

## Efeito da suplementação de própolis verde no câncer de pâncreas: um relato de caso

### Effect of green propolis supplementation on pancreas cancer: a case report

Anny Caroline MESSIAS<sup>1</sup>, Gabriela Fonseca LOPES<sup>1</sup>, Bruno Vitor Pinto Coelho RODRIGUES<sup>2</sup>, Marina Barcelos de MIRANDA<sup>3</sup>, Virgínia Maria Gurgel MACHADO<sup>1</sup>, Daniel de Castro MONTEIRO<sup>2</sup>, Jacques Gabriel Álvares HORTA<sup>1</sup>, Rachel Basques CALIGIORNE<sup>4</sup>, Nathália Sernizon GUIMARÃES<sup>1</sup>, Sônia Maria de FIGUEIREDO<sup>1</sup>

1 Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição da Escola de Nutrição. Universidade Federal de Ouro Preto. Campus Universitário. Ouro Preto, MG, Brasil.

2 Escola de Medicina. Universidade Federal de Ouro Preto. Campus Universitário. Ouro Preto, MG, Brasil.

3 Programa de Pós Graduação em Fisiologia e Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Biofísica. Universidade Federal de Minas Gerais. MG, Brasil.

4 Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte (IEP/SCBH), Belo Horizonte. MG, Brasil.

Recibido: 20/enero/2020. Aceptado: 29/marzo/2021.

#### RESUMO

**Introdução:** O aumento da incidência de doenças crônicas não transmissíveis e a mortalidade associada a estas causas têm se destacado mundialmente. Entre essas doenças, destaca-se o câncer de pâncreas, que é caracterizado por tendência à evolução com metástase e baixa sobrevivência.

**Relato de caso:** As terapias oncológicas podem afetar a qualidade de vida e o estado nutricional dos pacientes e, por essa razão, a utilização de terapias alternativas e complementares, como o uso da própolis, podem auxiliar na melhoria da qualidade do tratamento, através da diminuição na proliferação de células neoplásicas e dos efeitos tóxicos da quimioterapia, devido às características epigenéticas, antitumorais, apoptóticas, antioxidantes e imunomodulatórias. Este relato de caso aborda o acompanhamento clínico e nutricional de um paciente idoso do sexo masculino, portador de câncer pancreático em tratamento quimioterápico, sob aconselhamento nutricional associado à suplementação de extrato hidroalcoólico de própolis verde.

**Conclusão:** Observou-se com este relato de caso, a melhora da qualidade de vida e aumento da taxa de sobrevivência do paciente de 12 meses para três anos e meio, além de estabilização da progressão tumoral.

#### PALAVRAS-CHAVES

Própolis Verde, Suplementação Alimentar, Câncer de Pâncreas.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The increase in the incidence of chronic noncommunicable diseases has been highlighted in terms of worldwide mortality rates. Among these diseases, pancreatic cancer stands out, which is characterized by a tendency towards the evolution of metastasis and low survival. Weight loss is associated with increased basal energy expenditure, decreased energy consumption and malabsorption of nutrients.

**Case report:** Oncological therapies can affect to quality of life and nutritional status of individuals, due to the toxic and immunosuppressive effects. For this reason, the use of alternative and complementary therapies, such as the use of propolis, can help to improve the quality of treatment, by decreasing the proliferation of neoplastic cells and the toxic effects of chemotherapy, due to the epigenetic, antitumor, apoptotic, antioxidant and immunomodulatory effects.

**Correspondencia:**  
Escola de Nutrição/Campus Universitário  
smfigue@gmail.com

otic characteristics, antioxidants and immunomodulatory. This case report addresses the clinical and nutritional monitoring of an elderly male patient, with pancreatic cancer undergoing chemotherapy, under nutritional advice associated with the supplementation of hydroalcoholic extract of green propolis.

**Conclusion:** There was an improvement in the quality of life and an increase in the patient's survival rate from 12 months to three years, in addition to stabilization of tumor progression.

## KEYWORDS

Green Propolis. Food supplementation. Pancreatic cancer.

## INTRODUÇÃO

O aumento da incidência de doenças crônicas não transmissíveis e mortalidade por estas causas têm se destacado em todo o mundo<sup>1</sup>. Entre essas doenças, destaca-se o câncer de pâncreas, que é considerado o terceiro tipo de câncer que mais causa mortes nos Estados Unidos e o sétimo no Brasil, apresentando sobrevida menor que 5% em cinco anos<sup>2,3</sup>. Os primeiros sintomas do câncer de pâncreas são inespecíficos, o que dificulta o seu diagnóstico. Entretanto, sabe-se que, no estado mais avançado da doença (adenocarcinoma do pâncreas volumoso), a literatura científica reporta sintomas como dor, icterícia e perda acentuada de peso. Aproximadamente, 80% dos casos evoluem liberando metástases, afetando linfonodos próximos, fígado ou os pulmões, o que reflete na redução da expectativa de vida desses pacientes<sup>4</sup>.

Diversos fatores podem estar associados à perda de peso em pacientes com câncer pancreático, entre eles o aumento do gasto energético basal devido ao estresse metabólico grave, diminuição do consumo energético e má absorção de nutrientes<sup>4</sup>. Terapias oncológicas, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia podem contribuir para o comprometimento da qualidade de vida e do estado nutricional dos indivíduos, devido aos efeitos nefrotóxicos, hepatotóxicos, depressão hematopoiética, redução de massa corpórea, neuropatia periférica tóxica, alopecia, diarreia, náuseas, vômito, retração do baço e imunossupressão desencadeados pelo tratamento<sup>5,6</sup>.

Atualmente, pesquisas têm buscado desenvolver terapias alternativas e complementares às terapias clínicas oncológicas, incluindo compostos naturais, como a própolis, que podem aumentar a qualidade do tratamento, através da diminuição na proliferação de células neoplásicas e desses efeitos tóxicos nas células que não sofreram lesões. Objetiva-se, ainda, reduzir os efeitos colaterais supracitados e melhorar a qualidade e expectativa de vida desses indivíduos<sup>7</sup>.

A própolis é um composto resinoso oriundo de plantas<sup>8,9</sup> e sintetizada por abelhas que apresenta, através de seus compostos químicos, propriedades funcionais, como efeito antioxidante, anti-inflamatório, antitumoral, apoptótico e epige-

nético. As propriedades antitumorais da própolis são atribuídas à sua capacidade antioxidante, imunomodulação, supressão da proliferação celular, bloqueio de vias específicas de sinalização de oncogene, antiangiogênese, modulação do microambiente tumoral, potencialização de quimioterapêuticos e alívio dos efeitos induzidos por medicamentos<sup>10-13</sup>.

Diante deste contexto, o presente relato de caso aborda o acompanhamento clínico e nutricional de um paciente portador de câncer pancreático, em tratamento quimioterápico (QT) assistido pela equipe de Nutrição da Escola de uma Instituição Pública de Ensino Superior.

Este relato foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e autorizado pelo paciente por meio da assinatura em Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (CAAE: 333392820.5.0000.5150).

## RELATO DE CASO

Paciente L.S.G., sexo masculino, 71 anos, brasileiro, engenheiro, procurou atendimento médico em fevereiro de 2017 referindo dor epigástrica, náusea, perda de apetite e de peso, fraqueza, icterícia e diarreia (três episódios por dia). Relatou consumo diário moderado de bebidas alcoólicas e negou uso de cigarros.

Paciente diagnosticado com adenocarcinoma do pâncreas em estágio IV por meio de videolaparoscopia em abril de 2017, sem alterações importantes no ultrassom endoscópico. Os resultados dos testes laboratoriais no diagnóstico incluíram nível sérico de lipase de 3.658 (valor de referência: 23-300 U/mL), nível sérico de amilase de 906 (valor de referência: 23-85 U/mL) e marcador tumoral CA 19-9 igual a 77 U/mL (valor de referência: 0-37 U/mL). A apresentação clínica e os resultados laboratoriais foram complementados por tomografia computadorizada (TC) de abdome, em que foi observado massa mal definida invadindo o processo uncinado do pâncreas (Figura 1A) e por TC subsequente de tórax, que demonstrou múltiplos nódulos pulmonares e linfadenomegalia mediastinal compatíveis com metástase (Figura 1C). Devido a estes resultados o paciente foi prognosticado, neste momento, com doença incurável e dado sobrevida de quatro meses no caso da ausência de tratamento e 12 meses se fosse optado tratamento oncológico padrão.

Após o diagnóstico, o paciente foi submetido à QT venosa posterior às consultas clínicas, com o esquema medicamentoso de Folfirinox (oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, irinotecano 180 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracil em bolus e fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> em infusão contínua de 46 horas), e prescrição de repetição a cada 15 dias.

Após avaliação médica e nutricional optou-se pela suplementação do tratamento com própolis em cápsulas, na dose de 1400mg/dia. A opção pelo uso de cápsulas foi adotada para facilitar a ingestão da própolis por via oral. O tratamento

e acompanhamento nutricional foi realizado durante os três anos. A própolis verde foi adquirida da Pharmanectar, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, responsável pela sua encapsulação e controle de qualidade. A estabilidade da própolis verde foi previamente comprovada através da dosagem de treze constituintes do extrato polar e de flavonóides totais avaliados durante seis anos por meio de RP-HPLC<sup>14</sup>.

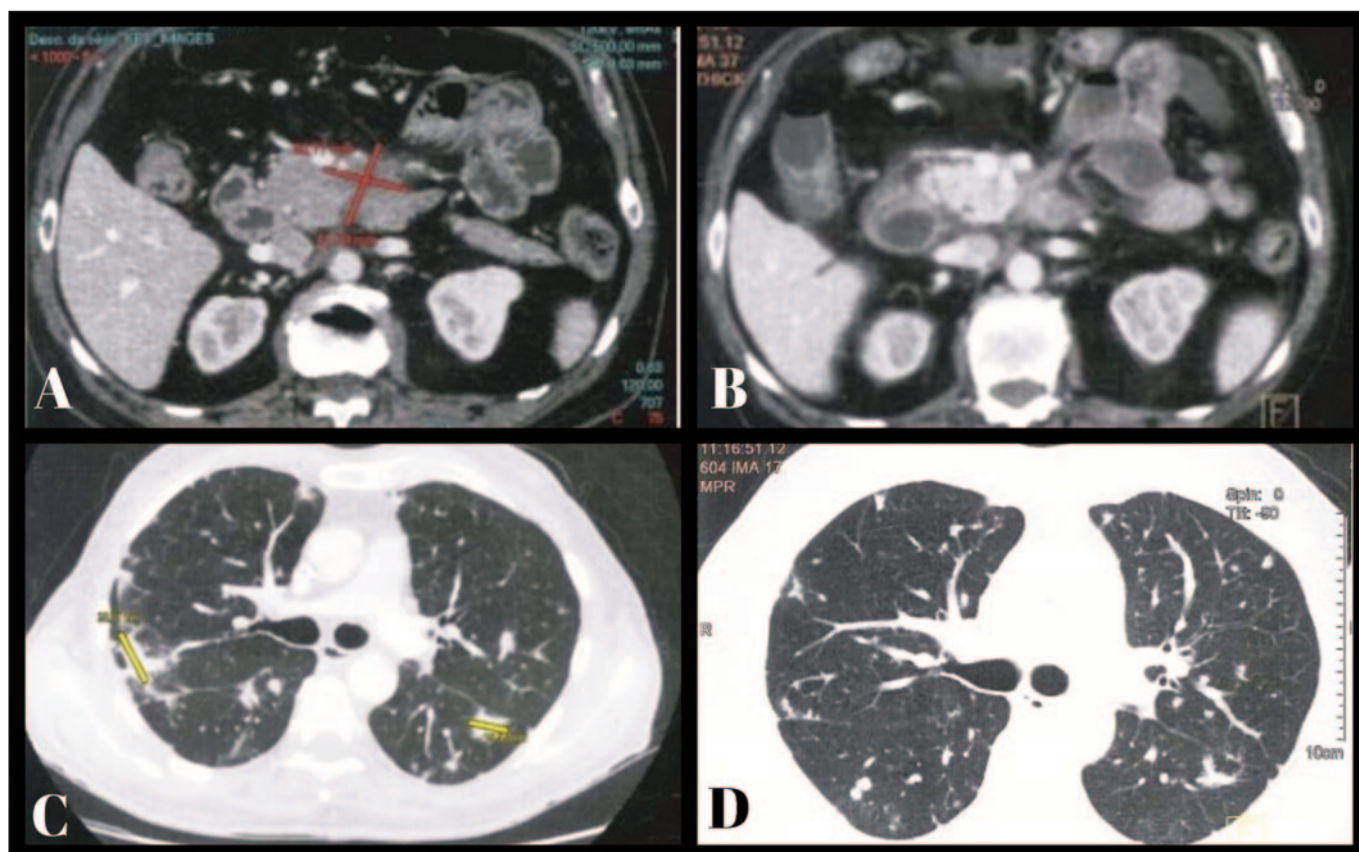
Até junho de 2020, o paciente estava fazendo sessões de QT uma vez por mês, uso de pancreatina (enzimas pancreáticas), ozonoterapia e rivaroxabana 20 mg. Não apresentou efeitos adversos secundários a terapêutica, contudo, no mês de junho de 2020, apresentou tosse grau 2, dispneia grau 2 e neuropatia tóxica periférica. Os dois primeiros sintomas (tosse e dispneia) apresentaram redução evidente um mês após a consulta. A tolerabilidade do paciente ao tratamento quimioterápico foi dentro do esperado e avaliada por exames clínicos, bioquímicos, hematológicos e de marcador tumoral (CA19-9). No entanto, foi observado efeito colateral de neuropatia tóxica periférica induzida pela oxaliplatina de forma irreversível.

De acordo com exames bioquímicos avaliados no decorrer dos três anos de acompanhamento clínico e nutricional, pa-

ciente apresentou glicemia estável (média 80,0 mg/dL); creatinina levemente aumentada, entre 2,2 a 2,6 mg/dL (0,8-1,3 mg/dL); aspartato aminotransferase (AST) com média de 27,0 mg/dL (11 a 45 mg/dL) e alanina aminotransferase (ALT) com média de 22,0 mg/dL (11 a 39 mg/dL); leucócitos totais permaneceram dentro dos limites (4,000 /mm<sup>3</sup>). O marcador tumoral ficou abaixo dos valores de referência sendo: 10 U/mL (27/12/2017); 11,6 U/mL (26/11/2018) e 13,8 U/mL (10/04/2019). No entanto, o diagnóstico de anemia esteve presente durante os três anos de acompanhamento (hemácias com média de 2,45 mil/mm<sup>3</sup> (3,70 a 4,80) e hemoglobina média de 8,0 g/dL (12,0 a 15,0); as plaquetas tiveram variação entre 60 a 99 mil/mm<sup>3</sup>, média de 75 mil/mm<sup>3</sup> abaixo do valor de referência (150 a 450 mil/mm<sup>3</sup>).

A estabilização das lesões foi observada em abril de 2019, através de TC do abdome e pulmão (Figuras 1B e 1D), permitindo a redução dos ciclos de QT para uma vez por mês com o objetivo de manter o quadro estável. Durante o período de acompanhamento nutricional houveram metástases, mas não foi observado a ocorrência de progressão ou sinais e sintomas característicos do tratamento oncológico.

**Figura 1.** Tomografia computadorizada comparativa entre o período do diagnóstico (2017) e após dois anos de submissão ao tratamento oncológico e suplementação com extrato de própolis verde (2019).



A) TC do abdome em 2017; (B) TC do abdome em 2019; (C) TC do pulmão em 2017; (D) TC do pulmão em 2019.

Em relação à ingestão alimentar, o paciente L.S.G. relatou o consumo de refeições variadas, adição de açafrão nas refeições todos os dias, consumo de vegetais verde escuro (brócolis, couve, dentre outras), frutas e suco de frutas frescas diariamente, ovos, farinhas à base de amido de mandioca, batata doce, inhame, batata inglesa e mandioca cozida. O paciente descreveu sono regular (cerca de 8 horas por dia) e regularidade de atividade física leve (caminhadas) diariamente com peso estável.

No que diz respeito à progressão do estado nutricional geral do paciente, observou-se perda de 6 kg, representando perda ponderal de peso de 9,7% em três anos de tratamento, sem risco nutricional. O Índice de Massa Corporal (IMC) inicial do paciente foi igual a 23,3 kg/m<sup>2</sup> (eutrofia) em 2017 evoluindo para 21,0 kg/m<sup>2</sup> no ano de 2020 (desnutrição). Esta evolução foi associada a risco nutricional e necessidade de suplementação alimentar, com atenção dos profissionais ao quadro de anemia ferropriva. Não foi possível obter dados acerca da avaliação nutricional subjetiva global desse paciente desde o início do acompanhamento nutricional.

O resultado esperado da intervenção dietética com suplementação do extrato hidroalcoólico de própolis verde era a redução dos efeitos colaterais do tratamento QT e do perfil inflamatório. Até o final do estudo, o paciente apresentou melhora significativa na qualidade de vida e redução dos sinais e sintomas comuns recorrentes do tratamento desde o diagnóstico, com boa evolução do quadro.

## DISCUSSÃO

O câncer de pâncreas é uma doença agressiva, principalmente no estadiamento IV em estado metastático, com sobrevida global média de 13,3 meses após o diagnóstico<sup>15</sup>, diferindo do relato de caso, no qual a sobrevida do paciente ultrapassa 3 anos. Além disso, o relato demonstra o papel fundamental do tratamento oncológico associado ao aconselhamento nutricional e suplementação com a própolis verde como tratamento coadjuvante para tumores agressivos.

Alguns estudos demonstraram que o uso da própolis, como tratamento associativo, apresentou benefícios relacionados ao seu potencial antifúngico, antibacteriano, anti ulcerativo, anti inflamatório e antioxidante<sup>11,15</sup>. O efeito imunomodulatório da própolis está associado à presença de polifenóis capazes de modular a resposta inflamatória através das cascatas de sinalização inflamatória. Entre os principais fatores envolvidos na regulação inflamatória, destaca-se a inibição do fator nuclear κB (NF-κB)<sup>15,16</sup> e da síntese de prostaglandinas, e por conter nutrientes como ferro e zinco, importantes para a síntese de colágeno e para a regulação da resposta imune<sup>17</sup>. O efeito antioxidante está associado à capacidade de neutralizar os radicais livres, espécies reativas comuns ao câncer e ao tratamento oncológico, podendo estar associado à redução da progressão tumoral e do dano ao DNA<sup>18</sup>.

Outro fator apresentado, foi a recuperação hematopoética em pacientes oncológicos sob tratamento e suplementação de própolis que também foi destacada no estudo de Benkovic et al.<sup>19</sup>. Evidências recentes indicam que alterações epigenéticas poderiam contribuir para danos celulares através da desregulação e inibição de enzimas antioxidantes, genes supressores de tumor, reguladores do ciclo celular, genes indutores de apoptose e de reparo do DNA, receptores nucleares, transdutores de sinal e fatores de transcrição, como p53 e NF-κB<sup>8,15,16</sup>. Pesquisas explorando o fator nutrigenômico e nutrigenético poderiam demonstrar de maneira mais precisa e ampla os mecanismos epigenéticos envolvidos e como a nutrição os afetaria.

Os dados apresentados neste relato demonstram que a dieta suplementada com cápsulas de própolis verde (1400mg/dia) contribuiu positivamente na QT utilizada para a inibição das vias tumorais e para a supressão do crescimento tumoral. Outro fator importante a se destacar foram as faixas de concentração das transaminases hepáticas e o marcador tumoral que ficaram abaixo dos limites de referência ao longo dos três anos de tratamento. Esses dados corroboram com o encontrado no estudo de Ryu & Kim<sup>20</sup>, o qual demonstrou que a própolis exerceu efeitos hepatoprotetores, atuando na via do citocromo P450 (CYP450), promovendo biotransformação hepática e redução de substâncias xenobióticas. Além da própolis, algumas substâncias funcionais comuns à dieta do paciente L.S.G., como curcumina e glicosinolatos podem influenciar de forma determinante o processo de detoxificação. Uma vez que são capazes de estimular a conjugação com esses compostos tóxicos, acelerar o processo de eliminação, promover apoptose celular e atividade quimiopreventiva na fase de pós-iniciação do tumor, e inibir o NFκB<sup>20,21</sup>.

Estudos demonstraram<sup>14,22</sup> que a suplementação com extrato de própolis adjuvante ao tratamento oncológico em camundongos com neoplasia foi capaz de melhorar os parâmetros bioquímicos e reduzir a toxicidade hepática e renal. Além disso, este uso potencializou o efeito do tratamento oncológico, apresentando efeito supressor do tumor. A atividade antitumoral conferida à própolis está relacionada à sua capacidade de aumentar a apoptose celular, exercer efeitos antiangiogênicos e modular o microambiente tumoral<sup>23-25</sup>. Pesquisas demonstraram que os efeitos supracitados são decorrentes da interrupção do ciclo celular na fase G0/G1, consolidando a hipótese levantada neste relato de caso de que a suplementação com extrato de própolis poderia contribuir para a estabilização da progressão tumoral<sup>23,24</sup>.

Além desses efeitos, estudos demonstraram que a suplementação com extrato de própolis apresentou potencial benéfico no alívio de dores e sintomas graves em pacientes com câncer de pâncreas em estágio terminal<sup>25-27</sup>, podendo ser um agente protetor de danos pancreáticos que surgem em decorrência do tratamento oncológico<sup>28</sup>. Considerando a importância dos efeitos favoráveis da própolis relacionados ao cân-

cer<sup>29</sup>, esse relato pode nortear futuros estudos clínicos que objetivem esclarecer alguns pontos sobre os efeitos da própolis como tratamento adjuntivo à QT. No entanto, é importante destacar a característica do relato como pontual, fazendo necessário a realização de estudos mais aprofundados, com descrição dos mecanismos de ação e a atuação na diminuição dos sinais e sintomas, e danos celulares, bem como número amostral que possibilite identificar esses efeitos na população.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a suplementação de extrato de própolis verde como terapêutica adjuntiva nesse caso de câncer pancreático, em estágio IV, pode ter sido adjuvante pela melhora do quadro geral do paciente e da qualidade de vida. Devido às propriedades imunomodulatórias e antioxidantes, a própolis pode ter auxiliado na estabilização da progressão tumoral pancreática, redução da atividade tumoral, otimização dos parâmetros bioquímicos, potencialização do tratamento oncológico e redução dos sinais e sintomas decorrentes do tratamento quimioterápico ao qual o paciente foi submetido. Sendo assim, essa terapia adjuvante concomitante ao aconselhamento nutricional e ao tratamento oncológico, destaca-se como uma possível opção terapêutica suplementar para ensaios clínicos futuros.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

## REFERÊNCIAS

- Ishikawa H, Goto M, Matsuura N, Murakami Y, Goto C, Sakai T et al. A Pilot, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 0/Biomarker Study on Effect of Artepillin C-Rich Extract of Brazilian Propolis in Frequent Colorectal Adenoma Polyp Patients. *J Am Coll Nutr.* 2013 Jul; 31(5):327-37, doi: 10.1080/07315724.2012.10720434.
- Renouf D, Moore M. Evolution of systemic therapy for advanced pancreatic cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Apr; 10(4):529-540, doi: 10.1586/era.10.21.
- Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan-Feb;65(1):5-29, doi: 10.3322/caac.21254.
- Vieira SC. *Oncologia Básica - capítulo 4.* Ed. Teresina, Piauí. 2012.
- Campos CS, Oliveira TSG, Anjos ACY, Ferreira MBG, Magnabosco P, Porto JP. Impact of fatigue on the quality of life of women with breast cancer. *REFACS.* 2020 Nov;8(3):1-11, doi: 10.18554/refacs.v8i3.4136.
- Spezzia S. Mucosite oral em pacientes cancerosos submetidos a tratamento quimioterápico. *Rev Ciênc Odont.* 2020 Abr;4(1):36-40.
- Rzepecka-Stojko A, Kabala-Dzik A, Moździerz A, Kubina R, Wojtyczka RD, Stojko R, Dziedzic A et al. Caffeic Acid Phenethyl Ester and Ethanol Extract of Propolis Induce the Complementary Cytotoxic Effect on Triple-Negative Breast Cancer Cell Lines. *Molecules.* 2015 May;20(5):9242-9262, doi:10.3390/molecules20059242.
- Figueiredo SM, Nogueira-Machado JA, Almeida BM, Abreu SRL, Abreu JAS, Filho SAV et al. Immunomodulatory Properties of Green Propolis. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2014 Jan;8(2):1-10, doi: 10.2174/1872214808666140619115319.
- De Mendonça ICG, Porto ICCM, Do Nascimento TG, De Souza NS, Oliveira JMS, Arruda RES et al. Brazilian Red Propolis: phytochemical screening, antioxidant activity and effect against cancer cells. *BMC Complementary And Altern Med.* 2015 Oct;15:357, doi: 10.1186/s12906-015-0888-9.
- De-Melo AAM, Matsuda AHM, Freitas AS, Barth OM, Almeida-Muradian LB. Capacidade antioxidante da própolis. *Pesq Agropec Trop Goiânia.* 2014 Set;44(3):341-348. Disponível em: <https://www.revistas.ufg.br/pat/article/view/26497>.
- Patel S. Emerging Adjuvant Therapy for Cancer: Propolis and its Constituents. *J Diet Suppl.* 2016 Feb;13(3):245-268, doi: 10.3109/19390211.2015.1008614.
- Demir S, Aliyazicioglu Y, Turan I, Misir S, Mentese A, Yaman SO et al. Antiproliferative and proapoptotic activity of Turkish propolis on human lung cancer cell line. *Nutr Cancer.* 2016 Dec;68:165-172, doi: 10.1080/01635581.2016.1115096.
- Chen WT, Sun YK, Lu CH, Chao CY. Thermal cycling enhances the anticancer effect of propolis on PANC-1 cells. *Intern J Onco.* 2019 Jul; 55: 617-628, doi: 10.3892/ijo.2019.4844.
- Figueiredo SM, Binda NS, Almeida BM, Abreu SRL, Abreu JAS, Pastore GM, Sato HH, Toreti VC, Tapia EC, Park YK, Vieira-Filho SA, Caligorne RB. Green Propolis: Thirteen Constituents of Polar Extract and Total Flavonoids Evaluated During Six Years through RP-HPLC. *Current Drug Discovery Technologies.* 2015 Jan;12(4):229-39. doi: 10.2174/1570163812666150929102420.
- Bolouri AJ, Pakfetrat A, Tonkaboni A, Aledavood SA, Najafi MF, Delavarian Z et al. Preventing and Therapeutic Effect of Propolis in Radiotherapy Induced Mucositis of Head and Neck Cancers: A Triple-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Iran J Cancer Prev.* 2015 Oct;8(5):e4019, doi: 10.17795/ijcp-4019.
- Oršolic N, Car N, Lisičić D, Benković V, Knežević AH, Dikić D, Petrik J. Synergism Between Propolis and Hyperthermal Intraperitoneal Chemotherapy with Cisplatin on Ehrlich Ascites Tumor in Mice. *J Pharmaceutical Sci.* 2013 Dec;102(12):4395-4405.
- Ahn JC, Biswas R, Chung PS. Synergistic effect of radachlorin mediated photodynamic therapy on propolis induced apoptosis in AMC-HN-4 cell lines via caspase dependent pathway. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2013 Oct;10(3):236-243.
- Akhavan-Karbassi MH, Yazdi MF, Ahadian H, Sadr-Abad MJ. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016 Dec; 17(7):3611-3614, doi: 10.14456/apjcp.2016.142/APJCP.2016.17.7.3611.

19. Benkovic V, Orsolich N, Knezevic AH, Ramic S, Dikic D, Basic I, et al. Evaluation of the radioprotective effects of propolis and flavonoids in gamma-irradiated mice: the alkaline comet assay study. *Biol Pharm Bull.* 2008 Oct;31(1):167–72, doi: 10.1248/bpb.31.167.
20. Ryu CS, Oh SJ, Oh, JM, Lee JY, Lee SY, Chae JW et al. Inhibition of Cytochrome P450 by Propolis in Human Liver Microsomes. *Toxicol Res.* 2016 Jul; 32(3): 207–213, doi: 10.5487/TR.2016.32.3.207
21. Purdom-Dickinson SE, Lin Y, Dedek M, Morrissy S, Johnson J, Chen QM. Induction of Antioxidant and Detoxification Response by Oxidants in Cardiomyocytes: Evidence from Gene Expression Profiling and Activation of Nrf2 Transcription Factor. *J Mol Cell Cardiol.* 2007 Jan;42(1): 159–176, doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.09.012.
22. Salem MM, Donia T, Abu-Khudir R, Ramadan H, Ali EMM, Mohamed TM. Propolis Potentiates Methotrexate Anticancer Mechanism and Reduces Its Toxic Effects. *Nutr Cancer.* 2020 Jul;72(3):460–480, doi: 10.1080/01635581.2019.1640884.
23. Desamero MJ, Kakuta S, Tang Y, Chambers JK, Uchida K, Estacio MA et al. Tumor-suppressing potential of stingless bee propolis in vitro and in vivo models of differentiated-type gastric adenocarcinoma. *Sci Rep.* 2019 Dec; 9(1):19635, doi: 10.1038/s41598-019-55465-4.
24. Chan GC, Cheung KW, Sze DMY. The Immunomodulatory and Anticancer Properties of Propolis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013 Jun; 44(3): 262–273, doi: 10.1007/s12016-012-8322-2.
25. Wezgowiec J, Wieczynska A, Wieckiewicz W, Kulbacka J, Saczko J, Pachura N et al. Polish Propolis - Chemical Composition and Biological Effects in Tongue Cancer Cells and Macrophages. *Molecules.* 2020 May;25(10):E2426. doi: 10.3390/molecules25102426.
26. Münstedt K, Männle H. Bee Products and Their Role in Cancer Prevention and Treatment. *Complement Ther Med.* 2020 Jun;51:102390. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102390.
27. Li F, He Y-M, Awale S, Kadota S, Tezuka Y. Two new cytotoxic phenylallylflavanones from Mexican propolis. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2011 Apr;59(9):1194–6, doi: 10.1248/cpb.59.1194.
28. Ilhan-Ayisigi E, Ulucan F, Saygili E, Saglam-Metiner P, Gulce-Iz S, Yesil-Celiktas O. Nano-vesicular formulation of propolis and cytotoxic effects in a 3D spheroid model of lung cancer. *J Sci Food Agric.* 2020 Jun; 100(8):3525–3535, doi: 10.1002/jsfa.10400.
29. Stošić B, Janković R, Stošić M, Marković D, Veselinović I, Ilić I et al. Caffeic acid phenethyl ester attenuates changes in pancreatic tissue damage biomarkers induced by cisplatin. *Can J Physiol Pharmacol.* 2020 May; 98(5):296–303, doi: 10.1139/cjpp-2019-0374.