Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Med Clin (Barc). 2012;**139(4)**:171–175

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Revisión

Estrés oxidativo en pacientes con cáncer: dos caras de una misma moneda

Gemma Viñas [a,b], Teresa Puig [b,c] y Rut Porta [a,b,c,*]

[a] *Servicio de Oncología Médica, Instituto Catalán de Oncología, Girona, España*
[b] *Instituto de Investigación Biomédica de Girona, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España*
[c] *Facultad de Medicina, Universidad de Girona, Girona, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 9 de agosto de 2011
Aceptado el 17 de noviembre de 2011
On-line el 21 de enero de 2012

Palabras clave:
Estrés oxidativo
Cáncer
Antioxidantes
Quimioterapia
Radioterapia

RESUMEN

El estrés oxidativo es una situación bioquímica de desequilibrio entre los radicales libres y los mecanismos de defensa antioxidantes. El cáncer es *per se* una enfermedad inductora de estrés oxidativo. Las alteraciones metabólicas de las células neoplásicas, la infiltración tumoral por células inflamatorias, la malnutrición y los tratamientos oncológicos específicos contribuyen a elevar los niveles de estrés oxidativo en los pacientes con cáncer. Los efectos tóxicos del estrés oxidativo sobre las células normales podrían contrarrestarse con el uso de antioxidantes; sin embargo, estos podrían anular los efectos nocivos del estrés oxidativo sobre las células neoplásicas e impedir la apoptosis. Así pues, hoy por hoy no existe suficiente evidencia científica que apoye el uso de antioxidantes en pacientes con cáncer.
© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Oxidative stress in patients with cancer: two sides of the same coin

Keywords:
Oxidative stress
Cancer
Antioxidants
Chemotherapy
Radiotherapy

ABSTRACT

Oxidative stress is a biochemical condition of imbalance between free radicals and antioxidant defence mechanisms. Cancer is an inducing oxidative stress disease. Metabolic changes in neoplastic cells, tumor infiltration by inflammatory cells, malnutrition and specific cancer treatment contribute to high levels of oxidative stress in cancer patients. The toxic effects of oxidative stress on normal cells could be counteracted by use of antioxidants, even though they may abrogate the harmful effects of oxidative stress on tumor cells and prevent apoptosis. Thus, currently, there is not enough scientific evidence to support the use of antioxidants in patients with cancer.
© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El estrés oxidativo es una situación bioquímica que se caracteriza por el desequilibrio entre los radicales libres, principalmente las especies reactivas del oxígeno (ERO) y del nitrógeno, y los mecanismos de defensa antioxidantes. El entorno normal reductor de la célula se preserva por la acción de las enzimas mitocondriales que mantienen el estado reducido gracias al constante aporte de energía. Las ERO son altamente reactivas debido a que presentan un número disparejo de electrones de valencia. El primer radical libre que se forma por reducción del oxígeno molecular es el anión superóxido ($O_2^{\bullet -}$), cuya toxicidad es moderada. Este, de forma espontánea o a través de la superóxido dismutasa mitocondrial (SOD), se convierte en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual se transforma en el radical hidroxilo ($OH^{\bullet}$), altamente tóxico. La principal fuente de ERO se encuentra en los componentes de la cadena de transporte electrónico: NADPH oxidasa, xantina oxidasa, lipooxigenasa, citocromo P-450 y prostaglandina endoperóxido sintasa.

Las ERO suscitan el interés de la medicina clínica y experimental por su papel dual en los sistemas biológicos y en el desarrollo de enfermedades. Por un lado, a concentraciones bajas las ERO tienen una función fisiológica participando en la respuesta a agresiones externas, como por ejemplo las infecciones, e interviniendo en algunas vías de señalización celular. Por otro lado, a concentraciones elevadas las ERO pueden interaccionar con macromoléculas celulares como los lípidos de membrana, las proteínas y el ADN, ocasionando un daño oxidativo irreversible y alterando las funciones vitales de la célula.

Los efectos nocivos de las ERO son contrarrestados por los sistemas de defensa antioxidante. Forman parte de estos sistemas de defensa las moléculas antioxidantes como las vitaminas, la coenzima Q10, el glutatión o los fenoles, así como los sistemas antioxidantes enzimáticos como la glutatión peroxidasa, la

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rporta@iconcologia.net (R. Porta).

0025-7753/$ – see front matter © 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.medcli.2011.11.021

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

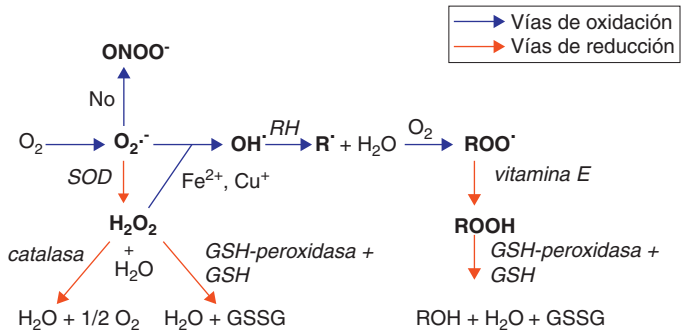

Figura 1. Principales especies reactivas del oxígeno (negrita) y su sistema de detoxificación (cursiva). Las flechas en azul indican las principales reacciones de oxidación y formación de especies reactivas de oxígeno (ERO). Las flechas en rojo indican las principales vías de reducción y metabolización de las ERO. Un desequilibrio entre ambas vías genera estrés oxidativo.
GSH: glutatión; GSSG: glutatión oxidado; H_2O_2: peróxido de hidrógeno; $O_2^{\bullet -}$: anión superóxido; $OH^{\bullet}$: radical hidroxilo; OONO: peroxinitrito; ROO: peróxido orgánico; ROOH: hidroperóxido orgánico; SOD: superóxido dismutasa.

catalasa y la SOD, entre otras (fig. 1). A pesar de la acción de estos sistemas de defensa, el daño oxidativo se acumula durante el ciclo vital de la célula, pudiendo originar enfermedades como la arteriosclerosis, enfermedades neurodegenerativas, reumatoideas o el cáncer[1].

Nuestro objetivo es revisar las diferentes fuentes de estrés oxidativo a las que están sometidos los enfermos de cáncer y analizar la evidencia científica sobre el beneficio de la ingesta de agentes antioxidantes en este grupo de pacientes.

Estrés oxidativo inducido por el cáncer

El cáncer es *per se* una enfermedad inductora de estrés oxidativo. Las células neoplásicas producen de forma intrínseca una mayor cantidad de ERO que las células normales[2]. Algunos estudios han observado que pacientes con cáncer avanzado presentan concentraciones plasmáticas de ERO más elevadas que los sujetos sanos, mientras que los niveles de actividad enzimática de los sistemas antioxidantes como glutatión peroxidasa y SOD se hallan disminuidos[3,4].

Los mecanismos por los cuales las células neoplásicas presentan niveles de ERO más elevados que las células normales pueden ser múltiples. En primer lugar, las células neoplásicas tienen incrementadas sus necesidades metabólicas, por lo que requieren mayores cantidades de ATP producido por las mitocondrias para mantener su elevado ritmo de crecimiento y proliferación. La síntesis desmesurada de ATP mitocondrial contribuye a la producción de ERO[5]. A esto se le añade que las células tumorales utilizan en mayor grado la vía de la glucólisis para la síntesis de ATP (efecto *Warburg*), que es mucho menos efectiva que la cadena respiratoria mitocondrial[6]. Esta alteración en el funcionamiento mitocondrial favorece la fuga de electrones desde el complejo respiratorio hacia el citoplasma, originándose una mayor cantidad de radicales libres intracelulares[7]. Al estrés oxidativo generado por las alteraciones metabólicas de las células neoplásicas se le añade la producción de grandes cantidades de ERO por parte de las células inflamatorias que infiltran el tejido tumoral y que incrementan el estrés oxidativo en el microambiente tumoral[8]. Además, la mayoría de los pacientes oncológicos padecen anorexia, hecho que impide el correcto aporte de nutrientes y por lo tanto un déficit de vitaminas y otros antioxidantes que compensen la producción de radicales libres. Este déficit puede verse agravado por las náuseas y los vómitos originados por los tratamientos oncológicos o por la propia enfermedad, que dificultan la ingesta de alimentos. A todos estos factores hay que añadirles los radicales libres generados por los tratamientos oncológicos específicos como la quimioterapia y/o la radioterapia[9] (fig. 2).

Estrés oxidativo inducido por tratamientos oncológicos

Varios estudios han demostrado cómo los tratamientos de quimioterapia elevan los niveles de estrés oxidativo en los pacientes que los reciben. Durante el tratamiento con citostáticos se han detectado valores más elevados de los productos derivados de la peroxidación lipídica, una reducción de la capacidad antioxidante total en plasma y de los valores de antioxidantes (vitamina C, E y carotenos), así como una reducción de los valores tisulares de glutatión[10,11].

Entre los agentes quimioterápicos que generan mayores cantidades de ERO se encuentran las antraciclinas, los derivados del platino, los agentes alquilantes, las epipodofilotoxinas y las camptotecinas. Se conoce que niveles elevados de ERO *in vitro* interfieren en algunos de los procesos celulares necesarios para que los citostáticos ejerzan eficazmene su función, como la progresión a través del ciclo celular o la apoptosis. Así pues, niveles elevados de estrés oxidativo podrían disminuir la citotoxicidad inducida por la quimioterapia. En concreto, la peroxidación lipídica inducida por los radicales libres generados durante el tratamiento de quimioterapia origina valores elevados de aldehídos electrofílicos que pueden interaccionar con algunas dianas celulares y enlentecer el ciclo celular e incluso pararlo en algún punto, lo que interfiere en la capacidad citotóxica de la quimioterapia[12,13].

Las antraciclinas generan grandes cantidades de radicales libres y es por ello que han sido ampliamente estudiadas. Las antraciclinas compiten con la coenzima Q10 como receptores de electrones y desvían estos del sistema de transporte mitocondrial hacia las moléculas de oxígeno, formando radicales superóxido a nivel cardíaco[14]. Este fenómeno es el principal responsable de la cardiotoxicidad limitante de dosis inducida por antraciclinas. Sin

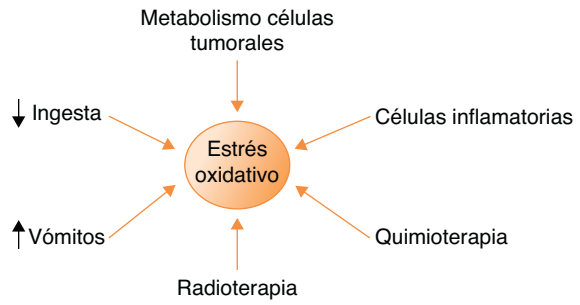

Figura 2. Representación gráfica de los principales factores que influyen en la elevación del estrés oxidativo en los pacientes con cáncer.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

embargo, existen estudios que avalan la combinación de doxorrubicina con antioxidantes para mitigar el daño oxidativo sin reducir la eficacia del tratamiento[15,16].

Otra de las terapias utilizadas para el tratamiento del cáncer son las radiaciones ionizantes que erradican las células mediante la formación de radicales libres. Según su origen y mecanismo de acción las radiaciones se pueden clasificar en directas o indirectas. Las primeras son las originadas por los protones o neutrones e ionizan directamente a los átomos de las moléculas diana como el ADN, desencadenando alteraciones moleculares. Las radiaciones indirectas, que predominan en los tratamientos con rayos X o rayos γ, interaccionan principalmente con el agua, produciendo radicales libres que dañan biomoléculas como el ADN, lípidos y proteínas.

La eficacia de la radioterapia no solo depende del tipo y dosis de la radiación, sino que también depende de la radiosensibilidad del tejido irradiado, la fase del ciclo celular en la que se encuentren las células, la concentración de oxígeno y los valores de antioxidantes intracelulares. De este modo, en presencia de concentraciones elevadas de oxígeno, las radiaciones ionizantes generan grandes cantidades de ERO provocando que el daño celular inducido sea permanente[17].

Respuesta de las células neoplásicas al estrés oxidativo

La elevación de los niveles de estrés oxidativo intracelulares producen un desequilibrio en el estado redox de la célula, lo que puede desencadenar reacciones intracelulares no deseadas[18].

Las ERO desarrollan un papel relevante en algunos procesos fisiológicos de señalización y regulación intracelular, actuando como segundos mensajeros[19]. Sin embargo, cuando se produce una elevación excesiva de los niveles de ERO intracelulares, estos interfieren en la expresión de algunos genes y vías de transducción de señal[18,20].

Existen estudios que sugieren que la respuesta de las células tumorales a las ERO puede ser dependiente de la dosis, ya que niveles elevados de estrés oxidativo son tóxicos para las células estudiadas, mientras que niveles bajos pueden estimular la proliferación celular[21].

Algunos mecanismos de defensa adaptativa celular, como las enzimas antioxidantes y los sistemas de protección redox, ayudan a regular el estrés oxidativo leve, no obstante estos mecanismos tienen una capacidad limitada en las células neoplásicas, por lo que una producción excesiva de ERO durante el tratamiento de quimioterapia puede elevar los niveles de estrés oxidativo hasta tal punto que desencadenen la muerte celular[22].

Por otro lado las ERO pueden actuar como mensajeros en las vías de transducción de señal intracelulares y promover el crecimiento y proliferación celular contribuyendo al desarrollo del cáncer[22]. Además, cambios en el estado redox de algunos factores de transcripción pueden contribuir a la proliferación celular incontrolada[23].

Controversia en el uso de agentes antioxidantes en pacientes oncológicos

La mayoría de estudios relacionados con la ingesta de antioxidantes son epidemiológicos y evalúan la reducción del riesgo de padecer cáncer atribuible a la ingesta de alimentos ricos en vitaminas o de suplementos vitamínicos[24–26]. En cambio, son pocos los estudios que analizan los efectos de los antioxidantes una vez realizado el diagnóstico de cáncer.

Frecuentemente los pacientes preguntan a sus oncólogos si pueden contrarrestar los efectos tóxicos de los tratamientos de quimioterapia o radioterapia con vitaminas u otros suplementos nutricionales, e incluso si estos pueden ayudar a combatir el cáncer. De hecho, se estima que el 50% de los pacientes con cáncer ingieren algún suplemento nutricional[27].

Estudios preclínicos han demostrado que algunos antioxidantes pueden proteger a las células de los efectos nocivos de la quimioterapia y la radioterapia, y por lo tanto disminuir la toxicidad secundaria a estos tratamientos. No obstante, este efecto protector también se aplicaría a las células neoplásicas, pudiendo reducir la eficacia de los tratamientos[28]. Los efectos protectores de los antioxidantes también se han observado en pacientes tratados con cisplatino o adriamicina[29,30], a pesar de que no se ha podido demostrar un incremento en la eficacia de estos tratamientos en términos de supervivencia global o supervivencia libre de progresión. La vitamina C ha sido el antioxidante más utilizado en el tratamiento del cáncer y aunque los primeros estudios publicados demostraron un beneficio en términos de supervivencia, estos trabajos presentan ciertas limitaciones metodológicas[31]. Posteriormente, 2 estudios aleatorizados a doble ciego compararon la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer metastásico que recibieron vitamina C y los que no. Ninguno de los 2 estudios demostró un efecto beneficioso de la vitamina C sobre el placebo; de hecho, se observó un descenso de la supervivencia en el grupo experimental[32,33].

Aunque la mayoría de los estudios que existen en relación a los tratamientos oncoespecíficos y el uso de antioxidantes evalúan los efectos sobre la toxicidad inducida por la quimioterapia y/o la radioterapia, algunos de ellos evalúan además los efectos sobre la supervivencia y/o la recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de estos estudios no tienen la suficiente potencia estadística para detectar diferencias estadísticamente significativas (tabla 1). Así pues, solo 2 estudios en pacientes con cáncer de pulmón microcítico y cáncer de mama tratados con quimioterapia y radioterapia hallaron un beneficio en la supervivencia y respuesta tumoral, respectivamente, comparado con series históricas[34,35].

El resto de estudios publicados no detectaron diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia antitumoral entre los pacientes que recibieron quimioterapia y suplementos antioxidantes y los que solo fueron tratados con quimioterapia[36–38]. Lesperance et al. llevaron a cabo un estudio para responder específicamente a la pregunta acerca de los efectos de los antioxidantes sobre la eficacia de los tratamientos citostáticos. En su estudio observaron que aquellas pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos que fueron tratadas con quimioterapia y dosis elevadas de vitaminas y minerales presentaron peor pronóstico que aquellas pacientes que fueron tratadas únicamente con citostáticos, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa[39].

Estudios más recientes, como el de Pathak et al.[40], examinaron los efectos de la administración de vitamina C, E y betacaroteno junto con quimioterapia respecto a la quimioterapia sola sobre la tasa de respuesta y la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Con la finalidad de sintetizar los resultados y poder extraer conclusiones, Ladas et al. realizaron una revisión sistemática de los estudios aleatorizados sobre antioxidantes y quimioterapia. Tras el análisis de los datos publicados, los autores resumen que por la heterogeneidad de las neoplasias estudiadas, de los tratamientos citostáticos y de los suplementos antioxidantes, no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre la eficacia y seguridad del uso de agentes antioxidantes administrados conjuntamente con quimioterapia[41].

Por otro lado, varios estudios han identificado los posibles efectos de los agentes antioxidantes sobre la radiosensibilidad (tabla 2). Bairati et al.[42] estudiaron 540 pacientes con tumores de cabeza y cuello en tratamiento de radioterapia a los que

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 1
Ensayos clínicos de quimioterapia en combinación con agentes antioxidantes

Estudio	Brazo control	Localización	N	Tratamiento	Agente antioxidante	Resultados
Clemens et al.[37]	Sí	Hematológicas	36	PoliQT	Alfatocoferol, betacaroteno, ácido ascórbico	Menor toxicidad. No diferencias en recidivas ni SG
Jaakkola, et al.[34]	No	Pulmón	18	PoliQT ± RT	Alfatocoferol, betacaroteno, ácido ascórbico	Mejor SG
Lockwood, et al.[35]	No	Mama	32	Quimioterapia, RT, cirugía	Vitamina C, E, betacaroteno, CoQ, selenio, ácidos grasos esenciales	Mejor respuesta tumoral
Legha, et al.[36]	No	Varias	21	PoliQT	Alfatocoferol	No diferencias en la actividad antitumoral
Mills[38]	Sí	Cabeza y cuello	20	PoliQT + RT	Betacaroteno	No diferencias en remisiones
Lamm, et al.[47]	Sí	Vejiga urinaria	65	Inmunoterapia	Complejo polivitamínico	Disminución recurrencia. No diferencias en SV
Lesperance, et al.[39]	Sí	Mama	90	Quimioterapia	Complejo polivitamínico y minerales	No diferencias en SLE ni en SG
Pathak et al.[40]	Sí	Pulmón	136	Quimioterapia	Polivitaminas	No diferencias en TR ni SG

PoliQT: poliquimioterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SV: supervivencia; TR: tasa de respuesta.

Tabla 2
Estudios aleatorizados en pacientes tratados con radioterapia externa y agentes antioxidantes

Referencia	Brazo control	Localización	N	Agente antioxidate	Resultados
Bairati et al.[42]	Sí	Cabeza y cuello	540	Alfatocoferol y betacaroteno	Menos toxicidad. No diferencias en calidad de vida. Más recurrencias
Ferreira et al.[43]	Sí	Cabeza y cuello	44	Alfatocoferol	Disminución mucositis. No diferencias en SG
Misirlioglu et al.[45]	Sí	Pulmón	66	Alfatocoferol y pentoxifilina	Mayor SLP y SG
Lissoni et al.[46]	Sí	Glioblastoma	30	Melatonina	Mayor SV a un año
Berk et al.[44]	No	Metástasis cerebrales	126	Melatonina	No diferencias en SG

SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; SV: supervivencia.

aleatorizaron a recibir tratamiento de radioterapia con alfatocoferol y betacaroteno frente a placebo. Los resultados demostraron una reducción estadísticamente significativa de los efectos secundarios de la radioterapia (*hazard ratio* 0,38); sin embargo, estos efectos beneficiosos se vieron contrarrestados por el hecho de que el grupo experimental presentó una mayor tasa de recidiva local. Existen otros estudios aleatorizados en los que se evidencia que los suplementos con antioxidantes disminuyen la efectividad de la radioterapia. Ferreira et al.[43] aleatorizaron 54 pacientes con cáncer de cabeza y cuello a recibir vitamina E frente a placebo antes y después de la radioterapia. Aunque la suplementación redujo la tasa de mucositis, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia. Los mismos resultados se observaron en un estudio fase II aleatorizado en pacientes que recibieron radioterapia holocraneal por metástasis cerebrales[44]. Por el contrario, estudios como los de Misirlioglu et al.[45] y Lissoni et al.[46] observaron que la radioterapia combinada con antioxidantes aumentaba la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado y en glioblastomas, respectivamente.

Conclusiones

El estrés oxidativo ha suscitado gran interés durante las últimas décadas debido al papel dual que ejercen los radicales libres que lo generan. Por un lado, participan en funciones fisiológicas, y por otro, ocasionan daño celular, pudiendo originar enfermedades como el cáncer. Los enfermos de cáncer presentan valores elevados de radicales libres en plasma. Las alteraciones metabólicas de las células neoplásicas, la infiltración tumoral por células inflamatorias, junto con la malnutrición y los tratamientos oncológicos específicos, contribuyen a elevar los niveles de estrés oxidativo en los pacientes con cáncer. Las ERO generadas por la quimioterapia y/o la radioterapia contribuyen a la toxicidad y a la eficacia de los tratamientos. El uso de agentes antioxidantes podría reducir los efectos tóxicos ocasionados por las ERO pero a expensas de disminuir la eficacia de los tratamientos. Dado que no está bien definido el papel de los antioxidantes en el tratamiento de enfermos de cáncer, estén o no recibiendo tratamiento oncológico específico, son necesarios más estudios prospectivos antes de poder recomendar el uso de agentes antioxidantes en este grupo de pacientes.

Financiación

Beca Proyectos de Investigación de la Sociedad Española de Oncología Médica 2006.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer al Dr. Ramon Colomer, Marta González y Neus Muñoz su inestimable apoyo y colaboración.

Bibliografía

1. Cordero MD, de Miguel M, Moreno-Fernandez AM. La disfunción mitocondrial en la fibromialgia y su implicación en la patogénesis de la enfermedad. Med Clin (Barc). 2011;136:252–6.
2. Hileman EO, Liu J, Albitar M, Keating MJ, Huang P. Intrinsic oxidative stress in cancer cells: a biochemical basis for therapeutic selectivity. Cancer Chemother Pharmacol. 2004;53:209–19.
3. Sharma A, Tripathi M, Satyam A, Kumar L. Study of antioxidant levels in patients with multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2009;50:809–15.
4. Stachowicz-Stencel T, Synakiewicz A, Bien E, Adamkiewicz-Drozynska E, Wybieralska-Dubaniewicz M, Balcerska A. Multiple primary cranio-spinal tumours in a 13-year-old female with neurofibromatosis type 2 management strategy. Childs Nerv Syst. 2011;27:175–8.
5. Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. Drug Resist Updat. 2004;7:97–110.
6. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. Science. 1956;124:269–70.
7. Pelicano H, Carew JS, McQueen TJ, Andreeff M, Plunkett W, Keating MJ, et al. Targeting Hsp90 by 17-AAG in leukemia cells: mechanisms for synergistic and antagonistic drug combinations with arsenic trioxide and Ara-C. Leukemia. 2006;20:610–9.
8. Essick EE, Sam F. Oxidative stress and autophagy in cardiac disease, neurological disorders, aging and cancer. Oxid Med Cell Longev. 2010;3:168–77.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

9. Kikawa KD, Herrick JS, Tateo RE, Mouradian M, Tay JS, Pardini RS. Induced oxidative stress and cell death in the A549 lung adenocarcinoma cell line by ionizing radiation is enhanced by supplementation with docosahexaenoic acid. Nutr Cancer. 2010;62:1017–24.
10. Faber M, Coudray C, Hida H, Mousseau M, Favier A. Lipid peroxidation products, and vitamin and trace element status in patients with cancer before and after chemotherapy, including adriamycin. A preliminary study. Biol Trace Elem Res. 1995;47:117–23.
11. 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. 2011 Jan 4 [Epub ahead of print].
12. Shacter E, Williams JA, Hinson RM, Senturker S, Lee YJ. Oxidative stress interferes with cancer chemotherapy: inhibition of lymphoma cell apoptosis and phagocytosis. Blood. 2000;96:307–13.
13. Rungtabnapa P, Nimmannit U, Halim H, Rojanasakul Y, Chanvorachote P. Hydrogen peroxide inhibits non-small cell lung cancer cell anoikis through the inhibition of caveolin-1 degradation. Am J Physiol Cell Physiol. 2011;300: C235–45.
14. Conklin KA. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. Integr Cancer Ther. 2004;3:294–300.
15. Granados-Principal S, Quiles JL, Ramirez-Tortosa C, Camacho-Corencia P, Sanchez-Rovira P, Vera-Ramirez L, et al. Hydroxytyrosol inhibits growth and cell proliferation and promotes high expression of sfrp4 in rat mammary tumours. Mol Nutr Food Res. 2011;55 Suppl 1:S117–26.
16. Koçkar MC, Nazıroğlu M, Celik O, Tola HT, Bayram D, Koyu A. N-acetylcysteine modulates doxorubicin-induced oxidative stress and antioxidant vitamin concentrations in liver of rats. Cell Biochem Funct. 2010;28:673–7.
17. Cataldi A, Di Giacomo V, Rapino M, Zara S, Rana RA. Ionizing radiation induces apoptotic signal through protein kinase Cdelta (delta) and survival signal through Akt and cyclic-nucleotide response element-binding protein (CREB) in Jurkat T cells. Biol Bull. 2009;217:202–12.
18. Yalcin S, Marinkovic D, Mungamuri SK, Zhang X, Tong W, Sellers R, et al. ROS-mediated amplification of AKT/mTOR signalling pathway leads to myeloproliferative syndrome in Foxo3(-/-) mice. EMBO J. 2010;29:4118–31.
19. Palmer HJ, Paulson KE. Reactive oxygen species and antioxidants in signal transduction and gene expression. Nutr Rev. 1997;55:353–61.
20. Hsieh HL, Wang HH, Wu WB, Chu PJ, Yang CM. Transforming growth factor-beta1 induces matrix metalloproteinase-9 and cell migration in astrocytes: roles of ROS-dependent ERK- and JNK-NF-kappaB pathways. J Neuroinflammation. 2011;8:57.
21. Kurata S. Selective activation of p38 MAPK cascade and mitotic arrest caused by low level oxidative stress. J Biol Chem. 2000;275:23413–6.
22. Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. Free Radic Res. 2010;44: 479–96.
23. Storz P. Reactive oxygen species in tumor progression. Front Biosci. 2005;10: 1881–96.
24. Greenwald P, Anderson D, Nelson SA, Taylor PR. Clinical trials of vitamin and mineral supplements for cancer prevention. Am J Clin Nutr. 2007;85:314S–7S.
25. Estaquio C, Castetbon K, Kesse-Guyot E, Bertrais S, Deschamps V, Dauchet L, et al. The French National Nutrition and Health Program score is associated with nutritional status and risk of major chronic diseases. J Nutr. 2008;138:946–53.
26. Hercberg S, Czernichow S, Galan P. Antioxidant vitamins and minerals in prevention of cancers: lessons from the SU.VI.MAX study. Br J Nutr. 2006;96 Suppl 1:S28–30.
27. Burstein HJ, Gelber S, Guadagnoli E, Weeks JC. Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer. N Engl J Med. 1999;340:1733–9.
28. Sonneveld P. Effect of alpha-tocopherol on the cardiotoxicity of adriamycin in the rat. Cancer Treat Rep. 1978;62:1033–6.
29. Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, del Monte G, et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol. 2003;21:927–31.
30. Iarussi D, Auricchio U, Agretto A, Murano A, Giuliano M, Casale F, et al. Protective effect of coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Mol Aspects Med. 1994;15 Suppl:s207–12.
31. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 1976;73:3685–9.
32. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, Schutt AJ, O'Connell MJ, Rubin J, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. N Engl J Med. 1979;301:687–90.
33. Creagan ET, Moertel C. Vitamin C therapy of advanced cancer. N Engl J Med. 1979;301:1399.
34. Jaakkola K, Lähteenmäki P, Laakso J, Harju E, Tykkä H, Mahlberg K. Treatment with antioxidant and other nutrients in combination with chemotherapy and irradiation in patients with small-cell lung cancer. Anticancer Res. 1992;12:599–606.
35. Lockwood K, Moesgaard S, Hanioka T, Folkers K. Apparent partial remission of breast cancer in 'high risk' patients supplemented with nutritional antioxidants, essential fatty acids and coenzyme Q10. Mol Aspects Med. 1994;15 Suppl:s231–40.
36. Legha SS, Wang YM, Mackay B, Ewer M, Hortobagyi GN, Benjamin RS, et al. Clinical and pharmacologic investigation of the effects of alpha-tocopherol on adriamycin cardiotoxicity. Ann N Y Acad Sci. 1982;393:411–8.
37. Clemens MR, Waladkhani AR, Bublitz K, Ehninger G, Gey KF. Supplementation with antioxidants prior to bone marrow transplantation. Wien Klin Wochenschr. 1997;109:771–6.
38. Mills EE. The modifying effect of beta-carotene on radiation and chemotherapy induced oral mucositis. Br J Cancer. 1988;57:416–7.
39. Lesperance ML, Olivotto IA, Forde N, et al. Mega-dose vitamins and minerals in the treatment of non-metastatic breast cancer: an historical cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2002;76:137–43.
40. Pathak AK, Bhutani M, Guleria R, Mao L. Chemotherapy alone vs. chemotherapy plus high dose multiple antioxidants in patients with advanced non small cell lung cancer. J Am Coll Nutr. 2005;24:16–21.
41. Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, Teel K, Fleischauer A, Kelly KM. Antioxidants and cancer therapy: a systematic review. J Clin Oncol. 2004;22:517–28.
42. Bairati I, Meyer F, Gelinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, et al. Aleatorized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. J Clin Oncol. 2005;23:5805–13.
43. Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Braga-Filho A, Barletta A, et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind aleatorized trial. Head Neck. 2004;26:313–21.
44. Berk L, Berkey B, Rich T, Blask D, Gallagher M, Kudrimoti M, et al. Aleatorized phase II trial of high-dose melatonin and radiation therapy for RPA class 2 patients with brain metastases (RTOG 0119). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68:852–7.
45. Misirlioglu CH, Erkal H, Elgin Y, Ugur I, Altundag K. Effect of concomitant use of pentoxifylline and alpha-tocopherol with radiotherapy on the clinical outcome of patients with stage IIIB non-small cell lung cancer: a randomized prospective clinical trial. Med Oncol. 2006;23:185–9.
46. Lissoni P, Meregalli S, Nosetto L, Barni S, Tancini G, Fossati V, et al. Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. Oncology. 1996;53: 43–6.
47. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, vanGilder PF, Rach JF, DeHaven JI. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. J Urol. 1994;151:21–6.