



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de enfermería y fisioterapia

**Memoria del Trabajo de Fin de Grado**

# Evaluar si la ingesta de probióticos puede disminuir el riesgo de padecer cáncer de colon

Ainhoa Gallardo Ledo

**Grado de Enfermería**

Año académico 2018-19

DNI del alumno: 45610935A

Trabajo tutelado por Aina Maria Yáñez Juan

Departamento de Enfermería y fisioterapia

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

Autor		Tutor
Sí	No	Sí
x		

Palabras clave del trabajo: cáncer de colon, probióticos, prevención, riesgo

## **RESUMEN**

**Introducción:** El cáncer de colon es una de las principales causas de muerte por cáncer en hombres y mujeres de todo el mundo. El aumento de la incidencia de este tipo de cáncer es debido al aumento de la esperanza de vida en la población y se hace necesario encontrar una prevención para dicha enfermedad. Algunos estudios han investigado una asociación entre los probióticos y la disminución del riesgo de padecer cáncer de colon.

**Objetivos:** Evaluar si la ingesta de probióticos puede disminuir el riesgo de padecer cáncer de colon en personas sanas. Además, se pretende explicar el mecanismo de acción de los probióticos, que subtipos de probióticos poseen actividades preventivas contra el cáncer de colon, y por último, si existen efectos adversos a la hora de ingerir estos microorganismos.

**Metodología:** Búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos CINAHL, Biblioteca Virtual de Salud (BVS) y Pubmed, y mediante la técnica bola de nieve. Tras establecer una serie de criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron un total de 580 artículos. A continuación se acotó más la búsqueda y se realizó una lectura rápida de título y resumen. Finalmente, se seleccionaron 13 artículos mediante la búsqueda bibliográfica y 10 artículos mediante la técnica bola de nieve. La revisión se ha realizado basándose en 23 artículos.

**Resultados:** Los resultados de la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión, parecen afirmar que la ingesta de probióticos puede disminuir el riesgo de padecer cáncer de colon. Encontramos una minoría de los estudios que no comparten esta hipótesis.

**Conclusiones:** Los probióticos pueden tener un efecto preventivo en el desarrollo del cáncer de colon. Sin embargo, la investigación hasta la fecha se basa principalmente en estudios experimentales en animales y no ha sido comprobada en humanos. Es

necesaria más investigación de calidad para afirmar que estos microorganismos disminuyen el riesgo de padecer cáncer de colon.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer death in men and women around the world. The increasing incidence of this type of cancer is due to the increase in population's life expectancy and prevention for this disease it is necessary. Some studies have investigated an association between probiotics and decreased risk of colon cancer.

**Objective:** To evaluate if the ingestion of probiotics can decrease the risk of colorectal cancer in healthy people. In addition, it is necessary to explain the mechanism of action of probiotics, which subtypes of probiotics have preventive activities against colorectal cancer, and finally, if there are adverse effects when it comes to ingesting these microorganisms.

**Methodology:** Bibliographic search in scientific databases such as CINAHL, Virtual Health Library (VHL) and Pubmed, and through the snowball technique. After establishing a inclusion and exclusion criteria, we have obtained a total of 580 articles. The search was limited and a title and summary reading was made. Finally, 13 articles were selected through the literature search and 10 articles using the snowball technique. The review has been made based on 23 articles.

**Results:** The results of most of the studies included in this review seem to affirm that the intake of probiotics can reduce the risk of colorectal cancer. We have found a minority of studies that do not share this hypothesis.

**Conclusión:** Probiotics can have a preventive effect on the development of colorectal cancer. However, research to date is based mainly on experimental studies in animals

and has not been proven in humans. More quality research is necessary to affirm that these microorganisms decrease the risk of colorectal cancer.

## ÍNDICE

1.	Introducción .....	5-7
2.	Objetivos .....	7
3.	Metodología .....	7-9
3.1.	Criterios de inclusión y exclusión .....	7
3.2.	Diseño .....	9
4.	Resultados .....	10-15
4.1.	Resultados de búsqueda .....	10
4.2.	Estudios incluidos .....	12-15
5.	Discusión .....	15-17
5.1.	Mecanismo de acción de los probiótico .....	17-20
5.2.	Subtipos de probióticos que poseen propiedades preventivas .....	20-21
5.3.	Posibles efectos adversos de la ingesta de probióticos .....	21
5.4.	Limitaciones del estudio .....	21-22
5.5.	Discusión final .....	22
6.	Conclusiones .....	23
7.	Referencias .....	23-27

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un grave problema de salud a nivel mundial, del que se conoce un gran número de nuevos casos al año y cuya mortalidad registra cifras elevadas en todo el mundo. Esta enfermedad es multifactorial y producida por una serie de mutaciones en las células que contienen el material genético de las personas. Según el World Cancer Report (2014), alrededor de una tercera parte de todas las muertes del mundo, están causadas por el cáncer (Ambalam et al. 2016).

En concreto, el cáncer colorrectal es el cuarto cáncer más común entre los hombres y el tercer cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo. Además, en nuestro país, es el cáncer con mayor frecuencia diagnosticado (15% del total), seguido por el cáncer de próstata (13%), pulmón (12%) y mama (11%). En cuanto al género, tanto en hombres como en mujeres es el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado, después del cáncer de próstata y de mama respectivamente.

Si nos centramos en la incidencia en España, continúa aumentando. En el año 2017 se detectaron 13.000 nuevos casos de cáncer de colon siendo algunas de las Comunidades Autónomas con las tasas más elevadas de incidencia Andalucía, Cataluña, Madrid y la Comunidad Valenciana, y algunas con las tasas más bajas de incidencia como la Rioja, Cantabria, Ceuta y Melilla.

Según Grávalos et al. (2017), el cáncer de colon es el tercer cáncer más prevalente en nuestro país, según datos del Instituto Nacional de Estadística en el año 2017.

Por otro lado, la mortalidad en el cáncer colorrectal presentaría tasas de 16,1 y de 9,3 / 100.000 en varones y mujeres respectivamente, habiendo experimentado un descenso del 5,3% y del 6,7 % desde 2012. Estos datos lo sitúan entre los cánceres con mayor mortalidad en nuestro país, solo por debajo del cáncer de pulmón, hígado y estómago.

En cuanto a su etiología, el cáncer colorrectal se define como una serie de secuencias causadas por mutaciones, activaciones, y supresiones de los oncogenes y los genes supresores de tumores que conducen al adenoma-carcinoma. Dependiendo del origen de la mutación, el cáncer de colon puede clasificarse en esporádico, familiar o hereditario. Además, la gran mayoría de estos cánceres (98%) son adenocarcinomas. Otro aspecto a tener en cuenta es que la etiología del cáncer colorrectal es multicausal y es producido por la interacción de varios factores de riesgo (American Cancer Society; Grávalos et al.

2017) Estos factores de riesgo pueden pertenecer a 2 grupos diferenciados: los factores de riesgo modificables y los factores de riesgo no modificables.

Los factores de riesgo modificables son los que más frecuentemente se asocian a la probabilidad de padecer cáncer, y son: sobrepeso u obesidad, inactividad física, consumo de tabaco y alcohol y unos deficientes hábitos alimentarios entre los que se incluye el consumo elevado de carne roja o carne procesada. Estos factores son la causa principal de padecer cáncer de colon, ya que constituyen el 92% de los casos. Por otro lado, los factores de riesgo no modificables son: el envejecimiento, siendo el 90% de los casos diagnosticados en personas mayores de 50 años, (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018), enfermedades crónicas inflamatorias del intestino como por ejemplo la colitis ulcerosa, historia personal de pólipos adenomatosos e historia familiar, ya que existen algunas enfermedades hereditarias relacionadas con el cáncer de colon como el Síndrome de Lynch o la poliposis familiar adenomatosa. Estos factores no son modificables, es decir, el individuo no puede influir para cambiarlos. En cambio, en los factores modificables, el individuo puede corregirlos llevando a cabo cambios en su estilo de vida.

Teniendo en cuenta que el cáncer es una enfermedad causada principalmente por estos factores de riesgo que acabamos de mencionar, es fundamental la prevención de esta enfermedad. La prevención tiene como finalidad disminuir la exposición a los determinados factores de riesgo que desencadenan la aparición de nuevos casos de cáncer, mejorando así la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo su mortalidad y morbilidad (Vineis et al. 2014; American Cancer Society)

En cuanto a la prevención, es primordial insistir a los individuos en la prevención primaria para así adoptar estilos de vida saludables y obtener una mejoría en la salud de la población.) La relación entre la alimentación y la salud ya fue reconocida por la medicina china (1.000 años a.C.) y el sabio griego Hipócrates hace 2.500 años decía *“Que tus alimentos sean tu medicina y los medicamentos tu alimento”*.

Actualmente, diversos estudios han investigado la posibilidad de prevenir la aparición de cáncer de colon incluyendo la ingesta de probióticos en la dieta.

La Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP) los define como: “microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador”.

No hablamos solo de bacterias naturalmente presentes en y sobre el cuerpo, sino que la mayoría las aportan los alimentos, en especial los productos lácteos fermentados como el yogur. Para considerarse probióticos, estos microorganismos deben cumplir una serie de características como fácil administración, estabilidad, eficacia real, inocuidad, capacidad de colonización de la microbiota intestinal, constituir una barrera contra posibles infecciones y mejorar la capacidad del sistema inmunitario (Ambalam et al. 2016)

Majolo et al. (2016) considera que aproximadamente el 80% de las células del sistema inmune están relacionados con la mucosa intestinal y que, por lo tanto, los probióticos tienen la capacidad de adherirse al epitelio intestinal y de interactuar con las células inmunes, jugando un papel crucial en la modulación de la respuesta inmunológica.

Los probióticos pueden influir directamente en la microbiota intestinal cuando transitan por el tracto gastrointestinal, utilizando mecanismos similares a los de nuestras bacterias nativas para mejorar nuestro estado de salud. A partir del hecho de que la microbiota intestinal y la dieta están estrechamente relacionadas con la etiología del cáncer colorrectal, se ha demostrado un intenso interés en el uso de probióticos para modular la microbiota intestinal, el metabolismo del huésped y, por lo tanto, ayudar en la prevención del cáncer.

Chen et al. (2012) indica que los probióticos pueden retardar el proceso de carcinogénesis que se lleva a cabo en el colon, ya que influyen en el metabolismo, en la respuesta inmunológica y en funciones de protección dentro del colon, y es posible que puedan estimular la apoptosis de células tumorales. La apoptosis es un proceso celular activo mediante el cual las células pueden someterse a la autodestrucción. Ha sido bien documentado que la apoptosis de las células tumorales bloquea la progresión del tumor. Sin embargo, cómo los probióticos afectan a la apoptosis de las células tumorales sigue estando poco claro. Aun así, la suplementación con probióticos puede ser un enfoque eficaz para la prevención del proceso de carcinogénesis del colon.

## **2. OBJETIVOS**

### Objetivo general

El objetivo principal del presente trabajo es determinar si la ingesta de probióticos puede disminuir el riesgo de padecer cáncer de colon.

### Objetivos secundarios

- Específico 1: Explicar el mecanismo de acción de los probióticos y su posible actividad anticancerígena.
- Específico 2: Determinar qué subtipos de probióticos, de entre los existentes, poseen estas propiedades preventivas del cáncer de colon.
- Específico 3: Valorar los posibles efectos adversos de la ingesta de probióticos.

## **3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

### **3.1. Criterios de inclusión y exclusión**

Los criterios de inclusión y exclusión, que se establecieron previos a la búsqueda y fueron revisados tras la misma, son los siguientes:

- Población diana: el tipo de participantes en torno al cual se orienta la búsqueda bibliográfica incluye personas de entre 18 y 65 años de edad, que no padezcan cáncer de colon en el momento actual del estudio. Además, se incluyen estudios con animales, ya que existen pocos estudios realizados completamente en humanos.
- Idioma: los idiomas preferentemente elegidos son el inglés y, seguidamente, el castellano y se descartan artículos en otros idiomas.



- Fecha de publicación: se establece un margen temporal de 16 años. Se incluyen estudios realizados entre 2003 y 2019.

### 3.2. Diseño

Una vez se concretó la pregunta de investigación “*Evaluar si la ingesta de probióticos puede disminuir el riesgo de padecer cáncer de colon*”, se determinaron las palabras clave que representan el tema.

Palabras clave: *cáncer de colon, probióticos, prevención, riesgo.*

A continuación, se tradujeron mediante el Decs - Descriptores de Ciencias de la Salud a descriptores, con el objetivo de encontrar una terminología común para la búsqueda en todas las bases de datos, permitiendo así una búsqueda en términos más amplios o más específicos. Los descriptores se clasificaron como se muestra a continuación:

Cáncer de colon → *Colorectal Neoplasm or Colorectal Cancer.*

Probióticos → *Probiotics or Fermented Dairy Products*

Prevención → *Primary Prevention*

Riesgo → *Risk Factor*

Se utilizaron las bases de datos específicas Pubmed y CINAHL y el metabuscador Biblioteca Virtual en Salud (BVS). En estas bases de datos se introdujeron los descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS).

La conjugación de los descriptores con los operadores booleanos ha dado lugar a las siguientes estrategias de búsqueda:

• **Primer nivel:** *Colorectal Cancer AND (Probiotics OR Fermented Dairy Products)*

• **Segundo nivel:** *Colorectal Cancer AND (Probiotics OR Fermented Dairy Products) AND Risk.*

## **4. RESULTADOS**

Tras el establecimiento del diseño de búsqueda y teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente, se llevó a cabo la aplicación de la estrategia bibliográfica en las mencionadas bases de datos.

### **4.1. Resultados de búsqueda**

#### ***Búsqueda mediante bases de datos***

Se realizó una búsqueda en las 3 bases de datos, CINAHL, BVS y Pubmed, teniendo en cuenta los 2 niveles de conjugación de los operadores booleanos.

La estrategia de búsqueda dio un total de 580 artículos. Tras acotar CINAHL, BVS y Pubmed al segundo nivel, las publicaciones potencialmente relevantes para el tema de investigación quedaron reducidas a 201, de las cuales se repitieron 20 en Pubmed y BVS por estar incluidas en CINAHL.

A continuación, se realizó una lectura rápida del título y se seleccionaron en total 67 artículos de las 3 bases de datos usadas. Tras realizar una lectura del resumen, se descartaron 40 publicaciones ya que no trataban específicamente del tema de la pregunta de investigación. Por último, se seleccionaron las publicaciones potencialmente relevantes para el tema de investigación, que fueron 13.

Finalmente, quedaron únicamente 13 publicaciones para una inspección más detallada a texto completo.

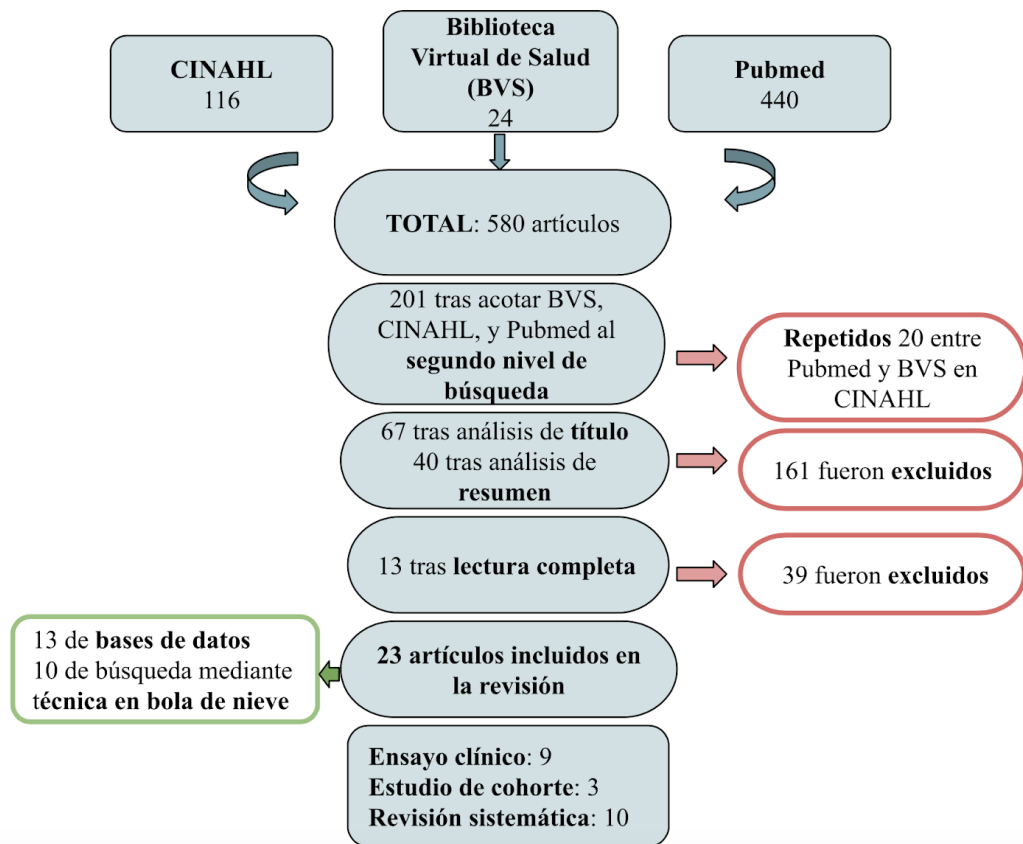
#### ***Otras fuentes: búsqueda mediante la técnica bola de nieve***

La búsqueda mediante bases de datos ha sido complicada y finalmente solo ha dado resultado a 13 publicaciones válidas para la pregunta de investigación.

Por este motivo, ha sido necesaria la revisión de la bibliografía de estas publicaciones para localizar otros artículos relevantes a nuestro tema en cuestión. Esta búsqueda, denominada búsqueda mediante la técnica bola de nieve, ha permitido ampliar nuestros resultados a un total de 23 artículos seleccionados.

Finalmente, mediante esta técnica hemos podido seleccionar un total de 10 artículos muy relevantes para nuestro tema.

Figura 1. Diagrama de flujo.



## 4.2. Estudios incluidos

Fueron seleccionados para la revisión bibliográfica 23 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión. Se realizó una tabla de los artículos a modo de resumen, en la que aparecen las características relevantes para la revisión bibliográfica como son el título, año de publicación, tipo de estudio, nivel de evidencia y resultados del estudio.

**Tabla 1. Resumen de los resultados.**

	<b>Título</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Resultados</b>
<b>1</b>	<i>Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort</i>	2011	Estudio de cohorte prospectivo	IIa	Para toda la cohorte (donde se calcularon terciles en todo el grupo) la ingesta de yogur fue asociada con el riesgo de cáncer de colon en los tres modelos y se concluyó que el riesgo de cáncer de colon disminuyó significativamente con el aumento de consumo de yogur.
<b>2</b>	<i>Yogurt feeding inhibits promotion and progression of experimental colorectal cancer</i>	2004	Ensayo clínico in vivo	Ib	Los resultados demostraron que el yogur ejerce su actividad antitumoral mediante la inhibición de la progresión tumoral y la promoción; este efecto se alcanza a largo plazo y mediante consumo de yogur cíclico.
<b>3</b>	<i>Lactobacillus casei Exerts Anti-Proliferative Effects Accompanied by Apoptotic Cell Death and Up-Regulation of TRAIL in Colon Carcinoma Cells</i>	2016	Ensayo clínico in vitro en células humanas y animales	Ib	Lactobacillus casei inhibe la proliferación de células de cáncer de colon. El efecto inhibitor del crecimiento de Lactobacillus casei fue examinado in vitro contra las células de cáncer de colon humano y de ratón.
<b>4</b>	<i>Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors</i>	2005	Ensayo clínico aleatorizado	Ib	Se encontró que la ingesta de L. casei pareció suprimir el desarrollo de tumores colorrectales y a gran escala el estudio muestra que L. casei impidió el desarrollo de los tumores colorrectales.
<b>5</b>	<i>Oral inoculation of probiotics Lactobacillus acidophilus NCFM</i>	2012	Ensayo clínico in vivo	Ib	En el presente estudio, la eficacia del probiótico se analizó usando la línea celular de carcinoma de colon CT-26. La administración oral de Lactobacillus redujo significativamente el crecimiento del carcinoma de

	<i>suppresses tumour growth both in segmental orthotopic colon cancer and extra-intestinal tissue</i>				colon y el alcance de los tejidos afectados. Esto significa que la pre-inoculación con <i>Lactobacillus</i> suprime el crecimiento de las células tumorales del colon.
6	<i>Effect of probiotics on antioxidant and antimutagenic activities of crude peptide extract from yogurt</i>	2014	Ensayo clínico in vitro	Ib	Los organismos probióticos tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la actividad proteolítica, y ha mejorado la generación de péptidos con potencial antioxidante y propiedades anti-mutagénicas.
7	<i>Probiotic: effectiveness nutrition in cancer treatment and prevention</i>	2016	Revisión sistemática	Ia	Los probióticos tienen propiedades profilácticas en una gran variedad de desórdenes gastrointestinales. Son necesarias más investigaciones para demostrar su efecto preventivo en enfermedades cancerígenas.
8	<i>Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer</i>	2008	Revisión sistemática	Ia	Su consumo puede ser beneficioso en la prevención del cáncer, aunque la evidencia de estudios en humanos es limitada. Aun así, es seguro decir que los pro-, pre-, and sim-, pueden ser una buena estrategia de prevención en el cáncer de colon.
9	<i>A Probiotic Strain of Bacillus polyfermenticus Reduces DMH Induced Precancerous Lesions in F344 Male Rat</i>	2007	Ensayo clínico in vivo	Ib	<i>B. polyfermenticus</i> ejerce un efecto protector sobre el sistema antioxidante y el proceso de la carcinogénesis del colon, suprimiendo el desarrollo de lesiones neoplásicas.
10	<i>The anticancer effect of probiotic Bacillus polyfermenticus on human colon cancer cells is mediated through ErbB2 and ErbB3 inhibition</i>	2010	Ensayo clínico in vitro en células humanas	Ib	Hay dos hallazgos principales. Primero, la observación de que la nueva bacteria probiótica B.P. suprime el crecimiento del tumor, como lo demuestra la inhibición del crecimiento de las células cancerosas, el fracaso de la formación de colonias y la reducción del volumen del tumor. Estos datos también sugieren un mecanismo por el cual B.P. ejerce una actividad anticancerígena.
11	<i>Anticarcinogenic Effect of Probiotic Dahi and Piroxicam on DMH-</i>	2013	Ensayo clínico in vivo	Ib	El presente estudio revela que el probiótico Dahi que se administra individualmente o en combinación con antiinflamatorios a ratas, posee un potente efecto protector contra la carcinogénesis colorrectal inducida por

	<i>induced Colorectal Carcinogenesis in Wistar Rats</i>				DMH. Estos hallazgos sugieren que el probiótico Dahi podría tener un potencial terapéutico para disminuir el riesgo de cáncer colorrectal y ser utilizado en la profilaxis y el tratamiento del cáncer colorrectal.
12	<i>A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action</i>	2014	Revisión sistemática	Ia	Existe una evidencia convincente que sugiere varios mecanismos potenciales de acción de los probióticos en la prevención del cáncer de colon.
13	<i>Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention</i>	2016	Revisión sistemática	Ia	Los estudios muestran prometedores efectos anticarcinogénicos de los probióticos. Aun así, son indispensables más estudios clínicos.
14	<i>The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics</i>	2005	Revisión sistemática	Ia	Existe evidencia significativa para concluir que, ciertos probióticos son capaces de tener un efecto anticancerígeno, este efecto puede ser específico de la especie / cepa.
15	<i>Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence</i>	2003	Revisión sistemática	Ia	Hay cierta evidencia epidemiológica de que el consumo total de productos lácteos y en particular la leche, puede estar asociado a una modesta reducción en el riesgo de cáncer colorrectal. No encontramos evidencia de reducción o aumento del riesgo de cáncer colorrectal asociado específicamente con el consumo de queso o yogur.
16	<i>Lack of inhibitory effects of Lactic acid bacteria on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumors in rats</i>	2003	Ensayo clínico in vivo	Ib	Estos resultados indican que las bacterias del ácido láctico carecen de efectos inhibidores sobre la progresión del tumor de colon en animales tratados con DMH, y no apoyan la hipótesis de que la alteración de la flora colónica puede influir en la progresión del tumor de colon.
17	<i>Probiotics and the incidence of colorectal cancer: when evidence is not evident</i>	2006	Revisión sistemática	Ia	En la búsqueda, no hay datos positivos de estudios intervencionistas hasta el momento. Por lo tanto, aunque un amplio conjunto de pruebas respalda la posible acción anticancerígena de los probióticos sobre los resultados obtenidos en los modelos in vitro e in vivo, se necesita mucha evidencia adicional.

18	<i>Milk, dairy products and cancer risk (Italy)</i>	2006	Revisión sistemática estudios de casos y controles	Ia	Se encontró una tendencia inversa significativa en el riesgo de cáncer de colon con leche, pero no para el cáncer rectal. Por otra parte, el consumo de queso se asoció inversamente con el riesgo solamente en el cáncer de colon.
19	<i>Kefir: a powerful probiotics with anticancer properties</i>	2017	Artículo de revisión	Ia	Es probable que se reconozca el kéfir por el tratamiento eficaz de las neoplasias malignas y como agente anticanceroso.
20	<i>Calcium and dairy food intakes are inversely associated with colorectal cancer risk in the Cohort of Swedish Men</i>	2006	Estudio de cohorte prospectivo	IIa	Los resultados mostraron que una mayor ingesta de calcio y productos lácteos, en particular la leche, se asoció con un riesgo significativamente menor de cáncer colorrectal, independientemente de otros factores de riesgo conocidos
21	<i>Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer</i>	2016	Revisión sistemática	Ia	La evidencia sugiere que el consumo de probióticos puede contribuir en la prevención del cáncer de colon. Aun así, son necesarios más estudios para evaluar qué mecanismos son efectivos en humanos.
22	<i>Intake of dairy products and risk of colorectal neoplasia</i>	2008	Revisión sistemática	Ia	Las bacterias probióticas en alimentos lácteos fermentados también pueden tener efectos beneficiosos en la prevención del cáncer de colon, aunque la mayor parte de la evidencia de esto proviene de estudios con animales que aún no se han replicado en humanos
23	<i>Consumption of Dairy Products and Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)</i>	2013	Estudio de cohorte prospectivo	IIa	Los resultados refuerzan la evidencia de un posible papel protector de los productos lácteos en el riesgo de cáncer colorrectal. Las asociaciones inversas que observamos no difirieron por el contenido de grasa de los productos lácteos considerados.

**Abreviaturas:** Colorectal cancer (CCR), 1,2-dimethylhydrazine (DMH), *Bacillus polyfermenticus* (BP)

## **5. DISCUSIÓN**

Tras analizar los resultados de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica obtenida mediante las diferentes bases de datos CINAHL, Pubmed y BVS, y la búsqueda mediante la técnica bola nieve, con la finalidad de contestar a nuestra pregunta de investigación “*Evaluar si la ingesta de probióticos puede disminuir el riesgo de padecer cáncer de colon*”, procedemos a discutir los resultados obtenidos.

### **5.1. Mecanismo de acción de los probióticos**

Los probióticos afectan a las bacterias intestinales aumentando el número de bacterias anaerobias beneficiosas y disminuyendo la población de microorganismos potencialmente patógenos. Los probióticos afectan al ecosistema intestinal al afectar a los mecanismos inmunológicos de la mucosa, interactuando con microorganismos comensales o potencialmente patógenos, generando productos metabólicos finales, como ácidos grasos de cadena corta, y comunicándose con las células del huésped utilizando señales químicas. Estos mecanismos pueden conducir al antagonismo de patógenos potenciales, a un mejoramiento del ambiente intestinal, a un reforzamiento de la barrera intestinal, a la regulación negativa de la inflamación y a la regulación positiva de la respuesta inmunitaria (Chong et al. 2014).

El mecanismo de acción de los probióticos principalmente se ha obtenido usando modelos animales, dada la dificultad de investigar con sujetos humanos.

En la literatura científica se describen algunos mecanismos responsables de la actividad anticancerígena de los probióticos como puede ser la modificación de la composición de la microbiota intestinal. La microbiota intestinal es esencial en la maduración del sistema inmunitario y en el desarrollo de la tolerancia inmunológica, mecanismo a través del cual el sistema inmune protege al organismo de los patógenos. Proporcionar la cantidad adecuada de probióticos y una microbiota favorable para el sistema inmunológico es beneficioso para el organismo del huésped. El uso de probióticos para la inmunomodulación es una práctica común y en crecimiento (Koboziev et al. 2013).



Dos Reis et al. (2017) concluyeron que los probióticos generan cambios en la actividad metabólica de la microbiota intestinal a través de la competencia por los nutrientes, la adhesión a los receptores y la producción bactericida, que puede eliminar posibles bacterias patógenas o bacterias cancerígenas. El cambio del metabolismo microbiano mediante la modulación de la actividad de estos microorganismos, es uno de los mecanismos propuestos a través del cual el consumo de probióticos puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Algunos ensayos clínicos han demostrado que el consumo de ciertas cepas de bacterias probióticas pueden reducir la actividad de estas enzimas (Mohania et al. 2013)

Dos Reis et al. (2017) también concluyeron que los probióticos tienen la capacidad de degradar componentes carcinógenos presentes en el lumen intestinal y producir componentes con actividad anticancerígena como ácidos grasos de cadena corta y ácido linoleico conjugado. Esta capacidad de degradación de los probióticos, depende del tipo de cepa usada, de la viabilidad del microorganismo, del compuesto carcinógeno, de la dosis del probiótico y de las condiciones ambientales como el Ph, presencia de sales biliares, y/o enzimas gastrointestinales. Otros mecanismos conocidos de los probióticos son su capacidad de inmunomodulación y de realizar cambios en la fisiología del huésped.

Por si no fuera suficiente, se ha demostrado la capacidad de inhibición de la proliferación celular e inducción de la apoptosis en células cancerígenas. De Moreno de Leblanc et al. (2004) demostraron mediante un ensayo clínico *in vivo* en ratones que el yogur ejerce su actividad antitumoral mediante la inhibición de la progresión tumoral y este efecto se alcanza a largo plazo y mediante consumo de yogur cíclico.

## **5.2. Subtipos de probióticos que poseen propiedades preventivas**

Como hemos descrito anteriormente, los probióticos son microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud del huésped cuando se administran en cantidades adecuadas. Las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son las más utilizadas como probióticos. Entre los agentes nuevos también se incluyen las bacterias ácido lácticas, como la especie *Lactobacillus*, que han sido utilizadas para la conservación de alimentos por fermentación durante miles de años, pueden actuar como agentes

fermentadores de alimentos y, además, son potencialmente beneficiosos para la salud (Hill et al. 2014)

Miembros de la familia *Lactobacillus* como *L. casei* o *L. acidophilus* forman parte importante de la microflora gastrointestinal del organismo. Estas bacterias son comúnmente usadas en productos fermentados y se considera que tienen propiedades efectivas para potenciar el sistema inmunológico de las personas. Recientes estudios muestran que los probióticos *Lactobacillus* inhiben la proliferación de células de cáncer de colon (Tiptiri-Kourpeti et al. 2016). Además, otros autores como Ishikawa et al. (2015) encontraron que la ingesta de *Lactobacillus casei* a gran escala impidió el desarrollo de los tumores colorrectales. El mecanismo de acción de *Lactobacillus casei* para impedir el crecimiento de las células tumorales no está claro. Los análisis posteriores que examinaron la membrana de la mucosa del colon y el suero recogido no fueron concluyentes.

En la misma línea de investigación, Chen et al. (2012) analizaron la eficacia del probiótico usando la línea celular de carcinoma de colon CT-26. La administración oral de *Lactobacillus* redujo significativamente el crecimiento del carcinoma de colon y el alcance de los tejidos afectados. Los autores concluyeron que la pre-inoculación con *Lactobacillus* suprime el crecimiento de las células tumorales del colon.

Por otro lado, dos estudios incluidos en esta revisión se han centrado en el *Bacillus polyfermenticus*. Ark et al. (2007) descubrieron mediante un ensayo clínico *in vivo* que el *Bacillus polyfermenticus* ejerce un efecto protector sobre el sistema antioxidante del organismo y el proceso de la carcinogénesis del colon, suprimiendo el desarrollo de lesiones neoplásicas. En resumen, los datos presentados en este documento sugieren que *Bacillus polyfermenticus* redujo los eventos precarcinogénicos del colon en ratas en las que se había inducido la carcinogénesis de colon con DMH, y que este efecto podría atribuirse a un aumento del estado antioxidante. Los resultados de este estudio nos proporcionan una nueva perspectiva de los mecanismos subyacentes a las propiedades anticancerígenas de *Bacillus polyfermenticus*.

También, Ma et al. (2010) observaron que el *Bacillus polyfermenticus* detenía el crecimiento del tumor, ya que tuvo lugar la inhibición del crecimiento de las células

cancerosas, el fracaso de la formación de colonias y la reducción del volumen del tumor. Estos datos también sugieren un mecanismo por el cual *Bacillus polyfermenticus* ejerce una actividad anticancerígena.

Además, diversos autores han estudiado diferentes efectos beneficiosos de los productos fermentados que contienen probióticos, como por ejemplo los yogures.

Larsson et al. (2006) realizaron un estudio de cohorte prospectivo, cuyos resultados mostraron que una mayor ingesta de calcio y productos lácteos se asoció con un riesgo significativamente menor de cáncer de colon, independientemente de otros factores de riesgo conocidos. Pufulete et al. (2008), mediante una revisión sistemática, apuntan que las bacterias probióticas en alimentos lácteos fermentados también pueden tener efectos beneficiosos en la prevención del cáncer de colon, aunque la mayor parte de la evidencia de esto proviene de estudios con animales que aún no se han replicado en humanos.

Un producto muy conocido también y muy usado en alimentación en los últimos años es el *Kefir*. El *Kefir* también es un producto lácteo fermentado parecido al yogur del que se dice que tiene numerosos beneficios para el organismo. En cuanto a su relación con el cáncer de colon, Sharifi et al. (2017), explica que el *Kefir* puede actuar como agente anticanceroso e incluso como tratamiento eficaz de las neoplasias malignas.

Mohania et al. (2013) estudiaron el efecto anticancerígeno del probiótico *Dahi*. El *Dahi* es un yogur tradicional o un producto de leche fermentada. El presente estudio revela que el probiótico *Dahi* que se administra individualmente o en combinación con antiinflamatorios a ratas, posee un potente efecto protector contra la carcinogénesis colorrectal inducida por DMH. Estos hallazgos sugieren que el probiótico *Dahi* podría tener un potencial terapéutico para disminuir el riesgo de cáncer colorrectal y ser utilizado en la profilaxis y el tratamiento del cáncer colorrectal.

Para De Moreno de Leblanc et al. (2004) y Pala et al. (2011) la ingesta de yogur fue asociada con el riesgo de padecer cáncer de colon y se concluyó que este riesgo disminuyó significativamente con el aumento de consumo de yogur. El yogur por tanto, tiene un efecto protector contra el cáncer de colon.

Sin embargo, dos estudios incluidos en nuestra revisión, difieren en los resultados anteriores.

Un ensayo clínico *in vivo* realizado en ratones, obtuvo unos resultados completamente diferentes. Li et al. (2003) concluyeron que las bacterias del ácido láctico, presentes en los yogures, carecen de efectos inhibidores sobre la progresión del tumor de colon en animales tratados con DMH, y no apoyan la hipótesis de que la alteración de la flora colónica puede influir en la progresión del tumor de colon. También Norat et al. (2003) afirman que hay cierta evidencia epidemiológica de que el consumo total de productos lácteos puede estar asociado a una modesta reducción en el riesgo de cáncer colorrectal, pero sin embargo, no encuentran evidencia de reducción del riesgo de cáncer colorrectal asociado específicamente con el consumo de queso o yogur.

En resumen, varios son los probióticos de los cuales se ha investigado su relación con el cáncer de colon y un posible efecto preventivo de los mismos. En líneas generales, la mayoría de los artículos confieren a estos subtipos de probióticos (*Lactobacillus*, *Kéfir*, *Dahi*, *Bacillus polyfermenticus*...) efectos anticancerígenos y profilácticas para el cáncer de colon. Sin embargo, hemos encontrado dos artículos en contra de esta hipótesis.

### **5.3. Posibles efectos adversos de la ingesta de probióticos**

Dado el rápido incremento objetivado en el empleo de probióticos en los últimos años y en circunstancias clínicas muy diversas es interesante preguntarse acerca de su seguridad, especialmente si se emplean en situaciones en las que su eficacia no ha sido demostrada por la evidencia científica. Los *Lactobacillus* y los *Bifidobacterium* abundan tanto en la dieta de los humanos como en el intestino sano. Las infecciones por estos microorganismos podrían ocurrir de forma natural incluso sin estar relacionadas con la ingesta de estos microorganismos. Aunque son pocos, la mayoría de los casos clínicos publicados de bacteriemia, sepsis o endocarditis por *Lactobacillus* han sido producidos por *L. rhamnosus GG* o por *L. Casei*. Las infecciones por *Bifidobacterium* son excepcionales en la literatura aunque se han descrito bacteriemias, sepsis y colangitis por *Bacillus subtilis* (Snydmann 2008). Todos los casos de infecciones sistémicas por probióticos se han producido en pacientes con enfermedades graves de base (Diabetes mellitus, valvulopatías, prematuros, problemas hematológicos, SIDA,

pacientes de cuidados intensivos, con nutrición parenteral, con yeyunostomías, síndrome de intestino corto, trasplantados, pacientes con cáncer, etc.). La mayoría de estos casos se resolvieron con tratamiento antibiótico pero, en algunos derivaron a shock séptico e incluso provocaron la muerte. Es posible que diferentes cepas de probióticos tengan diferentes perfiles de seguridad. No obstante, existen grupos seleccionados de pacientes en los cuales todavía se recomienda emplear con precaución, en especial en prematuros y en determinados pacientes inmunodeprimidos.

#### **5.4. Limitaciones del estudio**

No obstante a todos los resultados obtenidos, en la presente revisión de la literatura ha habido una serie de limitaciones tales como:

- Falta de estudios sobre el tema en cuestión “el cáncer de colón y su prevención mediante la ingesta de probióticos”. La búsqueda bibliográfica mediante las bases de datos CINAHL, Pubmed y BVS ha resultado complicada. La mayoría de los artículos encontrados en la búsqueda no correspondían al tema y, finalmente, la mitad de los artículos de este trabajo han tenido que ser seleccionados mediante la revisión de la bibliografía encontrada y con la técnica bola de nieve.
- La mayor parte de la literatura científica que existe sobre el tema se basa en estudios experimentales como ensayos clínicos en animales y en revisiones sistemáticas. Además, existen pocos y, poco relevantes, estudios de cohorte y/o casos y controles, que aporten otra perspectiva de estudio a la investigación. Por último añadir que muchos de los estudios existentes en la literatura sobre este tema son antiguos, de hace aproximadamente 30 y 40 años.
- Los estudios experimentales como ensayos clínicos *in vivo* están realizados casi en su totalidad en animales, concretamente ratones de laboratorio. De los ensayos clínicos seleccionados para este trabajo 7 de los 9 se han realizado en ratones. Tan solo 2 han sido realizados *in vitro* con células humanas, pero no existe prácticamente investigación llevada a cabo en humanos con resultados que sean estadísticamente significativos.

## **5.5. Discusión final**

Una vez revisados todos los artículos, podemos discernir dos vertientes de resultados completamente diferenciadas. Por un lado, la mayoría de los estudios concluyen en que el consumo de probióticos puede tener un efecto profiláctico y/o anticancerígeno en relación al desarrollo de cáncer de colon. Además, mencionan un posible uso de los probióticos como tratamiento coadyuvante en el cáncer de colon. Sin embargo, la mayoría de estudios a favor del efecto preventivo de estos microorganismos, menciona que es necesaria más investigación ya que la mayor parte de los resultados provienen de estudios realizados en animales, concretamente en ratones de laboratorio, y por lo tanto, los resultados no son concluyentes. Con lo cual, estos estudios deberían ser probados en humanos para poder determinar si realmente existe el potencial preventivo del que muchos hablan.

Por ejemplo, Capurso et al. (2006) concluyen que existe evidencia que muestra que la administración de probióticos, solos o en combinación con carbohidratos fermentables como prebióticos, es capaz de modificar la microflora colónica y afecta positivamente los procesos que conducen a la modificación del ambiente intestinal y favorece el desarrollo de lesiones preneoplásicas o neoplásicas. También Commane et al. (2005) afirman que existe evidencia significativa para concluir que, ciertos probióticos son capaces de tener un efecto anticancerígeno, este efecto puede ser específico de la especie / cepa. Los mecanismos detrás de los efectos observados han sido difíciles de dilucidar, aunque varios han sido discutidos aquí.

Las interacciones entre la microflora comensal y el huésped en relación con la carcinogénesis aún no se conocen completamente.

Por otro lado, los resultados de algunos estudios incluidos en la revisión, aunque la minoría, no encuentran evidencia de que ciertos probióticos puedan tener una actividad anticancerígena en el organismo y por lo tanto no apoyan esta hipótesis. Por ejemplo, Murphy et al. (2013) a través de un estudio de cohorte, concluyeron que aunque asociación entre el cáncer de colon y los probióticos procedentes de productos lácteos fermentados, esta asociación no es significativa. Por lo tanto, no pueden afirmar un efecto protector de los probióticos sobre el cáncer de colon.

## 6. CONCLUSIONES

- La mayor parte de los estudios seleccionados para esta revisión de la literatura afirman que la ingesta de probióticos, microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio para el huésped, tienen actividad anticancerígena y/o profiláctica en relación al cáncer de colon, y por lo tanto, la capacidad de disminuir el riesgo de padecer esta enfermedad.
- Los probióticos modifican la composición de la microbiota intestinal y llevan a cabo cambios en la actividad metabólica de la microbiota; degradan componentes carcinógenos presentes en el lumen intestinal; tienen función de inmunomodulación y de mejorar la barrera intestinal; son capaces de inhibir la proliferación de las células tumorales e inducir su apoptosis.
- Los probióticos más frecuentemente usados y de los cuales se ha investigado más ampliamente su efecto protector contra el cáncer de colon pertenecen a la familia de *Lactobacillus*, como *Lactobacillus casei*.
- Existe poca evidencia científica llevada a cabo en estudios basados en humanos. Esto genera amplias dudas sobre la veracidad de los resultados obtenidos en los estudios en animales. Si bien es cierto que la mayoría de los resultados de dichos estudios son a favor del uso de probióticos para la disminución del riesgo de padecer cáncer de colon, este efecto no está comprobado en humanos.
- Es necesaria más investigación de calidad sobre “*la ingesta de probióticos y la disminución del riesgo de padecer cáncer de colon*” para poder afirmar que estos microorganismos tienen el efecto de prevenir la aparición del cáncer de colon en las personas.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ambalam, P., Raman, M., Purama, R. K., & Doble, M. (2016). Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 30(1), 119–131. <https://doi.org/10.1016/J.BPG.2016.02.009>
2. American Cancer Society. (2018). Cáncer de colon y recto. Recuperado de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/acerca/que-es-cancer-de-colon-o-recto.html>
3. Asociación Española Contra el Cáncer. (2018). Cáncer de colon. Recuperado de <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/que-es-cancer-colon>
4. Ark, E. P., Eon, G. J., Ark, J. P., & Aik, H. P. (2007). A probiotic strain of *Bacillus polyfermenticus* reduces DMH induced precancerous lesions in F344 male rat. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(3), 569–574.
5. Capurso, G., Marignani, M., & Fave, G. D. (2006). Probiotics and the incidence of colorectal cancer: when evidence is not evident. *Digestive and Liver Disease*, 38(SUPPL. 2), 277–282. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(07\)60010-3](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(07)60010-3)
6. Chen, C. C., Lin, W. C., Kong, M. S., Shi, H. N., Walker, W. A., Lin, C. Y., & Lin, T. Y. (2012). Oral inoculation of probiotics *Lactobacillus acidophilus* NCFM suppresses tumour growth both in segmental orthotopic colon cancer and extra-intestinal tissue. *British Journal of Nutrition*, 107(11), 1623–1634. <https://doi.org/10.1017/S0007114511004934>
7. Chong, E. S. L. (2014). A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 30(2), 351–374. <https://doi.org/10.1007/s11274-013-1499-6>
8. Commane, D., Hughes, R., Shortt, C., & Rowland, I. (2005). The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutation Research*, 591, 276–289. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.02.027>
9. De Moreno de Leblanc, A., & Perdigón, G. (2004). Yogurt feeding inhibits promotion and progression of experimental colorectal cancer. *Medical Science*



- Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 10(4), 96–104. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039638>
10. Dos Reis, S. A., Da Conceição, L. L., Siqueira, N. P., Rosa, D. D., Da Silva, L. L., Do, M., & Peluzio, C. G. (2016). Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. *Nutrition Research*, 37, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.11.009>
  11. Fotiadis, C. I., Stoidis, C. N., Spyropoulos, B. G., & Zografos, E. D. (2008). Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 14(42), 6453–6457. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6453>
  12. Gallus, S., Bravi, F., Talamini, R., Negri, E., Montella, M., Ramazzotti, V., & La Vecchia, C. (2006). Milk, dairy products and cancer risk (Italy). *Cancer Causes and Control*, 17(4), 429–437. <https://doi.org/10.1007/s10552-005-0423-2>
  13. Grávalos, C., & González, E., (2017) Cáncer de colon y recto. *Sociedad Española de Oncología y Medicina*. <https://seom.org>
  14. Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, GR., Merenstein, DJ., & Pot, B. (2014) Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*; 11(8), 506–14.
  15. Ishikawa, H., Akedo, I., Otani, T., Suzuki, T., Nakamura, T., Takeyama, I., & Kakizoe, T. (2005). Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors. *International Journal of Cancer*, 116(5), 762–767. <https://doi.org/10.1002/ijc.21115>
  16. Koboziev, I., Webb, CR., Furr, KL., & Grisham MB. (2013). Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. *Free Radical Biology & Medicine*; 68, 122–33. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.008>
  17. Larsson, S., Bergkvist, L., Rutegård, J., Giovannucci, E., & Wolk, A. (2006). Calcium and dairy food intakes are inversely associated with colorectal cancer risk in the Cohort of Swedish Men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83(3), 667–673. <https://doi.org/10.1093/ajcn.83.3.667>

18. Li, W., & Li, C. B. (2003). Lack of inhibitory effects of lactic acid bacteria on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumors in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 9(11), 2469–2473. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i11.2469>
19. Ma, E. L., Choi, Y. J., Choi, J., Pothoulakis, C., Rhee, S. H., & Im, E. (2010). The anticancer effect of probiotic *Bacillus polyfermenticus* on human colon cancer cells is mediated through ErbB2 and ErbB3 inhibition. *International Journal of Cancer*, 127(4), 780–790. <https://doi.org/10.1002/ijc.25011>
20. Majolo, F., Fernanda, C., & Souza, V. De. (2016). Probiotic : effectiveness nutrition in cancer treatment and prevention. *Revista Nutricion Hospitalaria*, 33(6), 1430–1437. <https://doi.org/10.15713/ins.mmj.3>
21. Mohania, D., Kansal, V. K., Sagwal, R., & Shah, D. (2013). Anticarcinogenic Effect of Probiotic Dahi and Piroxicam on DMH-induced Colorectal Carcinogenesis in Wistar Rats. *American Journals of Cancer Therapy and Pharmacology*, 1(1), 1–17.
22. Murphy, N., Norat, T., Ferrari, P., Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, B., & Skeie, G. (2013) Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One*; 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072715>
23. Norat, T., & Riboli, E. (2003). Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601522>
24. Pala, V., Sieri, S., Berrino, F., Vineis, P., Sacerdote, C., Palli, D., & Krogh, V. (2011). Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *International Journal of Cancer*, 129(11), 2712–2719. <https://doi.org/10.1002/ijc.2619>
25. Pufulete, M. (2008). Intake of dairy products and risk of colorectal neoplasia. *Nutrition Research Reviews*, 21(1), 56–67. <https://doi.org/10.1017/s0954422408035920>
26. Sah, B. N. P., Vasiljevic, T., McKechnie, S., & Donkor, O. N. (2014). Effect of probiotics on antioxidant and antimutagenic activities of crude peptide extract

from yogurt. *Food Chemistry*, 156, 264–270.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.105>

27. Sharifi, M., Moridnia, A., Mortazavi, D., Salehi, M., Bagheri, M., & Sheikhi, A. (2017). Kefir: a powerful probiotics with anticancer properties. *Medical Oncology*, 34(11), 183. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-1044-9>
28. Snyderman, D., (2008) The safety if probiotics. *Clinical Infectious Diseases*; 46, 104–111. <https://doi.org/10.1086/523331>
29. Tiptiri-Kourpeti, A., Spyridopoulou, K., Santarmaki, V., Aindelis, G., Tompoulidou, E., Lamprianidou, E. & Chlichlia, K. (2016). Lactobacillus casei exerts anti-proliferative effects accompanied by apoptotic cell death and up-regulation of TRAIL in colon carcinoma cells. *PLoS ONE*, 11(2), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147960>
30. Vineis, P., & Wild, CP., (2014) Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet*; 383, 549–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62224-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62224-2)