



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

**NUTRITION CLINIQUE
et MÉTABOLISME**

Nutrition clinique et métabolisme 26 (2012) 238–246

Recommandations professionnelles

Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : compléments alimentaires antioxydants pendant et au décours du traitement des cancers

SFNEP oncology nutrition guidelines: Antioxydative nutritional supplements throughout the cancer treatment process

Paule Latino-Martel^{a,*}, Patrick Bachman^b, le groupe de travail¹

^a Réseau NACRe, INRA, CRJ, bâtiment 400, 78352 Jouy-en-Josas cedex, France

^b Département anesthésie-réanimation-nutrition, CRLCC Léon Bérard, 28n rue Laennec, 69373 Lyon cedex 08, France

Disponible sur Internet le 20 novembre 2012

Groupe de travail :

- René Jean Bensadoun, CHU de Poitiers, BP 577, 86021 Poitiers cedex France ;
- Isabelle Besnard, CHU de Nice et faculté de médecine, université de Nice Sophia-Antipolis, 06202 Nice cedex 03, France ;
- Isabelle Bourdel-Marchasson, centre Henri-Choussat, hôpital Xavier-Arnoz, 33604 Pessac cedex, France ;
- Corinne Bouteloup, CHU Clermont Ferrand, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont Ferrand, France ;
- Pascal Crenn, CHU, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France ;
- François Goldwasser, AP-HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 750014 Paris, France ;
- Olivier Guérin, CHU de Nice et faculté de médecine, université de Nice Sophia-Antipolis, 06202 Nice cedex 03 ;
- Xavier Hébuterne, CHU de Nice et faculté de médecine, université de Nice Sophia-Antipolis, 06202 Nice cedex 03, France
- Jocelyne Meuric, Institut Curie 26, Rue D'Ulm, 75005 Paris, France ;
- Françoise May-Levin, Ligue Nationale contre le cancer, 14, rue Corvisart, 75013 Paris, France ;
- Mauricette Michallet, centre hospitalier Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre Benite cedex, France ;

- Pierre Senesse, CRLCC Val d'Aurelle, 208, avenue des Apothicaires, Parc Euromédecine 34298 Montpellier cedex 5, France
- Marie Paule Vasson, CRLCC Jean Perrin 58, rue Montalembert BP 392, 63000 Clermont Ferrand, France.

Groupe de relecture :

- les groupes coopérateurs sollicités étaient :
 - la Fédération française de cancérologie (FFCD),
 - le Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie (GERCOR),
 - le Groupe de radiothérapeutes et oncologues tête et cou (GORTEC),
 - l'Interclan des centres de lutte contre le cancer (CLCC)
 - la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP),
 - la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP) ;
 - la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO),
- nous remercions tout particulièrement les personnes suivantes pour leurs commentaires :
 - Florence Boranian, diététicienne (Saint-Joseph, Paris),
 - Didier Cupissol, oncologue (Centre Val-d'Aurelle, Montpellier),
 - Nicolas Flori, gastro-entérologue (Centre Val-d'Aurelle, Montpellier),
 - Laurence Garin, gastro-entérologue (PSPH, Rennes),
 - Renaud Garrel, chirurgien (CHU, Montpellier),
 - Chloé Janiszewski, diététicienne (Centre Val-d'Aurelle, Montpellier),

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Paule.Martel@jouy.inra.fr (P. Latino-Martel).

¹ Pour la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme, <http://www.sfnep.org/>.

- Guillemette Laval, soins palliatifs (CHU de Grenoble),
- Stéphane Lopez, médecin généraliste en radiothérapie (APHP, La Pitié-Salpêtrière),
- May Mabro, oncologue (CHU, hôpital Foch, Suresnes),
- André Petit, nutritionniste (CHU, Rouen),
- Yohann Pointreau, chirurgien (CHU, Tours),
- Bruno Raynard, médecin gastro-entérologue et hépatologue (Villejuif, Paris),
- Yohann Pointreau, chirurgien (CHU, Tours),
- Florence Rollot-Trad, gériatre (Institut Curie, Paris),
- Valérie Royer-Garabige, diététicienne (Institut Curie, Paris).

1. Introduction

1.1. Molécules «antioxydantes» d'origine alimentaire, effets biologiques

Les antioxydants sont des molécules capables de réagir en s'oxydant au niveau intracellulaire avec les radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène et ainsi de protéger les éléments cellulaires (en particulier les acides nucléiques, les protéines et les membranes lipidiques) de lésions secondaires au stress oxydant. Les antioxydants sont contenus dans l'alimentation mais peuvent être apportés sous forme de compléments alimentaires ou parfois de médicaments. Les principaux antioxydants sont soit des (pro-)vitamines ou des minéraux, tels que la vitamine C (acide ascorbique), le β -carotène (précurseur de la vitamine A), la vitamine E (dont l' α -tocophérol est le plus actif), le sélénium et le zinc, soit des molécules de l'organisme ayant des propriétés antioxydantes tels que le coenzyme Q10 (ubiquinone), la glutamine, le glutathion, la mélatonine (hormone sécrétée par la glande pinéale), soit des familles de molécules comme les caroténoïdes (dont le lycopène), ou les polyphénols (acides phénoliques dont la curcumine, flavonoïdes dont les isoflavones de soja telles que la génistéine, tanins...).

Dans le cadre de la prévention du cancer, les propriétés bénéfiques attendues de ces molécules sont leur effet potentiel sur la diminution des lésions de l'ADN et donc du taux de mutation, sur la diminution de la prolifération cellulaire, et sur la diminution de la migration cellulaire, des processus d'invasion et de néoangiogenèse. Il est important de noter que ces propriétés n'ont été observées que dans des modèles cellulaires ou animaux. De plus, la plupart de ces molécules administrées à fortes doses possèdent des propriétés pro-oxydantes démontrées *in vitro* et *in vivo*. Autrement dit, les molécules qualifiées comme «antioxydantes» possèdent d'autres propriétés biologiques et peuvent dans certains cas agir comme pro-oxydant.

Au cours du traitement des cancers, des antioxydants ont pu être administrés ou ingérés dans le but d'améliorer la réponse aux traitements ou d'éviter des effets secondaires indésirables. Il est à noter que de nombreux traitements anticancéreux, et spécialement les radiations ionisantes, agissent en générant un stress oxydant excessif surpassant les capacités antioxydantes et les capacités de réparation cellulaire, bloquant la division cellulaire et induisant la mort des cellules tumorales.

1.2. Compléments alimentaires antioxydants, prévalence de consommation, profil des consommateurs

Les compléments alimentaires sont définis par la directive européenne 2002/46/CE comme «des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses» [1].

La consommation de compléments alimentaires est de plus en plus fréquente dans les pays occidentaux et la survenue d'un cancer apparaît comme une incitation forte à augmenter ou démarrer leur consommation régulière. Dans une cohorte nord-américaine, la prévalence de l'utilisation d'antioxydants au cours du traitement du cancer du sein est de 60 % et 40 % des patientes en prennent pendant la chimiothérapie ou la radiothérapie [2]. Dans l'étude Women's Healthy Eating and Living (WHEL) la prévalence de prise de vitamines C ou E ou de cocktails de vitamines et minéraux est proche de 50 % [3]. Aux États-Unis, ce comportement semble concerner une proportion importante de patients atteints de cancers de localisations variées, [4] et plus de 50 % des survivants de cancers [5]. Certaines études montrent que la consommation de compléments alimentaires commence ou augmente après le diagnostic du cancer [6]. En Europe, bien que les données soient plus rares et que la prévalence de consommation de compléments à base de vitamines/minéraux soit moindre, celle-ci semble plus importante après cancer, [7] pouvant plus que doubler après le diagnostic de cancer dans certaines études [8].

Les consommateurs de compléments alimentaires ont un profil particulier. Ainsi, dans une cohorte anglaise, si les antécédents de cancer sont associés à une prévalence supérieure de prise de compléments à base de vitamine C, cette consommation est aussi associée à une meilleure hygiène de vie [7]. De même, dans la population générale française, d'après les données de consommation de l'étude INCA2, les consommateurs de compléments alimentaires (22 % des femmes et 8 % des hommes) sont plus attentifs à leur santé et privilégient les aliments réputés sains [9].

2. Question posée

Afin de documenter les bénéfices et les risques éventuels d'une complémentation alimentaire en antioxydant au cours des traitements et après rémission du cancer, une analyse des données de la littérature a été réalisée dans l'objectif d'émettre des recommandations sur leur utilisation après le diagnostic d'un cancer. Les composés antioxydants synthétiques ainsi que les antioxydants co-administrés avec des médicaments (ex. pentoxifylline) ont été exclus du champ de l'expertise.

3. Recherche systématique et sélection de la bibliographie

Les recherches bibliographiques ont été réalisées dans la base de données Medline et actualisées jusqu'au 25 novembre

2010. Elles ont été limitées aux articles indexés, publiés en anglais et en français et correspondant à des études réalisées chez l'Homme.

La requête principale exécutée dans PubMed a été la suivante :

(((((« Secondary Prevention »[MeSH Terms] OR « Tertiary Prevention »[MeSH Terms] OR « survivors »[MeSH Terms]) AND « Neoplasms »[MeSH Major Topic]) OR « Neoplasm Recurrence, Local »[MeSH Terms] OR « Neoplasms, Second Primary »[MeSH Terms] OR « Neoplasms, Multiple Primary »[MeSH Terms] OR « Neoplasms/therapy »[MeSH] OR « Neoplasms/diet therapy »[Mesh] OR « Neoplasms/drug therapy »[Mesh] OR (« mortality »[MeSH Terms] OR « survival »[MeSH Terms] OR « Survival analysis »[Mesh]) AND « Neoplasms »[MeSH Major Topic]) OR (« cancer patients »[tiab] OR « cancer survivors »[tiab])) AND (« Micronutrients »[Pharmacological Action] OR « Micronutrients »[Mesh] OR « Antioxydants »[Pharmacological Action] OR « Antioxydants »[Mesh] OR « polyphenols »[Substance])) AND (« humans »[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang])).

Dans un premier temps, les données issues des méta-analyses d'essais cliniques (sans limite de temps) et des revues systématiques de la littérature récentes (depuis 2006) ainsi que les guidelines (sans limite de temps) ont été recherchées prioritairement. Dans ce but, la requête bibliographique principale été croisée avec :

(Meta-analysis[ptyp] OR « meta-analysis as topic »[Mesh]) OR (Guideline[ptyp] OR « Guidelines as topic »[Mesh]) OR (« Review »[Publication Type] OR « Review Literature as Topic »[Mesh]) AND (« 2006/01/01 »[PDAT] : « 3000 »[PDAT])).

Dans un deuxième temps, pour compléter ces données, les essais cliniques originaux publiés postérieurement aux méta-analyses identifiées (depuis mai 2006) et les études de cohorte récentes (publiées depuis 2000) ont été recherchés. La requête principale a donc été croisée avec :

((« Clinical Trial »[Publication Type] OR « Clinical Trials as Topic »[Mesh]) AND (« 2006/05/01 »[PDAT] : « 3000 »[PDAT])) OR (« Cohort Studies »[Mesh] AND (« 2000/01/01 »[PDAT] : « 3000 »[PDAT])).

Après élimination des doublons, au total, 2773 résumés ont été examinés. Parmi eux, 104 résumés ont été identifiés comme potentiellement pertinents et les articles en texte intégral correspondants ont été collectés et analysés. Les articles correspondant à des publications multiples d'une même étude ont été exclus. Quelques articles et rapports faisant partie de la bibliographie des rédacteurs ont été pris en compte. Finalement, 57 publications pertinentes ont été sélectionnées.

4. Effets sur la survie et l'évolution

4.1. Résultats

D'après les méta-analyses d'essais randomisés contrôlés réalisées par les experts réunis par le World Cancer Research Fund et l'American Institute for cancer Research (WCRF/AICR), la complémentation en antioxydants n'apporte pas de bénéfice

de survie globale (OR mortalité toutes causes 0,99 ; IC 95 % = 0,87 à 1,13), de survie spécifique (OR mortalité par cancer 0,80 ; IC 95 % = 0,47 à 1,35), de réduction du risque de récurrence (OR 0,85 ; IC 95 % = 0,53 à 1,36) ni de bénéfice en termes de réduction du risque de second cancer (OR 1,21 ; IC 95 % = 0,81 à 1,83) (niveau 1) [10]. De même, la méta-analyse des données disponibles ne montre pas de réduction significative par les antioxydants du risque de transformation des lésions préinvasives en cancers dans les localisations prostatique, œsophagienne ou gastrique (OR = 0,59 ; IC 95 % = 0,23 à 1,51) (niveau 1). Selon les essais randomisés contrôlés inclus dans ces méta-analyses, l'intervention a concerné des antioxydants divers (seuls ou en association) et diverses localisations de cancers ont été prises en compte. Cela peut expliquer l'hétérogénéité inter-études importante observée pour la survie spécifique ($I^2 = 42,1\%$), le risque de récurrence ($I^2 = 70,0\%$) le risque de second cancer ($I^2 = 76,6\%$) ou le développement de cancer invasif à partir de lésions préinvasives ($I^2 = 45,1\%$).

Les mêmes experts ont publié dans le même temps les résultats d'autres méta-analyses excluant les essais avec une intervention périopératoire ou combinée à la chimiothérapie ou la radiothérapie [11]. Ils concluent à l'absence d'évidence d'une association entre l'utilisation d'antioxydants et la mortalité toutes causes (OR 1,01 ; IC 95 % = 0,88 à 1,15 ; $I^2 = 0,0\%$). Pour la mortalité spécifique (OR 0,81 ; CI 95 % = 0,39 à 1,71 ; $I^2 = 70,1\%$), le risque de récurrence (OR 0,62 ; IC 95 % = 0,22 à 1,72 ; $I^2 = 86,6\%$) ou de second cancer (OR 0,93 ; IC 95 % = 0,69 à 1,25 ; $I^2 = 58,4\%$), l'hétérogénéité inter-études est trop importante pour conclure.

Récemment, une méta-analyse a été réalisée sur neuf essais randomisés contrôlés examinant l'effet de la complémentation en antioxydants sur la prévention secondaire, c'est-à-dire le risque de cancer (récurrence ou second cancer primaire) chez les patients [12]. Une absence de bénéfice est observée (OR 0,97 ; IC 95 % = 0,83 à 1,13 ; $I^2 = 57,8\%$).

Parmi les essais randomisés contrôlés inclus dans ces méta-analyses, l'un d'eux requiert une analyse spécifique : il s'agit de l'essai prospectif canadien de complémentation en double aveugle par l' α -tocophérol (400 UI/j) et initialement associé au β -carotène (30 mg/j interrompu en seconde partie d'étude suite aux problèmes éthiques liés aux essais de prévention primaire) pendant le traitement et les trois années suivantes chez 540 patients traités par radiothérapie pour cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS). En effet, dans cet essai, après un suivi moyen de 6,4 ans, la mortalité globale est augmentée (HR = 1,38 ; IC 95 % = 1,03 à 1,85) [13]. L'analyse ultérieure des effets de la complémentation en fonction du statut tabagique indique que ce résultat est dû à une augmentation du risque lié à la poursuite du tabagisme et à la prise concomitante du complément pendant la radiothérapie, conduisant, dans ce groupe de fumeurs seulement, à une surmortalité globale (HR = 3,38 ; IC 95 % = 1,11 à 10,34) et par cancer (HR = 2,26 ; 95 % IC = 1,29 à 3,97) (Tableau 1) (niveau 1) [14].

Les résultats de deux essais randomisés contrôlés contre placebo et d'une étude de cohorte ont été publiés postérieurement à ces méta-analyses (Tableau 2) et n'en modifient pas les

Tableau 1
Essais randomisés contrôlés examinant l'effet d'une complémentation en antioxydants sur la survie.

Auteur Journal/année	Design	Intervention	Cancers	Événement	Résultats	Niveau de preuve
Bairati et al. [13]	Essai prospectif, randomisé, contrôlé, contre placebo, en double insu	α-tocophérol (400UI/j) et β-carotène (30 mg/j) pendant la radiothérapie et les trois années suivantes vs placebo	Cancers des VADS (<i>n</i> = 540) Suivi moyen = 6,4 ans	Mortalité toutes causes	HR = 1,38 (1,03–1,85)	1
Meyer et al. [14]				Cancers des VADS (<i>n</i> = 534) Suivi moyen = 6,5 ans	Mortalité toutes causes	Fumeurs pendant la radiothérapie : HR = 2,26 (1,29–3,97) Non fumeurs pendant la radiothérapie : HR = 1,14 (0,79–1,64)
				Mortalité par cancer	Fumeurs pendant la radiothérapie : HR = 3,38 (1,11–10,34) Non fumeurs pendant la radiothérapie : HR = 1,06 (0,57–2,07)	1
Lin et al. [15]	Essai prospectif, randomisé, contrôlé, contre placebo, en double insu	Zinc (75 mg/j) pendant 2 mois pendant la radiothérapie	Cancers de la tête et du cou (<i>n</i> = 100) Suivi moyen = 22 mois	Survie sans récurrence chez les patients recevant une chimiothérapie concomitante	HR = 5,25 (1,73–15,88)	2
Lin et al. [16]				Carcinome avancé du nasopharynx (<i>n</i> = 34) Suivi moyen = 32 mois	Survie sans récurrence chez les patients recevant une chimiothérapie concomitante	<i>p</i> = 0,044
Puri et al. [17]	Essai prospectif, randomisé, contrôlé, contre placebo	Lycopène (8 mg/j) pendant la radiothérapie et chimiothérapie (paclitaxel 60 mg/mois)	Gliomes de haut grade (<i>n</i> = 50) opérés	Temps de suivi médian	66 sem vs 38 sem (<i>p</i> = 0,05)	2
				Temps de progression	40 sem vs 26 sem (<i>p</i> = 0,09)	2
Ng et al. [18]	Cohorte prospective	Prise de suppléments vitaminiques pendant et 6 mois après la chimiothérapie adjuvante	Cancers du côlon (<i>n</i> = 1038) Suivi moyen = 7,3 ans	Survie sans maladie	HR = 0,94 (0,77–1,15)	2

Sem : semaine.

Tableau 2

Tableau récapitulatif des résultats des méta-analyses d'essais randomisés contrôlés comparant la complémentation en antioxydants à un placebo.

	Auteur année	Complémentation en antioxydants	Nombre d'essais	Patients traités/contrôles (min–max)	Site tumoral (stade)	OR (IC 95 %)
<i>Mortalité globale</i>	Davies et al. [11]	Antioxydants divers : Se/vit C/β-carotène/MV + Zn/N-acétyl-cystéine	7	7 essais 3125 (35–1285)/3106 (30–1228) 6 essais hors NAC	Peau (Pr.)/Divers (Av)/Vessie (Pr.)/VADS (St I ou II et Inc.)/Colorectal (Av.)/Poumon (I à III)	1,01 (0,88 ; 1,15)
	Bekkering et al. [10]	Antioxydants divers : Se/vit C/β-carotène/MV + Zn/MV + Zn, Cu, Se/N-acétyl-cystéine	9 (dont 7 de Davies 2006)	9 essais 3293 (35–1285)/3288 (30–1228) 8 essais hors NAC 2008 (35–913)/1890 (30–892)	Peau (Pr.)/Divers (Av)/Vessie (Pr.)/VADS (St I ou II et Inc.)/Colorectal (Av.)/Poumon (I à III et Inc.)	0,99 (0,87 ; 1,13)
	Bekkering et al. [10] and Davies et al. [11]	Vitamine A	4	1616 (57–1290)/1628 (67–1283)	Leucémies (Inc.), Peau (St I), Poumon (St I), VADS & poumon (St I à III)	0,97 (0,83 ; 1,13)
<i>Mortalité par cancer</i>	Davies et al. [11]	Se β-carotène	2	621/629 128/125	Peau (Pr.) VADS (St I ou II)	0,81 (0,39–1,71)
	Bekkering et al. [10]	Se β-carotène	3 (dont 2 de Davies 2006)	621/629 128 & 106/125 & 112	Peau (Pr.) VADS (St I ou II)	0,80 (0,47–1,35)
	Bekkering et al. [10] and Davies et al. [11]	Vitamine A	3	290 (21–150)/299 (21–157)	Poumon (St I) Peau (Pr.) Col utérin (Av.)	0,92 (0,65–1,31)
<i>Récidive de cancer</i>	Davies et al. [11]	Antioxydants divers : Se/β-carotène/MV + Zn	3	674 (35–511)/ 692 (30–537)	Peau (Pr.) Vessie (Pr.) VADS (St I ou II)	0,62 (0,22–1,72)
	Bekkering et al. [10]	Antioxydants divers : Se/β-carotène/MV + Zn/β-carotène + Vit. E/vit. E	6	1051 (35–511)/ 1069 (30–537)	Peau (Pr.)/Vessie (Pr.)/VADS (St I ou II et Inc.)	0,85 (0,53–1,36)
	Bekkering et al. [10] and Davies et al. [11]	Vitamine A	4	346 (21–150)/349 (21–157)	VADS (Inc.) Poumon (St I) Peau (Pr.) Col utérin (Av.)	0,91 (0,65–1,27)
<i>Second cancer primaire</i>	Davies et al. [11]	Se/β-carotène	3	1627 (128–878)/1604 (125–850)	Peau (Pr.) VADS (St I ou II)	0,93 (0,69–1,25)
	Bekkering et al. [10]	Antioxydants divers : Se/β-carotène/â-carotène + Vit. E/vit. E	5	1900 (79–878)/1871 (77–850)	Peau (Pr.) VADS (St I ou II et Inc.)	1,21 (0,81–1,83)
	Bekkering et al. [10] and Davies et al. [11]	Vitamine A	2	56/50150/157	VADS (Inc.) Poumon (St I)	0,57 (0,31–1,07)
	Myung et al. [12]	Antioxydants divers : Se/β-carotène/β-carotène + Vit E./N-acétyl-cystéine/Vit A + isoretinoid/Vit A.	9	3406 (56–913)/3396 (50–892)	Peau (Pr. Ou Inc.)/VADS (St I ou II et Inc.)/Poumon (I à III.)	0,97 (0,83–1,13)

Se : sélénium ; MV : multivitamines ; Zn : Zinc ; NAC : N-acétyl-cystéine ; Av. : stade avancé ; Pr. : stade précoce ; Inc. : stade inconnu ; St : stade ; VADS : voies aérodigestives supérieures ; ND : non déterminable ; P : palliatif ; T : pendant le traitement ; Post : après traitement.

conclusions : deux études réalisées à partir d'un essai de complémentation en zinc (75 mg/j pendant deux mois) montrent que celle-ci augmente la survie sans récurrence de patients ayant des cancers de la tête et du cou si leur traitement de radiothérapie est associé à une chimiothérapie [15,16]. Ces résultats (niveau 2) doivent être confirmés avec un plus grand nombre de sujets et un temps moyen de suivi plus long. Dans un essai de complémentation avec du lycopène (8 mg/j) pendant la radiothérapie et la chimiothérapie, chez des patients atteints de gliome de haut grade opéré, un temps de suivi et un temps de progression plus longs sont observés dans le groupe intervention [17]. Ces résultats (niveau 2) doivent être confirmés par des essais présentant de plus grands effectifs et analysant la survie plutôt que le temps de suivi. Dans une étude prospective américaine de patients atteints de cancers du côlon de stade III, dans laquelle la moitié des patients déclarent consommer des suppléments multivitaminiques, la prise de ces suppléments ne modifie pas la survie [18].

4.2. Conclusions

Chez les patients atteints d'un cancer, la complémentation en antioxydants n'apporte pas de bénéfice de survie globale ou de survie spécifique ni de réduction de risque de récurrence ou de second cancer (niveau 1).

Chez les patients poursuivant le tabagisme, en cours de radiothérapie des VADS, la complémentation en α -tocophérol et β -carotène augmente la mortalité globale et spécifique (niveau 1).

4.3. Discussion

De nombreuses inconnues persistent sur les bénéfices et les risques de la complémentation alimentaire par les antioxydants au cours du cancer. Les incertitudes portent tout d'abord sur le statut en antioxydant au cours des traitements, sur la biodisponibilité des antioxydants ingérés ; ces incertitudes ne permettent pas d'identifier des populations de candidats potentiels à une complémentation systématique pour corriger d'éventuels déficits [19]. Les doses généralement utilisées de vitamines et minéraux sont souvent des doses pharmacologiques très supérieures aux apports nutritionnels conseillés et dont aucune étude ne permet réellement d'appréhender la biodisponibilité, l'effet, voire bien souvent la toxicité. Une insuffisance rénale aiguë pourrait ainsi survenir après administration de doses massives de vitamine C [20].

La variabilité interindividuelle peut être source d'hétérogénéité. Il est possible que certains sous-groupes, de part leurs polymorphismes génétiques concernant les enzymes impliquées dans la régulation du stress oxydant, réagissent de manière différente à l'exposition aux antioxydants ou au stress oxydant secondaire aux traitements [21–23]. L'interaction entre le polymorphisme génétique, le statut en micronutriment, et la consommation de ces micronutriments complique sans doute l'analyse des résultats [24]. Un autre facteur de confusion possible est lié aux caractéristiques des populations à forte prévalence de consommation de compléments alimentaires (section 1.2).

L'interaction avec des facteurs de risque est à prendre en compte. En effet, les résultats issus d'essais d'intervention ou de cohortes en prévention primaire, montrent que la complémentation avec le β -carotène seul ou combiné à d'autres antioxydants augmente le risque de cancers dans les populations exposées à des facteurs de risque (tabac, amiante, PSA élevé) [25–27]. Dans une cohorte suédoise de 38 994 hommes avec un suivi moyen de 7,7 ans, l'utilisation de compléments nutritionnels chez les fumeurs est associée à un risque relatif plus élevé de décès par cancer (RR = 1,46 ; IC 95 % = 1,06–1,99) [28]. De même, comme le suggère l'essai canadien dans le cas des cancers des VADS et du tabac, [29] l'exposition persistante à des facteurs de risque après le diagnostic du cancer pourrait interférer avec la complémentation en antioxydants. Enfin, dans le même registre, les guidelines de l'American College of Chest Physicians précisent que, chez les patients ayant des antécédents de cancer du poumon, les compléments en β -carotène, vitamine E et rétinoïdes, ne sont pas recommandés (niveau de preuve 1) en prévention secondaire ou tertiaire [30].

Les méta-analyses récentes réalisées chez le sujet sain, aussi bien en prévention primaire qu'en prévention secondaire, indiquent clairement que, si l'on exclue les études avec biais importants, la mortalité globale n'est pas significativement réduite et même parfois augmentée pour le β -carotène, la vitamine A et la vitamine E (niveau 1) [31,32]. En revanche, les effets d'une alimentation riche en fruits et légumes, réputée comme contenant plus d'antioxydants naturels multiples que le régime « occidental », semble conférer des avantages en termes de récurrence et de survie, [33–36] et améliorer la qualité de vie [37]. Ainsi, dans le cadre des recommandations pour la pratique clinique Nice St-Paul-de-Vence 2009, les recommandations nutritionnelles pour la prise en charge du cancer du sein sont les suivantes : [38].

- ne pas prescrire de compléments alimentaires sauf en cas de déficience avérée ;
- informer les patientes qu'il est conseillé de satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée sans recourir aux compléments alimentaires.

5. Effets sur l'efficacité ou la toxicité des traitements

5.1. Résultats

5.1.1. Pendant la chimiothérapie

De nombreux agents de chimiothérapie tels que les anthracyclines (doxorubicine), les sels de platine (cisplatine, carboplatine), les agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide), les antibiotiques cytotoxiques (bléomycine, mitomycine-C) agissent par l'intermédiaire de la production d'espèces réactives de l'oxygène et l'induction de l'apoptose. Des études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'antioxydant réduit l'efficacité de ces chimiothérapies [39–42]. Ainsi, in vivo l'administration de N-acétyl-cystéine diminuerait l'activité antitumorale du paclitaxel [42]. Bien

que moins étudiés, pour d'autres traitements des effets similaires ont été mis en évidence: par exemple, la vitamine C diminue l'efficacité thérapeutique du bortézomib sur de nombreuses lignées cellulaires tumorales humaines [43].

Par ailleurs, la possible réduction de la toxicité des chimiothérapies sous l'effet de divers antioxydants a été étudiée. Plusieurs revues systématiques récentes ont recensé les essais randomisés publiés sur le sujet [44–48]. Certains essais font état d'une réduction de neurotoxicité sous l'effet du glutathion, ou d'une réduction de myélotoxicité, de perte de poids, d'asthénie sous l'effet de la mélatonine (niveau 2). En revanche, pour les vitamines A, E, ainsi que les solutés multivitaminiques et minéraux, les études sont de faible puissance et aucune réduction de toxicité ne peut être affirmée (niveau 2).

5.1.2. Pendant la radiothérapie

D'après une revue systématique, [47] bien que plusieurs essais cliniques suggèrent une réduction du risque d'effets secondaires, des effets négatifs à long terme incitent à la prudence. En effet, dans l'essai principal, essai randomisé contrôlé contre placebo en double insu, la complémentation par l' α -tocophérol (400 UI/j) et le β -carotène (30 mg/j) est associée à une réduction de la toxicité sévère (OR = 0,38; IC 95 % = 0,20 à 0,74) [49]. Cependant, la complémentation (β -carotène et/ou α -tocophérol) est aussi associée à un risque supérieur de présenter une récurrence ou un second cancer pendant la période de complémentation (OR = 1,65; IC 95 % = 1,21 à 2,25), risque qui redevient ensuite non différent après les trois ans de complémentation (OR = 0,85; IC 95 % = 0,48 à 1,50) [50]. D'après une analyse secondaire, le risque de récurrence dans le groupe recevant la complémentation est majoré en cas de poursuite du tabagisme (OR = 2,41; IC 95 % = 1,25 à 4,64) (niveau 1) [14].

Une revue systématique de la Cochrane ne permet pas de conclure à un bénéfice quelconque de compléments à base de sélénium sur la réduction de toxicité et en particulier du risque de lymphœdème après radiothérapie, en raison de la faiblesse méthodologique des essais identifiés [51].

L'analyse secondaire de l'essai randomisé de complémentation en zinc (75 mg/j pendant les deux mois de radiothérapie) chez 100 patients traités pour cancers des voies aérodigestives objectivant une survenue retardée des mucites graves chez les seuls patients (43) avec cancers de la cavité buccale suggère l'existence de facteurs confondants et ne permet pas de conclure [52].

5.1.3. Effets sur les symptômes

D'après une revue systématique récente de la Cochrane [53], un essai randomisé portant sur 105 sujets a montré que la vitamine E (800 UI/j, quatre semaines) ne modifie pas la fréquence des bouffées de chaleur après cancer du sein ($p = 0,90$) ou leur sévérité ($p = 0,68$).

D'après une autre revue systématique récente, chez le patient porteur de cancer de la prostate à un stade avancé, le lycopène pourrait réduire les taux de PSA, améliorer les symptômes urinaires et la douleur, mais les essais sont de faible qualité (petits

effectifs, complémentation courte, absence de groupe témoin pour la majorité des essais) [54].

D'après une revue récente [20], seul un essai ancien [55] sur 123 patients randomisés au stade palliatif permet de conclure que la vitamine C à forte dose n'améliore pas les symptômes à ce stade.

Dans un essai randomisé contrôlé en double aveugle, 40 patientes atteintes d'un cancer du sein ont reçu pour moitié une combinaison de vitamines ou un placebo. À mi-traitement de chimiothérapie, les patientes du groupe intervention présentaient des scores de fatigue plus élevés que celles du groupe placebo ($p = 0,035$) (niveau 2) [56].

5.1.4. Conclusions

Le glutathion et la mélatonine, administrés pendant le traitement semblent capables de réduire la toxicité de certaines chimiothérapies (niveau 2).

Il n'existe pas de preuves suffisantes que la complémentation par les vitamines ou minéraux antioxydants améliore la toxicité des chimiothérapies (niveau 2).

Bien que plusieurs études cliniques suggèrent que la complémentation en antioxydants au cours de la radiothérapie réduit le risque d'effets secondaires, celle-ci peut être associée à une aggravation du pronostic (niveau 1).

Les essais cliniques comparant la prise d'antioxydant ou non au cours des traitements (chimiothérapie ou radiothérapie) doivent analyser le risque de récurrence et de seconds cancers ainsi que la survie globale et la survie spécifique à suffisamment long terme (avis d'experts).

5.1.5. Discussion

Bien que le glutathion et la mélatonine administrés semblent capables de réduire la toxicité de certaines chimiothérapies, ces données ne semblent pas correspondre à des pratiques courantes.

Les données sur le statut redox, sa modification au cours des chimiothérapies et l'effet sur celui-ci d'une complémentation ou d'une complémentation intraveineuse en antioxydant sont de qualité insuffisante pour tirer des conclusions applicables en pratique clinique et sélectionner une population plus à même de bénéficier de complémentation systématique [19].

Dans l'hypothèse où la complémentation en antioxydants réduirait la toxicité des traitements, un des bénéfices attendu serait la possibilité de réaliser plus de cures à des doses efficaces et d'escompter ainsi une activité antitumorale améliorée; cela ne semble pas confirmé par les revues systématiques récentes mais reste un argument pour ne pas bannir définitivement la complémentation pour certains [29]. Toutefois, à ce jour, il n'a pas été possible de montrer que l'on peut dissocier la protection de la toxicité et l'abolition de l'effet antitumoral.

Les guidelines nord-américaines pour les patients pendant la radiothérapie ou la chimiothérapie préconisent de ne pas utiliser de compléments antioxydants contenant des doses supérieures aux apports nutritionnels recommandés pour la population générale du fait des risques potentiels [57].

Recommandations

Chez les patients poursuivant le tabagisme, en cours de radiothérapie des voies aérodigestives, la complémentation en α -tocophérol et β -carotène n'est pas recommandée car elle augmente la mortalité globale et spécifique, et réduit la survie sans récurrence (grade A).

La complémentation en antioxydant supérieure aux apports nutritionnels conseillés, et hors carence avérée, n'est pas recommandée en dehors d'études cliniques dont l'objectif principal serait la survie globale, la survie spécifique et la toxicité aux traitements oncologiques (avis d'experts).

Il est recommandé que les essais cliniques développés dans ce domaine évaluent la survie des patients (avis d'experts).

Références

- [1] Parlement européen. Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires. Journal officiel de l'Union européenne, L 183 du 12.7.2002, p. 51. Version consolidée du 21/12/2009 disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG;1;2002L0046;20091221:FR:PDF>(consulté le 27/01/2011).
- [2] Greenlee H, Gammon MD, Abrahamson PE, Gaudet MM, Terry MB, Hershman DL, et al. Prevalence and predictors of antioxidant supplement use during breast cancer treatment: the Long Island Breast Cancer Study Project. *Cancer* 2009;115:3271–82.
- [3] Newman V, Rock CL, Faeber S, Flatt SW, Wright FA, Pierce JP. Dietary supplement use by women at risk for breast cancer recurrence. The Women's Healthy Eating and Living Study Group. *J Am Diet Assoc* 1998;98:285–92.
- [4] Navo MA, Phan J, Vaughan C, Palmer JL, Michaud L, Jones KL, et al. An assessment of the utilization of complementary and alternative medication in women with gynecologic or breast malignancies. *J Clin Oncol* 2004;22:671–7.
- [5] Miller MF, Bellizzi KM, Sufian M, Amb AH, Goldstein MS, Ballard-Barbash R. Dietary supplement use in individuals living with cancer and other chronic conditions: a population-based study. *J Am Diet Assoc* 2008;108:483–94.
- [6] Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008;26:665–73.
- [7] Hutchinson J, Burley VJ, Greenwood DC, Thomas JD, Cade JE. High-dose vitamin C supplement use is associated with self-reported histories of breast cancer and other illnesses in the UK Women's Cohort Study. *Public Health Nutr* 2011;14:768–77.
- [8] Molassiotis A, Scott JA, Kearney N, Pud D, Magri M, Selvekerova S, et al. Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe. *Support Care Cancer* 2006;14:260–7.
- [9] Afssa/SDCA/CREDOC. Consommation de compléments alimentaires en France. Exploitation de l'enquête INCA2 par le CREDOC, avril 2010.
- [10] Bekkering T, et al. A systematic review of randomized controlled trials investigating the effect of nutritional and physical activity interventions on cancer survival. September 2006, Updated report WCRF, CD-Rom of the 2007 WCRF/AICR report.
- [11] Davies AA, Davey Smith G, Harbord R, Bekkering GE, Sterne JA, Beynon R, et al. Nutritional interventions and outcome in patients with cancer or preinvasive lesions: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:961–73.
- [12] Myung SK, Kim Y, Ju W, Choi HJ, Bae WK. Effects of antioxidant supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2010;21:166–79.
- [13] Bairati I, Meyer F, Jobin E, Gélinas M, Fortin A, Nabid A, et al. Antioxidant vitamins supplementation and mortality: a randomized trial in head and neck cancer patients. *Int J Cancer* 2006;119:2221–4.
- [14] Meyer F, Bairati I, Fortin A, Gélinas M, Nabid A, Brochet F, et al. Interaction between antioxidant vitamin supplementation and cigarette smoking during radiation therapy in relation to long-term effects on recurrence and mortality: a randomized trial among head and neck cancer patients. *Int J Cancer* 2008;122:1679–83.
- [15] Lin LC, Que J, Lin KL, Leung HW, Lu CL, Chang CH. Effects of zinc supplementation on clinical outcomes in patients receiving radiotherapy for head and neck cancers: a double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:368–73.
- [16] Lin YS, Lin LC, Lin SW. Effects of zinc supplementation on the survival of patients who received concomitant chemotherapy and radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: follow-up of a double-blind randomized study with subgroup analysis. *Laryngoscope* 2009;119:1348–52.
- [17] Puri T, Goyal S, Julka PK, Nair O, Sharma DN, Rath GK. Lycopene in treatment of high-grade gliomas: a pilot study. *Neurol India* 2010;58:20–3.
- [18] Ng K, Meyerhardt JA, Chan JA, Niedwiescki D, Hollis DR, Saltz LB, et al. Multivitamin use is not associated with cancer recurrence or survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2010;28:4354–63.
- [19] 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.
- [20] Cabanillas F. Vitamin C and cancer: what can we conclude – 1609 patients and 33 years later? *P R Health Sci J* 2010;29:215–7.
- [21] Chan JM, Oh WK, Xie W, Regan MM, Stampfer MJ, King IB, et al. Plasma Selenium Manganese superoxide dismutase, and intermediate- or high-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3577–83.
- [22] Ambrosone CB, Singh KK, Rezaishiraz H, Furberg H, Sweeney C, et al. Polymorphisms in genes related to oxidative stress (MPO, MnSOD, CAT) and survival after treatment for breast cancer. *Cancer Res* 2005;65:1105–11.
- [23] Davies SM, Robison LL, Buckley JD, Tjoa T, Woods WG, Radloff GA, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and outcome of chemotherapy in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:1279–87.
- [24] Fairfield K, Stampfer M. Vitamin and mineral supplements for cancer prevention: issues and evidence. *Am J Clin Nutr* 2007;85:289S–92S.
- [25] Meyer F, Galan P, Douville P, Bairati I, Kegel P, Bertrais S, et al. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. *Int J Cancer* 2005;116:182–6.
- [26] Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dual Association of beta-carotene with risk of tobacco related cancers in a cohort of French women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1244–338.
- [27] Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2010;127:172–84.
- [28] Messerer M, Hakansson N, Wolk A, Akesson A. Dietary supplement use and mortality in a cohort of Swedish men. *Br J Nutr* 2008;99:626–31.
- [29] Block KI, Koch A, Mead M, Newman RA, Gyllenhaal C. Re: Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst* 2009;101:124–5.
- [30] Gray J, Mao JT, Szabo E, Kelley M, Kurie J, Bepler G, American College of Chest Physicians. Lung cancer chemoprevention: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132(3):56S–68S.
- [31] Bardia A, Tleyjeh IM, Cerhan JR, Sood AK, Limburg PJ, Enwin PJ, et al. Efficacy of antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality: systematic review and metaanalysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:23–34.
- [32] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16:CD007176.

- [33] McEligot AJ, Largent J, Ziogas A, Peel D, Anton-Culver H. Dietary fat, fiber, vegetable, and micronutrients are associated with overall survival in postmenopausal women diagnosed with breast cancer. *Nutr Cancer* 2006;55:132–40.
- [34] Rock CL, Natarajan L, Pu M, Thomson CA, Flatt SW, Caan BJ, et al. Longitudinal biological exposure to carotenoids is associated with breast cancer-free survival in the Women's Healthy Eating and Living Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:486–94.
- [35] Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298:754–64.
- [36] Thomson CA, Rock CL, Thompson PA, Caan BJ, Cussler E, Flatt SW, et al. Vegetable intake is associated with reduced breast cancer recurrence in tamoxifen users: a secondary analysis from the Women's Healthy Eating and Living Study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:519–27.
- [37] Wayne SJ, Baumgartner K, Baumgartner RN, Bernstein L, Bowen DJ, Ballard-Barbash R. Diet quality is directly associated with quality of life in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2006;96:227–32.
- [38] Bachmann P, Chauvin F, Martel P, Senesse P, Vasson MP, Zelek L. Recommandation pour la pratique clinique : Nice, Saint-Paul de Vence 2009 «cancers du sein» et «soins de support». Partie II—Soins de support, Nutrition. *Oncologie* 2009;11:711–27.
- [39] Hwang PM, Bunz F, Yu J, Rago C, Chan TA, Murphy MP, et al. Ferredoxin reductase affects p53-dependent, 5-fluoruracil-induced apoptosis in colorectal cancer cells. *Nat Med* 2001;7:1111–7.
- [40] Benhar M, Dalyot I, Engelberg D, Levitzki A, Enhanced ROS. production in oncogenically transformed cells potentiates c-jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase activation and sensitization to genotoxic stress. *Mol Cell Biol* 2001;21:6913–26.
- [41] Liu G, Chen X. The ferredoxin reductase gene is regulated by the p53 family and sensitizes cells to oxidative stress-induced apoptosis. *Oncogene* 2002;21:7195–204.
- [42] Alexandre J, Batteux F, Nicco C, Chéreau C, Laurent A, Guillevin L, et al. Accumulation of hydrogen peroxide is an early and crucial step for paclitaxel-induced cancer cell death both in vitro and in vivo. *Int J Cancer* 2006;119:41–8.
- [43] Zou W, Yue P, Lin N, He M, Zhou Z, Lonial S, et al. Vitamin C inactivates the proteasome inhibitor PS-341 in human cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006;12:273–80.
- [44] Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2008;123:1227–39.
- [45] Simone 2nd CB, Simone NL, Simone V, Simone CB. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, part 1. *Altern Ther Health Med* 2007;13:22–8.
- [46] Simone 2nd CB, Simone NL, Simone V, Simone CB. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, part 2. *Altern Ther Health Med* 2007;13:40–7.
- [47] Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:773–83.
- [48] Greenlee H, Hershman DL, Jacobson JS. Use of antioxidant supplements during breast cancer treatment: a comprehensive review. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:437–52.
- [49] Bairati I, Meyer F, Gélinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, et al. Randomized 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.
- [50] Bairati I, Meyer F, Gélinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, et al. A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:481–8.
- [51] Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD005037.
- [52] Lin YS, Lin LC, Lin SW, Chang CP. Discrepancy of the effects of zinc supplementation on the prevention of radiotherapy-induced mucositis between patients with nasopharyngeal carcinoma and those with oral cancers: subgroup analysis of a double-blind, randomized study. *Nutr Cancer* 2010;62:682–91.
- [53] Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004923.
- [54] Haseen F, Cantwell MM, O'Sullivan JM, Murray LJ. Is there a benefit from lycopene supplementation in men with prostate cancer? A systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12:325–32.
- [55] Creagan ET, Mertel 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.
- [56] de Souza Fêde AB, Bensi CG, Trufelli DC, de Oliveira Campos MP, Pecoroni PG, Ranzatti RP, et al. Multivitamins do not improve radiation therapy-related fatigue: results of a double-blind randomized crossover trial. *Am J Clin Oncol* 2007;30(4):432–6.
- [57] Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Grant B, et al. Nutrition and Physical Activity During and After Cancer Treatment: An American Cancer Society Guide for Informed Choices. *CA Cancer J Clin* 2006;56:323–53.