


Licopeno e prevenção do câncer de próstata: Uma revisão integrativa

Lycopene and Prostate Cancer Prevention: An Integrative Review

Edilayne Gomes Bôto¹ Priscila Sala Kobal² Francisco Valdicélio Ferreira³

Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes¹ Antonia Smara Rodrigues Silva⁴

Francisco das Chagas Nascimento Neto¹

¹ Departamento de Nutrição e Farmácia, UNINTA Centro
Universitário, Sobral, CE, Brasil

² Departamento de Gastroenterologia, Ciências da
Gastroenterologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

³ Departamento de Biotecnologia, Universidade Federal do Ceará,
Ceará, CE, Brasil

⁴ Departamento de Enfermagem, Universidade Estadual Vale do
Acará, Sobral, CE, Brasil

Address for correspondence Francisco Valdicélio Ferreira,
Nutricionista, Mestrando de Pós-Graduação em Biotecnologia, Av.
Comandante Maurocélso Rocha Pontes, 100, Derby Sobral,
CE, 62042280, Brasil (e-mail: celionutri@gmail.com).


Int J Nutrol 2019;12:2-12.

Resumo

Atualmente, o câncer de próstata configura-se como um importante problema de saúde pública, sendo um dos principais tipos de carcinoma diagnosticados em pacientes do sexo masculino, e tornando-se a causa primordial de morbimortalidade. Estudos têm evidenciado que hábitos e estilo de vida, juntamente com a instalação de um quadro de estresse oxidativo, apresentam-se como importantes fatores implicados no processo de carcinogênese. Em contrapartida, o hábito alimentar tem sido considerado como um aliado significativo na prevenção do câncer, por meio de grupos alimentares com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias capazes de atuar como compostos anticarcinogênicos, incluindo o licopeno, que é considerado um nutriente quimiopreventivo antioxidante. A presente revisão resume alguns resultados relevantes sobre o papel do licopeno na prevenção do câncer de próstata durante os últimos 7 anos. Foram selecionados artigos provenientes das seguintes bases de dados: Scielo, Lilacs, BVS, PubMed, e MEDLINE. De acordo com os critérios de inclusão e de exclusão, foram selecionados 20 artigos internacionais. Em revisões bibliográficas, ensaios clínicos (*in vivo* e *in vitro*) evidenciaram a influência da suplementação e do consumo de licopeno a partir de diferentes fontes de produtos à base de tomate e de outros alimentos-fontes na diminuição da viabilidade celular das células prostáticas após o tratamento, além de um aumento da apoptose e da regulação dos níveis transcricionais, apontando o licopeno como um importante fitoquímico. Entretanto, futuras triagens clínicas com o uso de licopeno devem ser realizadas para que seja possível estabelecer recomendações precisas sobre o consumo e a quantidade adequados do referido composto para que este seja utilizado para a prevenção do câncer de próstata.

Palavras-chave

- ▶ tomate
- ▶ neoplasias prostáticas
- ▶ próstata

 Edilayne GomesBôto's ORCID is <https://orcid.org/0000-0002-8893-5649>.

received
February 13, 2019
accepted
May 16, 2019

DOI [https://doi.org/
10.1055/s-0039-1693734](https://doi.org/10.1055/s-0039-1693734).
ISSN 1984-3011.

License terms



Abstract

Currently, prostate cancer is an important public health problem, constituting one of the main types of cancer diagnosed in male patients, which is becoming the primary cause of morbidity and mortality. Studies have shown that habits and lifestyle, along with the installation of a framework of oxidative stress, are presented as important factors involved in the process of carcinogenesis. On the other hand, food habits has been considered an ally in cancer prevention through food groups with antioxidant and anti-inflammatory properties capable of acting as anticarcinogenic compounds, with lycopene being considered as a chemopreventive antioxidant. The present review summarizes some of the results relevant to the role of lycopene in the prevention of prostate cancer in the last 7 years. We have selected articles from the following databases: Scielo, Lilacs, BVS, PubMed, and MEDLINE. According to the inclusion and exclusion criteria, 20 international articles were selected. In clinical reviews, clinical trials (in vivo and in vitro) have shown the influence of the supplementation and of the consumption of lycopene from different sources of tomato-based products and other food sources in the decrease in the cell viability of prostatic cells after treatment, in addition to an increase in apoptosis and in the regulation of transcriptional levels, indicating lycopene as an important phytochemical.

However, future clinical trials with the use of lycopene should be carried out to enable accurate recommendations and to provide information on the adequate consumption and amount of this compound, so that it can be used for the prevention of prostate cancer.

Keywords

- ▶ tomato
- ▶ neoplasias
próstáticas
- ▶ prostate

Introdução

O câncer de próstata configura-se como um dos principais tipos de carcinoma mais diagnosticados entre os homens, sendo responsável pelo aumento da morbimortalidade no sexo masculino. Nos últimos anos, esta patologia apresenta elevada prevalência mundial, sendo de maior incidência nos países ocidentais, além de configurar-se como a segunda causa de morte por câncer, surgindo na maioria dos casos em idade avançada.¹

O câncer de próstata apresenta uma das maiores taxas de incidência e de prevalência em escala global, e, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a estimativa para o surgimento de novos casos de câncer até 2025 é de ~ 20 milhões. Na população masculina, os mais frequentes tipos de câncer são o de pulmão (16,7%), de próstata (15%), de intestino (10%), de estômago (8,5%), e de fígado (7,5%).²

Ainda como base, o Ministério da Saúde destaca como estimativa para o Brasil no biênio 2016-2017, de acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), ~ 400 mil novos casos de câncer, sendo os mais frequentes no sexo masculino os de próstata (28,6%), de pulmão (8,1%), de intestino (7,8%), de estômago (6%), e da cavidade oral (5,2%). Assim sendo, o monitoramento e o estabelecimento de medidas de prevenção e de controle do câncer e de seus fatores de risco tornam-se de suma importância.²

Os mecanismos moleculares envolvidos no processo de iniciação e de progressão do carcinoma da próstata ainda não estão perfeitamente elucidados. Porém, sabe-se que alguns fatores implicados na patogênese da doença, tais como idade avançada, estilo de vida, hábitos alimentares, etnia, genética, inflamação, metabolismo androgênico, e ativação de oncogenes, constituem-se como fatores de risco, especialmente por estarem associados ao aumento do estresse oxidativo.³

O estresse oxidativo, enquanto fator determinante para o surgimento de neoplasias, é resultante do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Essa produção excessiva ocasiona uma interação com biomoléculas (proteínas, lípideos, glúcidos), desencadeando um processo de oxidação que, por sua vez, facilita processos implicados na carcinogênese, como a transformação celular, a apoptose, a angiogênese, e a metástase.⁴

Nos últimos anos, o hábito alimentar tem sido alvo de estudo como fator de risco na evolução e no surgimento de algumas neoplasias; contudo, diversas pesquisas apontam a importância de estratégias que possibilitem a prevenção do câncer através da proteção contra o estresse oxidativo, incluindo a associação de grupos alimentares com compostos anticarcinogênicos, com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, as quais são capazes de induzir a apoptose e bloquear a progressão do ciclo celular das células neoplásicas.⁵

No câncer de próstata, estudos apontam evidências no que diz respeito a dietas ricas em carotenoides, em especial o licopeno, uma vez que altas concentrações deste composto funcional no organismo podem estabelecer funções de genes, melhorar a comunicação celular, modular a resposta hormonal e imune, ou regular o metabolismo, além de exercer efeitos antiandrogênicos e anticrescimento e ocasionar o aumento da comunicação intercelular através do incremento de junções do tipo *gap* (comunicantes) entre as células, regulando assim o desenvolvimento do ciclo celular.³

O caratenoide é um pigmento natural encontrado comumente em frutas e vegetais, e sua estrutura molecular é responsável pela coloração rubi desses alimentos. Esses pigmentos reagem com os radicais livres, especialmente com os radicais peróxidos e com o oxigênio molecular, sendo

esta a base de sua ação como agente quimiopreventivo antioxidante. Assim, tomando por base que o mesmo se encontra no plasma e nos tecidos do corpo humano, uma maior concentração deste no sangue estaria associada a um menor risco de câncer, principalmente na próstata.⁶

O interesse em dietas ricas em licopeno e em suplementos para a prevenção ou a terapia de câncer de próstata aumentou extremamente nos últimos anos. Os produtos de licopeno são bem tolerados e cumprem os requisitos da US Food and Drug Administration (USFDA, na sigla em inglês) para a designação de geralmente reconhecida como segura (GRAS, na sigla em inglês). No entanto, ainda é questionável se existe uma evidência definitiva para recomendá-lo aos pacientes.⁴

De acordo com essa perspectiva, a relevância da presente pesquisa pressupõe da relação da ação do licopeno na prevenção do câncer de próstata, levantando a questão de quais as propriedades desse grupo de carotenoides que oferecem fator de prevenção do câncer de próstata? Tendo como objetivo investigar os principais mecanismos envolvidos na prevenção do câncer de próstata e as principais fontes alimentares associadas, o presente artigo objetiva também investigar as principais propriedades do licopeno na prevenção do câncer de próstata no que concerne à modulação do estresse oxidativo, analisar a ação promovida pelo licopeno na prevenção do câncer de próstata e identificar as principais fontes dietéticas de licopeno.

Devemos sempre intensificar a pesquisa nesta área para desenvolver métodos de prevenção da neoplasia prostática, além de sempre contribuir para o campo científico.

Metodologia

O presente estudo consiste de uma revisão integrativa, exploratório-descritiva realizada através de uma pesquisa bibliográfica retrospectiva, na qual foi considerada a relevância do tema a partir de artigos indexados, todos escritos em inglês, espanhol, e/ou português, publicados entre os anos de 2011 e 2017, que estudaram e/ou levantaram questões sobre o licopeno e suas atribuições na prevenção do câncer de próstata.

Foram utilizadas como estratégia de busca dos dados as etapas para a construção da revisão integrativa, seguindo a organização proposta por Mendes et al:⁷

- 1ª Etapa: Identificação do tema e seleção da hipótese ou da questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa.
- 2ª Etapa: Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura.
- 3ª Etapa: Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos.
- 4ª Etapa: Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa.
- 5ª Etapa: Interpretação dos resultados.
- 6ª Etapa: Apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

Os artigos foram pesquisados na base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do

Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e PubMed. Para isso, foram utilizados descritores de busca em inglês, com as palavras: *lycopene*, *prostate cancer*, e *prevention*. Todos os artigos selecionados apresentavam-se disponíveis em forma integral.

Para a seleção dos artigos, foram selecionados os seguintes critérios: terem sido publicados nos últimos 5 anos, artigos em português, espanhol, e/ou em inglês, fundamentar o licopeno e sua ação na prevenção do câncer de próstata.

Foram excluídos os artigos que não contemplavam os objetivos do estudo, sendo desconsiderados artigos não indexados, e artigos “*não open access*”.

Durante a busca metodológica, foram selecionados inicialmente os artigos que estavam ligados à temática central. Contudo, após a análise dos critérios de exclusão e de inclusão, foram selecionados apenas 20 artigos.

Após a realização do levantamento bibliográfico e da seleção da amostra, processou-se a leitura dos artigos na íntegra, a fim de proporcionar uma visão global em relação ao assunto.

Os resultados obtidos foram organizados em forma de quadros no programa Microsoft Word 2010 (Microsoft Corp., Redmond, WA, EUA), com o intuito de facilitar a análise e alcançar os objetivos propostos. As discussões foram pautadas com a literatura pertinente.

Resultados e Discussões

Na busca realizada nos bancos de dados das ciências da saúde, foram encontrados inicialmente 87 estudos comparativos, incluindo ensaios clínicos, coortes, estudos *in vitro* e revisões, em geral. Dentre esses, 20 artigos foram selecionados por trazerem dados específicos e essenciais relacionados ao licopeno e à prevenção do câncer de próstata, além de atenderem aos critérios metodológicos descritos.

Após realizar as análises nas edições publicadas, observou-se um número significativo de artigos de âmbito internacional acerca do tema, sendo 19 de língua inglesa e 1 de língua espanhola. Além disso, cabe ressaltar que nenhuma publicação de âmbito nacional foi identificada durante a busca, o que gerou indagações acerca da produção científica no território brasileiro. De modo geral, através das buscas de dados, pode-se notar que há uma grande preocupação científica acerca da referida temática, haja vista a prevalência e a incidência dos casos de neoplasias prostáticas em escala mundial e seu impacto na saúde pública e na qualidade de vida da população.

Conforme o quadro de visão sinóptica, é possível perceber que as pesquisas realizadas compreendem diversas classes metodológicas, tais como: revisões bibliográficas (12 estudos), ensaios clínicos (06 estudos), e pesquisas *in vitro* (02 estudos) (► **Quadro 1**).

Adicionalmente, encontraram-se publicações que analisavam as propriedades do licopeno frente aos seus mecanismos moleculares e celulares no que se refere ao seu efeito na prevenção da neoplasia da próstata.

Das pesquisas selecionadas, nove explanaram dados interessantes, sugerindo o potencial efeito protetor do licopeno, com ações antioxidantes, anti-inflamatórias, pró-apoptóticas, e sendo capaz de atuar na redução da taxa de

Quadro 1 Pesquisas que abordam estudos com abordagem metodológica de revisão bibliográfica entre os anos de 2011 e 2017

QUADRO SINÓPTICO					
Título do artigo	Autor	Ano	Objetivos	Metodologia	Conclusão
Lycopene for the prevention of prostate cancer.	Ilique et al ¹⁶	2011	Determinar se o licopeno reduz a incidência de câncer de próstata e a mortalidade específica para câncer de próstata.	Este estudo baseou-se em uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados eletrônicos da Medline, Embase, e Cochrane Central Register of controlled trials (CENTRAL), durante o período de agosto de 2011.	Não há provas suficientes para apoiar ou refutar o uso de licopeno para a prevenção do câncer de próstata, necessitando-se estudos adicionais para avaliar os efeitos do mesmo.
Lycopene, Tomato Products, and Prostate Cancer Incidence: A Review and Reassessment in the PSA Screening Era	Wei et al ⁹	2012	Fornecer uma visão mais atualizada sobre os estudos sobre licopeno e produtos à base de tomate, e sua relação com o risco de câncer de próstata.	Trata-se de uma revisão sistemática de estudos clínicos sobre a ingestão de licopeno, e seu papel protetor no câncer de próstata.	Os estudos com base na ingestão dietética são limitados pela avaliação da ingestão, da composição de alimentos e das diferenças na biodisponibilidade. Logo, a ingestão de molho de tomate foi inversamente associada à incidência de câncer de próstata, e essa associação foi ainda mais forte para câncer de estágio avançado. Ainda assim, são necessários estudos adicionais para avaliar o efeito protetor do licopeno no câncer de próstata.
Is Lycopene an Effective Agent for Preventing Prostate Cancer?	Sporn et al ¹⁷	2013	Avaliar o papel do licopeno como agente anticancerígeno e quimiopreventivo no câncer de próstata.	O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática que investiga, através de estudos bibliográficos, a ação do licopeno enquanto composto quimioprotetor.	O licopeno induz respostas nas células epiteliais da próstata humana que são antiproliferativas, antioxidativas e antiinflamatórias, bem como alvos de regulação negativa na via de sinalização dos receptores de andrógenos. Entretanto, estudos adicionais ainda são necessários.
The Potential Role of Lycopene for the Prevention and Therapy of Prostate Cancer: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidence	Holzapfel et al ¹⁸	2013	Propiciar uma visão geral atualizada sobre as propriedades do licopeno, seus mecanismos moleculares e celulares com especial atenção à evidência clínica real para seu uso na prevenção e na terapia do câncer de próstata.	Trata-se de uma revisão sistemática de literatura na qual foram utilizados estudos clínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> que investigassem a relação da atividade do licopeno na neoplasia prostática.	Os resultados elucidados evidenciam que pesquisas <i>in vitro</i> demonstraram predominantemente os efeitos quimiopreventivos do licopeno em células de câncer de próstata, mas sua eficácia <i>in vivo</i> ainda deve ser comprovada. As tentativas de recapitular a atividade antitumorigênica do licopeno em modelos animais têm sido, em algumas partes, altamente significativas, e mostraram dados interessantes, sugerindo o potencial do licopeno para reduzir a taxa de crescimento do tumor e aumentar a sobrevivência dos animais. Entretanto, tornam-se essenciais novos ensaios clínicos controlados, randomizados, e recém-projetados, que podem contribuir para uma melhor compreensão dos efeitos do licopeno em pacientes com câncer de próstata.
Multiple Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Lycopene in Cancer Inhibition	Trejo-Solís et al ³	2013	Analisar os efeitos antineoplásicos e o mecanismo de ação do licopeno, um carotenoide abundante em frutas e vegetais.	O presente estudo consiste de uma revisão sistemática que se baseia em estudos de revisões bibliográficas que compreendem os papéis do licopeno na carcinogênese e na proteção contra o câncer de próstata.	A presente revisão elucidada como as atividades antioxidantes, antiinflamatórias, e proapoptóticas do licopeno e de seus metabolitos podem contribuir para a prevenção e a terapia de câncer através da modulação de diversos processos bioquímicos envolvidos na carcinogênese. Os efeitos potencialmente benéficos do licopeno incluem a inibição da ativação, da proliferação, da angiogênese, da invasão, e de metástases cancerígenas; o bloqueio da progressão do ciclo celular tumoral; e a indução da apoptose através de alterações em várias vias de sinalização.

(Continued)

Quadro 1 (Continued)

QUADRO SINÓPTICO					
Título do artigo	Autor	Ano	Objetivos	Metodologia	Conclusão
					Entretanto, mais ensaios clínicos são necessários para determinar as dosagens corretas de consumo do licopeno.
Consumo de licopeno como reductor de incidência em sujeitos con elevado riesgo de padecer câncer de próstata	Aguilera et al ¹⁹	2013	Avaliar a ingestão de licopeno para redução da incidência e mortalidade em indivíduos com alto risco de câncer de próstata.	Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise de estudos clínicos randomizados sobre a ingestão de licopeno para redução da incidência e da mortalidade em indivíduos com alto risco de câncer de próstata. A pesquisa foi realizada nos bancos de dados do Registro de Ensaios Controlados MEDLINE, Embase, e Cochrane (CENTRAL). Não houve restrição de idioma, a literatura cinza foi procurada. A pesquisa eletrônica foi realizada em agosto de 2011.	Esta revisão sistemática mostra que a ingestão de licopeno poderia reduzir a incidência de câncer de próstata. Embora não haja evidências suficientes para apoiar ou refutar o consumo de licopeno para reduzir a incidência e a mortalidade, parece razoável recomendar sua ingestão em indivíduos com alto risco de câncer de próstata.
Lycopene/tom ato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies	Chen et al ²⁰	2013	Avaliar se a ingestão de licopeno reduz o risco de câncer de próstata.	Trata-se de uma revisão sistemática realizada nos bancos de dados da Ovid Medline, Embase, Web of science, Springer, CNKI, e Central, na qual os dados anteriores a janeiro de 2012 foram sistematicamente procurados, sendo que estes foram limitados a seres humanos.	O consumo de licopeno deve ser incentivado e deve estar correlacionado aos níveis do mesmo no plasma. Entretanto, ainda são necessários mais estudos para indicar fortemente seu consumo em forma de suplementação, sendo a ingestão de verduras e frutas o posicionamento mais efetivo do Instituto World Cancer Research Fund.
Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis	Chen et al ²¹	2015	Esclarecer se a ingestão de licopeno ou a concentração sérica está inversamente relacionada com Câncer de Próstata, com particular ênfase na forma da curva dose-resposta.	O estudo consiste de uma meta-análise de estudos observacionais em epidemiologia, na qual foram analisados casos de controle e estudos prospectivos de coorte que examinaram as associações de ingestão de licopeno ou concentrações circulantes (plasma/soro) com risco de com Câncer de Próstata. Os bancos de dados incluídos foram o PubMed (a partir de 1950), Science Direct Online (de 1998), e a biblioteca online Wiley (de 1960), que foram pesquisados para artigos publicados até 10 de abril de 2014.	Tanto o complemento de licopeno quanto as concentrações circulantes exibiram um efeito preventivo sobre com Câncer de Próstata. Embora não tenhamos encontrado uma associação inversa entre o consumo de licopeno e o risco de incidência de com Câncer de Próstata para todos os estudos, houve uma tendência para níveis mais altos de licopeno para reduzir a incidência de Câncer de Próstata. Porém, são necessários mais dados de pesquisa de alta qualidade para fundamentar essas conclusões.
Tomato as a Source of Carotenoids and Polyphenols Targeted to Cancer Prevention	Martí et al ²²	2016	Analisar o potencial do tomate como fonte dos constituintes bioativos com propriedades preventivas do câncer, e o resultado de programas de melhoramento moderno como uma estratégia para aumentar os níveis desses compostos na dieta.	O presente estudo teve abordagem de revisão sistemática com base em estudos clínicos sobre suplementação de licopeno e suas contribuições na prevenção da neoplasia prostática.	Os estudos demonstram que a suplementação pode ter resultados diferentes dos da ingestão natural de alimentos. Apesar destas dificuldades, os carotenóides e os polifenóis provaram em diferentes estudos desempenhar um papel como compostos funcionais na prevenção do câncer. Nesse contexto, o alto nível de consumo do tomate, apesar de este não ser considerado de excepcional valor nutricional, torna-se uma importante fonte de compostos bioativos. Apesar de não ser excepcional por seu valor nutricional, o alto nível de consumo de tomate durante todo o ano torna-o uma importante fonte de compostos bioativos.

Quadro 1 (Continued)

QUADRO SINÓPTICO					
Título do artigo	Autor	Ano	Objetivos	Metodologia	Conclusão
The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review.	Perdana et al ¹	2016	Conhecer e compreender os fatores de risco e as medidas de prevenção do câncer de próstata.	Trata-se de uma revisão de literatura, cujos dados obtidos foram provenientes de revisões de literatura que correlacionam os fatores envolvidos no câncer da próstata.	Fatores como idade, história familiar, etnia, prática de exercício físico, obesidade, etilismo, estilo e exposições ocupacionais e ambientais, bem como padrões alimentares associados a compostos antioxidantes, como o licopeno, são apontados como determinantes cruciais que merecem destaque no concernente à prevenção do câncer de próstata. O licopeno apresenta efeitos biológicos preventivos por sua capacidade de inibir o crescimento e a diferenciação da neoplasia prostática, e sua suplementação de 15 g, 3 vezes ao dia foi capaz de reduzir os níveis plasmáticos de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1)
Cancer chemopreventi on by dietary phytochemical s: Epidemiologi- cal evidence.	Baena Ruiz et al ²³	2016	Avaliar a evidência científica atual sobre os estudos epidemiológicos mais relevantes em relação ao consumo de fitoquímicos, e sua relação sobre a incidência de câncer	Realizou-se uma busca nos bancos de dados da PubMed e da Embase, em maio de 2016, de artigos que compreendessem a temática concernente ao consumo de fitoquímicos e o risco de câncer.	A evidência epidemiológica quanto ao consumo ou a utilização de fitoquímicos naturais, tais como o licopeno, enquanto agentes quimiopreventivos, mostram resultados positivos, mas ainda limitados, apontando a importância de mais estudos complementares.
Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis	Rowles et al ²⁴	2017	Avaliar sistematicamente a associação entre o risco de câncer de próstata e o uso do licopeno.	Realizou-se uma análise sistemática de meta-análise avaliando a dose-resposta entre o licopeno circulante e o risco de câncer de próstata. Foram selecionados arquivos referentes à série temporal de até 1 de dezembro de 2016 nas bases de dados PubMed, Web of Science, e Cochrane Library.	Foram selecionados 42 artigos para análise, sendo elucidado que a ingestão dietética e as concentrações circulantes de licopeno foram significativamente associadas ao risco reduzido de neoplasia prostática. Entretanto, o licopeno não foi associado a um risco reduzido de câncer da próstata avançado, sendo necessários estudos adicionais para investigação.

crescimento do tumor por meio da modulação dos processos bioquímicos envolvidos na carcinogênese, levando à inibição da ativação, da proliferação, da angiogênese, e ao bloqueio de metástases, além de explicar efeitos através das concentrações do licopeno plasmático no concernente à incidência de câncer de próstata. Porém, cabe ressaltar que a presente associação, embora apresente resultados positivos, necessita de mais estudos para sua comprovação.

Todavia, três esboços apontaram que ainda não há provas suficientes para apoiar ou refutar o uso do licopeno na prevenção do câncer de próstata, sendo imprescindíveis mais estudos para indicar fortemente seu consumo e suplementação segura, sendo, portanto, o consumo de uma dieta rica em frutas e verduras um dos posicionamentos mais adequados para a prevenção deste tipo de neoplasia.

Para a prevenção do câncer, é indispensável a adoção de uma dieta saudável do ponto de vista nutricional. A inclusão do licopeno extraído do tomate e de outras frutas, tais como melancia e goiaba cor-de-rosa, demonstrou ser uma medida efetiva na prevenção e no tratamento do câncer de próstata, principalmente pela vantagem de que o licopeno pode atingir

uma concentração muito maior no tecido prostático e garantir o efeito de proteção.⁸

Em consonância com o **Quadro 2**, foram encontradas seis publicações com a referida temática.

Ao avaliar a associação entre o licopeno sérico e o risco de câncer de próstata, através de um estudo de caso-controle, pode-se encontrar evidências que pontuam que o licopeno sérico está associado a um risco reduzido de câncer de próstata, podendo atuar como um possível preditor do risco de neoplasia quando comparado ao teste de antígeno prostático específico (PSA); entretanto, são necessários mais estudos para a comprovação clínica da eficácia do mesmo.¹

Em um estudo de coorte, foi avaliada a associação existente nos períodos pré- e pós-diagnóstico do composto licopeno em homens diagnosticados como potenciais portadores de câncer de próstata. Ao ingerirem consistentemente elevadas concentrações do referido composto funcional, os participantes exibiram risco reduzido de desenvolver o câncer.⁹

Um estudo avaliou uma intervenção dietética baseada na ingestão de tomates ricos em licopeno e sua respectiva ação como redutor dos níveis de PSA através de esquemas de

Quadro 2 Pesquisas que abordam ensaios clínicos *in vivo* entre os anos de 2011 e 2017

QUADRO SINÓPTICO					
Título do artigo	Autor	Ano	Objetivos	Metodologia	Conclusão
Serum Lycopene Concentration and Prostate Cancer Risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial	Kristal et al ²⁵	2011	Examinar se o licopeno sérico estava associado ao risco de câncer de próstata entre os participantes do ensaio de prevenção do câncer de próstata	Este estudo de caso-controle aninhado examinou se o licopeno sérico estava associado ao risco de câncer de próstata entre os participantes do ensaio de prevenção do câncer de próstata (PCPT), um estudo controlado por placebo de finasterida para a prevenção do câncer de próstata. A presença ou ausência de câncer foi determinada por biópsia da próstata, recomendada durante o teste devido ao nível elevado de antígeno prostático específico (PSA) ou exame retal digital anormal.	Em conclusão, não foram encontradas evidências nesta amostra exclusiva de câncer detectado com biópsia, primariamente local, de que o licopeno sérico está associado ao risco reduzido de câncer de próstata. Nos homens que não foram tratados com finasterida, o licopeno foi associado à detecção tardia de câncer de baixa e alta qualidade, o que foi um achado inesperado de significância clínica incerta. No entanto, no grupo placebo do ensaio, o aumento do licopeno sérico foi associado ao risco reduzido de câncer de próstata, que foi diagnosticado após um teste de antígeno específico da próstata (PSA) elevado ou de exame retal digital (DRE) anormal, e um correspondente risco aumentado de câncer diagnosticado no final do estudo sem indicação de biópsia.
Lycopene, tomato products and prostate cancer-specific mortality among men diagnosed with nonmetastatic prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort.	Wang et al ¹¹	2016	O objetivo deste estudo foi investigar a associação de pré-diagnóstico e de pós-diagnóstico de licopeno e de consumo de produtos de tomate com mortalidade específica por câncer de próstata (PCSM) em homens diagnosticados com câncer de próstata não metastático durante o seguimento da coorte de nutrição do Ciclo de Prevenção de Câncer II.	Realizou-se um exame detalhado das associações referentes ao pré-diagnóstico e ao pós-diagnóstico de adição de licopeno e consumo de tomate em uma coorte prospectiva. Esta análise incluiu homens diagnosticados com câncer de próstata não-metastático entre a inscrição na coorte de Nutrição do ciclo de prevenção do câncer em 1992 e 1993 e em junho de 2011.	Em conclusão, não se observou associação geral entre o consumo de licopeno dietético pré-diagnóstico ou pós-diagnóstico e a ingestão de produtos de tomate e mortalidade específica por câncer de próstata (PCSM) durante o acompanhamento em longo prazo de uma grande coorte de homens diagnosticados com câncer de próstata não metastático. No entanto, descobrimos que os homens diagnosticados com câncer de próstata de alto risco que relataram consistentemente alta ingestão de licopeno apresentaram um risco significativamente menor de mortalidade específica por câncer de próstata (PCSM), significativamente estatisticamente de 59%.
Tomato-based randomized controlled trial in prostate cancer patients: Effect on PSA	Paur et al ¹⁰	2016	Avaliar se uma intervenção dietética com tomate rico em licopeno reduz os níveis de antígeno específico (PSA) em pacientes com neoplasia prostática	Antes do tratamento curativo, 79 pacientes com neoplasia prostática foram randomizados para uma intervenção nutricional: grupo 1- produto de tomate contendo 30 mg de licopeno por dia; grupo 2- produtos de tomate, associados a selênio, ômega-3, isoflavonas da soja, suco de uva, romã e chá verde e preto; grupo 3-grupo controle: fazia uso apenas de dieta sem suplementação por um período de 3 semanas.	A análise principal, que incluiu pacientes em todas as categorias de risco, não revelou diferenças nas mudanças de valores de PSA entre o grupo de intervenção e controle. As análises referentes a pacientes com risco intermediário, conforme classificação tumoral e escore de Gleason após a cirurgia, revela que a PSA mediana diminuiu significativamente no grupo que fez uso do tomate, ou seja, do licopeno de forma isolada.
Association between selenium and lycopene supplementation and incidence of prostate cancer: Results from the post-hoc analysis of the procomb trial.	Morgia et al ¹²	2017	Avaliar o risco de incidência de neoplasia prostática em um grupo de pacientes com suplementação de licopeno e selênio.	O design de teste do Procomb foi publicado anteriormente (ISRCTN78639965). De abril de 2012 a abril de 2014, 209 pacientes foram seguidos e submetidos a biópsia da próstata quando PSA \geq 4 mg/ml e/ou suspeita de Câncer de Próstata. Toda a coorte foi composta por pacientes tratados com Selênio (Se) e Licopeno (Ly) (Grupo A = 134 pacientes), e controle (Grupo B = 75	Durante o período de seguimento de 2 anos, um total de 24 pacientes (11,5%) foram submetidos a biópsia da próstata, dos quais 9 (4,3%) foram diagnosticados com Câncer de Próstata, e 15 (7,2%) foram diagnosticados com hiperplasia benigna da próstata. Não observamos diferenças estatísticas em termos de mudanças médias de PSA entre os dois grupos (<i>valor-p</i> para tendência = 0,33). O risco relativo (RR) para Câncer de Próstata foi de 1,07 e 0,89 nos grupos A e B,

Quadro 2 (Continued)

QUADRO SINÓPTICO					
Título do artigo	Autor	Ano	Objetivos	Metodologia	Conclusão
				pacientes). Cabe salientar que os pacientes que apresentassem diagnóstico de neoplasia prostática, de bexiga, portadores de diabetes mellitus, de infecção urinária, de perturbações neurogênicas, ou de doença hepática, seriam excluídos do estudo.	respectivamente ($p = 0,95$). Na análise de regressão de Cox multivariada, a suplementação com Selênio (Se) e Licopeno (Ly) não foi associada a maior risco de Câncer de Próstata (razão de riscos: 1,38; $p = 0,67$), assim como também não foi elucidado um papel protetor do mesmo.
Serum carotenoid and retinol levels in African-Caribbean Tobagonian men with high prostate cancer risk in comparison with African-American men.	McDonald et al ²⁶	2017	Comparar os níveis de carotenóides e retinol do soro plasmático entre as diferentes populações negras em risco de câncer de próstata	Trata-se de um estudo de coorte transversal sobre a relação do carotenóide (licopeno) e o retinol no plasma de homens Afro-Caribenhos (ACs) e Afro-Americanos (AAs), com idades entre 40-79 anos que foram considerados com alto risco para desenvolverem câncer de próstata e com elevados níveis de PSA. Foram excluídos do estudo aqueles participantes que apresentassem neoplasia prostática. Para mensuração dos dados, realizou-se exames laboratoriais, tanto para avaliar o PSA e os de licopeno e retinol, através de mensuração com procedimento de <i>High performance liquid chromatography</i> (HPCL) isocrática com material de referência padrão (erro padrão da média).	Os homens Tobagonian ACs foram associados com níveis mais baixos de licopeno e retinol plasmáticos em comparação com os homens AAs. Para o PSA elevado, a mesma relação foi observada. Podendo tal fato estar associado à ingestão habitual desses compostos dieta, que foram observados através de inquéritos de frequência alimentar e recordatório de 24 horas para a ingestão diária de licopeno e retinol diário desses participantes. Assim, fica estabelecido que a quantidade de carotenóides e seu efeito na redução dos níveis de PSA e, conseqüentemente, seu efeito protetor na prevenção do câncer de próstata, está intimamente relacionado com a ingestão desses compostos funcionais pela alimentação e sua forma de ingestão na promoção de uma melhor biodisponibilidade.
Circulating Antioxidant Levels and Risk of Prostate Cancer by TMRSS2: ERG	Graff et al ¹³	2017	Avaliar se os níveis crescentes de antioxidantes circulantes no período pré-diagnóstico podem reduzir o estresse oxidativo, e qual sua relação com a diminuição do risco de desenvolver câncer de próstata positivo a Protease transmembrana, a serina 2 ERG um código genético	Realizou-se um estudo de caso-controle aninhado, incluindo 370 casos e 2.740 controles, para avaliar as associações entre a-e, beta-caroteno prediagnóstico, a e y-tocoferol, beta-criptoxantina, luteína, licopeno, retinol e selênio com o risco de câncer de próstata pelo estado de expressão da proteína ERG (um marcador de TMRSS2).	Não foi elucidado nenhum dos antioxidantes como significativamente associado ao risco reduzido de câncer de próstata conforme o estado de ERG. Os resultados não suportam a hipótese de que os níveis de antioxidantes pré-diagnósticos circulantes protejam contra o desenvolvimento de câncer de próstata Protease transmembrana, a serina 2 (TMRSS2) Código genético (ERG) positivo. Estudos adicionais são necessários para explorar mecanismos para o desenvolvimento de doença TMRSS2: ERG positiva.

suplementação. Um grupo recebeu apenas 30 mg de licopeno; outro recebeu produtos com licopeno, selênio, ômega-3, isoflavonas, suco de uva, romã, e chá verde ou preto; e o último fazia uso apenas de dieta. Ao final do estudo, foi constatado que o uso do licopeno de forma isolada revelou uma diminuição significativa na mediana do PSA.¹⁰

Em um estudo desenvolvido por MacDonald et al²⁶, comparou-se a incidência de câncer de próstata em pacientes submetidos à suplementação com nutrientes com possíveis efeitos no processo de oncogênese, e foi demonstrado que níveis baixos de licopeno podem estar relacionados à baixa ingestão habitual deste composto, sendo necessária a busca de mecanismos que possibilitem uma maior biodisponibilidade deste composto para uma melhor absorção e, consequente-

mente, uma melhoria de seus efeitos no tocante à prevenção do câncer de próstata.¹¹

Entretanto, ao comparar o uso da suplementação de compostos fitoquímicos em humanos com seu efeito protetor na diminuição do risco do câncer de próstata, duas pesquisas encontraram, em seus esboços investigativos, dados inconsistentes, não sendo capazes de sustentar a hipótese de que tais nutrientes estariam associados a um menor risco de neoplasia da próstata.^{12,13}

Os efeitos do licopeno no processo de oncogênese e na saúde da próstata são benéficos ao homem. Todavia, os ensaios clínicos de eficácia exigem uma adesão do referido composto bioativo em longo prazo e em elevadas concentrações, sendo necessários, concomitantemente, estudos que

Quadro 3 Pesquisas que abordam ensaios clínicos *in vitro* entre os anos de 2011 e 2017

QUADRO SINÓPTICO					
Título do artigo	Autor	Ano	Objetivos	Metodologia	Conclusão
Effects of lycopene on protein expression in human primary prostatic epithelial cells.	Qiu et al ¹⁴	2013	Investigar os efeitos do licopeno na expressão de proteínas em células epiteliais prostáticas primárias humanas	Trata-se de um estudo <i>in vitro</i> , no qual, após o tratamento com licopeno em uma concentração fisiologicamente relevante (2 µM), ou com placebo durante 48 h, as células epiteliais prostáticas primárias foram lisadas e fracionadas por centrifugação em frações citossolo/membrana e nuclear. As proteínas de células tratadas com licopeno e tratadas com placebo foram tripsinizadas e derivadas para proteômica quantitativa usando etiquetas isobáricas para reagente de quantificação relativa e absoluta (iTRAQ). Os péptidos foram analisados utilizando a espectrometria de massa bidimensional de HPCL microcapilar para identificar proteínas que foram significativamente reguladas ou reguladas por baixo após a exposição ao licopeno.	Verificou-se que o licopeno inibia a proliferação de células primárias do epitélio prostático humano (PrE, na sigla em inglês) por regulação negativa da via proteína quinase B/proteína alvo da rapamicina em mamíferos (AKT/mTOR) e por genes reguladores superiores que possuem efeitos inibitórios do crescimento. Proteínas reguladas com licopeno que podem promover a apoptose e reduzir a regulação de várias proteínas envolvidas na antiapoptose. Verificou-se também que o licopeno altera várias vias de sinalização, incluindo a inibição da sinalização de andrógenos, <i>down-regulation</i> da sinalização de fatores de necrose tumoral alfa (TNFα), e desativação da via proteíno-quinases ativadas por mitógenos (MAPK). Todos esses efeitos do licopeno sobre proteínas celulares contribuem para a prevenção da iniciação e da promoção da neoplasia prostática.
Lycopene Extracts from Different Tomato-Based Food Products Induce Apoptosis in Cultured Human Primary Prostate Cancer Cells and Regulate TP53, Bax and Bcl-2 Transcript Expression	Soares et al ²⁷	2017	Compreender como o licopeno pode diminuir o risco de câncer de próstata	Avaliou-se a influência do extrato de licopeno (5 mg/ mL) a partir de diferentes produtos à base de tomate sobre a viabilidade celular e sobre a apoptose em células prostáticas primárias em 96 horas. Os tecidos avaliados foram provenientes de casos de câncer submetidos a prostatectomia radical, onde todos os participantes forneceram seu consentimento livre e esclarecido para a participação neste estudo. Os tecidos fragmentados foram avaliados através de ensaios de viabilidade celular, ensaios de apoptose, quantitativo de Reação em cadeia da polimerase (PCR), e os resultados obtidos foram avaliados por meio de análises estatísticas.	Observou-se uma diminuição da viabilidade celular em células PCa após o tratamento com todos os extratos de tomate utilizados (molho de tomate, ketchup, pasta de tomate, e extrato de tomate); além disso, foi identificado um aumento da apoptose e da regulação dos níveis de expressão transcricional TP53, Bax e Bcl-2 em células PCa de humanos, apontando o licopeno como um importante fitoquímico de importante papel terapêutico, possivelmente capaz de atuar na prevenção da neoplasia prostática.

avaliem como potencializar sua absorção e maior biodisponibilidade e também as doses corretas de ingestão do mesmo para alcançar seu efeito protetor (► **Quadro 3**).¹²

Qiu et al,¹⁴ ao estudarem os efeitos do licopeno na expressão das proteínas em células epiteliais prostáticas humanas, verificaram que o mesmo foi capaz de inibir a proliferação das células primárias do epitélio prostático por regulação da via proteína quinase B/proteína alvo da rapamicina em mamíferos (AKT/mTOR). Foi verificado, ainda, que o licopeno é capaz de alterar várias vias de sinalização, incluindo inibição da sinalização de andrógenos, a sinalização de fatores de necrose tumoral alfa (TNFα, na sigla em inglês), e a desativação da via proteíno-quinases ativadas por mitógenos (MAPK, na sigla em inglês). Todos esses efeitos do licopeno sobre proteínas celulares contribuem para a prevenção da iniciação e promoção da neoplasia prostática.¹⁴

Em outro esboço desenvolvido por Soares et al,²⁷ foi investigado o papel do licopeno na diminuição de risco de câncer de próstata, e foi avaliada a influência do extrato de licopeno (5 mg/dL) a partir de diferentes fontes de produtos à base de tomate. Os autores observaram uma diminuição da viabilidade celular das células prostáticas após o tratamento, além de visualizar um aumento da apoptose e da regulação dos níveis transcricionais, apontando o licopeno como importante fitoquímico. Entretanto, estudos adicionais são necessários para a comprovação do uso medicinal do mesmo.¹⁵

Corroborando, Li et al,⁸ averiguando os mecanismos subjacentes aos efeitos anticancerígenos do licopeno enquanto alvo terapêutico para o tratamento do câncer, analisaram as células de adenocarcinoma prostático PC3 através de tratamentos em diferentes concentrações de

licopeno durante 24 e 48 horas, nos quais o nível de proteína quinase B beta (AKT2) foi detectado por transcrição reversa – reação em cadeia da polimerase quantitativa, sendo elucidado que o licopeno está envolvido nos efeitos anticancerígenos atuando na inibição da progressão do câncer de próstata.¹⁶

Conclusão

O licopeno, por ser um composto natural, tem como principais fontes o tomate e produtos à base do mesmo, melancia e goiaba, conferindo grande capacidade antioxidante, sendo capaz de atingir concentrações bastante elevadas no tecido prostático. O licopeno tem despertado grande interesse na comunidade científica como potencial agente preventivo e terapêutico no carcinoma da próstata. Como tal, ao longo dos últimos anos, têm-se realizado diversos estudos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, além de revisões sistemáticas e metanálises, no intuito de averiguar as potencialidades deste composto.

De modo geral, as pesquisas têm evidenciado que dentre os principais efeitos e mecanismos que o licopeno exerce enquanto ação biológica preventiva, cita-se sua capacidade de inibir o crescimento e a diferenciação da neoplasia prostática através da redução dos níveis plasmáticos de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1, na sigla em inglês). Além disso, o mesmo atua no bloqueio da proliferação de células primárias do epitélio primário humano (PrE), por meio da regulação negativa da via AKT-mTOR, de TNF- α , e da desativação da via MAPK. Vale salientar que o referido composto explana ainda ação antioxidante, anti-inflamatória e pró-apoptóticas que são capazes de modular os processos que estão elencados durante a carcinogênese, bloqueando o ciclo celular tumoral.

Assim, com base nos resultados obtidos por meio dos ensaios investigados, apesar dos estudos apresentarem efeitos sugestivos do potencial efeito preventivo e protetor do licopeno como agente quimiopreventivo no carcinoma da próstata, ainda não há evidências científicas conclusivas, sendo necessário realizar estudos complementares nomeadamente mais complexos, especialmente estudos randomizados bem desenhados, a fim de compreender e confirmar as propriedades do referido composto, bem como as quantidades adequadas de sua suplementação e consumo para o paciente no tocante à prevenção e ao tratamento da neoplasia de próstata.

Conflitos de Interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

- Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones* 2016;48(03):228–238
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Incidência de Câncer no Brasil - Instituto Nacional de Câncer: Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2>. Acesso em: 13 out. 2017.
- Trejo-Solis C, Jose Pedraza-Chaverri J, Torres-Ramos M, Jiménez-Farfán D, Salgado AC, Serrano-García N, Osorio-Rico L, Julio Sotelo J. Multiple Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Lycopene in Cancer Inhibition. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;21(2013):705121
- Silva CB, Moura ESB. A ação do licopeno contra o cancer. *Linguagem acadêmica* 2017;7(05):49–56
- Lemos Júnior HP, Brunelli MJ, Lemos ALA. Licopeno. *Diagn Tratamento* 2011;16(02):71–74
- Costa JAP, Matias AGC. Câncer de próstata e a relação quimiopreventiva do licopeno: revisão sistematizada. *Revista Tempus – Actas de Saúde Coletiva* 2014;8:223–238
- Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm Florianópolis* 2008;17(04):758–764
- Li D, Chen L, Zhao W, Hao J, An R. MicroRNA-let-7f-1 is induced by lycopene and inhibits cell proliferation and triggers apoptosis in prostate cancer. *Mol Med Rep* 2016;13(03):2708–2714
- Wei MY, Giovannucci EL. Lycopene, Tomato Products, and Prostate Cancer Incidence: A Review and Reassessment in the PSA Screening Era. *J Oncol* 2012;2012:271063
- Paur I, Lilleby W, Bøhn SK, et al. Tomato-based randomized controlled trial in prostate cancer patients: Effect on PSA. *Clin Nutr* 2017;36(03):672–679
- Wang Y, Jacobs EJ, Newton CC, McCullough ML. Lycopene, tomato products and prostate cancer-specific mortality among men diagnosed with nonmetastatic prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Int J Cancer* 2016;138(12):2846–2855
- Morgia G, Voce S, Palmieri F, et al. Association between selenium and lycopene supplementation and incidence of prostate cancer: Results from the post-hoc analysis of the procomb trial. *Phyto-medicine* 2017;34(34):1–5
- Graff RE, Judson G, Ahearn TU, et al. Circulating Antioxidant Levels and Risk of Prostate Cancer by TMPRSS2:ERG. *Prostate* 2017;77(06):647–653
- Qiu X, Yuan Y, Vaishnav A, Tessel MA, Nonn L, van Breemen RB. Effects of lycopene on protein expression in human primary prostatic epithelial cells. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6(05):419–427
- Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas* 2012;72(04):269–276
- Ilic D, Forbes KM, Hasset C. Lycopene for the prevention of prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD008007
- Sporn MB, Liby KT, Karen T, Liby I. Is lycopene an effective agent for preventing prostate cancer? *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6(05):384–386
- Holzappel NP, Holzappel BM, Champ S, Feldthusen J, Clements J, Huttmacher DW. The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical evidence. *Int J Mol Sci* 2013;14(07):14620–14646
- Aguilera R, Martínez ME, Winkler AA. Consumo de licopeno como reductor de incidencia en sujetos con elevado riesgo de padecer cáncer de próstata. *Medwave. Santiago de Chile* 2013;13(02):xx
- Chen J, Song Y, Zhang L. Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2013;59(03):213–223
- Cheng P, Negi DS, Wang X, et al. QI, M. - Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(33)
- Martí R, Roselló S, Cebolla-Cornejo J. Tomato as a Source of Carotenoids and Polyphenols Targeted to Cancer Prevention. *Cancers (Basel)* 2016;8(06):58–60
- Baena Ruiz R, Salinas Hernández P. Cancer chemoprevention by dietary phytochemicals: Epidemiological evidence. *Maturitas* 2016;94:13–19
- Rowles JL III, Ranard KM, Smith JW, An R, Erdman JW Jr. Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(04):361–377
- Kristal AR, Till C, Platz EA, et al. Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer

- Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(04):638–646
- 26 McDonald AC, Bunker CH, Raman J, Richie J, Patrick AL. Serum carotenoid and retinol levels in African-Caribbean Tobagonian men with high prostate cancer risk in comparison with African-American men. *Br J Nutr* 2017;117(08):1128–1136
- 27 Soares ND, Machado CL, Trindade BB, et al. Lycopene Extracts from Different Tomato-Based Food Products Induce Apoptosis in Cultured Human Primary Prostate Cancer Cells and Regulate TP53, Bax and Bcl-2 Transcript Expression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(02):339–345