, un estudio realizado con la ingesta de semillas enteras encontró significación entre su consumo y la reducción de la proliferación celular e incremento de fenómenos apoptóticos, lo cual se podrían asociar con menores tasas de crecimiento tumoral.

En base a lo revisado, es necesario ampliar el número de ensayos clínicos para poder obtener conclusiones firmes y relacionar el consumo de la linaza con efectos beneficiosos en CM.

Compuestos sulfurados de crucíferas

Las verduras crucíferas (coliflor, col, brócoli...) contienen gran cantidad de compuestos bioactivos (folato, clorofila, vitaminas C, A y K, calcio, fibra...) que han sido estudiados por sus posibles efectos beneficiosos sobre diversos tipos de cáncer. También contienen altas cantidades de glucosinolatos, que son hidrolizados a compuestos bioactivos con propiedades antitumorales como los isotiocianatos (ITC) (destacando sulforafano y erucina) e indoles (indol-3-carabinal [I3C] y diindolmetano [DIM])⁹⁰.

Los ITC son inductores de enzimas de fase II, tales como las glutatión-S-transferasas, que están involucradas en la detoxificación de algunos carcinógenos⁹¹.

Tabla VI
Ensayos clínicos sobre la linaza en relación al cáncer de mama

Artículo	n	Producto	Variable	Resultado
McCann et al.; 2014 EEUU ⁸⁷	24	Linaza (25 g/día) y anastrozole (AI)	Niveles de hormona esteroidea en suero y características tumorales asociadas a mayor supervivencia	No se encontró efecto significativo junto con la (terapia con AI en características tumorales o niveles hormonales
Pruthi et al.; 2012. EEUU ⁸⁸	188	Barra de linaza (410 mg lignanos/día)	Sofocos	Sin efectos significativos
Thompson et al.; 2005. EEUU ⁸⁹	32	Muffin con linaza (25 g/día)	(1) Proliferación (Ki67) y apoptosis (2) Niveles de receptor de progesterona y estrógeno	(1) Reducción de la proliferación y aumento apoptótico (2) Sin cambios significativos en ER o PR (3) Potencial reductor del crecimiento tumoral

AI = Inhibidor de aromatasas; Ki67 = Tasa de crecimiento celular; ER = Receptor de estrógenos; PR = Receptor de progesterona.

La acción más destacada del sulforafano es la regulación de la vía de las caspasas, produciendo un aumento de la apoptosis en tejidos tumorales⁹². También la erucina ha sido descrita como inhibidor y regulador de enzimas del ciclo celular, inductor apoptótico y modulador de procesos angiogénicos⁹³. Además hay evidencias de que la erucina es selectiva en sus efectos, promoviendo procesos antiproliferativos en algunas células cancerosas humanas, pero no en células no transformadas. Esta selectividad es una característica importante que requiere de más investigación para identificar, entre otras cosas, si algunos ITC pueden llegar a ser selectivos para ciertos tipos de cáncer, como sería el CM⁹⁴.

Por otro lado, en base a estudios *in vitro*, destaca el potencial antiinflamatorio, antiangiogénico, proapoptótico, de control hormonal y citostático del DIM⁹⁵. Otros indoles, como el I3C, también se han asociado con sinergismos con medicamentos del tratamiento de CM, como el tamoxifeno, promoviendo una menor tasa de crecimiento celular en tumores⁹⁶.

Al analizar los distintos ensayos clínicos enfocados a relacionar el consumo de crucíferas con el CM nos encontramos con muy pocos estudios dirigidos a comprobar los efectos testados *in vitro*. Entre ellos encontramos resultados asociados directamente con la enfermedad, como el aumento significativo de la expresión de mRNA de BRCA1 en mujeres con dicha mutación al recibir suplementación oral de DIM⁹⁷. También se ha relacionado la suplementación con DIM con procesos de hidroxilación estrogénica, considerándolos así protectores frente al CM⁹⁸.

De este modo, aunque el impacto de los compuestos sulfurados de las crucíferas en la mejora de parámetros relacionados con la evolución tumoral ha sido bastante estudiado en muchos tipos de cáncer, es necesario incrementar el número de ensayos clínicos dirigidos a analizar su asociación con el CM.

Conclusión

Durante años se ha descrito en estudios epidemiológicos la asociación existente entre el consumo de determinados alimentos o compuestos bioactivos y el riesgo de desarrollar algunos tipos de tumores. Asimismo, la evidencia apunta a que también existe una relación entre una alimentación adecuada y un mejor pronóstico una vez detectada la enfermedad. Una dieta sana, baja en grasas saturadas y azúcares refinados, y rica en productos integrales y vegetales se podría relacionar con un mejor pronóstico en pacientes con diferentes tipos de tumores⁹⁹. Se ha evidenciado que los supervivientes de cáncer con comportamientos más saludables —mantenimiento de peso corporal óptimo, práctica de actividad física y, por supuesto, seguimiento de dietas saludables—, tienen menor riesgo de mortalidad por cualquier causa y, en el caso de las mujeres menor mortalidad por CM¹⁰⁰.

Estas observaciones han generado un creciente interés en investigar las propiedades antitumorales de compuestos bioactivos contenidos en alimentos que forman parte de una dieta saludable, con el objetivo de explorar su potencial aplicación como tratamientos anticancerígenos que pudieran resultar complementarios a los tratamientos habitualmente utilizados.

Muchos compuestos bioactivos han mostrado resultados prometedores en estudios *in vitro* y, en concreto, todos los compuestos bioactivos analizados para este trabajo, han mostrado propiedades antitumorales en CM. Sin embargo, la presente revisión pone de manifiesto divergencias entre los resultados obtenidos *in vitro* e *in vivo* frente a los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, no han encontrado evidencias suficientes como para confirmar una relación directa entre el consumo de estos compuestos y la evolución tumoral en pacientes con CM. Estas discrepancias podrían deberse a diferentes factores: falta de estudios

enfocados al avance tumoral en sí mismo; elección de muestras poco representativas; problemas en la absorción de algunos de los compuestos estudiados, como por ejemplo los β -glucanos; diseños de ensayos clínicos mal controlados, etc. Otro factor importante a considerar es que el CM engloba una gran variedad de tumores, pudiendo 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, el estado fisiológico de la mujer (pre o post- menopausia), puede variar el "ambiente" concreto de crecimiento tumoral. Todo ello determina que cada CM sea una entidad única. De este modo, teniendo en cuenta que cada compuesto bioactivo puede tener un mecanismo de acción diferente, existirán compuestos que ejerzan efectos específicos en un determinado tipo tumoral y no en otros, y compuestos que actúen de forma más genérica siendo efectivos en varios tipos tumorales. Todos estos factores hacen pensar que los sujetos participantes en ensayos clínicos presenten gran heterogeneidad y esta confusión no permita extraer conclusiones concordantes con las de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Por otro lado, en la última década, la detección temprana y el uso de terapias antineoplásicas más eficaces han promovido un mayor número de supervivientes de CM. Estos éxitos presentan un nuevo desafío a la comunidad médica, que debe hacer frente a las complicaciones a largo plazo de los tratamientos, con el consiguiente deterioro de la calidad de vida del colectivo¹⁰⁰. Desde este punto de vista, otro potencial uso de los compuestos bioactivos en mujeres diagnosticadas de CM es evitar los efectos secundarios a largo plazo de los tratamientos antitumorales y de este modo poder mejorar la calidad de vida o incluso alargar la supervivencia. Un claro ejemplo en este sentido es el empleo de VD para reforzar la salud ósea de las pacientes que siguen tratamientos antiestrogénicos, ya que los estrógenos tienen un efecto protector sobre el hueso, y niveles reducidos de la hormona se traducen en una mayor tasa de pérdida ósea. Otro ejemplo sería el empleo de catequinas del té verde en mujeres tratadas con *antraciclinas* y *trastuzumab*, ya que entre estas mujeres se ha descrito un riesgo cardiovascular aumentado¹⁰¹. De este modo, aunque no se pueda afirmar que los compuestos bioactivos anteriormente revisados puedan, en su mayoría, producir mejora significativa del pronóstico y avance tumoral, sí promueven la mayoría de ellos, mejoras sistémicas que podrían traducirse en mejor calidad de vida y mejor "ambiente fisiológico" que disminuya los problemas de salud post-quimio/radioterapia. En este contexto, la VD y a los omega-3 marinos se sitúan como los compuestos bioactivos que actualmente cuentan con una mayor evidencia científica en base a los estudios revisados.

Por lo tanto, el uso de compuestos bioactivos como tratamiento adyuvante en mujeres con CM parece ser una potencial herramienta terapéutica que, probablemente, pueda contribuir a la disminución de efectos

indeseados derivados del tumor y de los tratamientos y a mejorar la calidad de vida de estas pacientes. Sin embargo, esta revisión saca a la luz la necesidad de incrementar el número de ensayos clínicos bien diseñados 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 evidencia suficiente que demuestre el beneficio de su uso como tratamiento adyuvante para la enfermedad.

Referencias

- Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol* 2015; 26 (7): 1291-9.
- Krieger N. Is breast cancer a disease of affluence, poverty, or both? The case of African American women. *Am J Public Health* 2002; 92 (4): 611-3.
- Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiebaut ACM, et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, Italy. *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, Eomois 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.
- Greenlee H, Molmenti CL, Crew KD, Awad D, Kalinsky K, Brafman L, et al. Survivorship care plans and adherence to lifestyle recommendations among breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2016; 10 (6): 956-63.
- Björklund G. The Adjuvant Nutritional Intervention in Cancer (ANICA) Trial. *Nutr Cancer* 2015; 67 (8): 1355-8.
- Yu AQ, Li L. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment. *Nutr Cancer* 2016; 68 (4): 535-44.
- Cong M, Song C, Zou B, Deng Y, Li S, Liu X, et al. Impact of glutamine, eicosapentamethic 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.
- National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention. Tea and cancer prevention. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causesprevention/risk/diet/tea-fact-sheet>. 2010. Consultado: 13 Diciembre 2016.
- Schramm L. Going Green: The Role of the Green Tea Component EGCG in Chemoprevention. *J Carcinog Mutagen* 2013; 4 (142): 1000142.

17. Braicu C, Pileczki V, Pop L, Petric RC, Chira S, Pointiere E, et al. Dual targeted therapy with p53 siRNA and Epigallocatechingallate in a triple negative breast cancer cell model. *PLoS One* 2015; 10 (4): e0120936.
18. Zeng L, Holly JM, Perks CM. Effects of physiological levels of the green tea extract epigallocatechin-3-gallate on breast cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 61.
19. Yiannakopoulou EC. Interaction of green tea catechins with breast cancer endocrine treatment: a systematic review. *Pharmacology* 2014; 94 (5-6): 245-8.
20. Johnson R, Bryant S, Huntley AL. Green tea and green tea catechin extracts: an overview of the clinical evidence. *Maturitas* 2012; 73 (4): 280-7.
21. Crew KD, Brown P, Greenlee H, Bevers TB, Arun B, Hudis C, et al. Phase IB randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose escalation study of polyphenon E in women with hormone receptor-negative breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5 (9): 1144-54.
22. Stendell-Hollis NR1, Thomson CA, Thompson PA, Bea JW, Cussler EC, Hakim IA. Green tea improves metabolic biomarkers, not weight or body composition: a pilot study in overweight breast cancer survivors. *J Hum Nutr Diet* 2010; 23 (6): 590-600.
23. Chen M, Rao Y, Zheng Y, Wei S, Li Y, Guo T, Yin P. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and post-menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS One* 2014; 9 (2): e89288.
24. Shike M, Doane AS, Russo L, Cabal R, Reis- Filho JS, Gerald W, et al. The effects of soy supplementation on gene expression in breast cancer: a randomized placebo controlled study. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 (9). pii: dju189.
25. de Assis S, Khan G, Hilakivi-Clarke L. High birth weight increases mammary tumorigenesis in rats. *Int J Cancer* 2006; 119 (7): 1537-46.
26. Lesser M, Ledesma N, Bergerson S, Trujillo E (eds.). *Oncology Nutrition Dietetic Practice Group of the Academy of Nutrition and Dietetics. Medical Nutrition Therapy for Breast Cancer. Oncology Nutrition for Clinical Practice.* Chicago, IL: Academy of Nutrition and Dietetics, 2013.
27. Bandele OJ, Osheroff N. Bioflavonoids as poisons of human topoisomerase II alpha and II beta. *Biochemistry* 2007; 46 (20): 6097-108.
28. MacGregor CA, Canney PA, Patterson G, McDonald R, Paul J. A randomized double-blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41 (5): 708-14.
29. Van Patten CL, Olivetto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, Wattie A, Prior JC. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20 (6): 1449-55.
30. Nikander E, Metsä-Heikkilä M, Ylikorkala O, Tiitinen A. Effects of phytoestrogens on bone turnover in postmenopausal women with a history of breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (3): 1207-12.
31. Imhof M, Molzer S, Imhof M. Effects of soy isoflavones on 17beta-estradiol induced proliferation of MCF-7 breast cancer cells. *Toxicol In Vitro* 2008; 22 (6): 1452-60.
32. Eitsuka T, Tatewaki N, Nishida H2, Kurata T2, Nakagawa K3, Miyazawa T3. Synergistic inhibition of cancer cell proliferation with a combination of δ -tocotrienol and ferulic acid. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 453 (3): 606-11.
33. Parajuli P1, Tiwari RV1, Sylvester PW1. Anti-proliferative effects of γ -tocotrienol are associated with suppression of c-Myc expression in mammary tumour cells. *Cell Prolif* 2015; 48 (4): 421-35.
34. Lee KY, Chiang YT, Hsu NY, Yang CY, Lo CL, Ku CA. Vitamin E containing polymer micelles for reducing normal cell cytotoxicity and enhancing chemotherapy efficacy. *Acta Biomater* 2015; 24: 286-96.
35. Gagic Z, Ivkovic B, Srdic-Rajic T, Vucicevic J, Nikolic 716 K, Agbaba D. Synthesis of the vitamin E amino acid esters with an enhanced anticancer activity and in silico screening for new antineoplastic drugs. *Eur J Pharm Sci* 2016; 88: 59-69.
36. Kline K, Lawson KA, Yu W, Sanders BG. Vitamin E and breast cancer prevention: current status and future potential. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003; 8 (1): 91-102.
37. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142 (1): 37-46.
38. Jacobson G, Bhatia S, Smith BJ, Button AM, Bodeker K, Buatti J. Randomized trial of pentoxifylline and vitamin E vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (3): 604-8.
39. Magnusson M, Höglund P, Johansson K, Jönsson C, Killander F, Malmström P, et al. Pentoxifylline and vitamin E treatment for prevention of radiation-induced side-effects in women with breast cancer: a phase two, double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial (Ptx-5). *Eur J Cancer* 2009; 45 (14): 2488-95.
40. Gothard L, Cornes P, Earl J, Hall E, MacLaren J, Mortimer P, et al. Double blind placebo-controlled randomised trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2004; 73 (2): 133-9.
41. Suhail N, Bilal N, Khan HY, Hasan S, Sharma S, Khan F, et al. Effect of vitamins C and E on antioxidant status of breast-cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37 (1): 22-6.
42. Nesaretnam K, Selvaduray KR, Abdul Razak G, Veerasenan SD, Gomez PA. Effectiveness of tocotrienol-rich fraction combined with tamoxifen in the management of women with early breast cancer: a pilot clinical trial. *Breast Cancer Res* 2010; 12 (5): R81.
43. Babu JR1, Sundravel S, Arumugam G, 746 Renuka R, Deepa N, Sachdanandam P. Salubrious effect of vitamin C and vitamin E on tamoxifen-treated women in breast cancer with reference to plasma lipid and lipoprotein levels. *Cancer Lett* 2000; 151 (1): 1-5.
44. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16 (2): 495-500.
45. Simoneau T, Gordon CM. Vitamin D: Recent Recommendations and Discoveries. *Adolesc Med State Art Rev* 2014; 25 (2): 239- 50.
46. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80 (8 Suppl.):1588-94.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Cui Y, Rohan TE. Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (8): 1427-37.
52. 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: 776 the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt)* 2013; 22 (11): 915-29.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Pardo-Ruiz Z, Menéndez-Sardiñas DE, Pacios-Michelena A, Gabi-londo-Ramírez T, Montero-Alejo V, Perdomo-Morales R. Soluble β -(1,3)-glucans enhance LPS-induced response in the monocyte activation test, but inhibit LPS-mediated febrile response in rabbits: Implications for pyrogenicity tests. *Eur J Pharm Sci* 2016; 81: 18-26.
 58. Demir G, Klein HO, Mandel-Molinas N, Tuzuner N. Beta glucan induces proliferation and activation of monocytes in peripheral blood of patients with advanced breast cancer. *Int Immunopharmacol* 2007; 7 (1): 113-6.
 59. Chan GC, Chan WK, Sze DM. The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 25.
 60. Nasrollahi Z, Mohammadi SR, Mollarazi E, Yadegari MH, Hassan ZM, Talaei F, et al. Functionalized nanoscale α -(1,3)-glucan to improve Her2+ breast cancer therapy: In vitro and 805 in vivo study. *J Control Release* 2015; 202: 49-56.
 61. Shin A, Kim J, Lim SY, Kim G, Sung MK, Lee ES, et al. Dietary mushroom intake and the risk of breast cancer based on hormone receptor status. *Nutr Cancer* 2010; 62 (4): 476-83.
 62. Kosaka A, Kuzuoka M, Yamafuji K, Imaizumi A, Hattori Y, Yamas-hita A. Synergistic action of lentinan (LNT) with endocrine therapy of breast cancer in rats and humans. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987; 14 (2): 516-22.
 63. Taguchi T. Effects of lentinan in advanced or recurrent cases of gastric, colorectal, and breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1983; 10 (2): 387-93.
 64. Chihara G. Recent progress in immunopharmacology and therapeutic effects of polysaccharides. *Dev Biol Stand* 1992; 77: 191-7.
 65. Qing ZJ, Ming QX, Zhong TF. Clinical evaluation of anti-tumor effects of Lentinan combined with chemotherapy in the treatment of various malignancies. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997; 24 (Suppl. 1): 1-8.
 66. Hajjaji N, Schubnel V, Bougnoux P. Determinants of DHA incorporation into tumor tissue during dietary DHA supplementation. *Lipids* 2011; 46 (11): 1063- 9.
 67. Sheng H, Chen X, Liu B, Li P1, 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.
 68. 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* 2016. pii: S0261-5614(16)00009-1.
 69. 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.
 70. 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.
 71. Brasky TM1, 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.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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.
 75. 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.
 76. Alfano CM, Imayama I, Neuhouser ML, Kiecolt-Glaser JK, Smith AW, Meeske K, et al. Fatigue, inflammation, and α -3 and α -6 fatty acid intake among breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012; 30 (12): 1280-7.
 77. 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.
 78. Thompson LU, Robb P, Serrano M, Cheung F. 865 Mammalian lignin production from various foods. *Nutr Cancer* 1991; 16 (1): 43-52.
 79. Thompson LU, Chen JM, Li T, Strasser- Weippl K, Goss PE. Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (10): 3828-35.
 80. McCann SE, Hootman KC, Weaver AM, Thompson LU, Morrison C, Hwang H, et al. Dietary intakes of total and specific lignans are associated with clinical breast tumor characteristics. *J Nutr* 2012; 142 (1): 91-8.
 81. Lindahl G, Saarinen N, Abrahamsson A, Dabrosin C. Tamoxifen, flaxseed, and the lignan enterolactone increase stroma- and cancer cell-derived IL-1 Ra and decrease tumor angiogenesis in estrogen-dependent breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71 (1): 51-60.
 82. Adlercreutz H, Bannwart C, Wähälä K, Mäkelä T, Brunow G, Hase T, et al. Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 44 (2): 147-53.
 83. Saarinen NM, Wärrä A, Mäkelä SI, Eckerman C, Reunanen M, Aho-tupa M, et al. Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (*Picea abies*). *Nutr Cancer* 2000; 36 (2): 207-16.
 84. Lehtiräi A, Attoumbré J, Bienaimé C, Matifat F, Bensaddek L, Nava-Saucedo E, et al. Extraction of lignans from flaxseed and evaluation of their biological effects on breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines. *J Med Food* 2010; 13 (4): 834-41.
 85. Mason JK, Thompson LU. Flaxseed and its lignan and oil components: can they play a role in reducing the risk of and improving the treatment of breast cancer? *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39 (6): 663-78.
 86. McCann SE, Moysich KB, Freudenheim JL, Ambrosone CB, Shields PG. The risk of breast cancer associated with dietary lignans differs by CYP17 genotype in women. *J Nutr* 2002; 132 (10): 3036-41.
 87. McCann SE, Edge SB, Hicks DG, Thompson LU, Morrison CD, Fetterly G, et al. A pilot study comparing the effect of flaxseed, aromatase inhibitor, and the combination on breast tumor biomarkers. *Nutr Cancer* 2014; 66 (4): 566-75.
 88. Pruthi S, Qin R, Terstreich SA, Liu H, Loprinzi CL, Shah TR, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of flaxseed for the treatment of hot flashes: North Central Cancer Treatment Group N08C7. *Menopause* 2012; 19 (1): 48-53.
 89. Thompson LU, Chen JM, Li T, Strasser- Weippl K, Goss PE. Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2005; 11 (10): 3828-35.
 90. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group. Handbooks of cancer prevention. Volume 9: Cruciferous vegetables, isothiocyanates and indoles. Lyon, France: IARC Press, 2004.
 91. Navarro SL, Li F, Lampe JW. Mechanisms of action of isothiocyanates in cancer chemoprevention: an update. *Food Funct* 2011; 2 (10): 579-87.
 92. Srivastava SK, Xiao D, Lew KL, Hershberger P, Kokkinakis DM, Johnson CS, Trump DL, Singh SV. Allyl isothiocyanate, a constituent of cruciferous vegetables, inhibits growth of PC-3 human prostate cancer xenografts in vivo. *Carcinogenesis* 2003; 24 (10): 1665-70.
 93. Melchini A, Traka MH. Biological profile of erucin: a new promising anticancer agent from cruciferous vegetables. *Toxins (Base l)* 2010; 2 (4): 593-612.
 94. Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast* 2013; 22 (3): 309-13.
 95. Terry P, Wolk A, Persson I, Magnusson C. Brassica vegetables and breast cancer risk. *JAMA* 2001; 285 (23): 2975-7.
 96. Cover CM, Hsieh SJ, Cram EJ, Hong C, Riby JE, Bjeldanes LF, Firestone GL. Indole-3- carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1999; 59 (6): 1244- 51.

97. Kotsopoulos J, Zhang S, Akbari M, Salmena L, Llacuachaqui M, Zeligs M, et al. BRCA1 mRNA levels following a 4–6-week intervention with oral 3,3'- diindolylmethane. *Br J Cancer* 2014; 111 (7): 1269–74.
98. Dalessandri KM, Firestone GL, Fitch MD, Bradlow HL, Bjeldanes LF. Pilot study: effect of 3,3'-diindolylmethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. *Nutr Cancer* 2004; 50 (2): 161–7.
99. 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.
100. 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.
101. Brower V. Cardiotoxicity debated for anthracyclines and trastuzumab in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(12): 835–6.