

Cancro alla prostata, nutrizione e integratori dietetici (PDQ®) – Versione per professionisti della salute

introduzione

Questo riassunto informativo sul cancro fornisce una panoramica sull'uso di vari alimenti e integratori alimentari per ridurre il rischio di sviluppare il cancro alla prostata o per trattare il cancro alla prostata. Questo riepilogo include la storia della ricerca, revisioni di studi di laboratorio e su animali e risultati di studi clinici sui seguenti alimenti o integratori alimentari:

- [Calcio](#) .
- [Tè verde](#) .
- [Licopene](#) .
- [Pectina di agrumi modificata](#) .
- [Melograno](#) .
- [Selenio](#) .
- [Soia](#) .
- [Vitamina D](#) .
- [Vitamina E](#) .
- [Terapie multicomponente](#) .
- [Altri integratori per la salute della prostata](#) .

Ogni tipologia di integratore alimentare o alimento avrà una sezione dedicata nel riepilogo e nel tempo verranno aggiunti nuovi argomenti. Nota: è disponibile anche un riepilogo su [PC-SPES](#) .

Il cancro alla prostata è il cancro non cutaneo più comune che colpisce gli uomini negli Stati Uniti. Sulla base dei dati dal 2017 al 2019, si stima che al 12,6% degli uomini statunitensi verrà diagnosticato un cancro alla prostata nel corso della loro vita.[1]

Molti studi suggeriscono che l'uso della medicina complementare e alternativa (CAM) è comune tra i pazienti affetti da cancro alla prostata e che l'uso di vitamine , integratori e alimenti specifici viene spesso segnalato da questi pazienti. Ad esempio, lo studio Prostate CAncer Therapy Selection (PCATS) era uno studio prospettico che ha indagato i processi decisionali degli uomini riguardo al trattamento a seguito di una diagnosi di cancro alla prostata in stadio locale . Nell'ambito di questo studio, i pazienti hanno completato sondaggi sull'uso delle CAM e più della metà degli intervistati ha riferito di utilizzare una o più terapie CAM, tra cui le modalità mente-corpo e i trattamenti a base biologica sono quelli più comunemente utilizzati.[2]

Studi internazionali hanno riportato risultati simili. Uno studio svedese pubblicato nel 2011 ha rilevato che, nel complesso, i partecipanti con cancro alla prostata avevano maggiori probabilità di aver utilizzato integratori rispetto ai soggetti sani di controllo basati sulla popolazione . L'uso di integratori era ancora più comune tra i pazienti che seguivano modelli dietetici più sani (ad esempio, un elevato consumo di pesce grasso e verdure).[3] In uno studio canadese, l'uso di CAM è stato segnalato nel 39% dei pazienti con cancro alla prostata recentemente diagnosticato e nella maggior parte dei casi. Le forme comunemente usate di CAM erano prodotti erboristici , vitamine e minerali . All'interno di queste categorie, il saw palmetto , la vitamina E e il selenio erano i più popolari. I due motivi più popolari per scegliere la CAM erano il rafforzamento del sistema immunitario e la prevenzione delle recidive .[4] Secondo un altro studio canadese, circa il 30% degli intervistati con cancro alla prostata ha riferito di utilizzare trattamenti CAM. In quello studio, la vitamina E, il saw palmetto e il licopene erano quelli più comunemente utilizzati.[5] Uno studio britannico pubblicato nel 2008 ha indicato che il 25% dei pazienti affetti da cancro alla prostata utilizzava CAM, e gli interventi più frequentemente segnalati erano diete a basso contenuto di grassi , vitamine e licopene. La maggior parte degli utilizzatori di CAM in questo studio ha citato il miglioramento della qualità della vita e il rafforzamento del sistema immunitario come ragioni principali per cui hanno utilizzato la CAM.[6]

L'uso di vitamine e integratori è stato documentato anche negli uomini a rischio di sviluppare il cancro alla prostata. Uno studio ha esaminato l'uso di vitamine e integratori negli uomini con una storia familiare di cancro alla prostata. Al momento del sondaggio, quasi il 60% degli uomini utilizzava vitamine o integratori. Un terzo degli uomini utilizzava vitamine e integratori commercializzati specificatamente per la salute della prostata o la chemioprevenzione (ad esempio, selenio, tè verde e saw palmetto).[7] Uno studio del 2004 ha esaminato l'uso di integratori a base di erbe e vitamine negli uomini che partecipavano a

un ambulatorio per lo screening del cancro alla prostata . Gli uomini che hanno frequentato la clinica di screening hanno completato questionari sull'uso degli integratori. Tra gli intervistati, l'analisi ha rivelato che il 70% utilizzava multivitaminici e il 21% utilizzava integratori a base di erbe.[8]

Una meta-analisi pubblicata nel 2008 ha esaminato gli studi che riportavano l'uso di integratori vitaminici e minerali tra i sopravvissuti al cancro . I risultati hanno mostrato che, tra i sopravvissuti al cancro alla prostata, l'uso di vitamine o minerali variava dal 26% al 35%. [9]

Sebbene molti pazienti affetti da cancro alla prostata utilizzino trattamenti CAM, non tutti ne rivelano l'uso ai medici curanti. Secondo i risultati dello studio PCATS, il 43% dei pazienti ha discusso del proprio utilizzo della CAM con un operatore sanitario.[2] In due studi separati, il 58% degli intervistati ha parlato del proprio utilizzo della CAM al proprio medico.[4 , 6]

In che modo i pazienti affetti da cancro alla prostata decidono se utilizzare o meno la CAM? Uno studio qualitativo pubblicato nel 2005 ha descritto i risultati di interviste con pazienti affetti da cancro alla prostata. Lo studio ha identificato differenze nei modelli di pensiero tra gli utilizzatori e i non utilizzatori della CAM e ha suggerito che nessun tema specifico ha portato i pazienti alla CAM; invece, i pazienti erano diretti da una combinazione di idee. Ad esempio, la percezione della CAM come innocua era associata alla convinzione che la medicina convenzionale provocasse molti effetti collaterali negativi . [10] I risultati di uno studio qualitativo del 2003 suggerivano che il processo decisionale sui trattamenti CAM da parte dei pazienti affetti da cancro alla prostata dipendeva da entrambi i fattori fissi (ad es. , anamnesi medica) e fattori decisionali flessibili (ad esempio, il bisogno di sentirsi in controllo).[11]

Molti dei termini medici e scientifici utilizzati in questo riassunto sono collegati tramite ipertesto (al primo utilizzo in ciascuna sezione) al [Dizionario dei termini sul cancro dell'NCI](#) , che è orientato ai non esperti. Quando si fa clic su un termine collegato, verrà visualizzata una definizione in una finestra separata.

Le citazioni di riferimento in alcuni riassunti delle informazioni sul cancro del PDQ possono includere collegamenti a siti Web esterni gestiti da individui o organizzazioni allo scopo di commercializzare o sostenere l'uso di trattamenti o prodotti specifici. Queste citazioni di riferimento sono incluse solo a scopo informativo. La loro inclusione non deve essere considerata un'approvazione del contenuto dei siti Web, o di qualsiasi trattamento o prodotto, da parte del comitato editoriale delle terapie integrative, alternative e complementari del PDQ o del National Cancer Institute .

Per ulteriori informazioni, vedere [Prevenzione del cancro alla prostata](#) .

Riferimenti

1. National Cancer Institute: Schede statistiche SEER: Prostata. Bethesda, MD: Istituto nazionale contro il cancro. [Disponibile online](#). Ultimo accesso 11 marzo 2024.
2. McDermott CL, Blough DK, Fedorenko CR, et al.: Uso della medicina complementare e alternativa tra i pazienti con cancro alla prostata di nuova diagnosi. *Support Care Cancer* 20 (1): 65-73, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)
3. Westerlund A, Steineck G, Bälter K, et al.: Modelli di utilizzo degli integratori alimentari negli uomini con cancro alla prostata: lo studio Cancer Prostate Sweden. *Ann Oncol* 22 (4): 967-72, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
4. Eng J, Ramsum D, Verhoef M, et al.: Un'indagine basata sulla popolazione sull'uso della medicina complementare e alternativa negli uomini a cui è stato recentemente diagnosticato un cancro alla prostata. *Integr Cancer Ther* 2 (3): 212-6, 2003. [\[Abstract PUBMED\]](#)
5. Boon H, Westlake K, Stewart M, et al.: Uso della medicina complementare/alternativa da parte di uomini con diagnosi di cancro alla prostata: prevalenza e caratteristiche. *Urologia* 62 (5): 849-53, 2003. [\[Abstract PUBMED\]](#)
6. Wilkinson S, Farrelly S, Low J, et al.: L'uso della terapia complementare da parte di uomini affetti da cancro alla prostata nel Regno Unito. *Eur J Cancer Care (Engl)* 17 (5): 492-9, 2008. [\[Abstract PUBMED\]](#)
7. Bauer CM, Ishak MB, Johnson EK, et al.: Prevalenza e correlazioni dell'uso di vitamine e integratori tra gli uomini con una storia familiare di cancro alla prostata. *Integr Cancer Ther* 11 (2): 83-9, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)
8. Barqawi A, Gamito E, O'Donnell C, et al.: Uso di integratori a base di erbe e vitamine in una popolazione di screening del cancro alla prostata. *Urologia* 63 (2): 288-92, 2004. [\[Abstract PUBMED\]](#)
9. Velicer CM, Ulrich CM: Uso di integratori vitaminici e minerali tra gli adulti statunitensi dopo la diagnosi di cancro: una revisione sistematica. *J Clin Oncol* 26 (4): 665-73, 2008. [\[Abstract PUBMED\]](#)
10. Singh H, Maskarinec G, Shumay DM: Comprendere la motivazione per l'uso della medicina convenzionale e complementare/alternativa tra gli uomini con cancro alla prostata. *Integr Cancer Ther* 4 (2): 187-94, 2005. [\[Abstract PUBMED\]](#)
11. Boon H, Brown JB, Gavin A, et al.: Uomini con cancro alla prostata: prendere decisioni sulla medicina complementare/alternativa. *Med Decis Making* 23 (6): 471-9, 2003 novembre-dicembre. [\[Abstract pubblicato\]](#)

Calcio

Panoramica

Questa sezione contiene le seguenti informazioni chiave:

- Il calcio è necessario per alcune funzioni metaboliche come la contrazione vascolare e la vasodilatazione, la funzione muscolare, la trasmissione nervosa , la segnalazione intracellulare e la secrezione ormonale.
- Le principali fonti di calcio negli Stati Uniti sono gli alimenti e gli integratori dietetici .
- Gli studi sull'associazione tra calcio e cancro alla prostata sono stati limitati alle fonti nutrizionali di calcio, come i latticini.
- Alcuni studi suggeriscono che un'elevata assunzione totale di calcio può essere associata ad un aumento del rischio di cancro alla prostata avanzato e metastatico , rispetto ad una minore assunzione di calcio.
- Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire gli effetti del calcio e/o dei latticini sul rischio di cancro alla prostata.

Informazioni generali e storia

Il calcio, il minerale più abbondante nel corpo, si trova in alcuni alimenti, aggiunto ad altri, disponibile come integratore alimentare e presente in alcuni medicinali (come gli antiacidi). Il calcio è necessario per la contrazione vascolare e la vasodilatazione, la funzione muscolare, la trasmissione nervosa, la segnalazione intracellulare e la secrezione ormonale, sebbene sia necessario meno dell'1% del calcio corporeo totale per supportare queste funzioni metaboliche critiche.[1] Il calcio sierico è regolato molto strettamente e non fluttua con i cambiamenti nell'assunzione alimentare; il corpo utilizza il tessuto osseo come serbatoio e fonte di calcio per mantenere costanti le concentrazioni di calcio nel sangue , nei muscoli e nei fluidi intercellulari .[1]

Le principali fonti di calcio nella popolazione statunitense sono gli alimenti e gli integratori dietetici.[2] Secondo i recenti dati del National Health and Nutrition Examination Survey, gli adulti statunitensi ottengono il 38% del loro calcio alimentare da latte e prodotti lattiero-caseari, come yogurt e formaggio. [3] Le fonti non casearie includono verdure, come cavoli cinesi, cavoli e broccoli. Gli spinaci forniscono calcio, ma la loro biodisponibilità è scarsa. La maggior parte dei cereali non contiene elevate quantità di calcio a meno che non siano fortificati; tuttavia, apportano calcio alla dieta perché contengono piccole quantità di calcio e le persone li consumano frequentemente. Gli alimenti arricchiti con calcio includono molti succhi e bevande di frutta, tofu e cereali. Negli Stati Uniti, gli integratori alimentari, compresi gli integratori di calcio, sono comunemente usati per prevenire le malattie croniche ,

compreso il cancro .[1] L'assunzione media di calcio nella dieta per i maschi di età pari o superiore a 1 anno variava da 871 a 1.266 mg/giorno a seconda della fase della vita. (cioè, neonato, adolescente o adulto). Circa il 43% della popolazione statunitense utilizza integratori alimentari contenenti calcio, che aumentano l'assunzione di calcio di circa 330 mg al giorno tra gli utilizzatori di integratori.[1 , 2]

Per valutare l'associazione tra assunzione di calcio e mortalità e morbilità per cancro alla prostata , può essere importante valutare i marcatori biologici oggettivi del calcio, includere dati che tengano conto dell'assunzione nutrizionale e supplementare di calcio e controllare altri fattori confondenti. Tuttavia, gli studi sull'associazione tra calcio e cancro alla prostata sono stati limitati alle fonti nutrizionali di calcio, come i latticini. Sebbene più della metà della popolazione statunitense utilizzi integratori vitaminici e minerali (per un costo annuo di oltre 11 miliardi di dollari), pochi studi includono l'uso degli integratori in associazione al rischio di malattie, compreso il cancro alla prostata o i tassi di mortalità.[1 , 2] Per saperne di più informazioni, vedere [Prevenzione del cancro alla prostata](#) .

Le aziende distribuiscono il calcio come integratore alimentare. Negli Stati Uniti, gli integratori alimentari sono regolamentati dalla Food and Drug Administration (FDA) come categoria separata da alimenti, cosmetici e farmaci. A differenza dei farmaci, gli integratori alimentari non richiedono una valutazione pre-commercializzazione e l'approvazione da parte della FDA, a meno che non vengano avanzate specifiche indicazioni di prevenzione o trattamento della malattia. Anche la qualità e la quantità degli ingredienti negli integratori alimentari sono regolate dalla FDA attraverso le Buone Pratiche di Produzione (GMP). Le GMP della FDA richiedono che ogni lotto finito di integratore alimentare soddisfi tutte le specifiche del prodotto in termini di identità, purezza, forza, composizione e limiti di contaminazione che potrebbero adulterare gli integratori alimentari. La FDA può rimuovere dal mercato gli integratori alimentari ritenuti non sicuri. Poiché gli integratori alimentari non vengono formalmente esaminati ogni anno per verificarne la coerenza di produzione, gli ingredienti possono variare considerevolmente da lotto a lotto e non vi è alcuna garanzia che gli ingredienti dichiarati sulle etichette dei prodotti siano presenti (o siano presenti nelle quantità specificate). La FDA non ha approvato l'uso del calcio come trattamento per il cancro.

Studi preclinici/su animali

Studi *in vitro*

In uno studio del 2011 le cellule tumorali della prostata sono state trattate con latte bovino, latte di mandorle, latte di soia , caseina o lattosio . Il trattamento con latte bovino ha provocato la stimolazione della crescita delle cellule tumorali della prostata LNCaP. La crescita delle cellule tumorali della prostata non è stata influenzata dal trattamento con latte

di soia, mentre il trattamento con latte di mandorle ha provocato un'inibizione della crescita.[4]

Studi *in vivo*

Uno studio ha studiato gli effetti del calcio alimentare sulla progressione del tumore alla prostata nei topi transgenici LPB-Tag . Gli animali consumavano diete a basso (0,2%) o ad alto (2,0%) di calcio e venivano sacrificati all'età di 5, 7 o 9 settimane. Il peso e la progressione del tumore erano simili nei topi alimentati con diete a basso e alto contenuto di calcio.[5]

Uno studio del 2012 ha esaminato l'impatto della vitamina D e del calcio nella dieta sulla crescita del cancro alla prostata nei topi atimici . Ai topi sono state iniettate cellule tumorali umane della prostata e sono stati assegnati in modo casuale a ricevere diete specifiche (ad esempio, alto contenuto di calcio/vitamina D o calcio normale/assenza di vitamina D). I topi che hanno ricevuto la normale dieta carente di calcio/vitamina D hanno mostrato volumi di tumore significativamente maggiori ($P < 0,05$) rispetto ai topi che hanno ricevuto le altre diete.[6]

Studi umani

Studi epidemiologici

Diversi studi epidemiologici hanno trovato un'associazione tra un'elevata assunzione di calcio, latticini o entrambi e un aumento del rischio di sviluppare il cancro alla prostata.[7 - 9] Tuttavia, altri hanno trovato solo una relazione debole, nessuna relazione o un'associazione negativa tra l'assunzione di calcio e il rischio di cancro alla prostata.[10 - 14] Uno studio prospettico di coorte del 2022 ha esaminato 28.737 uomini che appartengono alla chiesa avventista del settimo giorno. Questi uomini avevano un'ampia gamma di assunzione di latticini e calcio. Lo studio ha rilevato che un maggiore consumo di latticini o altri fattori potenzialmente causali associati al consumo di latticini erano associati a un rischio più elevato di cancro alla prostata. Questo non era vero per le fonti di calcio non casearie. Sulla base di questi studi, l'interpretazione delle prove è complicata dalla difficoltà di separare gli effetti dei latticini dagli effetti del calcio. Inoltre, i precedenti studi epidemiologici presentavano diverse limitazioni. L'associazione tra latticini, assunzione di calcio e cancro alla prostata era limitata all'evidenza derivante da questionari auto-riportati sulla frequenza alimentare delle fonti nutrizionali di calcio, con particolare attenzione ai latticini.[14 - 16] Fattori di rischio concorrenti , come altri principali nutrienti nei latticini (ad esempio, grassi totali, grassi saturi, calorie) e fattori concomitanti e confondenti (ad esempio, età, indice di massa corporea , ormoni steroidei e altri eventi metabolici nella via causale) non sono stati presi in considerazione. Inoltre, da queste coorti non sono stati

ottenuti marcatori oggettivi del calcio, come il calcio sierico. Nel complesso, gli studi osservazionali suggeriscono che un elevato apporto totale di calcio può essere associato a un aumento del rischio di cancro alla prostata avanzato e metastatico, rispetto a un minore apporto di calcio.[11 , 12 , 17 - 19] Un'altra analisi di 886 pazienti sottoposti a prostatectomia ha rilevato un aumento rischio di diagnosi di malattia più aggressiva negli uomini con assunzione di calcio più elevata.[20] Il rischio di recidiva della malattia dopo il trattamento chirurgico era aumentato negli uomini con assunzione di calcio sia molto bassa che alta. Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire gli effetti del calcio e/o dei latticini sul rischio di cancro alla prostata e per chiarire i potenziali meccanismi biologici.

Studi interventistici

In uno studio clinico randomizzato pubblicato nel 2005, 672 uomini hanno ricevuto 3 g di carbonato di calcio (1.200 mg di calcio) o placebo al giorno per 4 anni e sono stati seguiti per 12 anni. Durante i primi 6 anni dello studio, si sono verificati molti meno casi di cancro alla prostata nel gruppo trattato con calcio rispetto al gruppo placebo. Tuttavia, questa differenza non era più statisticamente significativa nella valutazione decennale.[21]

Meta-analisi

Una meta-analisi pubblicata nel 2005 ha riportato che potrebbe esserci un'associazione tra un aumento del rischio di cancro alla prostata e un maggiore consumo di latticini e calcio.[22]

Una meta-analisi del 2008 ha esaminato 45 studi osservazionali e non ha trovato prove di un legame tra i latticini e il rischio di cancro alla prostata.[23] Una meta-analisi di studi di coorte pubblicati tra il 1996 e il 2006 ha rilevato un'associazione positiva tra il consumo di latte e di latticini e rischio di cancro alla prostata.[24]

In una recente revisione, la US Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, precedentemente Systematic Evidence Reviews, ha condotto meta-analisi utilizzando modelli a effetti fissi di Mantel-Haenszel per l'incidenza complessiva del cancro, l'incidenza delle malattie cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause. L'integrazione di vitamina D e/o calcio non ha mostrato alcun effetto complessivo sull'incidenza e sulla mortalità del cancro, compreso il cancro alla prostata.[3] In una meta-analisi dell'associazione del calcio senza la somministrazione concomitante di vitamina D, è stato osservato un rischio ridotto di cancro alla prostata, anche se ci sono stati solo pochi eventi.[25]

Nel 2007, il World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research ha riferito che esistevano prove probabili che le diete ricche di calcio aumentano il rischio di cancro alla prostata e che esistono prove limitate che suggeriscono che anche il latte e i latticini aumentino il rischio.[26] Dalla pubblicazione, sono stati pubblicati altri 18 studi che hanno

valutato l'assunzione di latticini o calcio e il rischio di cancro alla prostata. Una meta-analisi del 2015 di questa letteratura ha concluso che un elevato consumo di latticini, latte, latte magro, formaggio, calcio alimentare totale e calcio proveniente dai latticini può aumentare il rischio di cancro alla prostata.[27] Il calcio supplementare e il calcio non proveniente dai latticini non sono stati associati a un aumento del rischio, sebbene il calcio supplementare fosse associato ad un aumento del rischio di cancro alla prostata fatale. Gli autori hanno suggerito che questa associazione necessita di ulteriori studi.

Studi clinici attuali

Utilizza la nostra [ricerca avanzata di studi clinici](#) per trovare studi clinici sul cancro supportati dall'NCI che stanno ora arruolando pazienti. La ricerca può essere ristretta in base alla sede della sperimentazione, al tipo di trattamento, al nome del farmaco e ad altri criteri. Sono inoltre disponibili [informazioni generali sugli studi clinici](#).

Riferimenti

1. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., a cura di: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press, 2011. [Disponibile anche online](#). Ultimo accesso: 26 maggio 2022.
2. Lampe JW: Latticini e cancro. J Am Coll Nutr 30 (5 Suppl 1): 464S-70S, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
3. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, et al.: Integratori vitaminici, minerali e multivitaminici per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e del cancro: una revisione sistematica delle prove per la task force dei servizi preventivi degli Stati Uniti. Rockville, MD: Agenzia per la ricerca e la qualità nel settore sanitario, 2013. [Disponibile online](#). Ultimo accesso: 27 maggio 2022.
4. Tate PL, Bibb R, Larcom LL: Il latte stimola la crescita delle cellule tumorali della prostata in coltura. Nutr Cancer 63 (8): 1361-6, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
5. Mordan-McCombs S, Brown T, Zinser G, et al.: Il calcio alimentare non influisce sulla progressione del tumore alla prostata nei topi transgenici LPB-Tag. J Steroid Biochem Mol Biol 103 (3-5): 747-51, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
6. Ray R, Banks M, Abuzahra H, et al.: Effetto della vitamina D e del calcio nella dieta sulla crescita del tumore della prostata umano insensibile agli androgeni in un modello murino. Anticancer Res 32 (3): 727-31, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)
7. Butler LM, Wong AS, Koh WP, et al.: L'assunzione di calcio aumenta il rischio di cancro alla prostata tra i cinesi di Singapore. Cancer Res 70 (12): 4941-8, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
8. Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, et al.: Latticini, acidi grassi saturi e assunzione di

- calcio e cancro alla prostata in una potenziale coorte di uomini giapponesi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17 (4): 930-7, 2008. [\[Abstract PUBMED\]](#)
9. Raimondi S, Mabrouk JB, Shatenstein B, et al.: Dieta e rischio di cancro alla prostata con focus specifico sui latticini e sul calcio alimentare: uno studio caso-controllo. *Prostata* 70 (10): 1054-65, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
10. Park Y, Mitrou PN, Kipnis V, et al.: Calcio, latticini e rischio di cancro alla prostata incidente e fatale: lo studio sulla dieta e la salute dell'NIH-AARP. *Am J Epidemiol* 166 (11): 1270-9, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
11. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, et al.: Uno studio prospettico sull'assunzione di calcio e sul cancro alla prostata incidente e fatale. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (2): 203-10, 2006. [\[Abstract PUBMED\]](#)
12. Koh KA, Sesso HD, Paffenbarger RS, et al.: Prodotti lattiero-caseari, calcio e rischio di cancro alla prostata. *Br J Cancer* 95 (11): 1582-5, 2006. [\[Abstract PUBMED\]](#)
13. Ahn J, Albanes D, Peters U, et al.: Prodotti lattiero-caseari, assunzione di calcio e rischio di cancro alla prostata nello studio di screening del cancro della prostata, del polmone, del colon-retto e dell'ovaio. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16 (12): 2623-30, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
14. Orlich MJ, Mashchak AD, Jaceldo-Siegl K, et al.: Latticini, assunzione di calcio e rischio di cancro alla prostata incidente nell'Adventist Health Study-2. *Am J Clin Nutr* 116 (2): 314-324, 2022. [\[Abstract PUBMED\]](#)
15. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, et al.: Calcio, vitamina D e assunzione di prodotti lattiero-caseari e rischio di cancro alla prostata: lo studio di coorte multi-etnico. *Am J Epidemiol* 166 (11): 1259-69, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
16. Pettersson A, Kasperzyk JL, Kenfield SA, et al.: Consumo di latte e latticini tra gli uomini con cancro alla prostata e rischio di metastasi e morte per cancro alla prostata. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21 (3): 428-36, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)
17. Mitrou PN, Albanes D, Weinstein SJ, et al.: Uno studio prospettico su calcio alimentare, latticini e rischio di cancro alla prostata (Finlandia). *Int J Cancer* 120 (11): 2466-73, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
18. Kesse E, Bertrais S, Astorg P, et al.: Latticini, assunzione di calcio e fosforo e rischio di cancro alla prostata: risultati dello studio prospettico francese SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants). *Br J Nutr* 95 (3): 539-45, 2006. [\[Abstract PUBMED\]](#)
19. Rohrmann S, Platz EA, Kavanaugh CJ, et al.: Consumo di carne e latticini e conseguente rischio di cancro alla prostata in uno studio di coorte statunitense. *Il cancro causa il controllo* 18 (1): 41-50, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)

20. Binder M, Shui IM, Wilson KM, et al.: Assunzione di calcio, polimorfismi del recettore sensibile al calcio e cancro alla prostata ricorrente/aggressivo. Il cancro causa il controllo 26 (12): 1751-9, 2015. [\[Abstract PUBMED\]](#)
21. Baron JA, Beach M, Wallace K, et al.: Rischio di cancro alla prostata in uno studio clinico randomizzato sull'integrazione di calcio. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14 (3): 586-9, 2005. [\[Abstract PUBMED\]](#)
22. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Studi prospettici sull'assunzione di latticini e calcio e sul rischio di cancro alla prostata: una meta-analisi. J Natl Cancer Inst 97 (23): 1768-77, 2005. [\[Abstract PUBMED\]](#)
23. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Prodotti lattiero-caseari, assunzione di calcio e vitamina D nella dieta come fattori di rischio per il cancro alla prostata: una meta-analisi di 26.769 casi da 45 studi osservazionali. Nutr Cancer 60 (4): 421-41, 2008. [\[Abstract PUBMED\]](#)
24. Qin LQ, Xu JY, Wang PY, et al.: Il consumo di latte è un fattore di rischio per il cancro alla prostata nei paesi occidentali: prove da studi di coorte. Asia Pac J Clin Nutr 16 (3): 467-76, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
25. Bristow SM, Bolland MJ, MacLennan GS, et al.: Integratori di calcio e rischio di cancro: una meta-analisi di studi randomizzati e controllati. Br J Nutr 110 (8): 1384-93, 2013. [\[Abstract PUBMED\]](#)
26. Cibo, nutrizione, attività fisica e prevenzione del cancro: una prospettiva globale. Washington, DC: Fondo mondiale per la ricerca sul cancro/Istituto americano per la ricerca sul cancro, 2007. [Disponibile anche online](#). Ultimo accesso: 6 marzo 2024.
27. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, et al.: Prodotti lattiero-caseari, calcio e rischio di cancro alla prostata: una revisione sistematica e una meta-analisi di studi di coorte. Am J Clin Nutr 101 (1): 87-117, 2015. [\[Abstract PUBMED\]](#)

Tè verde

Panoramica

Questa sezione contiene le seguenti informazioni chiave:

- Il tè verde viene prodotto mediante un processo di cottura a vapore ed essiccazione delle foglie della pianta *Camellia sinensis* (L.).
- Alcuni risultati di ricerche suggeriscono che il tè verde potrebbe avere un effetto protettivo contro le malattie cardiovascolari e contro varie forme di cancro , compreso il

cancro alla prostata .

- Le catechine sono composti fenolici presenti nel tè che sono stati associati a molti dei benefici per la salute proposti dal tè verde.
- Le catechine del tè verde (GTC) includono (-)-epigallocatechina-3-gallato (EGCG), (-)-epicatechina (EC), (-)-epigallocatechina (EGC), (-)-epicatechina-3-gallato (ECG) , ma includono anche proantocianidine oligomeriche derivate da questi monomeri di catechina .
- Studi clinici di laboratorio , preclinici e di fase iniziale hanno identificato l'EGCG come uno dei più potenti modulatori dei percorsi molecolari ritenuti rilevanti per la carcinogenesi della prostata . È stato dimostrato che l'EGCG agisce come un antagonista degli androgeni e può sopprimere la proliferazione delle cellule del cancro alla prostata , sopprimere la produzione dell'antigene prostatico specifico (PSA) da parte delle cellule del cancro alla prostata e dimostrare un'attività proapoptotica potente e selettiva nelle linee cellulari del cancro alla prostata *in vitro* .
- L'assunzione orale di una soluzione GTC o di EGCG da solo è stata associata a riduzioni significative delle dimensioni del tumore , a una ridotta molteplicità e a un ridotto sviluppo del cancro alla prostata in studi con topi adenocarcinoma transgenico della prostata di topo (TRAMP).
- Nei paesi asiatici con un elevato consumo *pro capite* di tè verde, i tassi di mortalità per cancro alla prostata sono tra i più bassi al mondo e il rischio di cancro alla prostata sembra essere aumentato tra gli uomini asiatici che abbandonano le loro abitudini alimentari originarie emigrando negli Stati Uniti . Studi caso-controllo e di coorte , finora, hanno variamente mostrato risultati benefici o neutri, con l'eccezione di uno studio che ha mostrato un aumento del rischio di sviluppare un cancro alla prostata avanzato con il consumo di tè verde.
- Le GTC sono state ben tollerate negli studi clinici rivolti a soggetti maschi sani, uomini con lesioni pregresse e uomini con cancro alla prostata. Gli effetti collaterali sono stati ridotti con una formulazione decaffeinata e quando il tè verde è stato consumato in condizioni di non digiuno. Gli effetti collaterali più comuni legati alla GTC sono stati lievi sintomi gastrointestinali .
- Almeno due studi randomizzati e controllati hanno mostrato una diminuzione complessiva del tasso di progressione verso la proliferazione atipica di piccoli acini o il cancro alla prostata negli uomini con neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HGPIN) trattati con GTC.

Informazioni generali e storia

I marinai portarono per la prima volta il tè in Inghilterra nel 1644, sebbene il tè fosse

popolare in Asia fin dai tempi antichi. Dopo l'acqua, il tè è la bevanda più consumata al mondo.[1] Il tè ha origine dalla pianta *C. sinensis* e i metodi di lavorazione delle foglie determinano il tipo di tè prodotto. Il tè verde non viene fermentato ma viene prodotto mediante una fase di disattivazione enzimatica in cui viene applicato calore intenso (ovvero, tostando le foglie di tè appena raccolte in un wok o, storicamente, cuocendo le foglie al vapore) per preservare i polifenoli (catechine) e la freschezza del tè. Al contrario, la polimerizzazione catalizzata da enzimi e l'ossidazione delle catechine e di altri componenti producono tè nero di colore più scuro.[2] Oolong, un terzo tipo principale di tè, che è scuro/nero anziché verde a causa della parziale fermentazione, contiene catechine parzialmente ossidate .[1]

In questo riassunto, *il tè* si riferisce alle foglie della pianta *C. sinensis* o alla bevanda prodotta da quelle foglie.

Alcuni studi osservazionali e interventistici suggeriscono che il tè verde può avere un effetto protettivo contro le malattie cardiovascolari ,[3] e ci sono prove che il tè verde può proteggere da varie forme di cancro.[4] Molti dei benefici per la salute associati al tè sono stati attribuiti ai polifenoli. I GTC includono EGCG, EC, EGC, ECG e proantocianidine oligomeriche derivate da questi monomeri di catechina. Tra questi composti, l'EGCG è la catechina più abbondante nel tè verde ed è stata ampiamente studiata;[5] tuttavia, è anche classificata come composto promiscuo.[6] Studi clinici di laboratorio, preclinici e di fase iniziale hanno identificato l'EGCG come uno dei più potenti modulatori dei percorsi molecolari ritenuti rilevanti per la carcinogenesi della prostata.[5] Le foglie di tè contengono anche quantità considerevoli di catechine oligomeriche, in particolare proantocianidine oligomeriche. Insieme ai monomeri della catechina costituiscono i polifenoli del tè verde (GTP). La composizione del GTP e il rapporto tra catechine monomeriche e oligomeriche possono variare ampiamente, a seconda della lavorazione e della fonte delle foglie di tè. Considerando che l'EGCG e altre catechine monomeriche interferiscono con i test *in vitro* e presentano un'ampia gamma di effetti biologici ,[6,7] ciò indica che i fattori chimici responsabili degli effettivi benefici per *la salute in vivo* del tè verde sono per lo più sconosciuti.

Diverse aziende distribuiscono il tè verde come integratore alimentare . Negli Stati Uniti, gli integratori alimentari sono regolamentati dalla Food and Drug Administration (FDA) come categoria separata da alimenti, cosmetici e farmaci. A differenza dei farmaci, gli integratori alimentari non richiedono una valutazione pre-commercializzazione e l'approvazione da parte della FDA, a meno che non vengano avanzate specifiche indicazioni di prevenzione o trattamento della malattia. Anche la qualità e la quantità degli ingredienti negli integratori alimentari sono regolate dalla FDA attraverso le Buone Pratiche di Produzione (GMP). Le GMP della FDA richiedono che ogni lotto finito di integratore alimentare soddisfi tutte le

specifiche del prodotto in termini di identità, purezza, forza, composizione e limiti di contaminazione che potrebbero adulterare gli integratori alimentari. La FDA può rimuovere dal mercato gli integratori alimentari ritenuti non sicuri. Poiché gli integratori alimentari non vengono formalmente esaminati ogni anno per verificarne la coerenza di produzione, gli ingredienti possono variare considerevolmente da lotto a lotto e non vi è alcuna garanzia che gli ingredienti dichiarati sulle etichette dei prodotti siano presenti (o siano presenti nelle quantità specificate). La FDA non ha approvato l'uso del tè verde come trattamento per il cancro o qualsiasi altra condizione medica .

Studi preclinici/su animali

Studi *in vitro*

Le cellule tumorali della prostata trattate con EGCG (concentrazioni, 0–80 μM) hanno dimostrato una proliferazione cellulare soppressa e livelli ridotti di proteina PSA e mRNA in presenza o assenza di androgeni.[8]

In uno studio del 2011, le cellule tumorali della prostata umana sono state trattate inizialmente con EGCG (concentrazioni, 1,5–7,5 μM) e poi con radiazioni. I risultati hanno mostrato che l'esposizione delle cellule all'EGCG per 30 minuti prima delle radiazioni riduceva significativamente l'apoptosi , rispetto alla sola radiazione.[9]

In un altro studio, le cellule tumorali della prostata trattate con EGCG (0-50 μM) hanno mostrato diminuzioni dose-dipendenti della proliferazione cellulare e aumenti dell'attività della chinasi extracellulare regolata dal segnale (ERK) 1/2. Per esaminare ulteriormente l'effetto dell'EGCG sulla via ERK 1/2, le cellule sono state trattate con EGCG (0–50 μM) e un inibitore della proteina chinasi attivata dal mitogeno (MEK) o un inibitore della fosfoinositide-3 chinasi (PI3K). L'inibizione di MEK non ha impedito la sovraregolazione di ERK 1/2, sebbene l'aumento di ERK 1/2 dopo il trattamento con EGCG sia stato parzialmente inibito con l'inibitore PI3K. Questi risultati suggeriscono che l'EGCG può prevenire la proliferazione delle cellule del cancro alla prostata aumentando l'attività di ERK 1/2 attraverso un meccanismo MEK-indipendente e PI3K-dipendente.[10]

Secondo uno studio del 2010, il trattamento con EGCG (20-120 μM) ha comportato cambiamenti nei livelli di espressione di 40 geni nelle cellule di cancro alla prostata, inclusa una quadrupla downregulation dell'inibitore del legame del DNA 2 (ID2; una proteina coinvolta nella proliferazione e sopravvivenza cellulare) . Inoltre, l'espressione forzata di ID2 nelle cellule trattate con EGCG da 80 μM ha comportato una ridotta apoptosi, suggerendo che l'EGCG può causare la morte cellulare attraverso un meccanismo correlato a ID2.[11]

I progressi nella nanotecnologia – *la nanochemioprevenzione* – potrebbero portare a una

somministrazione più efficace di EGCG negli uomini a rischio di sviluppare il cancro alla prostata. Le cellule tumorali della prostata sono state trattate con nanoparticelle caricate con EGCG (100 μM EGCG) o EGCG libero. Sebbene entrambi i trattamenti abbiano ridotto la proliferazione cellulare e indotto l'apoptosi, il trattamento con nanoparticelle ha avuto un effetto maggiore a una concentrazione inferiore rispetto all'EGCG libero. Questa scoperta suggerisce che l'utilizzo di un sistema di rilascio di nanoparticelle per l'EGCG può aumentare la sua biodisponibilità e migliorare le sue azioni chemiopreventive .[12] In uno studio, l'EGCG (30 μM) è stato incapsulato in nanoparticelle che contenevano polimeri mirati all'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA). Le cellule tumorali della prostata trattate con questo intervento hanno mostrato una diminuzione della proliferazione; tuttavia, l'intervento non ha influenzato le cellule di controllo non maligne . I risultati suggeriscono che questo sistema di somministrazione potrebbe essere efficace per colpire selettivamente le cellule tumorali della prostata.[13]

La ricerca suggerisce anche che la glutatione-S-transferasi pi (GSTP1) può essere un soppressore del tumore e che l'ipermetilazione di alcune regioni di questo gene (cioè le isole CpG) può essere un marcatore molecolare del cancro alla prostata. L'aumento della metilazione porta al silenziamento del gene. Una serie di esperimenti ha studiato gli effetti dei polifenoli del tè verde sull'espressione di GSTP1. Il trattamento di diversi tipi di cellule tumorali della prostata con polifenoli del tè verde (1-10 μg / ml di polifenone E) ha portato alla riespressione di GSTP1 invertendo l'ipermetilazione e riducendo l'espressione delle proteine del dominio legante metil-CpG , che si legano al DNA metilato . Questi risultati indicano che i polifenoli del tè verde possono avere effetti chemiopreventivi attraverso azioni sui processi di silenziamento genico.[14]

I risultati di uno studio del 2011 hanno suggerito che i polifenoli del tè verde possono esercitare effetti antitumorali inibendo le deacetilasi istoniche (HDAC). Gli HDAC di classe I sono spesso sovraespressi in vari tumori, compreso il cancro alla prostata. Il trattamento delle cellule tumorali della prostata umana con polifenoli del tè verde (10-80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ di polifenone E) ha comportato una diminuzione dell'attività HDAC di classe I e un aumento dell'espressione di Bax, una proteina proapoptotica.[15]

A causa delle elevate concentrazioni di polifenoli del tè utilizzate in alcuni esperimenti *in vitro* , i risultati devono essere interpretati con cautela. Studi sugli esseri umani hanno indicato che i livelli ematici di EGCG sono compresi tra 0,1 e 0,6 μM dopo il consumo di due o tre tazze di tè verde e che bevendo da sette a nove tazze di tè verde si ottengono livelli ematici di EGCG ancora inferiori a 1 μM .[16 , 17]

Studi sugli animali

Modelli animali sono stati utilizzati in diversi studi per indagare gli effetti del tè verde sul

cancro alla prostata. In uno studio, ai topi TRAMP è stato dato accesso all'acqua o all'acqua trattata con GTC (soluzione GTC allo 0,3%; questa esposizione imita il consumo umano di 6 tazze di tè verde al giorno). Dopo 24 settimane, i topi TRAMP alimentati con acqua avevano sviluppato il cancro alla prostata, mentre i topi trattati con GTC mostravano solo lesioni di neoplasia intraepiteliale prostatica, suggerendo che i GTC possono aiutare a ritardare lo sviluppo dei tumori della prostata.[18] In un altro studio, ai topi castrati è stato iniettato cellule tumorali della prostata e poi trattate quotidianamente con iniezioni intraperitoneali di 1 mg di EGCG o veicolo. Il trattamento con EGCG ha comportato riduzioni del volume del tumore e diminuzioni dei livelli sierici di PSA rispetto al trattamento con il veicolo.

In uno studio del 2011, l'EGCG ha dimostrato di essere un antagonista degli androgeni ; quando aggiunto alle cellule tumorali della prostata, l'EGCG ha interagito fisicamente con il dominio di legame del ligando del recettore degli androgeni. Inoltre, i topi a cui erano state impiantate cellule tumorali e trattati con EGCG (iniezioni intraperitoneali di 1 mg di EGCG, 3/ settimana) hanno mostrato una minore espressione della proteina del recettore degli androgeni rispetto ai topi trattati con il veicolo.[19]

In uno studio del 2009, ai topi TRAMP è stato avviato un intervento sui polifenoli del tè verde (0,1% di polifenoli del tè verde nell'acqua potabile) a varie età (inteso a rappresentare diversi stadi di sviluppo del cancro alla prostata).[20] I risultati hanno mostrato che, sebbene tutti dei topi nutriti con tè verde hanno mostrato una sopravvivenza libera da tumore più lunga rispetto ai topi di controllo nutriti con acqua, c'era un vantaggio per i topi nutriti con tè verde più a lungo.[20] In uno studio, il trattamento con EGCG (0,06% di EGCG nell'acqua potabile; questa esposizione imita il consumo umano di 6 tazze di tè verde al giorno) è stato iniziato nei topi TRAMP all'età di 12 o 28 settimane. Il trattamento con EGCG ha soppresso l'HGPIN nei topi trattati all'età di 12 settimane; tuttavia, l'EGCG non ha impedito lo sviluppo del cancro alla prostata nei topi che hanno iniziato il trattamento all'età di 28 settimane.[21]

Utilizzando il modello murino TRAMP,[22] uno studio ha dimostrato che l'infusione orale di estratto di GTP a una dose raggiungibile dall'uomo (equivalente a 6 tazze di tè verde al giorno) ha ritardato significativamente l'incidenza del tumore primario e il carico tumorale , come valutato sequenzialmente mediante risonanza magnetica immagine ; diminuzione del peso della prostata (64% del basale) e del peso genitourinario (72%); inibisce il fattore di crescita sierico simile all'insulina (IGF)-1; livelli ripristinati della proteina legante il fattore di crescita insulino-simile-3 (IGFBP-3); e ha prodotto una marcata riduzione dell'espressione proteica dell'antigene nucleare delle cellule proliferanti nei topi TRAMP alimentati con GTP, rispetto ai topi TRAMP alimentati con acqua. Inoltre, il consumo di GTP ha causato un'apoptosi significativa, che probabilmente ha comportato una ridotta diffusione delle cellule tumorali, causando così l'inibizione dello sviluppo, della progressione e della

metastasi in siti di organi distanti . In un altro studio, 119 topi TRAMP maschi e 119 topi C57BL/6J sono stati trattati per via orale con una delle tre dosi di polifenone E (200, 500 o 1.000 mg/kg/giorno) nell'acqua potabile *ad libitum* , replicando le dosi ottenibili nell'uomo. Le valutazioni di sicurezza ed efficacia sono state eseguite al basale e quando i topi avevano 12, 22 e 32 settimane. I risultati hanno indicato che il numero e le dimensioni dei tumori nei topi TRAMP trattati erano significativamente diminuiti, rispetto agli animali non trattati. Nei topi TRAMP di 32 settimane non trattati, metastasi di carcinoma prostatico in siti distanti sono state osservate nel 100% dei topi (8/8), rispetto al 13% dei topi (2/16) trattati con polifenone E ad alte dosi durante lo stesso periodo. periodo.[23]

Studi sulla sicurezza degli animali

In uno studio di 9 mesi sulla tossicità orale sponsorizzato dalla Divisione di prevenzione del cancro (DCP) del National Cancer Institute (NCI) , il polifenone E è stato somministrato (200, 500 o 1.000 mg/kg/die) a cani beagle maschi e femmine a digiuno . Lo studio è stato interrotto prematuramente a causa dell'eccessiva perdita di animali dovuta a morbilità e mortalità in tutti i gruppi di trattamento. Questi studi hanno rivelato alcune tossicità letali a livello epatico , gastrointestinale e renale dose-limitanti . L'esame necroscopico ha rivelato lesioni indotte dalla terapia nel tratto gastrointestinale, nel fegato, nei reni, negli organi riproduttivi e nei tessuti ematopoietici dei cani maschi e femmine trattati. Nello studio di follow-up di 13 settimane , il livello senza effetti avversi osservati era superiore a 600 mg/kg al giorno di polifenone E.[24] Quando lo studio è stato condotto su cani non a digiuno nelle stesse condizioni di test e livelli di dose, i risultati sono stati irrilevanti. Sono state osservate tossicità non specifica e una riduzione di dieci volte della dose massima tollerata nei cani beagle a digiuno rispetto ai cani beagle alimentati utilizzando un GTC purificato contenente meno del 77% di EGCG.[25] Tuttavia, nello studio di follow-up sponsorizzato dall'NCI DCP, che confrontando cani nutriti con cani a digiuno utilizzando diverse formulazioni di polifenone E, non si sono verificati decessi, suggerendo che il digiuno potrebbe aver reso i sistemi di organi bersaglio più vulnerabili agli effetti dell'estratto di tè verde .

In uno studio [23] con diverse dosi di un polifenone E standardizzato mirato ai topi TRAMP, non sono state osservate tossicità epatiche o di altro tipo. Il trattamento a lungo termine (32 settimane) con polifenone E (200, 500 e 1.000 mg/kg/giorno) è risultato sicuro e ben tollerato, senza evidenza di tossicità nei topi C57BL/6J. I topi C57BL/6J non hanno mostrato differenze nell'aspetto o nel comportamento, o cambiamenti nella prostata e nel peso corporeo dopo 32 settimane di trattamento per tutte e tre le dosi di polifenone E. Non sono stati osservati cambiamenti istopatologici distinguibili nel fegato, nel polmone o in qualsiasi lobo della prostata. Topi C57BL/6J trattati con tre diverse dosi di polifenone E.[23] Allo stesso modo, un altro studio preclinico [26] non ha osservato tossicità epatiche o di altro tipo con EGCG standardizzato a dosi fino a 500 mg di preparazione di EGCG/kg al giorno.

Studi umani

Studi epidemiologici

La relazione tra consumo di tè verde e cancro alla prostata è stata esaminata in diversi studi epidemiologici .

Due meta-analisi hanno esaminato il consumo di tè verde e il rischio di cancro alla prostata, con una meta-analisi che includeva il tè nero.[27 , 28] Per il tè verde, sono stati identificati sette studi osservazionali e la maggior parte proveniva dall'Asia. I risultati hanno indicato un'associazione inversa statisticamente significativa tra il consumo di tè verde e il rischio di cancro alla prostata nei tre studi caso-controllo, ma non è stata trovata alcuna associazione nei quattro studi di coorte. Per il tè nero, non è stata trovata alcuna associazione tra il consumo di tè nero e il rischio di cancro alla prostata.[27] I risultati incoerenti riportati in questi studi sulla popolazione possono essere attribuiti a fattori confondenti che includono quanto segue:[29 - 33]

- Consumo di tè salato o molto caldo.
- Posizione geografica.
- Uso del tabacco .
- Consumo di alcol .
- Altre differenze alimentari.

Nei paesi asiatici con un elevato consumo *pro capite* di tè verde, i tassi di mortalità per cancro alla prostata sono tra i più bassi al mondo,[34] e il rischio di cancro alla prostata sembra essere aumentato tra gli uomini asiatici che abbandonano le loro abitudini alimentari originarie quando emigrano in negli Stati Uniti.[34] Nel complesso, i risultati degli studi sulla popolazione suggeriscono che il tè verde può aiutare a proteggere dal cancro alla prostata nelle popolazioni asiatiche.[27 , 35] Attualmente non ci sono studi epidemiologici in altre popolazioni che esaminino l'associazione tra consumo di tè verde e rischio di cancro alla prostata o protezione dal rischio. Con il crescente consumo di tè verde in tutto il mondo, anche da parte della popolazione statunitense, i dati emergenti dagli studi in corso contribuiranno ulteriormente a definire l'attività preventiva del cancro del tè verde o delle GTC.

Studi interventistici

Biodisponibilità

Studi di intervento di fase I/II hanno riportato la biodisponibilità dell'EGCG nel plasma utilizzando dosi singole e ripetute di EGCG, rilevando concentrazioni plasmatiche di EGCG

più elevate in condizioni di digiuno rispetto a quelle a stomaco pieno.[36 - 38] Studi che utilizzano dosi variabili (400 mg, 800 mg di EGCG) di GTC e Polifenone E somministrati in schemi di dosaggio singolo e ripetuto per 3-6 settimane hanno riportato concentrazioni massime mediane di EGCG comprese tra 68,8 ng /mL e 390,36 ng/mL (vedere [Tabella 1](#)).[38 - 40] Non tutti gli individui nei bracci di trattamento di questi e altri studi [31 , 41 , 42] avevano livelli rilevabili di EGCG, indicando una potenziale variazione nell'assorbimento individuale. In molti studi le catechine diverse dall'EGCG non erano rilevabili o erano al di sotto dei livelli quantificabili nel plasma.

Sono stati segnalati anche i livelli tissutali di catechina e variazioni elevate erano abbastanza comuni. In particolare, i livelli di catechina nel tessuto prostatico erano da bassi a non rilevabili dopo la somministrazione di polifenone E in uno studio preprostatactomia.[39] Un'analisi del tessuto prostatico ottenuto dai bevitori di tè verde ha rivelato che nella prostata si trovano sia forme metilate che non metilate di EGCG. dopo un trattamento a breve termine con tè verde, con il 48% di EGCG in forma metilata.[39] Le forme metilate di EGCG non sono efficaci quanto l'EGCG nell'inibire la proliferazione cellulare e nell'indurre l'apoptosi nelle cellule tumorali della prostata, suggerendo che lo stato di metilazione dell'EGCG L'EGCG può influenzare le proprietà chemiopreventive del tè verde. Lo stato di metilazione può essere determinato dai polimorfismi del gene della catecol -O- metiltransferasi (COMT; l'enzima che metila l'EGCG).[43]

Tabella 1. Livelli plasmatici di picco di EGCG

Fonte	Dose di EGCG	Condizione	Durata	Concentrazione plasmatica media di EGCG (ng/ml)
[38]	400 mg	Nutrito, digiunato	4 sett	155,4 (a stomaco pieno), 161,4 (a digiuno)
	800 mg	Nutrito, digiunato	4 sett	287,6 (nutrito), 390,36 (a digiuno)

EGCG = (-)-epigallocatechina-3-gallato; kg = chilogrammo(i); mg = milligrammo(i); mL = millilitro(i); ng = nanogrammo(i); DS = deviazione standard; sett = settimana(e); y = anno.

Fonte	Dose di EGCG	Condizione	Durata	Concentrazione plasmatica media di EGCG (ng/ml)
[39]	800 mg (in polifenone E)	Alimentato	3-6 settimane	68,8
[40]	2mg/kg	Digiunato	Dose singola	77,9
[42]	200 mg (due volte al giorno)	Alimentato	1 anno	12,3 (DS, 24,8)

EGCG = (-)-epigallocatechina-3-gallato; kg = chilogrammo(i); mg = milligrammo(i); mL = millilitro(i); ng = nanogrammo(i); DS = deviazione standard; sett = settimana(e); y = anno.

Prevenzione

In uno studio italiano condotto in un unico centro, 60 uomini con diagnosi di HGPIN sono stati assegnati in modo casuale a ricevere capsule di GTC (GTC, 600 mg/die) o un placebo ogni giorno per 1 anno. Dopo 6 mesi, a 6 dei 30 uomini del gruppo placebo è stato diagnosticato un cancro alla prostata, mentre a nessuno dei 30 soggetti del gruppo GTC è stato diagnosticato un cancro alla prostata. Dopo 1 anno, a nove uomini nel gruppo placebo e a un uomo nel gruppo GTC è stato diagnosticato un cancro alla prostata ($P < 0,01$). Questi risultati suggeriscono che i GTC possono aiutare a prevenire il cancro alla prostata in gruppi ad alto rischio di malattia.[44] Nel 2008 sono stati pubblicati i risultati di follow-up di questo studio, indicando che gli effetti inibitori dei GTC sulla progressione del cancro alla prostata erano di lunga durata. [45] [Tuttavia, quasi tutta la riduzione del rischio di cancro alla prostata in quello studio si è verificata alla biopsia a 6 mesi](#), suggerendo che i risultati potrebbero essere stati influenzati da una distribuzione non casuale del cancro alla prostata occulto al basale.[34] Nessuna riduzione del rischio di cancro alla prostata in quello studio. PSA sierico è stato osservato nel braccio di trattamento di questo studio rispetto al placebo.

Uno studio più ampio, multicentrico, randomizzato ([NCT00596011](#)) negli Stati Uniti ha studiato 97 uomini con HGPIN o con piccola proliferazione acinosa atipica che hanno ricevuto una miscela GTC (polifenone E, 200 mg, bid).[42] La piccola proliferazione acinosa atipica è un'entità che riflette un ampio gruppo di lesioni di vario significato clinico con atipia citologica o architettoneca insufficiente per stabilire una diagnosi definitiva di cancro alla prostata.[9 , 27] I risultati hanno indicato che un'assunzione giornaliera di una miscela di catechina standardizzata e decaffeinata contenente 400 mg di EGCG al giorno per 1 anno, con livelli rilevabili di catechine accumulate nel plasma, è stato ben tollerato,[42] [[Livello di](#)

evidenza 1A] ma non ha ridotto significativamente l'incidenza del cancro alla prostata nel gruppo di trattamento con Polifenone E (5/49, 10,2%) rispetto al gruppo placebo (9/48, 18,8%; $P = 0,25$). Tuttavia, in un'analisi secondaria prespecificata eseguita su uomini con HGPIA (senza piccola proliferazione acinosa atipica) al basale, il polifenone E è stato associato a una diminuzione significativa dell'endpoint composto (cancro alla prostata più piccola proliferazione acinare atipica) (3/26 polifenone E vs. 10/25 placebo, $P < 0,024$), con questi risultati in gran parte dovuti all'assenza di piccola proliferazione acinosa atipica alla biopsia di fine studio nel braccio Polifenone E (Polifenone E [0/26] rispetto al braccio placebo [25/5]). Poiché non vi è alcuna prova chiara che l'HGPIA e la proliferazione atipica dei piccoli acini rappresentino fasi di un percorso lineare verso il cancro alla prostata, questi risultati dovrebbero essere interpretati con cautela. Un confronto dell'effetto complessivo stimato del trattamento ha mostrato una riduzione significativamente maggiore del PSA sierico negli uomini trattati con polifenone E rispetto ai controlli (-0,87 ng/mL; intervallo di confidenza al 95%, da -1,66 a -0,09).[42] A 2017 randomizzato uno studio clinico ha preso di mira 60 uomini affetti da HGPIA che hanno ricevuto 600 mg di catechine del tè verde per 1 anno. Sebbene sia stata osservata una riduzione significativa del PSA sierico, non è stata osservata alcuna riduzione dell'incidenza del cancro alla prostata nel gruppo trattato con catechine del tè verde rispetto al gruppo placebo.[46] Sebbene alcuni risultati degli studi clinici sembrano confutare l'ampia affermazione dimensione dell'effetto suggerita dallo studio italiano [42 , 44 , 45] che hanno riportato una riduzione del 90% del cancro alla prostata tra gli uomini con HGPIA, nel complesso, gli studi randomizzati e controllati hanno mostrato una diminuzione del PSA sierico nonché una diminuzione del tasso di progressione verso la proliferazione atipica di piccoli acini o il cancro alla prostata negli uomini con HGPIA trattati con Condizioni generali. Tuttavia, tali studi clinici avevano campioni di dimensioni complessivamente ridotte e non necessariamente progettati come studi cardine di fase III per consentire la conferma dei benefici clinici dei GTE come farmaco per la prevenzione del cancro alla prostata.

Studi preoperatori

I pazienti in attesa di prostatectomia radicale sono stati assegnati in modo casuale a bere tè verde, tè nero o una soda cinque volte al giorno per 5 giorni. I polifenoli del tè biodisponibili sono stati trovati nei campioni di prostata dei pazienti che avevano consumato tè verde e tè nero. Inoltre, le cellule tumorali della prostata sono state trattate con il siero dei partecipanti e i risultati hanno mostrato che c'era meno proliferazione utilizzando il siero post-tea rispetto all'utilizzo del siero ottenuto prima dell'intervento con il tè.[47] In uno studio in aperto , di fase II , 113 uomini con cancro alla prostata sono stati assegnati in modo casuale a bere sei tazze di tè verde, tè nero o acqua prima della prostatectomia radicale.[48] Novantatré pazienti hanno completato l'intervento. Sebbene non siano state riscontrate differenze significative nei marcatori di proliferazione, apoptosi e ossidazione nel tessuto

prostatectomico, solo gli uomini che bevevano tè verde hanno dimostrato piccole ma significative diminuzioni dei livelli di PSA ($P = 0,04$).

In uno studio clinico di fase II in aperto, i pazienti affetti da cancro alla prostata programmati per una prostatectomia radicale hanno consumato quattro compresse di Polyphenon E contenenti polifenoli del tè, fornendo 800 mg di EGCG al giorno fino all'intervento chirurgico. Il trattamento con Polifenone E ha avuto un effetto positivo su una serie di biomarcatori del cancro alla prostata, tra cui PSA, fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e IGF-1 (una proteina associata ad un aumento del rischio di cancro alla prostata).[49]

In uno studio del 2011, 50 pazienti affetti da cancro alla prostata sono stati assegnati in modo casuale a ricevere il polifenone E (800 mg di EGCG) o un placebo al giorno per 3-6 settimane prima dell'intervento chirurgico. Il trattamento con il polifenone E ha portato a diminuzioni maggiori dei livelli sierici di PSA e IGF-1 rispetto al trattamento con placebo, ma queste differenze non erano statisticamente significative. I risultati di questo studio suggeriscono che gli effetti chemiopreventivi dei polifenoli del tè verde possono avvenire attraverso mezzi indiretti e che potrebbero essere necessari studi di intervento più lunghi.[39]

Cancro alla prostata avanzato

In un piccolo studio a braccio singolo, i pazienti affetti da cancro alla prostata refrattario agli ormoni hanno ricevuto capsule di estratto di tè verde due volte al giorno (polifenoli totali, 375 mg/giorno); non specificato dal tipo di polifenoli) per un massimo di 5 mesi. Sebbene l'intervento con il tè verde sia stato ben tollerato dalla maggior parte dei partecipanti allo studio, nessun paziente ha avuto una risposta PSA (vale a dire, una diminuzione di almeno il 50% rispetto al basale) e si ritiene che tutti i 19 pazienti abbiano avuto una progressione della malattia entro 1-5 mesi.[50]

In uno studio del 2003, i pazienti con cancro alla prostata metastatico androgeno-indipendente hanno consumato 6 g di estratto di tè verde in polvere al giorno per un massimo di 4 mesi. Tra i 42 partecipanti, 1 paziente ha mostrato una diminuzione del 50% del livello sierico di PSA rispetto al basale, ma questa risposta non è stata mantenuta oltre i 2 mesi. Il tè verde è stato ben tollerato dalla maggior parte dei partecipanti allo studio. Tuttavia, si sono verificati sei episodi di tossicità di grado 3, che hanno coinvolto insonnia, confusione e affaticamento. Questi risultati suggeriscono che nei pazienti con cancro alla prostata avanzato, il tè verde può avere benefici limitati.[51]

Studi clinici attuali

Utilizza la nostra [ricerca avanzata di studi clinici](#) per trovare studi clinici sul cancro supportati dall'NCI che stanno ora arruolando pazienti. La ricerca può essere ristretta in

base alla sede della sperimentazione, al tipo di trattamento, al nome del farmaco e ad altri criteri. Sono inoltre disponibili [informazioni generali sugli studi clinici](#).

Effetti collaterali

La sicurezza del tè e dei composti del tè è supportata da secoli di consumo da parte della popolazione umana. La biodisponibilità e la tolleranza al GTC a dosi comprese tra 600 e 1.000 mg di EGCG a dosi singole e multiple e con una durata da pochi giorni a 1 anno sono state ben documentate negli studi clinici di fase I/II.[[36 - 40](#) , [43](#) , [47 - 51](#)] Gli autori di uno studio di fase I sull'estratto orale di tè verde in pazienti adulti con tumori solidi hanno riferito che una dose sicura di estratto di tè verde (1,0 g/m² , tid) era equivalente a sette-otto tazze giapponesi (120 mL) di tè verde tre volte al giorno per 6 mesi.[[52](#)] Gli autori hanno concluso che gli effetti collaterali (neurologici e gastrointestinali) della preparazione dell'estratto di tè verde erano correlati alla caffeina e non all'EGCG.

In quattro studi di fase I, a dose singola e multidose, mirati a volontari sani che hanno assunto una sostanza farmaceutica di origine botanica contenente una miscela di catechine, polifenone E e un intervallo di dosaggio compreso tra 200 e 1.200 mg di EGCG, è stato ben tollerato.[[33](#) , [34](#) , [40 - 42](#) , [44](#) , [45](#)] Gli effetti avversi con una possibile relazione con il farmaco in studio riportati in questi studi sono stati di grado da 2 a 3 e includevano quanto segue:

- Astenia .
- Mal di testa.
- Dolore addominale .
- Dolore al petto.
- Diarrea .
- Dispepsia .
- Eruttazione .
- Flatulenza.
- Nausea .
- Vomito .
- Vertigini.
- Vasodilatazione.
- Eruzione cutanea.

Questi studi hanno dimostrato che, sebbene si verifichi un aumento della biodisponibilità orale quando i GTC vengono consumati a digiuno, anche un aumento della tossicità gastrointestinale è più comune. Gli effetti avversi gastrointestinali sono stati generalmente lievi e osservati più spesso ai livelli di dosaggio più elevati. L'insorgenza di eventi gastrointestinali si è verificata generalmente entro 2 o 3 ore dalla somministrazione e si è risolta entro 2 ore. Non sono stati segnalati eventi di grado 3 o superiore con una possibile relazione con il farmaco in studio.[49]

Il tè verde è stato ben tollerato negli studi clinici condotti su uomini affetti da cancro alla prostata.[43 , 49] In uno studio del 2005, gli effetti collaterali più comunemente riportati erano sintomi gastrointestinali. Questi sintomi erano lievi per tutti gli uomini tranne due, che hanno manifestato anoressia grave e dispnea moderata .[50] Poiché la durata dell'intervento in questi studi varia da una singola somministrazione una tantum fino a un massimo di 90 giorni, i dati sulla sicurezza di questi studi sono limitati alla sicurezza a breve termine di EGCG e GTC.

I dati provenienti da studi clinici [42 , 44] riportano la sicurezza a lungo termine dell'EGCG contenente GTC, da utilizzare negli uomini con lesioni precursori del cancro alla prostata per la prevenzione del cancro alla prostata. Uno studio [44] ha somministrato circa 300 mg di EGCG al giorno per 1 anno senza alcuna tossicità segnalata.

In uno studio statunitense, 400 mg di EGCG contenente polifenone E sono stati somministrati per 1 anno a uomini non a digiuno con HGPIN e proliferazione atipica di piccoli acini. Sono stati osservati più eventi possibili e probabili di grado da 2 a grado 3 negli uomini che avevano ricevuto il polifenone E e confrontati con quelli negli uomini che avevano ricevuto il placebo. Solo un uomo che ha ricevuto il polifenone E ha riportato nausea di grado 3, che è stato determinato essere probabilmente correlato all'agente in studio .[42]

Negli ultimi anni, il consumo orale di dosi e composizioni variabili di estratti di tè verde (GTE) è stato associato a diversi casi di epatotossicità.[25 , 38 , 53 - 55] La maggior parte dei pazienti colpiti erano donne e molti consumavano GTE per lo scopo di perdita di peso. Sebbene l'epatotossicità nella maggior parte dei casi si sia risolta entro 4 mesi dall'interruzione dei GTE, si sono verificati casi di rechallenge positivo e insufficienza epatica che hanno richiesto un trapianto di fegato . Un rapporto ha descritto un caso di insufficienza epatica acuta che ha richiesto un trapianto in una donna che ha consumato capsule di GTE.[54] Le capsule contenevano polifenone 70A (un estratto di tè verde concentrato, arricchito e pastorizzato con acqua calda) e 120 mg di GTE. Poiché non è stato possibile identificare nessun'altra relazione causale, i medici curanti hanno concluso che l'insufficienza epatica fulminante sperimentata da questo paziente era molto probabilmente correlata al consumo

di integratori dimagranti GTE da banco . Inoltre, la vendita di un GTE etanolicò venduto come aiuto per la riduzione del peso è stata sospesa nel 2003 dopo che sono state segnalate associazioni di epatotossicità (quattro casi in Spagna e nove casi in Francia) con il suo utilizzo.[55] Tempo di insorgenza dell'epatotossicità in seguito all'ingestione di I GTE variavano da diversi giorni a diversi mesi. L'aumento della biodisponibilità orale si verifica quando i GTE vengono somministrati a stomaco vuoto dopo un digiuno notturno. Si osserva un aumento della tossicità, inclusa l'epatotossicità, quando il polifenone E o l'EGCG vengono somministrati a cani a digiuno.[25]

La Divisione dei prodotti farmaceutici oncologici della FDA ha raccomandato che il polifenone E venga assunto con il cibo dai soggetti che partecipano agli studi clinici. Inoltre, dovrebbero essere presi in considerazione frequenti test di funzionalità epatica durante il trattamento, soprattutto nei primi mesi di inizio dello studio.

Riferimenti

1. Landau JM, Lambert JD, Yang CS: Tè verde. In: Heber D, Blackburn GL, Go VLW, et al., a cura di: Oncologia nutrizionale. 2a ed. Stampa accademica, 2006, pp 597-606.
2. Yang CS, Wang H: Problemi meccanicistici riguardanti la prevenzione del cancro da parte delle catechine del tè. *Mol Nutr Food Res* 55 (6): 819-31, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
3. Deka A, Vita JA: Tè e malattie cardiovascolari. *Pharmacol Res* 64 (2): 136-45, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
4. Yang CS, Wang H, Li GX, et al.: Prevenzione del cancro tramite il tè: prove da studi di laboratorio. *Pharmacol Res* 64 (2): 113-22, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
5. Sang S, Lambert JD, Ho C, et al.: Polifenoli del tè verde. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., a cura di: *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2a ed. Informa Healthcare, 2010, pp 402-10.
6. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, et al.: La chimica medicinale essenziale della curcumina. *J Med Chem* 60 (5): 1620-1637, 2017. [[Abstract PUBMED](#)]
7. Bisson J, McAlpine JB, Friesen JB, et al.: I bioattivi non validi possono minare la scoperta di farmaci basati su prodotti naturali? *J Med Chem* 59 (5): 1671-90, 2016. [[Abstract PUBMED](#)]
8. Chuu CP, Chen RY, Kokontis JM, et al.: Soppressione della segnalazione del recettore degli androgeni e dell'espressione dell'antigene specifico della prostata da parte di (-)-epigallocatechina-3-gallato in diversi stadi di progressione delle cellule di cancro alla prostata LNCaP. *Cancer Lett* 275 (1): 86-92, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
9. Thomas F, Holly JM, Persad R, et al.: L'estratto di tè verde (epigallocatechina-3-gallato)

- riduce l'efficacia della radioterapia sulle cellule tumorali della prostata. *Urologia* 78 (2): 475.e15-21, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
10. Albrecht DS, Clubbs EA, Ferruzzi M, et al.: L'epigallocatechina-3-gallato (EGCG) inibisce la proliferazione delle cellule tumorali della prostata PC-3 tramite l'attivazione di ERK1/2 indipendente da MEK. *Chem Biol Interact* 171 (1): 89-95, 2008. [[Abstract PUBMED](#)]
 11. Luo KL, Luo JH, Yu YP: (-)-epigallocatechina-3-gallato induce la morte delle cellule tumorali della prostata Du145 attraverso la downregulation dell'inibitore del legame del DNA 2, una proteina elica-ansa-elica negativa dominante. *Cancer Sci* 101 (3): 707-12, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
 12. Rocha S, Generalov R, Pereira Mdo C, et al.: Nanoparticelle polisaccaridiche caricate con epigallocatechina gallato per la chemioprevenzione del cancro alla prostata. *Nanomedicine (Lond)* 6 (1): 79-87, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
 13. Sanna V, Pintus G, Roggio AM, et al.: Nanoparticelle biocompatibili mirate per il rilascio di (-)-epigallocatechina 3-gallato alle cellule tumorali della prostata. *J Med Chem* 54 (5): 1321-32, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
 14. Pandey M, Shukla S, Gupta S: La demetilazione del promotore e il rimodellamento della cromatina da parte dei polifenoli del tè verde portano alla riespressione di GSTP1 nelle cellule di cancro alla prostata umana. *Int J Cancer* 126 (11): 2520-33, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
 15. Thakur VS, Gupta K, Gupta S: i polifenoli del tè verde provocano l'arresto del ciclo cellulare e l'apoptosi nelle cellule tumorali della prostata sopprimendo le deacetilasi istoniche di classe I. *Cancerogenesis* 33 (2): 377-84, 2012. [[Abstract PUBMED](#)]
 16. Thakur VS, Gupta K, Gupta S: I potenziali chemiopreventivi e chemioterapeutici dei polifenoli del tè. *Curr Pharm Biotechnol* 13 (1): 191-9, 2012. [[Abstract PUBMED](#)]
 17. Tachibana H: Basi molecolari per la chemioprevenzione del cancro mediante il polifenolo EGCG del tè verde. *Forum Nutr* 61: 156-69, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
 18. McCarthy S, Caporali A, Enkemann S, et al.: Le catechine del tè verde sopprimono il marcatore di sintesi del DNA MCM7 nel modello TRAMP del cancro alla prostata. *Mol Oncol* 1 (2): 196-204, 2007. [[Abstract PUBMED](#)]
 19. Siddiqui IA, Asim M, Hafeez BB, et al.: Green tea polyphenol EGCG blunts androgen receptor function in prostate cancer. *FASEB J* 25 (4): 1198-207, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]
 20. Adhami VM, Siddiqui IA, Sarfaraz S, et al.: Effective prostate cancer chemopreventive intervention with green tea polyphenols in the TRAMP model depends on the stage of the disease. *Clin Cancer Res* 15 (6): 1947-53, 2009. [[PUBMED Abstract](#)]

21. Harper CE, Patel BB, Wang J, et al.: Epigallocatechin-3-Gallate suppresses early stage, but not late stage prostate cancer in TRAMP mice: mechanisms of action. *Prostate* 67 (14): 1576-89, 2007. [[PUBMED Abstract](#)]
22. Gupta S, Hastak K, Ahmad N, et al.: Inhibition of prostate carcinogenesis in TRAMP mice by oral infusion of green tea polyphenols. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (18): 10350-5, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]
23. Kim SJ, Amankwah E, Connors S, et al.: Safety and chemopreventive effect of Polyphenon E in preventing early and metastatic progression of prostate cancer in TRAMP mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 7 (4): 435-44, 2014. [[PUBMED Abstract](#)]
24. Wu KM, Yao J, Boring D: Green tea extract-induced lethal toxicity in fasted but not in nonfasted dogs. *Int J Toxicol* 30 (1): 19-20, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]
25. Kapetanovic IM, Crowell JA, Krishnaraj R, et al.: Exposure and toxicity of green tea polyphenols in fasted and non-fasted dogs. *Toxicology* 260 (1-3): 28-36, 2009. [[PUBMED Abstract](#)]
26. Isbrucker RA, Edwards JA, Wolz E, et al.: Safety studies on epigallocatechin gallate (EGCG) preparations. Part 2: dermal, acute and short-term toxicity studies. *Food Chem Toxicol* 44 (5): 636-50, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
27. Zheng J, Yang B, Huang T, et al.: Green tea and black tea consumption and prostate cancer risk: an exploratory meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer* 63 (5): 663-72, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]
28. Guo Y, Zhi F, Chen P, et al.: Green tea and the risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 96 (13): e6426, 2017. [[PUBMED Abstract](#)]
29. Clinical development plan: tea extracts. Green tea polyphenols. Epigallocatechin gallate. *J Cell Biochem Suppl* 26: 236-57, 1996. [[PUBMED Abstract](#)]
30. Bushman JL: Green tea and cancer in humans: a review of the literature. *Nutr Cancer* 31 (3): 151-9, 1998. [[PUBMED Abstract](#)]
31. Higdon JV, Frei B: Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit Rev Food Sci Nutr* 43 (1): 89-143, 2003. [[PUBMED Abstract](#)]
32. Ahn WS, Yoo J, Huh SW, et al.: Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions. *Eur J Cancer Prev* 12 (5): 383-90, 2003. [[PUBMED Abstract](#)]
33. Montague JA, Butler LM, Wu AH, et al.: Green and black tea intake in relation to prostate cancer risk among Singapore Chinese. *Cancer Causes Control* 23 (10): 1635-41, 2012. [[PUBMED Abstract](#)]

34. Ito K: Prostate cancer in Asian men. *Nat Rev Urol* 11 (4): 197-212, 2014. [[PUBMED Abstract](#)]
35. Jian L, Xie LP, Lee AH, et al.: Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China. *Int J Cancer* 108 (1): 130-5, 2004. [[PUBMED Abstract](#)]
36. Chow HH, Cai Y, Alberts DS, et al.: Phase I pharmacokinetic study of tea polyphenols following single-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10 (1): 53-8, 2001. [[PUBMED Abstract](#)]
37. Chow HH, Hakim IA, Vining DR, et al.: Effects of dosing condition on the oral bioavailability of green tea catechins after single-dose administration of Polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res* 11 (12): 4627-33, 2005. [[PUBMED Abstract](#)]
38. Chow HH, Cai Y, Hakim IA, et al.: Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res* 9 (9): 3312-9, 2003. [[PUBMED Abstract](#)]
39. Nguyen MM, Ahmann FR, Nagle RB, et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenon E in prostate cancer patients before prostatectomy: evaluation of potential chemopreventive activities. *Cancer Prev Res (Phila)* 5 (2): 290-8, 2012. [[PUBMED Abstract](#)]
40. Lee MJ, Maliakal P, Chen L, et al.: Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-epigallocatechin-3-gallate by humans: formation of different metabolites and individual variability. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11 (10 Pt 1): 1025-32, 2002. [[PUBMED Abstract](#)]
41. Yuan JM: Cancer prevention by green tea: evidence from epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 98 (6 Suppl): 1676S-1681S, 2013. [[PUBMED Abstract](#)]
42. Kumar NB, Pow-Sang J, Spiess PE, et al.: Randomized, placebo-controlled trial evaluating the safety of one-year administration of green tea catechins. *Oncotarget* 7 (43): 70794-70802, 2016. [[PUBMED Abstract](#)]
43. Wang P, Aronson WJ, Huang M, et al.: Green tea polyphenols and metabolites in prostatectomy tissue: implications for cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila)* 3 (8): 985-93, 2010. [[PUBMED Abstract](#)]
44. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, et al.: Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res* 66 (2): 1234-40, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
45. Brausi M, Rizzi F, Bettuzzi S: Chemoprevention of human prostate cancer by green tea catechins: two years later. A follow-up update. *Eur Urol* 54 (2): 472-3, 2008. [[PUBMED](#)]

Abstract]

46. Micali S, Territo A, Pirola GM, et al.: Effect of green tea catechins in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: Results of a short-term double-blind placebo controlled phase II clinical trial. *Arch Ital Urol Androl* 89 (3): 197-202, 2017. [\[PUBMED Abstract\]](#)
47. Henning SM, Aronson W, Niu Y, et al.: Tea polyphenols and theaflavins are present in prostate tissue of humans and mice after green and black tea consumption. *J Nutr* 136 (7): 1839-43, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
48. Henning SM, Wang P, Said JW, et al.: Randomized clinical trial of brewed green and black tea in men with prostate cancer prior to prostatectomy. *Prostate* 75 (5): 550-9, 2015. [\[PUBMED Abstract\]](#)
49. McLarty J, Bigelow RL, Smith M, et al.: Tea polyphenols decrease serum levels of prostate-specific antigen, hepatocyte growth factor, and vascular endothelial growth factor in prostate cancer patients and inhibit production of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in vitro. *Cancer Prev Res (Phila)* 2 (7): 673-82, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
50. Choan E, Segal R, Jonker D, et al.: A prospective clinical trial of green tea for hormone refractory prostate cancer: an evaluation of the complementary/alternative therapy approach. *Urol Oncol* 23 (2): 108-13, 2005 Mar-Apr. [\[PUBMED Abstract\]](#)
51. Jatoi A, Ellison N, Burch PA, et al.: A phase II trial of green tea in the treatment of patients with androgen independent metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 97 (6): 1442-6, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)
52. Pisters KM, Newman RA, Coldman B, et al.: Phase I trial of oral green tea extract in adult patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 19 (6): 1830-8, 2001. [\[PUBMED Abstract\]](#)
53. Bonkovsky HL: Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*). *Ann Intern Med* 144 (1): 68-71, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
54. Molinari M, Watt KD, Kruszyna T, et al.: Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transpl* 12 (12): 1892-5, 2006. [\[PUBMED Abstract\]](#)
55. Pedrós C, Cereza G, García N, et al.: [Liver toxicity of *Camellia sinensis* dried etanolic extract]. *Med Clin (Barc)* 121 (15): 598-9, 2003. [\[PUBMED Abstract\]](#)

Lycopene

Overview

This section contains the following key information:

- Lycopene is a carotenoid, a natural pigment made by plants and various fruits and vegetables, including tomatoes, apricots, guavas, and watermelon.
- Lycopene's absorption is improved with concurrent dietary fat intake.
- Lycopene inhibits androgen receptor expression in prostate cancer cells *in vitro* and, along with some of its metabolites, reduces prostate cancer cell proliferation and may modulate cell-cycle progression.
- Lycopene may also affect the insulin-like growth factor (IGF) intracellular pathway in prostate cancer cells.
- Results from several *in vitro* and animal studies have indicated that lycopene may have chemopreventive effects for cancers of the prostate, skin, breast, lung, and liver; however, human trials have been inconsistent in their findings.
- Clinical trials utilizing lycopene in prostate cancer patients with various different clinical presentations (e.g., early stage, prostate-specific antigen [PSA] relapse, advanced disease) have yielded inconsistent results.
- The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has accepted the determination by various companies that their lycopene-containing products meet the FDA's requirements for the designation of Generally Recognized as Safe (GRAS). In clinical trials involving prostate cancer patients, doses ranging from 10 to 120 mg/d have been well tolerated, with only occasional mild-to-moderate gastrointestinal toxicities.

General Information and History

Lycopene is a phytochemical that belongs to a group of pigments known as carotenoids. It is red and lipophilic. As a natural pigment made by plants, lycopene helps to protect plants from light-induced stress,[1] and it also transfers light energy during photosynthesis.[2] Lycopene is found in a number of fruits and vegetables, including apricots, guavas, and watermelon, but the majority of lycopene consumed in the United States is from tomato-based products.[1]

Il licopene è stato studiato per il suo ruolo nelle malattie croniche, comprese le malattie cardiovascolari e il cancro. Numerosi studi epidemiologici suggeriscono che il licopene può aiutare a prevenire le malattie cardiovascolari. Il licopene può proteggere dalle malattie cardiovascolari diminuendo la sintesi del colesterolo e aumentando la degradazione delle lipoproteine a bassa densità,[3] sebbene alcuni studi interventistici abbiano mostrato risultati contrastanti.[4]

Numerosi studi *in vitro* e *in vivo* suggeriscono che il licopene può anche essere protettivo contro il cancro della pelle, della mammella, del polmone e del fegato.[5] Tuttavia, gli studi epidemiologici hanno prodotto risultati incoerenti riguardo al potenziale del licopene nel ridurre il rischio di cancro.

I pochi studi di intervento sull'uomo sono stati piccoli e generalmente focalizzati su endpoint intermedi , non sulla risposta di una malattia clinicamente evidente o sulla sopravvivenza globale e, quindi, hanno avuto una traduzione limitata nella pratica.[2 , 6]

Sulla base delle prove complessive, l'associazione tra consumo di pomodoro e riduzione del rischio di cancro alla prostata è limitata.[7]

Diverse aziende distribuiscono il licopene come integratore alimentare . Negli Stati Uniti, gli integratori alimentari sono regolamentati dalla FDA come categoria separata da alimenti, cosmetici e farmaci. A differenza dei farmaci, gli integratori alimentari non richiedono una valutazione pre-commercializzazione e l'approvazione da parte della FDA, a meno che non vengano avanzate specifiche indicazioni di prevenzione o trattamento della malattia. Anche la qualità e la quantità degli ingredienti negli integratori alimentari sono regolate dalla FDA attraverso le Buone Pratiche di Produzione (GMP). Le GMP della FDA richiedono che ogni lotto finito di integratore alimentare soddisfi tutte le specifiche del prodotto in termini di identità, purezza, forza, composizione e limiti di contaminazione che potrebbero adulterare gli integratori alimentari. La FDA può rimuovere dal mercato gli integratori alimentari ritenuti non sicuri. Poiché gli integratori alimentari non vengono formalmente esaminati ogni anno per verificarne la coerenza di produzione, gli ingredienti possono variare considerevolmente da lotto a lotto e non vi è alcuna garanzia che gli ingredienti dichiarati sulle etichette dei prodotti siano presenti (o siano presenti nelle quantità specificate). La FDA non ha approvato l'uso del licopene come trattamento per il cancro o qualsiasi altra condizione medica .

Studi preclinici/su animali

Studi *in vitro*

Studi in vitro che hanno esaminato il legame tra licopene e carcinogenesi della prostata hanno suggerito diversi meccanismi attraverso i quali il licopene potrebbe ridurre il rischio di cancro alla prostata. Il licopene viene scomposto in una serie di metaboliti che si ritiene abbiano vari effetti biologici , tra cui capacità antiossidanti e un ruolo nella comunicazione delle giunzioni.[8]

Il trattamento delle cellule epiteliali della prostata umana normale con licopene ha prodotto un'inibizione della crescita dose-dipendente , indicando che l'inibizione della proliferazione

delle cellule prostatiche potrebbe essere un modo in cui il licopene potrebbe ridurre il rischio di cancro alla prostata.[9]

Inoltre, il trattamento delle cellule tumorali della prostata con licopene ha comportato una diminuzione significativa del numero di cellule trattate con licopene nella fase S del ciclo cellulare , suggerendo che il licopene può ridurre la proliferazione cellulare alterando la progressione del ciclo cellulare. Inoltre, l'apo-12'-licopenale, un metabolita del licopene, riduce la proliferazione delle cellule del cancro alla prostata e può modulare la progressione del ciclo cellulare.[10]

Alcuni studi hanno suggerito che le cellule tumorali hanno alterato le vie di biosintesi del colesterolo. Il trattamento delle cellule tumorali della prostata con licopene ha comportato diminuzioni dose-dipendenti della 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasi (l'enzima limitante la velocità nella sintesi del colesterolo), del colesterolo totale e della crescita cellulare, nonché un aumento dell'apoptosi . Tuttavia, l'aggiunta di mevalonato ha prevenuto gli effetti inibitori della crescita del licopene, indicando che la via del mevalonato può essere importante per l'attività antitumorale del licopene.[11]

Il licopene può anche influenzare i livelli di colesterolo nelle cellule tumorali della prostata attivando la via del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ) - recettore X del fegato alfa (LXR α)-cassetta legante l'ATP, sottofamiglia 1 (ABCA1) , che porta a una diminuzione dei livelli di colesterolo e può infine provocare una diminuzione della proliferazione cellulare. ABCA1 media l'efflusso di colesterolo e PPAR γ ha dimostrato di inibire la crescita e la differenziazione delle cellule tumorali della prostata. In uno studio, il trattamento delle cellule tumorali della prostata con licopene ha comportato un aumento dell'espressione di PPAR γ , LXR α e ABCA1, nonché una riduzione del colesterolo totale. Inoltre, quando le cellule venivano trattate con un antagonista PPAR γ , la proliferazione cellulare aumentava, mentre il trattamento delle cellule con una combinazione dell'antagonista PPAR γ e del licopene diminuiva la proliferazione cellulare.[12]

L'aggiunta di licopene al terreno contenente la linea cellulare di adenocarcinoma prostatico umano LNCaP ha comportato una diminuzione della sintesi del DNA e l'inibizione dell'attività e dell'espressione dell'elemento gene del recettore degli androgeni.[13] In uno studio che ha esaminato la concentrazione fisiologicamente rilevante di licopene (2 mmol/L) o placebo per 48 ore sull'espressione proteica nelle cellule epiteliali prostatiche primarie umane, le proteine che erano significativamente sovraregolate o sottoregolate in seguito all'esposizione al licopene erano quelle proteine coinvolte nelle risposte antiossidanti, citoprotezione, apoptosi, inibizione della crescita, segnalazione del recettore degli androgeni e cascata AKT / mTOR . Questi dati sono coerenti con studi precedenti, che suggeriscono che il licopene può prevenire la trasformazione maligna nelle cellule epiteliali prostatiche umane

nelle fasi di inizio, promozione e/o progressione del cancro.[14]

Uno studio che ha esaminato l'effetto del licopene su più punti lungo le vie di segnalazione del fattore nucleare kappa B (NF-kappa B) nelle linee cellulari della prostata ha dimostrato una riduzione dal 30% al 40% nella fosforilazione dell'inibitore della fosforilazione kappa B (I-kappa B) . Attività trascrizionale di NF-kappa B e una significativa riduzione della crescita cellulare alla concentrazione fisiologicamente rilevante di 1,25 µM o superiore.[15] Questi risultati hanno fornito la prova che le proprietà antitumorali del licopene possono verificarsi attraverso l'inibizione della via di segnalazione di NF-kappa B, iniziando nella fase iniziale dell'attività della chinasi IKK citoplasmatica , che porta poi a una ridotta regolazione del gene responsivo a NF-kappa B. Inoltre, questi effetti nelle cellule tumorali sono stati osservati a concentrazioni di licopene rilevanti e ottenibili *in vivo* .

Alcuni studi hanno valutato possibili interazioni benefiche tra il licopene e le terapie antitumorali convenzionali. In uno di questi studi, vari tipi di cellule tumorali della prostata sono stati trattati con una combinazione di licopene e docetaxel , un farmaco usato per trattare pazienti con cancro alla prostata resistente alla castrazione , o con ciascun farmaco da solo. Il trattamento combinato ha inibito la proliferazione in quattro linee cellulari su cinque in misura maggiore rispetto al trattamento con docetaxel da solo. I risultati suggeriscono che il meccanismo di questi effetti potrebbe coinvolgere la via del recettore IGF-1 (IGF-1R).[16]

Studi sugli animali

In uno studio di chemioprevenzione , 59 topi transgenici con adenocarcinoma della prostata di topo (TRAMP) sono stati alimentati con diete integrate con concentrato di pomodoro o perline di licopene (entrambi i preparati contenevano 28 mg di licopene/kg di cibo). I topi che hanno ricevuto le perline di licopene hanno mostrato una riduzione maggiore nell'incidenza del cancro alla prostata rispetto ai topi di controllo rispetto ai topi trattati con concentrato di pomodoro, suggerendo che le perline di licopene possono fornire maggiori effetti chemiopreventivi rispetto al concentrato di pomodoro.[17]

Le chetosammine sono derivati dei carboidrati formati quando il cibo viene disidratato. In uno studio, FruHis (una chetosamina contenuta nei pomodori disidratati) combinato con il licopene ha provocato una maggiore inibizione della crescita delle cellule tumorali della prostata di ratto impiantate rispetto al licopene o al FruHis da soli. Inoltre, in un modello di carcinogenesi della prostata indotta da N-metil-N-nitrosourea/testosterone, i ratti alimentati con concentrato di pomodoro e dieta FruHis hanno avuto tempi di sopravvivenza più lunghi rispetto ai ratti alimentati solo con concentrato di pomodoro o polvere di pomodoro.[18]

Il licopene è stato studiato anche per i potenziali effetti terapeutici nei modelli di

xenotrapianto . In uno studio, a topi nudi atimici sono state iniettate cellule tumorali della prostata umane androgeno-indipendenti e sono stati trattati con licopene (4 mg/kg di peso corporeo o 16 mg/kg di peso corporeo) o beta-carotene (16 mg/kg di peso corporeo). . L'integrazione di topi con licopene o beta-carotene ha comportato una diminuzione della crescita del tumore .[19] In uno studio *in vitro* , i ricercatori hanno dimostrato l'effetto del licopene nelle linee cellulari di cancro alla prostata androgeno-indipendenti.[20] In un altro studio, ai topi nudi è stata iniettata con cellule umane di cancro alla prostata e trattati con iniezioni intraperitoneali di docetaxel, licopene (15 mg/kg/giorno) somministrati tramite sonda gastrica o una combinazione di entrambi. I topi hanno mostrato tempi di sopravvivenza più lunghi e tumori più piccoli quando trattati con una combinazione di docetaxel e licopene rispetto a quando erano trattati con docetaxel da solo.[16]

Studi umani

Studi epidemiologici

Diversi studi epidemiologici hanno valutato le potenziali associazioni tra l'assunzione di licopene e l'incidenza del cancro alla prostata .

Studi epidemiologici hanno dimostrato che le popolazioni con un elevato apporto di licopene alimentare hanno un rischio inferiore di cancro alla prostata.[7 , 9 - 13] Studi prospettici e caso-controllo hanno dimostrato che il licopene è significativamente più basso nel siero e nei tessuti dei pazienti affetti da cancro rispetto a quelli dei pazienti affetti da cancro. controlli,[7 , 16 - 19 , 21] mentre altri studi non sono riusciti a dimostrare tale connessione.[22]

È stata esaminata anche un'associazione tra la concentrazione sierica di licopene e il rischio di cancro negli uomini che hanno partecipato allo studio Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor in Finlandia. In questo studio prospettico di coorte è stata osservata un'associazione inversa tra i livelli di licopene e il rischio complessivo di cancro, suggerendo che concentrazioni più elevate di licopene possono aiutare a ridurre il rischio di cancro complessivo. Gli uomini con i livelli sierici di licopene più alti avevano un rischio di cancro inferiore del 45% rispetto agli uomini con i livelli di licopene più bassi (rapporto di rischio [RR], 0,55; intervallo di confidenza al 95% [CI], 0,34-0,89; $P = 0,015$). Tuttavia, quando l'analisi è stata limitata a specifici tipi di cancro, è stata osservata un'associazione per altri tumori (RR, 0,43; IC al 95%, 0,23-0,79; $P = 0,007$) ma non per il cancro alla prostata.[23]

Una revisione sistematica e una meta-analisi del 2015 di studi che indagavano l'assunzione di licopene con la dieta/i livelli di licopene circolante e il rischio di cancro alla prostata hanno rilevato che quando l'assunzione di licopene era maggiore, l'incidenza del cancro alla prostata era ridotta ($P = 0,078$).[24] Allo stesso modo, a livelli più elevati di licopene

circolante erano associati a un minor rischio di cancro alla prostata. Allo stesso modo, una revisione sistematica e una meta-analisi del 2017 hanno valutato l'assunzione alimentare di licopene e il licopene circolante con il rischio di cancro alla prostata. Un'associazione inversa tra alti livelli di licopene sia circolante (RR, 0,88; 95% CI, 0,79-0,98; $P = 0,019$) sia di licopene alimentare (RR, 0,88; 95% CI, 0,78-0,98; $P = 0,017$) con la prostata è stato notato il rischio di cancro.[25]

Il trial di screening del cancro alla prostata, al polmone, al colon-retto e all'ovaio (PLCO) del National Cancer Institute è uno studio prospettico in corso che ha costituito una fonte di soggetti per indagare un'associazione tra l'assunzione di licopene e il rischio di cancro alla prostata. Uno studio del 2006 ha esaminato l'assunzione di licopene e prodotti a base di pomodoro e il rischio di cancro alla prostata tra i partecipanti al PLCO che erano stati seguiti per una media di 4,2 anni. L'assunzione di licopene e prodotti a base di pomodoro è stata valutata tramite questionari sulla frequenza alimentare. Nel complesso, non è stata trovata alcuna associazione tra l'assunzione alimentare di licopene o prodotti a base di pomodoro e il rischio di cancro alla prostata. Tuttavia, tra gli uomini con una storia familiare di cancro alla prostata, un aumento del consumo di licopene è stato associato a una diminuzione del rischio di cancro alla prostata.[26] È stato condotto uno studio di follow-up che ha esaminato il licopene sierico e il rischio di cancro alla prostata nello stesso gruppo di partecipanti al PLCO. I risultati non hanno suggerito alcuna differenza significativa nelle concentrazioni sieriche di licopene tra partecipanti sani e partecipanti che hanno sviluppato il cancro alla prostata.[27]

Lo studio di follow-up dei professionisti sanitari ha ottenuto informazioni sulla dieta e accertato casi di cancro alla prostata totali e letali dal 1986 al 31 gennaio 2010. Un maggiore apporto di licopene era inversamente associato al rischio totale di cancro alla prostata (rapporto di rischio [HR], 0,91; IC al 95%, 0,84-1,00) e rischio letale di cancro alla prostata (HR, 0,72; IC al 95%, 0,56-0,94). Un'analisi di sottoinsieme è stata limitata agli uomini che avevano avuto almeno un test del PSA negativo all'esordio, per ridurre l'influenza dello screening del PSA sull'associazione. L'associazione inversa è diventata notevolmente più forte (HR, 0,47; IC al 95%, 0,29-0,75) per il cancro alla prostata letale. Sono stati monitorati i livelli di marcatori tumorali per l'angiogenesi, l'apoptosi e la proliferazione e differenziazione cellulare. Tre dei marcatori dell'angiogenesi tumorale erano fortemente associati all'assunzione di licopene, quindi gli uomini con un apporto maggiore avevano tumori che dimostravano un potenziale angiogenico inferiore.[28]

Almeno due studi hanno esaminato l'effetto dei livelli ematici di licopene sul rischio di cancro alla prostata ad alto grado. Il primo studio ha esaminato le associazioni tra i livelli di carotenoidi e il rischio di cancro alla prostata di alto grado, prendendo in considerazione anche i geni correlati agli antiossidanti e l'instabilità del tumore. Questo studio ha

dimostrato che i carotenoidi plasmatici alla diagnosi, in particolare tra gli uomini portatori di specifiche variazioni somatiche, erano inversamente associati al rischio di cancro alla prostata ad alto grado. Concentrazioni più elevate di licopene sono state associate a una minore instabilità genomica tra gli uomini con malattia di basso grado, indicando che il licopene può inibire la progressione del cancro alla prostata nelle prime fasi della sua storia naturale.[29]

In un altro studio che ha esaminato se l'assunzione di carotenoidi e i livelli di carotenoidi nel tessuto adiposo fossero inversamente associati all'aggressività del cancro alla prostata, i risultati hanno suggerito che le diete ricche di licopene possono proteggere dal cancro alla prostata aggressivo negli uomini bianchi americani, e le diete ricche di beta-criptoxantina possono proteggere dalla prostata aggressiva. cancro negli uomini afroamericani.[30]

Uno studio ha studiato la correlazione tra i livelli ematici di licopene e il tasso di progressione del cancro alla prostata. Questo studio ha esaminato i carotenoidi e i tocoferoli plasmatici in relazione ai livelli di PSA negli uomini con recidiva biochimica di cancro alla prostata. Questo studio ha indicato che il livello plasmatico di cis-luteina/zeaxantina a 3 mesi era inversamente correlato al livello di PSA a 3 mesi ($P = 0,0008$), mentre l'alfa-tocoferolo ($P = 0,01$), la beta-criptoxantina ($P = 0,01$) e i livelli di licopene tutto trans ($P = .004$) a 3 mesi erano inversamente correlati ai livelli di PSA a 6 mesi. L'aumento percentuale dei livelli di alfa-tocoferolo e trans-beta-carotene dal basale al mese 3 è stato associato a livelli più bassi di PSA a 3 e 6 mesi. L'aumento percentuale di beta-criptoxantina, cis-luteina/zeaxantina e tutto trans-licopene è stato associato a livelli più bassi di PSA solo a 6 mesi.[31]

Uno studio ha esaminato l'associazione tra l'assunzione alimentare di licopene e prodotti a base di pomodoro in pre e post diagnosi con la mortalità specifica per cancro alla prostata in una coorte prospettica di uomini con diagnosi di cancro alla prostata non metastatico. Non è stata osservata alcuna associazione tra licopene sierico, prodotti a base di pomodoro e mortalità specifica per cancro alla prostata. Tra gli uomini con tumori ad alto rischio (T3-T4, punteggio Gleason 8-10 o coinvolgimento linfonodale), riportare costantemente un'assunzione di licopene pari o superiore alla mediana era associato a una mortalità specifica per cancro alla prostata inferiore.[32]

In uno studio prospettico recentemente riportato su 27.934 uomini avventisti statunitensi seguiti per un massimo di 7,9 anni, il consumo di prodotti a base di pomodoro in scatola e cotti (misurati in grammi sia per i prodotti a base di pomodoro che per il licopene) era inversamente correlato al rischio di cancro alla prostata. rispetto a quelli con zero assunzione di questi alimenti. L'associazione del rischio di cancro alla prostata con i pomodori crudi non era statisticamente significativa. Non sono state osservate differenze

nelle analisi di rischio concorrenti aggiustate tra tumori della prostata aggressivi e non aggressivi. Lo studio era limitato a questionari sulla frequenza alimentare auto-riportati per la raccolta dei dati; tuttavia, le concentrazioni di licopene non sono state quantificate in questa popolazione.[33]

La variabilità nei risultati di questi studi epidemiologici può essere correlata alla fonte di licopene; errata classificazione dell'esposizione; misure di assunzione incoerenti; differenze di assorbimento; differenze nel metabolismo individuale del licopene; mancanza di una risposta alla dose; e fattori confondenti legati allo stile di vita, come l'obesità, l'uso di tabacco e alcol, altre differenze nella dieta, la diversa standardizzazione delle quantità e delle composizioni del licopene, la posizione geografica e i fattori di rischio genetici. La maggior parte degli studi hanno esaminato l'associazione tra l'assunzione di licopene e il rischio di tutti i tumori alla prostata e non hanno considerato separatamente la malattia indolente rispetto a quella aggressiva. Date queste avvertenze, i risultati basati sull'evidenza epidemiologica dovrebbero essere interpretati con cautela.

Studi interventistici

Sono stati condotti numerosi studi clinici per indagare il licopene come agente chemiopreventivo e come potenziale trattamento per il cancro alla prostata.

Biodisponibilità

La biodisponibilità del licopene è stata esaminata e dimostrata in diversi studi che collegano il licopene al cancro alla prostata e ad altre malattie. La biodisponibilità del licopene è maggiore nei prodotti a base di pomodoro trasformato, come concentrato di pomodoro e passata di pomodoro, rispetto ai pomodori crudi.[4] È stato osservato che la biodisponibilità del licopene è altamente variabile, il che può portare a effetti biologici variabili dopo il consumo di licopene. Si ipotizza che queste variazioni, almeno in parte, possano essere attribuite a diversi polimorfismi a singolo nucleotide nei geni coinvolti nel licopene del pigmento rosso e nel metabolismo dei lipidi. In uno studio volto a definire l'impatto di porzioni tipiche di prodotti a base di pomodoro disponibili in commercio sulle concentrazioni plasmatiche e prostatiche risultanti di licopene,[34] gli uomini destinati a sottoporsi a prostatectomia (n = 33) sono stati assegnati in modo casuale a un gruppo di controllo con restrizione di licopene (<5 mg/giorno) o una zuppa di pomodoro (2-2¾ tazze/giorno preparata), salsa di pomodoro (142-198 g/giorno o 5-7 once/giorno) o succo di verdura (325-488 ml/giorno o 11-16,5 fluido oz/d) intervento che fornisce da 25 a 35 mg di licopene al giorno. La concentrazione di licopene prostatico alla fine dello studio era di 0,16 nmol/g (errore standard della media, 0,02) nei controlli, ma era 3,5, 3,6 e 2,2 volte più alta nella zuppa di pomodoro (P = 0,001), nella salsa (P = .001) e consumatori di succhi (P = .165), rispettivamente. La concentrazione di licopene nella prostata era moderatamente

correlata con le concentrazioni di licopene nel plasma postintervento (coefficiente di correlazione 0,60; $P = 0,001$), indicando che ulteriori fattori hanno un impatto sulle concentrazioni tissutali. Mentre l'isomero geometrico primario del licopene nei prodotti a base di pomodoro era all-trans (80%-90%), gli isomeri del plasma e della prostata erano rispettivamente pari al 47% e all'80% di *cis*-licopene, dimostrando uno spostamento verso l'accumulo di *cis*. Il consumo di porzioni tipiche di prodotti a base di pomodoro trasformati determina concentrazioni diverse di licopene nel plasma e nella prostata. Fattori quali la composizione del pasto e la genetica meritano un'ulteriore valutazione per determinarne l'impatto sull'assorbimento, sull'isomerizzazione e sulla biodistribuzione del licopene.[35]

Esistono prove che i grassi alimentari possono aiutare ad aumentare l'assorbimento dei carotenoidi, compreso il licopene. In un esperimento, volontari sani hanno consumato insalate di verdure miste con condimenti per insalata senza grassi, a basso contenuto di grassi o ricche di grassi. L'analisi dei campioni di sangue ha indicato che mangiare condimenti per insalata ricchi di grassi ha portato a un maggiore assorbimento di carotenoidi rispetto al consumo di condimenti a basso contenuto di grassi o senza grassi. con la cottura di pomodori senza olio d'oliva.[37] In un altro studio,[38] non è stata riscontrata alcuna differenza nei livelli plasmatici di licopene in seguito al consumo di pomodori mescolati con olio d'oliva o pomodori mescolati con olio di girasole, suggerendo che l'assorbimento del licopene potrebbe non dipendere da il tipo di olio utilizzato. Tuttavia, questo studio ha rilevato che la combinazione di olio d'oliva, ma non di olio di girasole, con i pomodori ha prodotto una maggiore attività antiossidante plasmatica.

Studi farmacodinamici

Healthy men participated in a crossover design study that attempted to differentiate the effects of a tomato matrix from those of lycopene by using lycopene-rich red tomatoes, lycopene-free yellow tomatoes, and purified lycopene. Thirty healthy men aged 50 to 70 years were randomly assigned to two groups, with each group consuming 200 g/d of yellow tomato paste (lycopene, 0 mg) and 200 g/d of red tomato paste (lycopene, 16 mg) as part of their regular diet for 1 week, separated by a 2-week washout period. Then, in a parallel design, the first group underwent supplementation with purified lycopene (16 mg/d) for 1 week, and the second group received a placebo. Sera samples collected before and after the interventions were incubated with lymph node cancer prostate cells to measure the expression of 45 target genes. In this placebo-controlled trial, circulating lycopene concentration increased only after consumption of red tomato paste and purified lycopene. Lipid profile, antioxidant status, PSA, and IGF-1 were not modified by consumption of tomato pastes and lycopene. When prostate cancer cells were treated *in vitro* with sera collected from men after red tomato paste consumption, IGF binding protein-3 (IGFBP-3) and the ratio of Bax to Bcl2 were up-regulated, and cyclin-D1, p53, and Nrf-2 were down-regulated compared with expression levels obtained using sera taken after the first washout

period. Intermediate gene expression changes were observed using sera collected from participants after consumption of yellow tomato paste with low carotenoid content. Cell incubation with sera from men who consumed purified lycopene led to significant up-regulation of IGFBP-3, c-fos, and uPAR compared with sera collected after placebo consumption. These findings suggest that lycopene may not be the only factor responsible for the cancer-protective effects of tomatoes.[39]

Prevention/early treatment

In another study, the effect of tomato sauce on apoptosis in benign prostatic hyperplasia (BPH) tissue and carcinomas was examined. Patients who were scheduled for prostatectomy were given tomato sauce pasta entrees (30 mg/day of lycopene) to eat daily for 3 weeks before surgery. Patients scheduled for surgery who did not receive the tomato sauce pasta entrees served as control subjects. Those who consumed the tomato sauce pasta entrees exhibited significantly decreased serum PSA levels and increased apoptotic cell death in BPH tissue and carcinomas.[40]

One study of 40 patients with high-grade prostate intraepithelial neoplasia (HGPIN) received 4 mg of lycopene twice a day or no lycopene supplementation for 2 years. A greater decrease in serum PSA levels was observed in men treated with lycopene supplements, compared with those who did not take the supplementation. During follow-up, adenocarcinomas were diagnosed more often in patients who had not received the supplements (6 of 20) than in men who had received lycopene (2 of 20). These findings suggest that lycopene may be effective in preventing HGPIN from progressing to prostate cancer.[41] In another study, men at high risk of prostate cancer (e.g., HGPIN) were randomly assigned to receive a daily multivitamin (that did not contain lycopene) or the same multivitamin and a lycopene supplement (30 mg/day) for 4 months. No statistically significant difference was observed in serum PSA levels between the two treatment groups.[42] Another randomized placebo-controlled study of consumption of a lycopene-rich tomato extract that was taken for approximately 6 months in 58 men with HGPIN reported no discernible effect on cell proliferation or cell cycle inhibition in benign prostatic epithelium or in serum PSA levels, despite a substantial increase in serum lycopene.[43]

In another study, 32 men with HGPIN received a lycopene-enriched diet (20–25 mg/day lycopene from triple-concentrated tomato paste) before undergoing a repeat biopsy after 6 months. No overall clinical benefit was seen in decreasing the rate of progression to prostate cancer. Baseline PSA levels showed no significant change. Prostatic lycopene concentration was the only difference between those whose repeat biopsy showed HGPIN, prostatitis, or prostate cancer. Prostatic lycopene concentration below 1 ng/mg was associated with prostate cancer at the 6-month follow-up biopsy ($P = .003$).[21] For more information about trials on therapies that include lycopene, see the [Multicomponent](#)

[Therapies](#) section.

Treatment

A number of clinical trials investigating lycopene as a potential treatment for prostate cancer are listed below in [Table 2](#).

Table 2. Clinical Trials of Lycopene for Prostate Cancer Treatment^a

Reference	Trial Design	Agent/Dose/ Duration	Treatment Groups (Enrolled; Treated; Placebo or No Treatment Control)	Biomarkers	R
[44]	Preprostatectomy; pilot RCT	Tomato oleoresin extract containing lycopene 30 mg/d (15 mg bid) or placebo control for 3 wk	26; 15; 11	Tumor volume	Small tumor volume vs. 4 than less involvement of surgical or extra-tissue cancer vs. 1 organ-confined disease; less involvement of the prostate gland; high prostatectomy rate (33%)

Bid = twice a day; PSA = prostate-specific antigen; RCT = randomized controlled trial.

^aFor more information and definition of terms, see the [NCI Dictionary of Cancer Terms](#).

^bStrongest evidence reported that the treatment under study has activity or improves the well-being. For information about levels of evidence analysis and scores, see [Levels of Evidence for Human Studies, Alternative, and Complementary Therapies](#).

Reference	Trial Design	Agent/Dose/ Duration	Treatment Groups (Enrolled; Treated; Placebo or No Treatment Control)	Biomarkers	R
					focal invol
[45]	Preprostatectomy; RCT	Tomato products containing 30 mg of lycopene daily, tomato products plus selenium, omega-3 fatty acids, soy isoflavones, grape/ pomegranate juice and green/black tea, or a control diet for 3 wk	79; 27 (tomato), 25 (tomato plus); 27 (control)	PSA	No diffe PSA betw inter and grou Low valu with inter risk canc high incre lycop level
[46]	Preprostatectomy; RCT	15 mg, 30 mg, or 45 mg lycopene vs. control for 30 d	45; 10 (15 mg), 10 (30 mg), 14 (45 mg); 11 (control)	PSA, steroid hormones, Ki-67	30 m lycop dose decr free test signi incre mea estra in se horn

Bid = twice a day; PSA = prostate-specific antigen; RCT = randomized controlled trial.

^aFor more information and definition of terms, see the [NCI Dictionary of Cancer Terms](#).

^bStrongest evidence reported that the treatment under study has activity or improves the well-be
For information about levels of evidence analysis and scores, see [Levels of Evidence for Human St
Alternative, and Complementary Therapies](#).

Reference	Trial Design	Agent/Dose/ Duration	Treatment Groups (Enrolled; Treated; Placebo or No Treatment Control)	Biomarkers	R
					bind globi decr the perc cells expr Ki-67 45 r dose total incre
[47]	Active surveillance; single arm	Whole- tomato supplement containing 10 mg of lycopene (Lycoplus) for 1 y	40; 40; None	PSA velocity; PSA doubling time	Stati signi decr PSA after lyco treat = .00
[48]	Biochemical relapse after radiation therapy or surgery	15, 30, 45, 60, 90, or 120 mg/d of lycopene (Lyc-O-Mato) for 1 y	36; 36; None	PSA	Did r seru level

Bid = twice a day; PSA = prostate-specific antigen; RCT = randomized controlled trial.

^aFor more information and definition of terms, see the [NCI Dictionary of Cancer Terms](#).

^bStrongest evidence reported that the treatment under study has activity or improves the well-be
For information about levels of evidence analysis and scores, see [Levels of Evidence for Human St
Alternative, and Complementary Therapies](#).

Reference	Trial Design	Agent/Dose/ Duration	Treatment Groups (Enrolled; Treated; Placebo or No Treatment Control)	Biomarkers	R
[49]	Biochemical relapse after radiation therapy or surgery; single-arm study	Tomato juice or paste containing lycopene 30 mg/d for 4 mo	46; 46; None	PSA	Did r seru level in or
[50]	Metastatic, hormone-refractory prostate cancer; open label study	Lycopene 10 mg/d (Lycored softules) for 3 mo	20; 20; None	PSA	50% level rema stabl shov biocl prog 30% a pai resp and patie exhil comj resp after treat
[51]	Hormone-refractory prostate cancer; single arm study	Lycopene 15 mg/d (pills) for 6 mo	17; 17; None	PSA	PSA stabi in 5 (17 ai prog in 12 17

Bid = twice a day; PSA = prostate-specific antigen; RCT = randomized controlled trial.

^aFor more information and definition of terms, see the [NCI Dictionary of Cancer Terms](#).

^bStrongest evidence reported that the treatment under study has activity or improves the well-be
For information about levels of evidence analysis and scores, see [Levels of Evidence for Human St
Alternative, and Complementary Therapies](#).

Preprostatectomy

Other studies have examined the potential therapeutic effect of lycopene-containing products in men with prostate cancer. The effects of lycopene supplementation on prostate tissue and prostate cancer biomarkers were investigated in men with localized prostate cancer in a 2002 pilot study. Men received either lycopene supplements (30 mg/d) or no intervention twice daily for 3 weeks before radical prostatectomy. Men in the intervention arm had smaller tumors (80% vs. 45%, less than 4 ml), less involvement of surgical margins and/or extraprostatic tissues with cancer (73% vs. 18%, organ-confined disease), and less diffuse involvement of the prostate by HGPIN (33% vs. 0%, focal involvement) compared with men in the control group. Mean plasma PSA levels were lower in the intervention group compared with the control group.[44] For more information on studies with lycopene, see the [Multicomponent Therapies](#) section.

In a phase II, randomized, placebo-controlled trial,[46] 45 men with clinically localized prostate cancer received either 15, 30, or 45 mg of lycopene (Lyc-O-Mato) or no supplement from time of biopsy to prostatectomy (30 days). Plasma lycopene increased from baseline to the end of treatment in all treatment groups, with the greatest increase observed in the 45 mg lycopene-supplemented arm. No toxicity was reported. Overall, men with prostate cancer had lower baseline levels of plasma lycopene, compared with disease-free controls, and similar to levels observed in previous studies in men with prostate cancer.[52,53] At the 30 mg lycopene dose level, a moderate decrease in mean free testosterone and significant increases in mean plasma estradiol and in serum sex hormone-binding globulin (SHBG) ($P = .022$) were observed. At the 45 mg/d dose, serum total estradiol increased ($P = .006$) with no significant change in serum testosterone. However, serum testosterone and SHBG levels in the control group remained unchanged. The mean difference between groups who received the lycopene supplementation demonstrated a lower percentage of cells expressing Ki-67, compared with the control group. Notably, 75% of subjects in the 30 mg lycopene-supplemented arm had a decrease in the percentage of cells expressing Ki-67, compared with the subjects in the control group, in which 100% of the subjects observed an increase. These changes were not statistically significant, compared with the changes in the control arm for this sample size and duration of intervention. Although antioxidant properties of lycopene have been hypothesized to be primarily responsible for its beneficial effects, this study suggests that other mechanisms mediated by steroid hormones may also be involved. [46]

In a single-arm study of previously untreated men diagnosed with localized prostate cancer, investigators determined whether PSA velocity was altered by a 1-year intervention with lycopene supplementation (10 mg/d). A statistically significant decrease in PSA velocity after lycopene treatment was observed ($P = .0007$). Analysis of the PSA-doubling time (pretreatment vs. post-treatment) showed a median increase after supplementation for 174

days; however, this was not statistically significant.[47]

In one study, prostate cancer patients (N = 36) who had biochemical relapse following radiation therapy or surgery received lycopene supplements twice daily for 1 year. There were six cohorts in the study, each receiving a different dose of lycopene (15, 30, 45, 60, 90, or 120 mg/d). Serum PSA levels did not respond to lycopene treatment. Plasma lycopene levels rose and appeared to plateau by 3 months for all doses. The results indicate that, although lycopene may be safe and well tolerated, it did not alter serum PSA levels in biochemically relapsed prostate cancer patients.[48]

In a 2004 open-label study, patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC) (N = 20) received lycopene supplements daily (10 mg/d of lycopene) for 3 months. Of the study's participants, 50% had PSA levels that remained stable, 15% showed biochemical progression, 30% showed a partial response, and one patient (5% of the total sample) exhibited a complete response after treatment.[50] In a phase II study, HRPC patients took lycopene supplements daily (15 mg of lycopene/d) for 6 months. By the end of the study, serum PSA levels had almost doubled in 12 of the 17 patients, and 5 of 17 patients had achieved PSA stabilization. Although this was a small study without a control group, the results suggest that lycopene may not be beneficial for patients with advanced prostate cancer.[51]

In another study, 46 patients with androgen-independent prostate cancer consumed either tomato paste or tomato juice daily (both preparations provided 30 mg of lycopene/d) for at least 4 months. Only one patient in this study exhibited a decrease in PSA level. Several episodes of gastrointestinal side effects were noted after eating the tomato paste or drinking the tomato juice.[49]

On the basis of the available evidence, early randomized clinical trials with lycopene as a single agent, in tomato products, and in combination with other agents (fish oil supplements, tomato products plus selenium, omega-3 fatty acids, soy isoflavones, grape/pomegranate juice and green/black tea) demonstrates bioavailability in serum and modulation of intermediate biomarkers implicated in prostate carcinogenesis and prostate cancer progression in most studies. Perhaps, future clinical trials should include longer duration of consistent lycopene exposure, while accounting for variations in individual absorption of carotenoids and heterogeneity of high-risk (HG PIN, atypical small acinar proliferation) and prostate cancer patient populations (indolent vs. aggressive prostate cancer or androgen-dependent vs. androgen-independent prostate cancer).

Current Clinical Trials

Use our [advanced clinical trial search](#) to find NCI-supported cancer clinical trials that are

now enrolling patients. The search can be narrowed by location of the trial, type of treatment, name of the drug, and other criteria. [General information](#) about clinical trials is also available.

Adverse Effects

Studies evaluating lycopene in randomized clinical trials targeting men at high risk for prostate cancer and populations with prostate cancer have indicated relatively few toxicities at the dose and duration of intervention.[39,41,42,47,50] Doses of lycopene ranging between 8 mg and 45 mg administered over a period ranging from 3 weeks to 2 years have been reported to be safe in randomized clinical trials targeting the prostate. When adverse effects occurred, they tended to present as gastrointestinal symptoms [49] and, in one study, the symptoms resolved when lycopene was taken with meals.[51] Another study reported that one participant withdrew because of diarrhea.[48]

The FDA has accepted the determination by various companies that their lycopene-containing products meet the FDA's requirements for the designation of GRAS.[54]

References

1. Kopec R, Schwartz SJ, Hadley C: Lycopene. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds.: Encyclopedia of Dietary Supplements. 2nd ed. Informa Healthcare, 2010, pp 504-17.
2. van Breemen RB, Pajkovic N: Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Lett* 269 (2): 339-51, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
3. Arab L, Steck S: Lycopene and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 71 (6 Suppl): 1691S-5S; discussion 1696S-7S, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
4. Mordente A, Guantario B, Meucci E, et al.: Lycopene and cardiovascular diseases: an update. *Curr Med Chem* 18 (8): 1146-63, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
5. Khan N, Afaq F, Mukhtar H: Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise. *Antioxid Redox Signal* 10 (3): 475-510, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
6. Ilic D, Forbes KM, Hased C: Lycopene for the prevention of prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (11): CD008007, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
7. Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC: The U.S. Food and Drug Administration's evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *J Natl Cancer Inst* 99 (14): 1074-85, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
8. Mein JR, Lian F, Wang XD: Biological activity of lycopene metabolites: implications for cancer prevention. *Nutr Rev* 66 (12): 667-83, 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
9. Obermüller-Jevic UC, Olano-Martin E, Corbacho AM, et al.: Il licopene inibisce la crescita

- delle cellule epiteliali della prostata umana normale in vitro. *J Nutr* 133 (11): 3356-60, 2003. [\[Abstract PUBMED\]](#)
10. Ford NA, Elsen AC, Zuniga K, et al.: Il licopene e l'apo-12'-licopenale riducono la proliferazione cellulare e alterano la progressione del ciclo cellulare nelle cellule tumorali della prostata umana. *Nutr Cancer* 63 (2): 256-63, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 11. Palozza P, Colangelo M, Simone R, et al.: Il licopene induce l'inibizione della crescita cellulare alterando la via del mevalonato e la segnalazione di Ras nelle linee cellulari tumorali. *Cancerogenesis* 31 (10): 1813-21, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 12. Yang CM, Lu IH, Chen HY, et al.: Il licopene inibisce la proliferazione delle cellule tumorali della prostata umana androgeno-dipendenti attraverso l'attivazione della via PPAR γ -LXR α -ABCA1. *J Nutr Biochem* 23 (1): 8-17, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 13. Zhang X, Wang Q, Neil B, et al.: Effetto del licopene sul recettore degli androgeni e sulla velocità dell'antigene prostatico specifico. *Chin Med J (inglese)* 123 (16): 2231-6, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 14. Qiu X, Yuan Y, Vaishnav A, et al.: Effetti del licopene sull'espressione proteica nelle cellule epiteliali prostatiche primarie umane. *Cancer Prev Res (Phila)* 6 (5): 419-27, 2013. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 15. Assar EA, Vidalle MC, Chopra M, et al.: Il licopene agisce attraverso l'inibizione della chinasi I κ B per sopprimere la segnalazione di NF- κ B nelle cellule umane di cancro al seno e alla prostata. *Tumore Biol* 37 (7): 9375-85, 2016. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 16. Tang Y, Parmakhtiar B, Simoneau AR, et al.: Il licopene potenzia l'effetto del docetaxel nel cancro alla prostata resistente alla castrazione associato ai livelli del recettore del fattore di crescita I simile all'insulina. *Neoplasia* 13 (2): 108-19, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 17. Konijeti R, Henning S, Moro A, et al.: Chemioprevenzione del cancro alla prostata con licopene nel modello TRAMP. *Prostata* 70 (14): 1547-54, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 18. Mossine VV, Chopra P, Mawhinney TP: Interazione del licopene del pomodoro e della chetosamina contro la tumorigenesi della prostata di ratto. *Cancer Res* 68 (11): 4384-91, 2008. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 19. Yang CM, Yen YT, Huang CS, et al.: Efficacia inibitoria della crescita del licopene e del β -carotene contro le cellule tumorali della prostata androgeno-indipendenti xenotrapiantate in topi nudi. *Mol Nutr Food Res* 55 (4): 606-12, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 20. Yang CM, Lu YL, Chen HY, et al.: Il licopene e l'agonista LXR α T0901317 inibiscono sinergicamente la proliferazione delle cellule tumorali della prostata androgeno-indipendenti attraverso la via PPAR γ -LXR α -ABCA1. *J Nutr Biochem* 23 (9): 1155-62,

2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)

21. Mariani S, Lionetto L, Cavallari M, et al.: Una bassa concentrazione di licopene nella prostata è associata allo sviluppo del cancro alla prostata in pazienti con neoplasia intraepiteliale prostatica di alto grado. *Int J Mol Sci* 15 (1): 1433-40, 2014. [\[Abstract PUBMED\]](#)
22. Kristal AR, Till C, Platz EA, et al.: Concentrazione sierica di licopene e rischio di cancro alla prostata: risultati del Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20 (4): 638-46, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
23. Karppi J, Kurl S, Nurmi T, et al.: Licopene sierico e rischio di cancro: studio Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor (KIHD). *Ann Epidemiol* 19 (7): 512-8, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)
24. Chen P, Zhang W, Wang X, et al.: Licopene e rischio di cancro alla prostata: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Medicine (Baltimore)* 94 (33): e1260, 2015. [\[Abstract PUBMED\]](#)
25. Rowles JL, Ranard KM, Smith JW, et al.: L'aumento del licopene alimentare e circolante è associato a un ridotto rischio di cancro alla prostata: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Cancro alla prostata Prostatic Dis* 20 (4): 361-377, 2017. [\[Abstract PUBMED\]](#)
26. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, et al.: Uno studio prospettico sull'assunzione di licopene e prodotti a base di pomodoro e sul rischio di cancro alla prostata. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (1): 92-8, 2006. [\[Abstract PUBMED\]](#)
27. Peters U, Leitzmann MF, Chatterjee N, et al.: Licopene sierico, altri carotenoidi e rischio di cancro alla prostata: uno studio caso-controllo annidato nello studio di screening del cancro della prostata, del polmone, del colon-retto e dell'ovaio. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16 (5): 962-8, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
28. Zu K, Mucci L, Rosner BA, et al.: Licopene alimentare, angiogenesi e cancro alla prostata: uno studio prospettico nell'era dell'antigene prostatico specifico. *J Natl Cancer Inst* 106 (2): djt430, 2014. [\[Abstract PUBMED\]](#)
29. Nordström T, Van Blarigan EL, Ngo V, et al.: Associazioni tra carotenoidi circolanti, instabilità genomica e rischio di cancro alla prostata di alto grado. *Prostata* 76 (4): 339-48, 2016. [\[Abstract PUBMED\]](#)
30. Antwi SO, Steck SE, Su LJ, et al.: Assunzione di carotenoidi e livelli di carotenoidi nel tessuto adiposo in relazione all'aggressività del cancro alla prostata tra uomini afro-americani ed europeo-americani nel progetto North Carolina-Louisiana prostate cancer (PCaP). *Prostata* 76 (12): 1053-66, 2016. [\[Abstract PUBMED\]](#)
31. Antwi SO, Steck SE, Zhang H, et al.: Carotenoidi e tocoferoli plasmatici in relazione ai

- livelli di antigene prostatico specifico (PSA) tra uomini con recidiva biochimica di cancro alla prostata. *Cancer Epidemiol* 39 (5): 752-62, 2015. [\[Abstract PUBMED\]](#)
32. Wang Y, Jacobs EJ, Newton CC, et al.: Licopene, prodotti a base di pomodoro e mortalità specifica per il cancro alla prostata tra gli uomini con diagnosi di cancro alla prostata non metastatico nella coorte nutrizionale del Cancer Prevention Study II. *Int J Cancer* 138 (12): 2846-55, 2016. [\[Abstract PUBMED\]](#)
33. Fraser GE, Jacobsen BK, Knutsen SF, et al.: Consumo di pomodoro e assunzione di licopene come predittori dell'incidenza del cancro alla prostata: Adventist Health Study-2. *Il cancro causa il controllo* 31 (4): 341-351, 2020. [\[Abstract PUBMED\]](#)
34. Borel P, Desmarchelier C, Nowicki M, et al.: La biodisponibilità del licopene è associata a una combinazione di varianti genetiche. *Free Radic Biol Med* 83: 238-44, 2015. [\[Abstract PUBMED\]](#)
35. Grainger EM, Hadley CW, Moran NE, et al.: Un confronto tra il licopene plasmatico e prostatico in risposta a porzioni tipiche di zuppa di pomodoro, salsa o succo negli uomini prima della prostatectomia. *Br J Nutr* 114 (4): 596-607, 2015. [\[Abstract PUBMED\]](#)
36. Brown MJ, Ferruzzi MG, Nguyen ML, et al.: La biodisponibilità dei carotenoidi è maggiore nelle insalate ingerite con grassi interi rispetto a quelle con condimenti per insalate a ridotto contenuto di grassi, misurata con rilevamento elettrochimico. *Am J Clin Nutr* 80 (2): 396-403, 2004. [\[Abstract PUBMED\]](#)
37. Fielding JM, Rowley KG, Cooper P, et al.: Aumenti della concentrazione plasmatica di licopene dopo il consumo di pomodori cotti con olio d'oliva. *Asia Pac J Clin Nutr* 14 (2): 131-6, 2005. [\[Abstract PUBMED\]](#)
38. Lee A, Thurnham DI, Chopra M: Il consumo di prodotti a base di pomodoro con olio d'oliva ma non con olio di girasole aumenta l'attività antiossidante del plasma. *Free Radic Biol Med* 29 (10): 1051-5, 2000. [\[Abstract PUBMED\]](#)
39. Talvas J, Caris-Veyrat C, Guy L, et al.: Effetti differenziali del licopene consumato nel concentrato di pomodoro e del licopene sotto forma di estratto purificato sui geni bersaglio delle cellule prostatiche tumorali. *Am J Clin Nutr* 91 (6): 1716-24, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
40. Kim HS, Bowen P, Chen L, et al.: Effetti del consumo di salsa di pomodoro sulla morte cellulare per apoptosi nell'iperplasia benigna e nel carcinoma della prostata. *Nutr Cancer* 47 (1): 40-7, 2003. [\[Abstract PUBMED\]](#)
41. Mohanty NK, Saxena S, Singh UP, et al.: Il licopene come agente chemiopreventivo nel trattamento della neoplasia intraepiteliale della prostata di alto grado. *Urol Oncol* 23 (6): 383-5, 2005 novembre-dicembre. [\[Abstract pubblicato\]](#)

42. Bunker CH, McDonald AC, Evans RW, et al.: Uno studio randomizzato sull'integrazione di licopene negli uomini di Tobago con alto rischio di cancro alla prostata. *Nutr Cancer* 57 (2): 130-7, 2007. [[Abstract PUBMED](#)]
43. Gann PH, Deaton RJ, Rueter EE, et al.: Uno studio randomizzato di fase II sull'estratto di pomodoro ricco di licopene tra uomini con neoplasia intraepiteliale prostatica di alto grado. *Nutr Cancer* 67 (7): 1104-12, 2015. [[Abstract PUBMED](#)]
44. Kucuk O, Sarkar FH, Djuric Z, et al.: Effetti dell'integrazione di licopene in pazienti con cancro alla prostata localizzato. *Exp Biol Med (Maywood)* 227 (10): 881-5, 2002. [[Abstract PUBMED](#)]
45. Paur I, Lilleby W, Bøhn SK, et al.: Studio randomizzato e controllato a base di pomodoro in pazienti affetti da cancro alla prostata: effetto sul PSA. *Clin Nutr* 36 (3): 672-679, 2017. [[Abstract PUBMED](#)]
46. Kumar NB, Besterman-Dahan K, Kang L, et al.: Results of a Randomized Clinical Trial of the Action of Several Doses of Lycopene in Localized Prostate Cancer: Administration Prior to Radical Prostatectomy. *Clin Med Urol* 1: 1-14, 2008. [[PUBMED Abstract](#)]
47. Barber NJ, Zhang X, Zhu G, et al.: Lycopene inhibits DNA synthesis in primary prostate epithelial cells in vitro and its administration is associated with a reduced prostate-specific antigen velocity in a phase II clinical study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 9 (4): 407-13, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
48. Clark PE, Hall MC, Borden LS, et al.: Phase I-II prospective dose-escalating trial of lycopene in patients with biochemical relapse of prostate cancer after definitive local therapy. *Urology* 67 (6): 1257-61, 2006. [[PUBMED Abstract](#)]
49. Jatoi A, Burch P, Hillman D, et al.: A tomato-based, lycopene-containing intervention for androgen-independent prostate cancer: results of a Phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Urology* 69 (2): 289-94, 2007. [[PUBMED Abstract](#)]
50. Ansari MS, Gupta NP: Lycopene: a novel drug therapy in hormone refractory metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 22 (5): 415-20, 2004 Sep-Oct. [[PUBMED Abstract](#)]
51. Schwenke C, Ubrig B, Thürmann P, et al.: Lycopene for advanced hormone refractory prostate cancer: a prospective, open phase II pilot study. *J Urol* 181 (3): 1098-103, 2009. [[PUBMED Abstract](#)]
52. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, et al.: Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 59 (6): 1225-30, 1999. [[PUBMED Abstract](#)]
53. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al.: Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 87 (23): 1767-76, 1995. [[PUBMED Abstract](#)]
54. GRAS Notice Inventory. Silver Spring, Md: Food and Drug Administration, 2018.

[Available online](#). Last accessed January 24, 2022.

Modified Citrus Pectin

Overview

This section contains the following key information:

- Citrus pectin (CP) is a complex polysaccharide found in the peel and pulp of citrus fruit and can be modified by treatment with high pH and temperature.
- Preclinical research suggests that modified citrus pectin (MCP) may have effects on cancer growth and metastasis through multiple potential mechanisms.
- Very limited clinical research has been done with a couple of CP-containing products. For prostate cancer patients, the results suggest some potential clinical benefits with relatively minor and infrequent adverse events.

General Information and History

Pectin is a complex polysaccharide contained in the primary cell walls of terrestrial plants. The word *pectin* comes from the Greek word for congealed or curdled. Plant pectin is used in food processing as a gelling agent also in the formulation of oral and topical medicines as a stabilizer and nonbiodegradable matrix to support controlled drug delivery.[1] CP is found in the peel and pulp of citrus fruit and can be modified by treatment with high pH and temperature.[2] Modification results in shorter molecules that dissolve better in water and are more readily absorbed by the body than are complex, longer chain CPs.[3] One of the molecular targets of MCP is galectin-3, a protein found on the surface and within mammalian cells that is involved in many cellular processes, including cell adhesion, cell activation and chemoattraction, cell growth and differentiation, the cell cycle, and apoptosis; MCP inhibits galectin-3 activity.[2]

Some research suggests that MCP may be protective against various types of cancer, including colon, lung, and prostate cancer. MCP may exert its anticancer effects by interfering with tumor cell metastasis or by inducing apoptosis.[4]

MCP was also shown to activate natural killer cells in leukemic cell cultures, suggesting it may be able to stimulate the immune system.[5]

Several companies distribute MCP as a dietary supplement. In the United States, dietary supplements are regulated by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) as a separate

category from foods, cosmetics, and drugs. Unlike drugs, dietary supplements do not require premarket evaluation and approval by the FDA unless specific disease prevention or treatment claims are made. The quality and amount of ingredients in dietary supplements are also regulated by the FDA through Good Manufacturing Practices (GMPs). The FDA GMPs requires that every finished batch of dietary supplement meets each product specification for identity, purity, strength, composition, and limits on contamination that may adulterate dietary supplements. The FDA can remove dietary supplements from the market that are deemed unsafe. Because dietary supplements are not formally reviewed for manufacturing consistency every year, ingredients may vary considerably from lot to lot and there is no guarantee that ingredients claimed on product labels are present (or are present in the specified amounts). The FDA has not approved the use of MCP as a treatment for cancer or any other medical condition.

Preclinical/Animal Studies

***In vitro* studies**

In a 2007 study, pectins were investigated for their anticancer properties. Prostate cancer cells were treated with three different pectins; CP, Pectasol (PeS, a dietary supplement containing MCP), and fractionated pectin powder (FPP). FPP induced apoptosis to a much greater degree than did CP and PeS. Further analysis revealed that treating prostate cancer cells with heated CP resulted in levels of apoptosis similar to those following treatment with FPP. This suggests that specific structural features of pectin may be responsible for its ability to induce apoptosis in prostate cancer cells.[4]

In a 2010 study, prostate cancer cells were treated with PeS or PectaSol-C, the only two MCPs previously used in human trials. The researchers postulated that, because it has a lower molecular weight, PectaSol-C may have better bioavailability than PeS. Both types of MCP were tested at a concentration of 1 mg/mL and both were effective in inhibiting cell growth and inducing apoptosis through inhibition of the MAPK/ERK signaling pathway and activation of the enzyme caspase-3.[6]

In one study, the role of galectin-3, a multifunctional endogenous lectin, in cisplatin-treated prostate cancer cells was examined. Prostate cancer cells that expressed galectin-3 were found to be resistant to the apoptotic effects of cisplatin. However, cells that did not express galectin-3 (via silencing RNA knockdown of galectin-3 expression or treatment with MCP) were susceptible to cisplatin-induced apoptosis. These findings suggest that galectin-3 expression may play a role in prostate cancer cell chemoresistance and that the efficacy of cisplatin treatment in prostate cancer may be improved by inhibiting galectin-3.[7]

Animal studies

Only a few studies have been reported on the effects of MCP in animals bearing implanted cancers and only one involving prostate cancer.[8,9] The prostate cancer study examined the effects of MCP on the metastasis of prostate cancer cells injected into rats. In the study, rats were given 0.0%, 0.01%, 0.1%, or 1.0% MCP (wt/vol) in their drinking water beginning 4 days after cancer cell injection. The analysis revealed that treatment with 0.1% and 1.0% MCP resulted in statistically significant reductions in lung metastases but did not affect primary tumor growth.[9]

Human Studies

Interventional studies

In a 2007 pilot study, patients with advanced solid tumors (various types of cancers, including prostate cancer) received MCP (5 g MCP powder dissolved in water) 3 times a day for at least 8 weeks. Following treatment, improvements were reported in some measures of quality of life, including physical functioning, global health status, fatigue, pain, and insomnia. In addition, 22.5% of participants had stable disease after 8 weeks of MCP treatment, and 12.3% of participants had disease stabilization lasting more than 24 weeks. [3]

The effect of MCP on prostate-specific antigen (PSA) doubling time (PSADT) was investigated in a 2003 study. Prostate cancer patients with rising PSA levels received six PeS capsules 3 times a day (totaling 14.4 g of MCP powder/d) for 12 months. Following treatment, 7 of 10 patients had a statistically significant ($P \leq .05$) increase in PSADT.[10]

Current Clinical Trials

Use our [advanced clinical trial search](#) to find NCI-supported cancer clinical trials that are now enrolling patients. The search can be narrowed by location of the trial, type of treatment, name of the drug, and other criteria. [General information](#) about clinical trials is also available.

Adverse Effects

In one prospective pilot study, MCP was well tolerated by the majority of treated patients, with the most commonly reported side effects being pruritus, dyspepsia, and flatulence.[3] In another study, no serious side effects from MCP were reported, although three patients withdrew from the study due to abdominal cramps and diarrhea that improved once treatment was halted.[10]

References

1. Mohnen D: Pectin structure and biosynthesis. *Curr Opin Plant Biol* 11 (3): 266-77,

2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
2. Glinsky VV, Raz A: Modified citrus pectin anti-metastatic properties: one bullet, multiple targets. *Carbohydr Res* 344 (14): 1788-91, 2009. [\[PUBMED Abstract\]](#)
 3. Azemar M, Hildenbrand B, Haering B, et al.: Clinical benefit in patients with advanced solid tumors treated with modified citrus pectin: a prospective pilot study. *Clin Med Oncol* 1: 73-80, 2007. [Available online](#). Last accessed January 24, 2022.
 4. Jackson CL, Dreaden TM, Theobald LK, et al.: Pectin induces apoptosis in human prostate cancer cells: correlation of apoptotic function with pectin structure. *Glycobiology* 17 (8): 805-19, 2007. [\[PUBMED Abstract\]](#)
 5. Ramachandran C, Wilk BJ, Hotchkiss A, et al.: Activation of human T-helper/inducer cell, T-cytotoxic cell, B-cell, and natural killer (NK)-cells and induction of natural killer cell activity against K562 chronic myeloid leukemia cells with modified citrus pectin. *BMC Complement Altern Med* 11: 59, 2011. [\[PUBMED Abstract\]](#)
 6. Yan J, Katz A: PectaSol-C modified citrus pectin induces apoptosis and inhibition of proliferation in human and mouse androgen-dependent and- independent prostate cancer cells. *Integr Cancer Ther* 9 (2): 197-203, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
 7. Wang Y, Nangia-Makker P, Balan V, et al.: Calpain activation through galectin-3 inhibition sensitizes prostate cancer cells to cisplatin treatment. *Cell Death Dis* 1: e101, 2010. [\[PUBMED Abstract\]](#)
 8. Hayashi A, Gillen AC, Lott JR: Effects of daily oral administration of quercetin chalcone and modified citrus pectin on implanted colon-25 tumor growth in Balb-c mice. *Altern Med Rev* 5 (6): 546-52, 2000. [\[PUBMED Abstract\]](#)
 9. Pienta KJ, Naik H, Akhtar A, et al.: Inibizione delle metastasi spontanee in un modello di cancro alla prostata nel ratto mediante somministrazione orale di pectina di agrumi modificata. *J Natl Cancer Inst* 87 (5): 348-53, 1995. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 10. Guess BW, Scholz MC, Strum SB, et al.: La pectina di agrumi modificata (MCP) aumenta il tempo di raddoppio dell'antigene prostatico specifico negli uomini con cancro alla prostata: uno studio pilota di fase II. *Cancro alla prostata Prostatic Dis* 6 (4): 301-4, 2003. [\[Abstract PUBMED\]](#)

Melograno

Panoramica

Questa sezione contiene le seguenti informazioni chiave:

- L' albero del melograno (*Punica granatum* L.) è originario dell'Asia e coltivato ampiamente in tutto il mondo.
- Vari componenti del frutto del melograno contengono minerali e composti polifenolici bioattivi , in particolare ellagitannini e derivati strutturalmente distinti, come alfa-/beta-punicalagina, punicalina e punigluconina.
- Il succo e l'estratto di melograno , così come alcuni dei loro componenti bioattivi, inibiscono la proliferazione di varie linee cellulari di cancro alla prostata *in vitro* e inducono la morte cellulare per apoptosi in modo dose-dipendente .
- È stato identificato che l'inibizione dell'enzima citocromo P450 e gli effetti sulla proteina legante il fattore di crescita insulino-simile -3 (IGFBP-3) sono coinvolti nell'attività *in vitro* .
- Studi su modelli di cancro alla prostata condotti su roditori hanno dimostrato che l'ingestione di succo di melograno può ridurre il tasso di sviluppo, crescita e diffusione del cancro alla prostata.
- L'unico studio clinico completamente riportato sull'uso del succo di melograno negli uomini con cancro alla prostata ha dimostrato che, in media, i partecipanti allo studio che hanno bevuto il succo hanno avuto un aumento del tempo di raddoppio dell'antigene prostatico specifico (PSA) (PSADT) ed è stato associato con una migliore sopravvivenza (cioè, progressione più lenta della malattia).
- Negli studi clinici sulla somministrazione di succo di melograno (8 once al giorno per un massimo di 33 mesi) non sono stati segnalati effetti avversi gravi.
- Uno studio di fase II ha riportato che l'estratto di melograno è stato associato ad un aumento di almeno 6 mesi del PSADT in entrambi i bracci di trattamento (dosi diverse), senza effetti avversi. Tuttavia, uno studio di fase III controllato con placebo sul succo e sull'estratto di melograno non ha mostrato un aumento significativo del PSADT.

Informazioni generali e storia

Il melograno (*Punica granatum* L.) è un albero della famiglia delle Punicaceae originario dell'Asia (dall'Iran all'India settentrionale) e coltivato in tutto il Mediterraneo, nel sud-est asiatico, nelle Indie orientali, in Africa e negli Stati Uniti.[1] Il melograno La storia del melograno risale a secoli fa: il frutto è considerato sacro da molte religioni ed è stato utilizzato per scopi medicinali fin dai tempi antichi.[2] Il frutto è composto da buccia (pericarpo), semi e arillo (strato esterno che circonda i semi). La buccia costituisce il 50% del frutto e contiene minerali e numerosi composti polifenolici bioattivi , in particolare ellagitannini e derivati strutturalmente distinti, come alfa-/beta-punicalagina, punicalina e punigluconina. Gli arilli sono composti principalmente da acqua e contengono anche fenoli e flavonoidi. Gli antociani, che sono flavonoidi presenti negli arilli, sono responsabili del colore rosso del frutto e del suo succo.[3] La maggior parte dell'attività antiossidante proviene

dagli ellagitannini.[4] È stato dimostrato che la conversione degli ellagitannini del melograno da parte dei microbi intestinali produce una varietà di metaboliti , come le urolitine.[5]

Studi di ricerca suggeriscono che i melograni hanno effetti benefici su una serie di condizioni di salute, comprese le malattie cardiovascolari ,[6] e possono anche avere effetti positivi sulla salute orale o dentale.[7]

Diverse aziende distribuiscono il melograno come integratore alimentare . Negli Stati Uniti, gli integratori alimentari sono regolamentati dalla Food and Drug Administration (FDA) come categoria separata da alimenti, cosmetici e farmaci. A differenza dei farmaci, gli integratori alimentari non richiedono una valutazione pre-commercializzazione e l'approvazione da parte della FDA, a meno che non vengano avanzate specifiche indicazioni di prevenzione o trattamento della malattia. Anche la qualità e la quantità degli ingredienti negli integratori alimentari sono regolate dalla FDA attraverso le Buone Pratiche di Produzione (GMP). Le GMP della FDA richiedono che ogni lotto finito di integratore alimentare soddisfi tutte le specifiche del prodotto in termini di identità, purezza, forza, composizione e limiti di contaminazione che potrebbero adulterare gli integratori alimentari. La FDA può rimuovere dal mercato gli integratori alimentari ritenuti non sicuri. Poiché gli integratori alimentari non vengono formalmente esaminati ogni anno per verificarne la coerenza di produzione, gli ingredienti possono variare considerevolmente da lotto a lotto e non vi è alcuna garanzia che gli ingredienti dichiarati sulle etichette dei prodotti siano presenti (o siano presenti nelle quantità specificate). La FDA non ha approvato l'uso del melograno come trattamento o prevenzione del cancro o di qualsiasi altra condizione medica.

Studi preclinici/su animali

Studi *in vitro*

Studi di ricerca in laboratorio hanno esaminato gli effetti del melograno su molte linee cellulari di cancro alla prostata e in modelli di roditori della malattia.

Gli ellagitannini (i principali polifenoli presenti nel succo di melograno) vengono idrolizzati ad acido ellagico e quindi a derivati dell'urolitina A (UA). Secondo un esperimento di distribuzione tissutale condotto su topi selvatici, la ghiandola prostatica assorbe rapidamente elevate concentrazioni di UA dopo somministrazione orale o intraperitoneale (0,3 mg/topo/dose). L'acido ellagico (EA) è stato rilevato nella prostata in seguito alla somministrazione intraperitoneale, ma non orale, dell'estratto di melograno (0,8 mg/topo/dose).[8]

È stato dimostrato che il trattamento delle cellule tumorali della prostata umana con singoli

componenti del frutto del melograno inibisce la crescita cellulare.[9 - 12] In uno studio, le cellule LNCaP stimulate dal diidrotestosterone sono state trattate con 13 composti del melograno a varie concentrazioni (0-100 μ M). [10] Quattro dei 13 composti, epigallocatechina gallato (EGCG), delfinidina cloruro, kaempferolo e acido punico, hanno mostrato la capacità di inibire la crescita cellulare in modo dose-dipendente. Il trattamento delle cellule con EGCG, kaempferolo e acido punico ha ulteriormente provocato l'apoptosi, con l'acido punico (un costituente principale dei semi di melograno) che è il più potente induttore dell'apoptosi. Inoltre, i risultati di questo studio suggeriscono che l'acido punico può attivare l'apoptosi attraverso un percorso dipendente dalla caspasi.[10]

È stato anche dimostrato che gli estratti di melograno inibiscono la proliferazione delle cellule tumorali della prostata umana *in vitro* .[11 , 13 , 14] In uno studio, tre linee cellulari di cancro alla prostata (LNCaP, LNCaP-AR e DU-145) sono state trattate con melograno polifenoli (punicalagina [PA] o EA), un estratto di melograno (POMx, che contiene EA e PA) o succo di melograno (PJ, che contiene PA, EA e antociani) in concentrazioni comprese tra 3,125 e 50 μ g/mL (standardizzato al contenuto PA). Tutti e quattro i trattamenti hanno prodotto aumenti statisticamente significativi dell'apoptosi e diminuzioni dose-dipendenti della proliferazione cellulare nelle tre linee cellulari. Tuttavia, PJ e POMx erano inibitori più forti della crescita cellulare rispetto a PA ed EA. In questo studio sono stati misurati anche gli effetti di PA, EA, POMx e PJ sull'espressione dei geni degli enzimi che sintetizzano gli androgeni e sul recettore degli androgeni . Sebbene si siano verificate diminuzioni statisticamente significative nell'espressione genica nelle cellule LNCaP in seguito al trattamento con POMx e nelle cellule DU-145 in seguito al trattamento con EA e POMx, si sono verificate diminuzioni significative nell'espressione genica e nel recettore degli androgeni nelle cellule LNCaP-AR dopo tutti i trattamenti.[11] In un secondo studio, il trattamento delle cellule PC3 (cellule tumorali umane della prostata con un elevato potenziale metastatico) con POMx (10-100 μ g/mL) ha prodotto l'inibizione della crescita cellulare e l'apoptosi, entrambe in modo dose-dipendente. Il trattamento delle cellule CWR22Rv1 (cellule tumorali della prostata che esprimono il recettore degli androgeni e secernono PSA) con POMx (concentrazioni di 10-100 μ g/mL di estratto del frutto di melograno) ha portato all'inibizione della crescita cellulare, una diminuzione dose-dipendente dell'espressione della proteina del recettore degli androgeni e riduzioni dose-dipendenti dei livelli di proteina PSA.[14]

L'enzima citocromo P450 (CYP1B1) è stato implicato nello sviluppo e nella progressione del cancro. Di conseguenza, gli inibitori del CYP1B1 possono essere efficaci bersagli anticancerogeni . In uno studio riportato nel 2009, sono stati esaminati gli effetti dei metaboliti del melograno sull'attivazione e sull'espressione del CYP1B1 nelle cellule tumorali della prostata CWR22Rv1. In questo studio, le urolitine A e B hanno inibito l'espressione e l'attività del CYP1B1.[15]

Inoltre, il sistema del fattore di crescita simile all'insulina (IGF) è stato implicato nel cancro alla prostata. Uno studio riportato nel 2010 ha esaminato gli effetti di un POMx sul sistema IGF. Il trattamento delle cellule tumorali della prostata LAPC4 con POMx (concentrazione di 10 µg/mL di estratto di melograno preparato da buccia e arilli meno i semi) ha provocato l'inibizione della crescita cellulare e l'apoptosi, ma il trattamento delle cellule con entrambi i reagenti ha portato a effetti maggiori sull'inibizione della crescita e sull'apoptosi. Tuttavia, queste sostanze potrebbero aver indotto l'apoptosi attraverso diversi meccanismi. Altri risultati hanno suggerito che il trattamento con POMx ha ridotto la fosforilazione di mTOR in Ser2448 e Ser2481, mentre IGFBP-3 ha aumentato la fosforilazione in quei siti. Inoltre, le cellule CWR22Rv1 trattate con POMx (1 e 10 µg/mL) hanno mostrato una riduzione dose-dipendente dei livelli di mRNA di IGF1, ma il trattamento con IGFBP-3 o IGF-1 non ha alterato i livelli di IGF1; questi risultati suggeriscono che un modo in cui POMx riduce la sopravvivenza delle cellule del cancro alla prostata è inibendo l'espressione di IGF1. [13]

In uno studio riportato nel 2011, cellule tumorali della prostata indipendenti dagli ormoni umani (linee cellulari DU145 e PC3) sono state trattate con PJ all'1% o al 5% per tempi compresi tra 12 e 72 ore. I risultati hanno mostrato che il trattamento con PJ ha aumentato l'adesione e ridotto la migrazione delle cellule tumorali della prostata. Le analisi molecolari hanno rivelato che il PJ aumentava l'espressione dei geni correlati all'adesione cellulare e inibiva l'espressione dei geni coinvolti nella funzione citoscheletrica e nella migrazione cellulare. Questi risultati hanno suggerito che il PJ può essere utile nel rallentare o prevenire le metastasi delle cellule tumorali. [16]

Studi sugli animali

Gli effetti del melograno sul cancro alla prostata sono stati esaminati utilizzando una serie di modelli di roditori della malattia. In uno studio, ai topi nudi atimici sono state iniettate cellule che formano tumori. Dopo l'inoculazione, gli animali sono stati assegnati in modo casuale a ricevere acqua potabile normale o PJ (0,1% o 0,2% POMx nell'acqua potabile, che ha comportato un'assunzione corrispondente a 250 o 500 ml di PJ al giorno per un essere umano adulto medio). Tumori piccoli e solidi sono comparsi prima nei topi che bevevano solo acqua normale rispetto ai topi che bevevano PJ (8 giorni contro 11-14 giorni). Inoltre, i tassi di crescita del tumore erano significativamente ridotti nei topi che bevevano PJ rispetto ai topi che bevevano solo acqua normale. Gli animali che bevevano PJ hanno anche mostrato riduzioni significative dei livelli sierici di PSA rispetto agli animali che bevevano solo acqua normale. [14] In altri studi, il trattamento con un POMx ha comportato una diminuzione dei volumi del tumore nei topi SCID a cui erano state iniettate cellule di cancro alla prostata. [8 , 17]

Allo stesso modo, quando ai topi nudi è stato iniettato olio di semi di melograno (2 µg/g di peso corporeo), polifenoli del pericarpo (buccia) di melograno (2 µg/g di peso corporeo) o

soluzione salina da 5 a 10 minuti prima di essere impiantati con tumori solidi di cancro alla prostata, i topi a cui erano stati iniettati gli estratti di melograno avevano volumi di tumore significativamente più piccoli rispetto ai topi a cui era stata iniettata la soluzione salina ($P < 0,001$).[9]

In uno studio riportato nel 2011, topi con adenocarcinoma transgenico della prostata di topo (TRAMP) di 6 settimane hanno ricevuto acqua potabile normale o PJ (0,1% o 0,2% POMx nell'acqua potabile) per 28 settimane. I risultati hanno mostrato che il 100% dei topi che hanno ricevuto acqua hanno sviluppato tumori solo entro le 20 settimane di età, mentre solo il 30% e il 20% dei topi che hanno ricevuto rispettivamente lo 0,1% e lo 0,2% di PJ hanno sviluppato tumori. All'età di 34 settimane, il 90% dei topi nutriti con acqua presentava metastasi a organi distanti, mentre solo il 20% dei topi che avevano ricevuto succo di melograno mostravano metastasi. I topi alimentati con PJ hanno mostrato una durata di vita significativamente maggiore rispetto ai topi nutriti con acqua.[18]

Studi umani

Tre studi clinici hanno esaminato l'effetto degli interventi con prodotti a base di melograno sui cambiamenti nel PSADT in pazienti con cancro alla prostata biochimicamente ricorrente che avevano un livello di PSA in aumento dopo un intervento chirurgico o una radioterapia per presunto cancro localizzato .[19] Il primo studio era a braccio singolo. studio su 48 pazienti che hanno bevuto 8 once (570 mg/giorno equivalenti di polifenoli totali di acido gallico) di PJ per un massimo di 33 mesi. Il PSADT è aumentato da una media di 15 mesi (± 11 mesi) al basale a una media di 54 mesi (± 102 mesi, $P < .001$) durante il trattamento (con un aumento duplice del PSADT mediano da 11,8 a 24 mesi, $P = .029$).[20]

Il secondo studio di fase II è stato pubblicato nel 2013 e ha assegnato in modo casuale 92 pazienti a 1 g (contenuto di polifenoli di acido gallico equivalente a 8 once di succo di melograno) ($n = 47$) o 3 g di estratto di melograno in polvere ($n = 45$) per un massimo di 18 mesi. Nel complesso, il PSADT mediano è aumentato da 11,9 a 18,5 mesi ($P < 0,001$), ma non è stato osservato alcun effetto dose ($P = 0,554$). Il PSADT mediano è aumentato da 11,9 a 18,8 mesi nel braccio a basso dosaggio e da 12,2 a 17,5 mesi nel braccio ad alto dosaggio.[21]

Il terzo studio era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, pubblicato nel 2015. Dei 183 pazienti arruolati, 64 pazienti sono stati trattati con placebo, 17 pazienti sono stati trattati con PJ e 102 pazienti sono stati trattati con estratto liquido di melograno, che conteneva gli stessi composti presenti nel PJ, con l'eccezione di un contenuto proporzionale più elevato di polifenoli del melograno e un contenuto inferiore di antocianidine. La variazione mediana del PSADT è stata di 4,5 mesi per il gruppo placebo, 1,6 mesi per il gruppo degli estratti e 7,6 mesi per il gruppo dei succhi; tuttavia, nessun

confronto appaiato tra i gruppi è risultato statisticamente significativo.[22]

Le differenze nei risultati tra gli studi potrebbero essere in parte dovute alla meno aggressività della malattia nella popolazione di pazienti del 2006 con valori iniziali di PSA più bassi, ma potrebbero anche essere dovute al fatto che nei primi due studi mancava un braccio placebo. Tutti e tre gli studi hanno rilevato che l'estratto di melograno era sicuro da consumare. Da notare che in entrambi gli studi del 2006 e del 2013, due pazienti in ciascuno studio hanno avuto un calo del PSA del 50%. Alla luce di questi risultati, i ricercatori si sono chiesti se potrebbe esserci una sottopopolazione sensibile che potrebbe trarre beneficio dal PJ. Un potenziale candidato biomarcatore genetico è il manganese superossido dismutasi (*MnSOD*), che è il principale enzima antiossidante nei mitocondri . Un polimorfismo al codone 16 del gene *MnSOD* negli uomini codifica l'alanina (A) o la valina (V). Il genotipo AA è stato associato a un cancro alla prostata più aggressivo e a una maggiore sensibilità agli antiossidanti rispetto al genotipo VA o VV.[23] Un'analisi di sottogruppi preprogrammata nello studio del 2015 su 34 (22%) uomini con genotipo AA *MnSOD* ha dimostrato una maggiore Allungamento del PSADT nel gruppo dell'estratto liquido (PSADT mediano aumentato da 13,6 mesi a 25,6 mesi, $P = 0,03$) mentre non è stato osservato alcun cambiamento significativo nel gruppo placebo di *MnSOD* (PSADT mediano aumentato da 10,9 a 12,7 mesi, $P = 0,22$) . In sintesi, la scoperta che gli uomini con il genotipo AA che hanno ricevuto l'estratto di melograno hanno avuto un allungamento maggiore del PSADT (cioè una progressione più lenta della malattia) rispetto agli uomini nel braccio placebo, insieme al profilo sicuro di PJ e dell'estratto in tre ampi studi, suggeriscono che potrebbero esserci benefici in ulteriori studi nella sottopopolazione AA *MnSOD* .

Studi clinici attuali

Utilizza la nostra [ricerca avanzata di studi clinici](#) per trovare studi clinici sul cancro supportati dall'NCI che stanno ora arruolando pazienti. La ricerca può essere ristretta in base alla sede della sperimentazione, al tipo di trattamento, al nome del farmaco e ad altri criteri. Sono inoltre disponibili [informazioni generali sugli studi clinici](#).

Effetti collaterali

In uno studio su pazienti affetti da cancro alla prostata riportato nel 2006, l'intervento PJ è stato ben tollerato e non sono stati osservati effetti avversi gravi.[20]

In uno studio pilota riportato nel 2007, è stata esaminata la sicurezza di PJ nei pazienti con disfunzione erettile . Durante questo studio non sono stati osservati effetti avversi gravi e nessun partecipante ha abbandonato lo studio a causa di effetti collaterali avversi . Nell'analisi dei risultati non è stato effettuato alcun confronto statistico tra gli effetti collaterali avversi osservati nel braccio di intervento e nel braccio placebo .[24]

Riferimenti

1. Jurenka JS: Applicazioni terapeutiche del melograno (*Punica granatum* L.): una recensione. *Altern Med Rev* 13 (2): 128-44, 2008. [[Abstract PUBMED](#)]
2. Langley P: Perché un melograno? *BMJ* 321 (7269): 1153-4, 2000. [[Abstract PUBMED](#)]
3. Viuda-Martos M, Fernandez-Lopez J, Perez-Alvarez JA: Melograno e i suoi numerosi componenti funzionali legati alla salute umana: una recensione. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 9 (6): 635-54, 2010. [Disponibile online](#). Ultimo accesso: 27 maggio 2022.
4. Basu A, Penugonda K: Succo di melograno: un succo di frutta salutare per il cuore. *Nutr Rev* 67 (1): 49-56, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
5. Yuan T, Ma H, Liu W, et al.: Gli effetti neuroprotettivi del melograno contro il morbo di Alzheimer sono mediati dalle urolitine, i suoi metaboliti derivati dai microbi dell'intestino ellagitannino. *ACS Chem Neurosci* 7 (1): 26-33, 2016. [[Abstract PUBMED](#)]
6. Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, et al.: Il consumo di succo di melograno per 3 anni da parte di pazienti con stenosi dell'arteria carotidea riduce lo spessore intima-media della carotide comune, la pressione sanguigna e l'ossidazione delle LDL. *Clin Nutr* 23 (3): 423-33, 2004. [[Abstract PUBMED](#)]
7. Menezes SM, Cordeiro LN, Viana GS: L'estratto di *Punica granatum* (melograno) è attivo contro la placca dentale. *J Herb Pharmacother* 6 (2): 79-92, 2006. [[Abstract PUBMED](#)]
8. Seeram NP, Aronson WJ, Zhang Y, et al.: I metaboliti derivati dagli ellagitannini del melograno inibiscono la crescita del cancro alla prostata e si localizzano nella ghiandola prostatica del topo. *J Agric Food Chem* 55 (19): 7732-7, 2007. [[Abstract PUBMED](#)]
9. Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, et al.: Gli estratti di melograno sopprimono potentemente la proliferazione, la crescita degli xenotrapianti e l'invasione delle cellule tumorali della prostata umana. *J Med Food* 7 (3): 274-83, 2004. [[Abstract PUBMED](#)]
10. Gasmi J, Sanderson JT: Effetti inibitori della crescita, antiandrogenici e pro-apoptotici dell'acido punico nelle cellule di cancro alla prostata umana LNCaP. *J Agric Food Chem* 58 (23): 12149-56, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
11. Hong MY, Seeram NP, Heber D: I polifenoli del melograno riducono l'espressione dei geni che sintetizzano gli androgeni nelle cellule tumorali della prostata umana che sovraesprimono il recettore degli androgeni. *J Nutr Biochem* 19 (12): 848-55, 2008. [[Abstract PUBMED](#)]
12. Lansky EP, Jiang W, Mo H, et al.: Possibile soppressione sinergica del cancro alla prostata mediante frazioni di melograno anatomicamente discrete. *Invest New Drugs* 23 (1): 11-20, 2005. [[Abstract PUBMED](#)]

13. Koyama S, Cobb LJ, Mehta HH, et al.: L'estratto di melograno induce l'apoptosi nelle cellule tumorali della prostata umana mediante la modulazione dell'asse IGF-IGFBP. *Growth Horm IGF Res* 20 (1): 55-62, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
14. Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, et al.: Succo di melograno per la chemioprevenzione e la chemioterapia del cancro alla prostata. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 (41): 14813-8, 2005. [[Abstract PUBMED](#)]
15. Kasimsetty SG, Bialonska D, Reddy MK, et al.: Effetti dei costituenti chimici del melograno/metaboliti microbici intestinali sul CYP1B1 nelle cellule di cancro alla prostata 22Rv1. *J Agric Food Chem* 57 (22): 10636-44, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
16. Wang L, Alcon A, Yuan H, et al.: Meccanismi cellulari e molecolari dell'effetto antimetastatico indotto dal succo di melograno sulle cellule tumorali della prostata. *Integr Biol (Camb)* 3 (7): 742-54, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
17. Sartippour MR, Seeram NP, Rao JY, et al.: L'estratto di melograno ricco di ellagitannini inibisce l'angiogenesi nel cancro alla prostata in vitro e in vivo. *Int J Oncol* 32 (2): 475-80, 2008. [[Abstract PUBMED](#)]
18. Adhami VM, Siddiqui IA, Syed DN, et al.: L'infusione orale di estratto di frutto di melograno inibisce la carcinogenesi della prostata nel modello TRAMP. *Cancerogenesis* 33 (3): 644-51, 2012. [[Abstract PUBMED](#)]
19. Paller CJ, Pantuck A, Carducci MA: Una revisione del melograno nel cancro alla prostata. *Cancro alla prostata Prostatic Dis* 20 (3): 265-270, 2017. [[Abstract PUBMED](#)]
20. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, et al.: Studio di fase II sul succo di melograno per uomini con antigene prostatico specifico in aumento dopo un intervento chirurgico o una radioterapia per il cancro alla prostata. *Clin Cancer Res* 12 (13): 4018-26, 2006. [[Abstract PUBMED](#)]
21. Paller CJ, Ye X, Wozniak PJ, et al.: Uno studio randomizzato di fase II sull'estratto di melograno per uomini con PSA in aumento dopo la terapia iniziale per il cancro alla prostata localizzato. *Cancro alla prostata Prostatic Dis* 16 (1): 50-5, 2013. [[Abstract PUBMED](#)]
22. Pantuck AJ, Pettaway CA, Dreicer R, et al.: Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo sugli effetti dell'estratto di melograno sull'aumento dei livelli di PSA negli uomini sottoposti a terapia primaria per il cancro alla prostata. *Cancro alla prostata Prostatic Dis* 18 (3): 242-8, 2015. [[Abstract PUBMED](#)]
23. Iguchi T, Wang CY, Delongchamps NB, et al.: Associazione del genotipo MnSOD AA con la progressione del cancro alla prostata. *PLoS One* 10 (7): e0131325, 2015. [[Abstract PUBMED](#)]
24. Forest CP, Padma-Nathan H, Liker HR: Efficacia e sicurezza del succo di melograno sul

miglioramento della disfunzione erettile in pazienti maschi con disfunzione erettile da lieve a moderata: uno studio crossover randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco. Int J Impot Res 19 (6): 564-7, 2007 novembre-dicembre. [\[Abstract pubblicato\]](#)

Selenio

Panoramica

Questa sezione contiene le seguenti informazioni chiave:

- Il selenio è un minerale traccia essenziale coinvolto in una serie di processi biologici , tra cui la regolazione degli enzimi , l'espressione genetica e la funzione immunitaria .
- Studi su animali ed epidemiologici hanno suggerito che potrebbe esserci una relazione inversa tra l'integrazione di selenio e il rischio di cancro .
- I risultati degli studi epidemiologici suggeriscono una certa complessità nell'associazione tra i livelli ematici di selenio e il rischio di sviluppare il cancro alla prostata .
- Il Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT), un ampio studio clinico multicentrico , è stato avviato per esaminare gli effetti del selenio e/o della vitamina E sullo sviluppo del cancro alla prostata.
- I risultati iniziali di SELECT, pubblicati nel 2009, non hanno mostrato differenze statisticamente significative nel tasso di cancro alla prostata negli uomini assegnati in modo casuale a ricevere integratori di selenio.
- Nel 2011, i risultati aggiornati di SELECT non hanno mostrato effetti significativi dell'integrazione di selenio sul rischio di cancro alla prostata, ma gli uomini che assumevano solo vitamina E avevano un aumento del 17% del rischio di cancro alla prostata rispetto agli uomini che assumevano un placebo.
- Nel 2014, un'analisi dei risultati SELECT ha mostrato che gli uomini che avevano un elevato livello di selenio al basale e che erano stati assegnati in modo casuale a ricevere un'integrazione di selenio avevano un rischio maggiore di cancro alla prostata di alto grado .

Informazioni generali e storia

Il selenio è un minerale traccia essenziale coinvolto in una serie di processi biologici, tra cui la regolazione degli enzimi, l'espressione genetica e la funzione immunitaria. Il selenio fu scoperto nel 1818 e prese il nome dalla dea greca della luna, Selene.[1] Negli esseri umani

sono state identificate numerose selenoproteine, inclusa la selenoproteina P (SEPP), che è il principale trasportatore di selenio nel corpo ed è importante per l'omeostasi del selenio .

Le fonti alimentari di selenio includono carne, verdure e noci. Il contenuto di selenio del terreno in cui viene allevato il cibo determina la quantità di selenio presente nelle piante e negli animali. Per gli adulti, la dose giornaliera raccomandata di selenio è di 55 µg .[2] La maggior parte del selenio alimentare si presenta come selenocisteina o selenometionina.[1] Il selenio si accumula nella ghiandola tiroidea , nel fegato , nel pancreas , nell'ipofisi e nel midollo renale.[3]

Il selenio è un componente dell'enzima glutazione perossidasi, un enzima che funziona come antiossidante .[4] Tuttavia, a concentrazioni elevate , il selenio può funzionare come pro-ossidante .[2]

Il selenio è implicato in una serie di stati patologici. La carenza di selenio può provocare la malattia di Keshan, una forma di cardiomiopatia infantile, e la malattia di Kashin-Beck, un disturbo osseo .[5] Alcuni studi clinici hanno suggerito che alti livelli di selenio possono essere associati al diabete [6] e al colesterolo alto .[2]

Il selenio può anche svolgere un ruolo nel cancro. Studi su animali ed epidemiologici hanno suggerito che potrebbe esserci una relazione inversa tra l'integrazione di selenio e il rischio di cancro.[7] Il Nutritional Prevention of Cancer Trial (NPC) era uno studio randomizzato , controllato con placebo, progettato per testare l'ipotesi che livelli più elevati di selenio fossero associati con una minore incidenza di cancro della pelle . I risultati hanno indicato che l'integrazione di selenio non ha influenzato il rischio di cancro della pelle, sebbene l'incidenza del cancro del polmone , del colon-retto e della prostata fosse significativamente ridotta.[8]

Esistono prove che le selenoproteine possono essere associate alla cancerogenesi . Ad esempio, in alcuni tumori è stata osservata una ridotta espressione di glutazione perossidasi 3 e SEPP , mentre un aumento di espressione di glutazione perossidasi 2 si verifica nei tumori del colon-retto e dei polmoni.[7]

Alcune aziende distribuiscono il selenio come integratore alimentare . Negli Stati Uniti, gli integratori alimentari sono regolamentati dalla Food and Drug Administration (FDA) come categoria separata da alimenti, cosmetici e farmaci. A differenza dei farmaci, gli integratori alimentari non richiedono una valutazione pre-commercializzazione e l'approvazione da parte della FDA, a meno che non vengano avanzate specifiche indicazioni di prevenzione o trattamento della malattia. Anche la qualità e la quantità degli ingredienti negli integratori alimentari sono regolate dalla FDA attraverso le Buone Pratiche di Produzione (GMP). Le GMP della FDA richiedono che ogni lotto finito di integratore alimentare soddisfi tutte le

specifiche del prodotto in termini di identità, purezza, forza, composizione e limiti di contaminazione che potrebbero adulterare gli integratori alimentari. La FDA può rimuovere dal mercato gli integratori alimentari ritenuti non sicuri. Poiché gli integratori alimentari non vengono formalmente esaminati ogni anno per verificarne la coerenza di produzione, gli ingredienti possono variare considerevolmente da lotto a lotto e non vi è alcuna garanzia che gli ingredienti dichiarati sulle etichette dei prodotti siano presenti (o siano presenti nelle quantità specificate). La FDA non ha approvato l'uso del selenio come trattamento o prevenzione del cancro.

Studi preclinici/su animali

Studi *in vitro*

Diversi composti contenenti selenio hanno effetti variabili sulle cellule tumorali della prostata così come sulle cellule e sui tessuti normali . È stato dimostrato che sia le forme organiche naturali che quelle organiche sintetiche di selenio riducono la crescita e la funzione delle cellule tumorali della prostata.[9] In uno studio del 2011, le cellule tumorali della prostata sono state trattate con varie forme di selenio; selenito e acido metilseleninico (MSeA) hanno avuto i maggiori effetti citotossici .[10]

Gli studi hanno suggerito che le nanoparticelle di selenio possono essere meno tossiche per i tessuti normali rispetto ad altri composti del selenio. Uno studio ha studiato gli effetti delle nanoparticelle di selenio sulle cellule tumorali della prostata. Le cellule trattate presentavano una diminuzione dell'attività del recettore degli androgeni , che portava all'apoptosi e all'inibizione della crescita.[11]

Selenito di sodio

In uno studio del 2010, le cellule tumorali della prostata trattate con selenito di sodio (una forma naturale di selenio) hanno mostrato livelli aumentati di p53 (un soppressore del tumore). I risultati hanno anche rivelato che p53 può svolgere un ruolo chiave nell'apoptosi indotta dal selenio.[12]

In un secondo studio, la linea cellulare LNCaP del cancro alla prostata sensibile agli ormoni è stata modificata per sovraesprimere separatamente ciascuno dei quattro enzimi antiossidanti. Le cellule della linea cellulare modificata sono state quindi trattate con selenito di sodio. Le cellule che sovraesprimono la manganese superossido dismutasi (*MnSOD*) erano le uniche in grado di sopprimere l'apoptosi indotta dalla selenite. Questi risultati suggeriscono che la produzione di superossido nei mitocondri può essere importante nell'apoptosi indotta dal selenio che si verifica nelle cellule tumorali della prostata e che i livelli di *MnSOD* nelle cellule tumorali possono determinare l'efficacia del selenio nell'inibire tali cellule.[13]

Uno studio ha trattato le cellule del cancro alla prostata e le cellule dell'iperplasia prostatica benigna (BPH) con selenito di sodio. La crescita delle cellule LNCaP è stata stimolata da basse concentrazioni non citotossiche di selenito di sodio; mentre l'inibizione della crescita si è verificata nelle cellule PC-3 insensibili agli ormoni a queste concentrazioni, spingendo gli autori a suggerire che il selenio può essere utile nel cancro alla prostata avanzato, l'integrazione di selenio può avere [effetti](#) avversi nel cancro alla prostata sensibile agli ormoni. la rilevanza di questi risultati per il contesto clinico non è chiara. Questi esperimenti hanno utilizzato concentrazioni di selenio comprese tra 1 µg/ ml e 10 µg/ml, mentre le concentrazioni medie di selenio nel siero dei maschi adulti statunitensi sono di circa 0,125 µg/ml, [\[15 \]](#) e le concentrazioni nel tessuto prostatico sono di circa 1,5 µg/g. [\[16 \]](#)

Studi sugli animali

Uno studio del 2012 ha indagato se varie forme di selenio (ad esempio, SeMet e lievito arricchito di selenio [lievito Se]) influenzano in modo differenziale i biomarcatori nella prostata. I cani anziani hanno ricevuto livelli nutrizionalmente adeguati o sovranutrizionali di selenio sotto forma di SeMet o lievito Se. Entrambi i tipi di integrazione di selenio hanno aumentato i livelli di selenio nelle unghie dei piedi e nel tessuto prostatico in misura simile. Le diverse forme di integrazione di selenio non hanno mostrato differenze significative nel danno al DNA , nella proliferazione o nell'apoptosi nella prostata. [\[17 \]](#)

Almeno uno studio ha confrontato queste tre forme di selenio in topi nudi atimici a cui erano state iniettate cellule di cancro alla prostata umana e ha scoperto che MSeA era più efficace nell'inibire la crescita del tumore rispetto a SeMet o selenite. [\[18 \]](#) Un altro studio ha studiato l'effetto dell'età sul selenio. chemioprevenzione nei topi. I topi sono stati alimentati con diete povere o contenenti selenio (a livelli nutrizionali o sopranutrizionali) per 6 mesi o 4 settimane e sono stati poi iniettati con cellule di cancro alla prostata PC-3. I topi adulti nutriti con diete contenenti selenio hanno mostrato meno tumori rispetto ai topi adulti nutriti con diete povere di selenio. Nei topi adulti, le diete povere di selenio hanno provocato tumori con maggiore necrosi e infiammazione rispetto alle diete contenenti selenio. Tuttavia, nei topi giovani, lo sviluppo del tumore e l'istopatologia non sono stati influenzati dal selenio alimentare. [\[19 \]](#)

Gli effetti di MSeA e metilselenocisteina (MSeC) sono stati studiati anche in un modello transgenico di sviluppo del cancro alla prostata murino *in situ* , l'adenocarcinoma transgenico della prostata di topo (TRAMP). [\[20 \]](#) [Il trattamento con MSeA e MSeC ha portato a una](#) progressione più lenta del lesioni della neoplasia intraepiteliale prostatica (PIN), diminuzione della proliferazione cellulare e aumento dell'apoptosi rispetto al trattamento con acqua. Il trattamento con MSeA ha anche aumentato il tempo di sopravvivenza dei topi TRAMP. I topi TRAMP che hanno ricevuto il trattamento con MSeA a partire dall'età di 10 settimane hanno mostrato un cancro alla prostata meno aggressivo rispetto ai topi che

hanno iniziato il trattamento a 16 settimane, suggerendo che un intervento precoce con MSeA potrebbe essere più efficace rispetto al trattamento successivo. Lo stesso gruppo di ricerca ha successivamente studiato alcuni dei meccanismi cellulari responsabili dei diversi effetti di MSeA e MSeC. È stato dimostrato che MSeA e MSeC influenzano le proteine coinvolte in diversi percorsi cellulari. La MSeA colpisce principalmente le proteine legate alla differenziazione della prostata, alla segnalazione dei recettori degli androgeni, al ripiegamento delle proteine e alle risposte allo stress del reticolo endoplasmatico, mentre la MSeC colpisce gli enzimi coinvolti nella disintossicazione o citoprotezione di fase II.[21] Uno studio ha suggerito che la MSeA può inibire la crescita cellulare e aumentare l'apoptosi inattivando gli isoenzimi PKC.[22]

Studi umani

Studi epidemiologici

I risultati degli studi epidemiologici suggeriscono una certa complessità nell'associazione tra i livelli ematici di selenio e il rischio di contrarre il cancro alla prostata. Nell'ambito dello studio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heidelberg, gli uomini hanno completato questionari dietetici, sono stati prelevati campioni di sangue e sono stati monitorati ogni 2 o 3 anni per un massimo di 10 anni. I risultati hanno rivelato un rischio significativamente ridotto di cancro alla prostata per gli individui con concentrazioni di selenio nel sangue più elevate.[23] In uno studio pilota prospettico, i pazienti con cancro alla prostata avevano livelli di selenio nel sangue intero significativamente più bassi rispetto ai maschi sani.[24] Tuttavia, in uno studio del 2009 condotto su pazienti affetti da cancro alla prostata, gli uomini con livelli plasmatici di selenio più elevati avevano un rischio maggiore di ricevere una diagnosi di cancro alla prostata aggressivo (rischio relativo, 1,35; intervallo di confidenza al 95% [CI], 0,99-1,84).[25]

Sono stati esplorati vari percorsi molecolari per comprendere meglio l'associazione tra i livelli di selenio nel sangue e lo sviluppo del cancro alla prostata. Nello studio EPIC-Heidelberg, i polimorfismi nei geni degli enzimi *GPX1* e *SEP15* contenenti selenio sono risultati associati al rischio di cancro alla prostata.[23] Un altro studio che ha utilizzato campioni di DNA ottenuti dallo studio EPIC-Heidelberg ha suggerito che il rischio di cancro alla prostata può essere associato a polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nei geni della tioredossina riduttasi e della selenoproteina K insieme allo stato del selenio.[26] [Uno studio del 2012 ha studiato le associazioni tra varianti nei geni del selenoenzima e rischio di cancro alla prostata e mortalità specifica per cancro alla prostata.](#) Tra gli SNP analizzati, solo *GPX1* rs3448 era correlato al rischio complessivo di cancro alla prostata.[27]

Un'analisi retrospettiva di pazienti affetti da cancro alla prostata e controlli sani ha mostrato un'associazione tra cancro alla prostata aggressivo e diminuzione del selenio e dello stato

SEPP .[28] Nel Physicians' Health Study , i collegamenti tra SNP nel gene *SEPP* (*SEPP1*) e rischio e sopravvivenza del cancro alla prostata sono stati esaminati. Due SNP erano significativamente associati all'incidenza del cancro alla prostata: rs11959466 era associato ad un aumento del rischio e rs13168440 era associato a una diminuzione del rischio. I livelli di espressione dell'mRNA tumorale di *SEPP1* erano inferiori negli uomini con cancro alla prostata letale rispetto agli uomini con cancro alla prostata non letale.[29] In uno studio, la direzione dell'associazione tra i livelli di selenio nel sangue e l'incidenza del cancro alla prostata avanzato differiva a seconda di quale dei due polimorfismi si verificava. il paziente aveva per il gene che codifica per l'enzima MnSOD. Per gli uomini con il genotipo alanina-alanina (AA) , livelli più elevati di selenio erano associati a un rischio ridotto di presentare una malattia aggressiva, mentre è stato osservato il contrario tra gli uomini con un allele valina (V) .[25]

Un'analisi di 4.459 uomini coinvolti nell'Health Professionals Follow-Up Study a cui era stato inizialmente diagnosticato un cancro alla prostata ha rilevato che un'integrazione di selenio di 140 µg o più al giorno dopo la diagnosi di cancro alla prostata non metastatico può aumentare il rischio di mortalità per cancro alla prostata. Gli autori hanno raccomandato cautela nell'uso di integratori di selenio tra gli uomini con cancro alla prostata. Il rischio di mortalità per cancro alla prostata è aumentato a tutti i livelli di consumo di selenio. Gli uomini che consumavano da 1 a 24 µg/giorno, da 25 a 139 µg/giorno e 140 µg/giorno o più di selenio supplementare avevano un 1,18 volte (95% CI, 0,73-1,91), 1,33 volte (95% CI, 0,77-2,30) e un aumento del rischio di mortalità per cancro alla prostata di 2,60 volte (IC al 95%, 1,44-4,70) rispetto ai non utilizzatori, rispettivamente ($p_{\text{trend}} = 0,001$). Gli autori non hanno riportato alcuna associazione statisticamente significativa tra l'uso di integratori di selenio e la recidiva biochimica , la mortalità per malattie cardiovascolari o la mortalità generale.[30]

In sintesi, questi studi epidemiologici presentano un quadro contrastante. Alcuni studi hanno dimostrato che livelli più elevati di selenio erano associati a un ridotto rischio di cancro alla prostata; altri hanno mostrato una correlazione tra livelli più elevati di selenio e cancro alla prostata più aggressivo. Le differenze genetiche nel gene *SEPP* possono spiegare le diverse risposte al selenio.

Studi interventistici

Studi interventistici hanno esaminato l'efficacia del selenio nella prevenzione e nel trattamento del cancro alla prostata.

Prevenzione

In uno studio, 60 maschi adulti sani sono stati assegnati in modo casuale a ricevere un placebo giornaliero o 200 µg di integratori di glicinato di selenio per 6 settimane. I campioni di sangue sono stati raccolti all'inizio e alla fine dello studio. Rispetto al gruppo placebo, gli

uomini che avevano ricevuto integratori di selenio avevano significativamente aumentato l'attività di due enzimi del selenio nel sangue e diminuiti significativamente i livelli di antigene prostatico specifico (PSA) alla fine dello studio.[31]

Una meta-analisi pubblicata nel 2012 ha esaminato studi sull'uomo che hanno studiato i collegamenti tra l'assunzione di selenio, lo stato del selenio e il rischio di cancro alla prostata. I risultati hanno suggerito un'associazione tra la diminuzione del rischio di cancro alla prostata e un intervallo ristretto dello stato del selenio (concentrazioni di selenio nel plasma fino a 170 ng/mL e concentrazioni di selenio nell'unghia del piede tra 0,85 e 0,94 µg/g).[32]

Tuttavia, nel 2013, sono stati riportati i risultati di uno studio di fase III randomizzato e controllato con placebo. Lo studio ha studiato l'effetto dell'integrazione di selenio sull'incidenza del cancro alla prostata negli uomini ad alto rischio per la malattia. I partecipanti (N = 699) sono stati assegnati in modo casuale a ricevere un placebo giornaliero o una delle due dosi di lievito ad alto contenuto di Se (200 µg/d o 400 µg/d). I partecipanti sono stati monitorati ogni 6 mesi per un massimo di 5 anni. Rispetto al placebo, l'integrazione di selenio non ha avuto alcun effetto sull'incidenza del cancro alla prostata o sulla velocità del PSA .[33] Un altro studio ha esaminato uomini con neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HGPI) che sono stati assegnati in modo casuale a ricevere placebo o 200 µg di selenio al giorno per 3 anni o fino alla diagnosi di cancro alla prostata. I risultati hanno anche suggerito che l'integrazione di selenio non ha avuto alcun effetto sul rischio di cancro alla prostata.[34]

Una revisione Cochrane del 2018 che ha esaminato il ruolo del selenio nella prevenzione del cancro ha consolidato questi studi in una meta-analisi e ha rilevato un rapporto di rischio di 1,01 (IC al 95%, 0,90-1,14) quando sono stati esaminati quattro studi sul cancro alla prostata che hanno coinvolto 18.942 pazienti.[35]

Lo studio sulla prevenzione del cancro con selenio e vitamina E (SELECT)

Sulla base dei risultati di studi precedenti,[8 , 36] il SELECT, un ampio studio clinico multicentrico, è stato avviato dal National Institutes of Health nel 2001 per esaminare gli effetti del selenio e/o della vitamina E sullo sviluppo del cancro alla prostata. . SELECT era uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco , controllato con placebo, basato sulla popolazione.[37] Più di 35.000 uomini, di età pari o superiore a 50 anni, provenienti da più di 400 centri di studio negli Stati Uniti, Canada e Porto Rico, sono stati assegnati in modo casuale a ricevere vitamina E (alfa-tocoferolo acetato , 400 UI /die) e un placebo, selenio (L-selenometionina, 200 µg/die) e un placebo, vitamina E e selenio, oppure due placebo al giorno per 7 a 12 anni. L' endpoint primario dello studio clinico era l'incidenza del cancro alla prostata.[37]

I risultati iniziali del SELECT sono stati pubblicati nel 2009. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei tassi di cancro alla prostata nei quattro gruppi. Nel gruppo trattato con la sola vitamina E, si è verificato un aumento non significativo dei tassi di cancro alla prostata ($P = 0,06$); nel gruppo trattato con solo selenio si è verificato un aumento non significativo dell'incidenza del diabete mellito ($P = 0,16$). Sulla base di questi risultati, il comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza ha raccomandato ai partecipanti di interrompere l'assunzione degli integratori dello studio.[38]

I risultati aggiornati di SELECT sono stati pubblicati nel 2011. Rispetto al gruppo placebo, il tasso di rilevamento del cancro alla prostata era significativamente più alto nel gruppo trattato con la sola vitamina E ($P = 0,008$) e rappresentava un aumento del 17% del rischio di cancro alla prostata. Anche l'incidenza del cancro alla prostata era maggiore negli uomini che assumevano selenio rispetto agli uomini che assumevano placebo, ma le differenze non erano statisticamente significative.[39]

Sono state suggerite numerose spiegazioni, tra cui la dose e la forma della vitamina E utilizzata nello studio e la forma specifica di selenio scelta per lo studio. Nel SELECT è stata utilizzata la L-selenometionina, mentre la selenite e il lievito Se erano stati utilizzati in studi precedenti. I ricercatori SELECT hanno scelto la selenometionina perché era il componente principale del lievito di selenio e perché la selenite non veniva assorbita bene dall'organismo, con conseguenti riserve di selenio inferiori.[40] Inoltre, c'erano preoccupazioni sulla consistenza del prodotto con lievito ad alto contenuto di selenio. [41] Tuttavia, la selenometionina è coinvolta nella sintesi proteica generale e può avere numerosi metaboliti come il metilselenolo, che può avere proprietà antitumorali .[42 , 43]

Le concentrazioni di selenio nell'unghia del piede sono state esaminate in studi di sottogruppo di coorte a due casi di partecipanti SELECT. La concentrazione totale di selenio in assenza di integrazione non era associata al rischio di cancro alla prostata. Sebbene l'integrazione di selenio nello studio SELECT non abbia avuto alcun effetto sul rischio di cancro alla prostata tra gli uomini con un basso livello di selenio al basale, ha aumentato il rischio di cancro alla prostata ad alto grado negli uomini con un livello di selenio al basale più elevato del 91% ($P = 0,007$). Gli autori hanno concluso che gli uomini dovrebbero evitare l'integrazione di selenio a dosi superiori all'assunzione dietetica raccomandata.[44]

A complicare questo quadro, una collaborazione internazionale ha compilato e rianalizzato i dati di 15 studi, incluso lo studio SELECT, che ha studiato l'associazione tra le concentrazioni di selenio nel sangue e nell'unghia del piede e il rischio di cancro alla prostata.[45] Nell'analisi di 6.497 uomini con cancro alla prostata e 8.107 controlli. , il livello di selenio nel sangue non era associato al rischio di cancro alla prostata totale, ma un livello elevato di selenio nel sangue era associato a un minor rischio di malattia aggressiva. La

concentrazione di selenio nell'unghia del piede era inversamente associata al rischio di cancro alla prostata totale (odds ratio , 0,29; IC al 95%, 0,22-0,40; $P_{\text{trend}} < 0,001$), inclusa la malattia sia aggressiva che non aggressiva.

In un'analisi di coorte dello studio SELECT, 1.434 uomini sono stati sottoposti all'analisi degli SNP in 21 geni, i ricercatori hanno trovato supporto all'ipotesi che la variazione genetica nei geni del metabolismo/trasporto del selenio e della vitamina E possa influenzare il rischio di cancro alla prostata generale e di alto grado. cancro; L'integrazione di selenio o vitamina E può modificare la risposta di un individuo a tali rischi.[46]

In sintesi, i dati dello studio SELECT non hanno fornito prove che il selenio, quando somministrato a popolazioni non selezionate, diminuisce il rischio di cancro alla prostata. Analisi successive hanno dimostrato che i livelli basali di selenio possono influenzare i risultati dell'integrazione di selenio, sebbene le prove rimangano contrastanti. Prove emergenti suggeriscono che gli SNP nei geni correlati sia al selenio che al cancro alla prostata probabilmente modificano l'effetto dell'integrazione di selenio. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio quali pazienti potrebbero trarre beneficio o essere danneggiati dall'integrazione di selenio.

Ad oggi, la letteratura più recente dimostra che, quando somministrato ad una popolazione non selezionata, il selenio non ha alcun effetto significativo né sulla prevenzione del cancro alla prostata né sui livelli di PSA.

Trattamento

Uno studio ha esplorato il potenziale ruolo del selenio nei pazienti affetti da cancro alla prostata sottoposti a sorveglianza attiva . Ha esaminato 140 uomini che sono stati assegnati in modo casuale a ricevere selenio a basse dosi (200 µg/die), selenio ad alte dosi (800 µg/die) o placebo ogni giorno per un massimo di 5 anni. Il selenio veniva dato sotto forma di lievito Se. I risultati non hanno mostrato differenze significative nella velocità del PSA tra i gruppi di trattamento. In modo preoccupante, gli uomini che hanno ricevuto selenio ad alte dosi e avevano i livelli plasmatici di selenio al basale più alti, hanno avuto una velocità del PSA più elevata rispetto agli uomini del gruppo placebo. Non è stato riscontrato alcun effetto significativo degli integratori di selenio sulla velocità del PSA negli uomini che avevano livelli basali di selenio più bassi.[47]

Un altro studio ha esaminato il potenziale ruolo svolto dal selenio nel contesto adiuvante. I pazienti affetti da cancro alla prostata sono stati assegnati in modo casuale a ricevere una combinazione di integratore di silimarina (570 mg) e selenometionina (240 µg) o placebo ogni giorno per 6 mesi dopo la prostatectomia radicale . Sebbene non vi sia stato alcun cambiamento nei livelli di PSA tra i gruppi dopo 6 mesi, i partecipanti che hanno ricevuto

integratori hanno riportato un miglioramento della qualità della vita e hanno mostrato diminuzioni del colesterolo lipoproteico a bassa densità e del colesterolo totale.[48]

Studi clinici attuali

Utilizza la nostra [ricerca avanzata di studi clinici](#) per trovare studi clinici sul cancro supportati dall'NCI che stanno ora arruolando pazienti. La ricerca può essere ristretta in base alla sede della sperimentazione, al tipo di trattamento, al nome del farmaco e ad altri criteri. Sono inoltre disponibili [informazioni generali sugli studi clinici](#).

Effetti collaterali

L'integrazione di selenio è stata ben tollerata in molti studi clinici. In due studi pubblicati, non sono state riportate differenze negli effetti avversi tra i gruppi placebo o di trattamento. [33 , 47] Tuttavia, nello studio SELECT, l'integrazione di selenio è stata associata ad un aumento non significativo dell'incidenza del diabete mellito ($P = .08$).[38]

Riferimenti

1. Brown KM, Arthur JR: Selenio, selenoproteine e salute umana: una revisione. Salute pubblica Nutr 4 (2B): 593-9, 2001. [\[Abstract PUBMED\]](#)
2. Tanguy S, Grauzam S, de Leiris J, et al.: Impatto dell'assunzione di selenio nella dieta sulla salute cardiaca: approcci sperimentali e studi sull'uomo. Mol Nutr Food Res 56 (7): 1106-21, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)
3. Mordan-McCombs S, Brown T, Zinser G, et al.: Il calcio alimentare non influisce sulla progressione del tumore alla prostata nei topi transgenici LPB-Tag. J Steroid Biochem Mol Biol 103 (3-5): 747-51, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
4. Bodnar M, Konieczka P, Namiesnik J: Le proprietà, le funzioni e l'uso dei composti del selenio negli organismi viventi. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev 30 (3): 225-52, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)
5. Sunde RA: Selenio. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., a cura di: Encyclopedia of Dietary Supplements. 2a ed. Informa Healthcare, 2010, pp 711-8.
6. Boosalis MG: Il ruolo del selenio nelle malattie croniche. Nutr Clin Pract 23 (2): 152-60, aprile-maggio 2008. [\[Abstract pubblicato\]](#)
7. Davis CD, Tsuji PA, Milner JA: Selenoproteine e prevenzione del cancro. Annu Rev Nutr 32: 73-95, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)
8. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, et al.: Effetti dell'integrazione di selenio per la prevenzione del cancro in pazienti con carcinoma della pelle. Uno studio randomizzato e controllato. Gruppo di studio sulla prevenzione nutrizionale del cancro. JAMA 276 (24): 1957-63, 1996. [\[Abstract PUBMED\]](#)

9. Pinto JT, Sinha R, Papp K, et al.: Effetti differenziali dei composti organoselenici naturali e sintetici sui biomarcatori nelle cellule di carcinoma prostatico umano reattive agli androgeni e indipendenti dagli androgeni. *Int J Cancer* 120 (7): 1410-7, 2007. [[Abstract PUBMED](#)]
10. Lunøe K, Gabel-Jensen C, Stürup S, et al.: Indagine sul metabolismo del selenio nelle linee cellulari tumorali. *Metallomics* 3 (2): 162-8, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
11. Kong L, Yuan Q, Zhu H, et al.: La soppressione della crescita delle cellule tumorali LNCaP della prostata da parte di nanoparticelle di selenio attraverso l'apoptosi controllata da Akt/Mdm2/AR. *Biomaterials* 32 (27): 6515-22, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
12. Sarveswaran S, Liroff J, Zhou Z, et al.: La selenite innesca una rapida attivazione trascrizionale di p53 e l'apoptosi mediata da p53 nelle cellule del cancro alla prostata: implicazione per il trattamento del cancro alla prostata in stadio iniziale. *Int J Oncol* 36 (6): 1419-28, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
13. Xiang N, Zhao R, Zhong W: Il selenito di sodio induce l'apoptosi mediante generazione di superossido attraverso la via mitocondriale nelle cellule di cancro alla prostata umana. *Cancer Chemother Pharmacol* 63 (2): 351-62, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
14. Kandaş NO, Randolph C, Bosland MC: Effetti differenziali del selenio sulle cellule epiteliali della prostata benigne e maligne: stimolazione della crescita delle cellule LNCaP mediante concentrazioni di selenito non citotossiche e basse. *Nutr Cancer* 61 (2): 251-64, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
15. Niskar AS, Paschal DC, Kieszak SM, et al.: Livelli sierici di selenio nella popolazione statunitense: Terzo sondaggio nazionale sulla salute e la nutrizione, 1988-1994. *Biol Trace Elem Res* 91 (1): 1-10, 2003. [[Abstract PUBMED](#)]
16. Takata Y, Morris JS, King IB, et al.: Correlazione tra le concentrazioni di selenio e l'attività della glutatione perossidasi nel siero e nel tessuto prostatico umano. *Prostata* 69 (15): 1635-42, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
17. Waters DJ, Shen S, Kengeri SS, et al.: Risposta prostatica all'integrazione sopranutrizionale di selenio: confronto tra la potenza del tessuto bersaglio della selenometionina rispetto al selenio-lievito sui marcatori dell'omeostasi prostatica. *Nutrients* 4 (11): 1650-63, 2012. [[Abstract PUBMED](#)]
18. Li GX, Lee HJ, Wang Z, et al.: Efficacia inibitoria in vivo superiore dell'acido metilseleninico contro il cancro alla prostata umana rispetto alla selenometionina o alla selenite. *Cancerogenesis* 29 (5): 1005-12, 2008. [[Abstract PUBMED](#)]
19. Holmstrom A, Wu RT, Zeng H, et al.: I livelli nutrizionali e sopranutrizionali di selenato sopprimono in modo differenziale la crescita del tumore alla prostata nei topi nudi adulti ma non giovani. *J Nutr Biochem* 23 (9): 1086-91, 2012. [[Abstract PUBMED](#)]

20. Wang L, Bonorden MJ, Li GX, et al.: I composti di metil-selenio inibiscono la carcinogenesi della prostata nell'adenocarcinoma transgenico del modello di prostata murina con beneficio in termini di sopravvivenza. *Cancer Prev Res (Phila)* 2 (5): 484-95, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
21. Zhang J, Wang L, Anderson LB, et al.: Profilazione proteomica di potenziali bersagli molecolari di composti di metil-selenio nell'adenocarcinoma transgenico del modello di prostata murina. *Cancer Prev Res (Phila)* 3 (8): 994-1006, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
22. Gundimeda U, Schiffman JE, Chhabra D, et al.: L'acido metilseleninico generato localmente induce l'inattivazione specifica degli isoenzimi della proteina chinasi C: rilevanza per l'apoptosi indotta dal selenio nelle cellule di cancro alla prostata. *J Biol Chem* 283 (50): 34519-31, 2008. [[Abstract PUBMED](#)]
23. Steinbrecher A, Méplan C, Hesketh J, et al.: Effetti dello stato del selenio e dei polimorfismi nei geni della selenoproteina sul rischio di cancro alla prostata in uno studio prospettico su uomini europei. *Biomarcatori dell'epidemiolo del cancro Prev* 19 (11): 2958-68, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
24. Muecke R, Klotz T, Giedl J, et al.: Livelli di selenio nel sangue intero (WBSL) in pazienti con cancro alla prostata (PC), iperplasia prostatica benigna (BPH) e abitanti maschi sani (HMI) e livelli di selenio nel tessuto prostatico (PTSL) in pazienti con PC e IPB. *Acta Oncol* 48 (3): 452-6, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
25. Chan JM, Oh WK, Xie W, et al.: Selenio plasmatico, superossido dismutasi di manganese e cancro alla prostata a rischio intermedio o alto. *J Clin Oncol* 27 (22): 3577-83, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
26. Méplan C, Rohrmann S, Steinbrecher A, et al.: I polimorfismi nei geni della tioredossina riduttasi e della selenoproteina K e lo stato del selenio modulano il rischio di cancro alla prostata. *PLoS One* 7 (11): e48709, 2012. [[Abstract PUBMED](#)]
27. Geybels MS, Hutter CM, Kwon EM, et al.: Variazione nei geni del selenoenzima e rischio e sopravvivenza del cancro alla prostata. *Prostata* 73 (7): 734-42, 2013. [[Abstract PUBMED](#)]
28. Meyer HA, Hollenbach B, Stephan C, et al.: Concentrazioni sieriche ridotte di selenoproteina P nei pazienti tedeschi con cancro alla prostata. *Biomarcatori dell'epidemiolo del cancro Prev* 18 (9): 2386-90, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
29. Penney KL, Li H, Mucci LA, et al.: Varianti genetiche della selenoproteina P ed espressione di mrna, selenio circolante e rischio e sopravvivenza del cancro alla prostata. *Prostata* 73 (7): 700-5, 2013. [[Abstract PUBMED](#)]
30. Kenfield SA, Van Blarigan EL, DuPre N, et al.: Integrazione di selenio e mortalità per cancro alla prostata. *J Natl Cancer Inst* 107 (1): 360, 2015. [[Abstract PUBMED](#)]

31. Zhang W, Joseph E, Hitchcock C, et al.: L'integrazione di glicinato di selenio aumenta le attività della glutatione perossidasi nel sangue e diminuisce le letture dell'antigene prostatico specifico negli uomini statunitensi di mezza età. *Nutr Res* 31 (2): 165-8, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
32. Hurst R, Hooper L, Norat T, et al.: Selenio e cancro alla prostata: revisione sistematica e meta-analisi. *Am J Clin Nutr* 96 (1): 111-22, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)
33. Algotar AM, Stratton MS, Ahmann FR, et al.: Studio clinico di fase 3 che studia l'effetto dell'integrazione di selenio negli uomini ad alto rischio di cancro alla prostata. *Prostata* 73 (3): 328-35, 2013. [\[Abstract PUBMED\]](#)
34. Marshall JR, Tangen CM, Sakr WA, et al.: Studio di fase III sul selenio per prevenire il cancro alla prostata negli uomini con neoplasia intraepiteliale prostatica di alto grado: SWOG S9917. *Cancer Prev Res (Phila)* 4 (11): 1761-9, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
35. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, et al.: Selenio per prevenire il cancro. *Sistema database Cochrane Rev* 1: CD005195, 2018. [\[Abstract PUBMED\]](#)
36. L'effetto della vitamina E e del beta carotene sull'incidenza del cancro ai polmoni e di altri tumori nei fumatori di sesso maschile. Il gruppo di studio sulla prevenzione del cancro alfa-tocoferolo e beta carotene. *N Engl J Med* 330 (15): 1029-35, 1994. [\[Abstract PUBMED\]](#)
37. Klein EA: studio sulla prevenzione del cancro con selenio e vitamina E. *Ann NY Acad Sci* 1031: 234-41, 2004. [\[Abstract PUBMED\]](#)
38. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al.: Effetto del selenio e della vitamina E sul rischio di cancro alla prostata e altri tumori: il Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 301 (1): 39-51, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)
39. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al.: La vitamina E e il rischio di cancro alla prostata: il selenio e la vitamina E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 306 (14): 1549-56, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
40. Lippman SM, Goodman PJ, Klein EA, et al.: Progettazione del processo di prevenzione del cancro con selenio e vitamina E (SELECT). *J Natl Cancer Inst* 97 (2): 94-102, 2005. [\[Abstract PUBMED\]](#)
41. Ledesma MC, Jung-Hynes B, Schmit TL, et al.: Selenio e vitamina E per il cancro alla prostata: stato post-SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial). *Mol Med* 17 (1-2): 134-43, 2011 gennaio-febbraio. [\[Abstract pubblicato\]](#)
42. Hatfield DL, Gladyshev VN: The Outcome of Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) rivela la necessità di una migliore comprensione della biologia del selenio. *Mol Interv* 9 (1): 18-21, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)
43. Ohta Y, Kobayashi Y, Konishi S, et al.: Analisi di speciazione dei metaboliti del selenio

nelle urine e nel respiro mediante plasma-MS accoppiato induttivamente con HPLC e GC dopo la somministrazione di selenometionina e metilselenocisteina ai ratti. Chem Res Toxicol 22 (11): 1795-801, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)

44. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, et al.: Stato basale del selenio ed effetti dell'integrazione di selenio e vitamina E sul rischio di cancro alla prostata. J Natl Cancer Inst 106 (3): djt456, 2014. [\[Abstract PUBMED\]](#)
45. Allen NE, Travis RC, Appleby PN, et al.: Selenio e cancro alla prostata: analisi dei dati dei singoli partecipanti da quindici studi prospettici. J Natl Cancer Inst 108 (11): , 2016. [\[Abstract PUBMED\]](#)
46. Chan JM, Darke AK, Penney KL, et al.: Varianti genetiche correlate al selenio o alla vitamina E, interazione con l'integrazione e rischio di cancro alla prostata di alto grado in SELECT. Biomarcatori dell'epidemiolo del cancro Prev. 25 (7): 1050-1058, 2016. [\[Abstract PUBMED\]](#)
47. Stratton MS, Algotar AM, Ranger-Moore J, et al.: L'integrazione orale di selenio non ha alcun effetto sulla velocità dell'antigene prostatico specifico negli uomini sottoposti a sorveglianza attiva per il cancro alla prostata localizzato. Cancer Prev Res (Phila) 3 (8): 1035-43, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
48. Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J, et al.: La sicurezza e l'efficacia di una combinazione di silimarina e selenio negli uomini dopo prostatectomia radicale: uno studio clinico in doppio cieco controllato con placebo di sei mesi. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Repubblica Ceca 154 (3): 239-44, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)

Soia

Panoramica

Questa sezione contiene le seguenti informazioni chiave:

- Gli alimenti a base di soia (ad esempio, latte di soia, miso, tofu e farina di soia) contengono sostanze fitochimiche che possono avere benefici per la salute e, tra questi, gli isoflavoni di soia sono stati al centro della maggior parte della ricerca.
- Gli isoflavoni della soia sono fitoestrogeni . I principali isoflavoni presenti nei semi di soia sono la genisteina (la più abbondante), la daidzeina e la gliciteina.
- La genisteina colpisce componenti di molteplici percorsi correlati alla crescita e alla proliferazione delle cellule tumorali della prostata , inclusi i percorsi COX-2 / prostaglandina , fattore di crescita epidermico (EGF) e fattore di crescita insulino-simile

(IGF).

- Alcuni studi preclinici hanno indicato che l'effetto combinato di più isoflavoni può essere maggiore di quello di un singolo isoflavone.
- Alcuni studi sugli animali hanno dimostrato effetti di prevenzione del cancro alla prostata con soia e genisteina; tuttavia, altri studi sugli animali hanno prodotto risultati contrastanti riguardo agli effetti benefici della genisteina sulle metastasi del cancro alla prostata .
- Gli studi epidemiologici hanno generalmente riscontrato che un elevato consumo di alimenti a base di soia non fermentata è associato a un ridotto rischio di cancro alla prostata.
- Gli studi clinici in fase iniziale con isoflavoni, soia e prodotti a base di soia per la prevenzione e il trattamento del cancro alla prostata sono stati limitati a durate di intervento relativamente brevi e dimensioni del campione con basso potere statistico. Questi studi hanno preso di mira popolazioni eterogenee di pazienti affetti da cancro alla prostata (malattia ad alto rischio, in stadio iniziale e avanzato) e dosi variabili di isoflavoni, soia e prodotti a base di soia e non hanno dimostrato prove di riduzione della progressione del cancro alla prostata .
- Altri studi che hanno valutato il ruolo degli isoflavoni, della soia o dei prodotti a base di soia nella gestione degli effetti collaterali della terapia di deprivazione androgenica (ADT) non hanno riscontrato alcun miglioramento con il trattamento con isoflavoni rispetto al placebo.
- I prodotti a base di soia sono generalmente ben tollerati dai pazienti affetti da cancro alla prostata. Negli studi clinici, gli effetti collaterali più comunemente riportati sono stati lievi sintomi gastrointestinali .

Informazioni generali e storia

La soia, un'importante fonte alimentare e una sostanza medicinale, è utilizzata in Cina da secoli. La soia era usata come una delle prime fonti di cibo in Cina.[1 , 2] La soia è stata menzionata nel libro intitolato *Il classico della poesia* (Shijing, XI-VII secolo a.C.), con la sua raccolta e coltivazione. Durante il periodo degli Stati Combattenti (475–221 a.C.), la soia divenne uno dei cinque alimenti principali ("cinque cereali") dei cinesi. L'uso medico della soia è stato discusso anche in uno dei principali libri di medicina cinese intitolato *Canone interiore dell'Imperatore Giallo* (Huangdi Neijing, 400 a.C. e 260 a.C.), in cui si afferma che "cinque cereali sono usati per nutrire e ricostituire il corpo. "Nella medicina tradizionale cinese , la soia è stata utilizzata per trattare le malattie renali , favorire la ritenzione idrica e ridurre il gonfiore, nonché per debolezza, vertigini, scarso sonno e sudorazione notturna .

Sebbene le testimonianze sull'uso della soia in Cina risalgano all'XI secolo a.C., fu solo nel XVIII secolo che la pianta della soia raggiunse l'Europa e gli Stati Uniti. La soia è una pianta incredibilmente versatile. Può essere trasformato in una varietà di prodotti tra cui latte di soia, miso, tofu, farina di soia e olio di soia.[3]

Gli alimenti a base di soia contengono una serie di sostanze fitochimiche che possono avere benefici per la salute, ma gli isoflavoni hanno raccolto la maggiore attenzione. Tra gli isoflavoni presenti nella soia, la genisteina è il più abbondante e può avere la maggiore attività biologica .[4] Altri isoflavoni presenti nella soia includono la daidzeina e la gliciteina. [5] Molti di questi isoflavoni si trovano anche in altri legumi e piante, come come trifoglio rosso .

Gli isoflavoni vengono assorbiti rapidamente dall'intestino e possono essere rilevati nel plasma già 30 minuti dopo il consumo di prodotti a base di soia. Gli studi suggeriscono che i livelli massimi di concentrazione plasmatica di isoflavoni possono essere raggiunti entro 6 ore dal consumo di prodotti a base di soia.[6] Gli isoflavoni sono fitoestrogeni che si legano ai recettori degli estrogeni . È noto che il tessuto prostatico esprime il recettore beta degli estrogeni ed è stato dimostrato che l'isoflavone genisteina ha una maggiore affinità per il recettore beta degli estrogeni rispetto al recettore alfa degli estrogeni.[7]

Un legame tra isoflavoni e cancro alla prostata è stato osservato per la prima volta in studi epidemiologici che hanno dimostrato un minor rischio di cancro alla prostata nelle popolazioni che consumavano quantità considerevoli di soia nella dieta.[8 , 9] Studi successivi che hanno valutato il ruolo della soia in modelli sperimentali hanno inoltre mostrato proprietà antitumorali degli isoflavoni. soia, particolarmente rilevante per la cancerogenesi della prostata . Questi primi studi hanno portato ad alcuni studi clinici sugli esseri umani che utilizzavano prodotti alimentari o integratori a base di soia mirati a uomini con cancro alla prostata in vari stadi. Sebbene questi studi abbiano mostrato una modulazione degli endpoint intermedi o dei biomarcatori surrogati della progressione del cancro alla prostata, i risultati che indicano gli effetti benefici della soia o dei prodotti a base di soia sono contrastanti.

Diverse aziende distribuiscono la soia come integratore alimentare . Negli Stati Uniti, gli integratori alimentari sono regolamentati dalla Food and Drug Administration (FDA) come categoria separata da alimenti, cosmetici e farmaci. A differenza dei farmaci, gli integratori alimentari non richiedono una valutazione pre-commercializzazione e l'approvazione da parte della FDA, a meno che non vengano avanzate specifiche indicazioni di prevenzione o trattamento della malattia. Anche la qualità e la quantità degli ingredienti negli integratori alimentari sono regolate dalla FDA attraverso le Buone Pratiche di Produzione (GMP). Le GMP della FDA richiedono che ogni lotto finito di integratore alimentare soddisfi tutte le

specifiche del prodotto in termini di identità, purezza, forza, composizione e limiti di contaminazione che potrebbero adulterare gli integratori alimentari. La FDA può rimuovere dal mercato gli integratori alimentari ritenuti non sicuri. Poiché gli integratori alimentari non vengono formalmente esaminati ogni anno per verificarne la coerenza di produzione, gli ingredienti possono variare considerevolmente da lotto a lotto e non vi è alcuna garanzia che gli ingredienti dichiarati sulle etichette dei prodotti siano presenti (o siano presenti nelle quantità specificate). La FDA non ha approvato l'uso della soia come trattamento per il cancro o qualsiasi altra condizione medica.

Studi preclinici/su animali

Studi *in vitro*

Isoflavoni individuali

Numerosi studi di laboratorio hanno esaminato i modi in cui i componenti della soia influenzano le cellule del cancro alla prostata. In uno studio, le cellule tumorali della prostata umana e le cellule epiteliali della prostata normale sono state trattate con un veicolo di etanolo (trasportatore) o con isoflavoni. Il trattamento con genisteina ha ridotto i livelli di mRNA e proteine della COX-2 nelle cellule tumorali e nelle cellule epiteliali normali più di quanto ha fatto il trattamento con il veicolo. Inoltre, le cellule trattate con genisteina hanno mostrato una ridotta secrezione di prostaglandina E2 (PGE2) e ridotti livelli di mRNA dei recettori delle prostaglandine EP4 e FP, suggerendo che la genisteina può esercitare effetti chemiopreventivi inibendo la sintesi delle prostaglandine, che promuovono l'infiammazione. [10] In un altro studio, le cellule tumorali della prostata umana sono state trattate con genisteina o daidzeina. È stato dimostrato che gli isoflavoni riducono la regolazione dei fattori di crescita coinvolti nell'angiogenesi (ad esempio, EGF e IGF-1) e del gene dell'interleuchina -8 , che è associato alla progressione del cancro. Questi risultati suggeriscono che la genisteina e la daidzeina possono avere proprietà chemiopreventive. [11] È stato dimostrato che sia la genisteina che la daidzeina riducono la proliferazione delle cellule tumorali della prostata LNCaP e PC-3 *in vitro* . Tuttavia, durante le 72 ore di incubazione , solo la genisteina ha provocato effetti sul fenotipo dinamico e una diminuzione dell'invasività nelle cellule PC-3. Questi risultati implicano che l'attività invasiva dipende almeno parzialmente dalla fluidità della membrana e che la genisteina può esercitare i suoi effetti antimetastatici modificando le proprietà meccaniche delle cellule tumorali della prostata. Nessun effetto simile è stato osservato per la daidzeina alla stessa dose. [12]

Combinazioni di isoflavoni

Alcuni esperimenti hanno confrontato gli effetti dei singoli isoflavoni con combinazioni di isoflavoni sulle cellule tumorali della prostata. In uno studio, le cellule tumorali della

prostata umana sono state trattate con un estratto di soia (contenente genistina, daidzeina e glicitina), genisteina o daidzeina. L'estratto di soia ha indotto l'arresto del ciclo cellulare e l'apoptosi nelle cellule tumorali della prostata in misura maggiore rispetto al trattamento con i singoli isoflavoni. La genisteina e la daidzeina hanno attivato l'apoptosi nelle cellule non cancerose dell'iperplasia prostatica benigna (IPB), ma l'estratto di soia non ha avuto alcun effetto su quelle cellule. Questi risultati suggeriscono che i prodotti contenenti una combinazione di composti attivi (ad esempio, *cibi integrali*) possono essere più efficaci nella prevenzione del cancro rispetto ai singoli composti.[13] Allo stesso modo, in un altro studio, le cellule tumorali della prostata sono state trattate con genisteina, biocanina A, quercetina, doppietti di questi composti (ad esempio, genistein + quercetina), o con tutti e tre i composti. Tutti i trattamenti hanno comportato una diminuzione della proliferazione cellulare, ma le riduzioni maggiori si sono verificate utilizzando la combinazione di genisteina, biocanina A e quercetina. Il trattamento con tripla combinazione ha indotto più apoptosi nelle cellule tumorali della prostata rispetto ai trattamenti composti singoli o in doppietta. Questi risultati indicano che la combinazione di fitoestrogeni può aumentare l'efficacia dei singoli composti.[14]

Almeno uno studio ha esaminato l'effetto combinato degli isoflavoni della soia e della curcumina. Le cellule tumorali della prostata umana sono state trattate con isoflavoni, curcumina o una combinazione dei due. La curcumina e gli isoflavoni in combinazione sono risultati più efficaci nel ridurre i livelli di PSA e l'espressione del recettore degli androgeni rispetto alla curcumina o agli isoflavoni presi singolarmente.[15]

Studi sugli animali

Modelli animali di cancro alla prostata sono stati utilizzati in studi che hanno valutato gli effetti della soia e degli isoflavoni sulla malattia. Topi con adenocarcinoma selvaggio e transgenico della prostata di topo (TRAMP) sono stati alimentati con diete di controllo o diete contenenti genisteina (250 mg di genisteina/kg di cibo). I topi TRAMP alimentati con genisteina hanno mostrato una ridotta proliferazione cellulare nella prostata rispetto ai topi TRAMP alimentati con una dieta di controllo. La dieta integrata con genisteina ha anche ridotto i livelli di ERK-1 ed ERK-2 (proteine importanti nello stimolare la proliferazione cellulare), nonché i recettori del fattore di crescita, il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) e il recettore del fattore di crescita 1 dell'insulina simile (IGF-1R.) nei topi TRAMP, suggerendo che la sottoregolazione di queste proteine potrebbe essere un meccanismo attraverso il quale la genisteina esercita effetti chemiopreventivi.[16] In uno studio, in seguito alla comparsa di lesioni spontanee di neoplasia prostatica intraepiteliale, i topi TRAMP sono stati alimentati con diete di controllo o con diete integrate con genisteina (250 o 1.000 mg di genisteina/kg di cibo). I topi alimentati con genisteina a basso dosaggio hanno mostrato più metastasi nelle cellule tumorali e una maggiore espressione di

osteopontina rispetto ai topi alimentati con la dieta di controllo o con la dieta con genisteina ad alte dosi. Questi risultati indicano che i tempi e la dose del trattamento con genisteina possono influenzare gli esiti del cancro alla prostata e che la genisteina può esercitare un controllo bifasico sul cancro alla prostata.[17]

In uno studio riportato nel 2008, topi atimici sono stati impiantati con cellule di cancro alla prostata umana e alimentati con una dieta di controllo o integrata con genisteina (100 o 250 mg di genisteina/kg di cibo). I topi alimentati con genisteina hanno mostrato meno metastasi alle cellule tumorali ma nessun cambiamento nel volume del tumore primario, rispetto ai topi alimentati con una dieta di controllo. Inoltre, altri dati suggeriscono che la genisteina inibisce le metastasi ostacolando il distacco delle cellule tumorali.[18]

Al contrario, in uno studio riportato nel 2011, c'erano più metastasi negli organi secondari nei topi trattati con genisteina rispetto ai topi trattati con il veicolo. In quest'ultimo studio, ai topi sono stati impiantati xenotrapianti di cancro alla prostata umana e trattati quotidianamente con genisteina disciolta in olio di arachidi (80 mg di genisteina/kg di peso corporeo/giorno o 400 mg di genisteina/kg di peso corporeo/giorno) o veicolo di olio di arachidi mediante sonda gastrica . Inoltre, si è verificata una riduzione dell'apoptosi delle cellule tumorali nei topi trattati con genisteina rispetto ai topi trattati con il veicolo. Questi risultati suggeriscono che la genisteina può stimolare la metastasi in un modello animale di cancro alla prostata avanzato .[19]

La radioterapia è comunemente utilizzata nel cancro alla prostata, ma, nonostante questo trattamento, la recidiva della malattia è comune. Pertanto, la combinazione delle radiazioni con terapie aggiuntive può fornire risultati più duraturi. In uno studio, le cellule tumorali della prostata umana sono state trattate con isoflavoni di soia e/o radiazioni. Le cellule trattate sia con isoflavoni che con radiazioni hanno mostrato maggiori diminuzioni nella sopravvivenza cellulare e una maggiore espressione di molecole proapoptotiche rispetto alle cellule trattate solo con isoflavoni o radiazioni. Topi nudi sono stati impiantati con cellule di cancro alla prostata e trattati mediante sonda gastrica con genisteina (21,5 mg/kg di peso corporeo/giorno), isoflavoni misti (50 mg/kg di peso corporeo/giorno; contenevano 43% genisteina, 21% daidzeina e 2% gliciteina) e/o radiazioni. Gli isoflavoni misti si sono rivelati più efficaci della genisteina nell'inibire la crescita del tumore alla prostata e la combinazione degli isoflavoni con le radiazioni ha prodotto la maggiore inibizione della crescita del tumore. Inoltre, i topi trattati con isoflavoni di soia in combinazione con radiazioni non hanno mostrato metastasi linfonodali , come osservato in precedenza in altri esperimenti che combinavano genisteina e radiazioni. Questi risultati preclinici suggeriscono che gli isoflavoni misti possono aumentare l'efficacia della radioterapia per il cancro alla prostata.[20]

Nel trattamento del cancro alla prostata, la salute delle ossa è una preoccupazione comune nel contesto della terapia di deprivazione ormonale , che è associata alla perdita ossea. A causa del maggiore legame con i recettori beta rispetto a quelli alfa degli estrogeni, si ritiene che i composti derivati dalla soia siano protettivi per le ossa. Studi sugli animali hanno dimostrato che la genisteina e la daidzeina possono prevenire o ridurre la perdita ossea in modo simile agli estrogeni sintetici . Entrambi gli isoflavoni possono modulare il rimodellamento osseo prendendo di mira e regolando l'espressione genetica e possono inibire l'escrezione di calcio nelle urine , che aiuta anche a mantenere la densità ossea .[21 , 22]

Studi umani

Gli studi sull'uomo che hanno valutato gli isoflavoni e la soia per la prevenzione e il trattamento del cancro alla prostata hanno incluso studi epidemiologici e sperimentazioni in fase iniziale. Diversi studi clinici randomizzati di fase I-II hanno esaminato la biodisponibilità , la sicurezza e l'efficacia degli isoflavoni e dei prodotti della soia nella prevenzione o nel trattamento del cancro alla prostata.[23 - 25] Questi studi hanno incluso un'ampia gamma di popolazioni di soggetti, compresi uomini ad alto rischio; popolazioni di pazienti affetti da cancro alla prostata (malattia localizzata e in stadio avanzato); dosi variabili di isoflavoni, soia e prodotti a base di soia; ed erano limitati a durate di osservazione o intervento relativamente brevi e a dimensioni del campione con basso potere statistico.

Studi epidemiologici

Nel 2018 è stata riportata una meta-analisi di studi che hanno indagato sul consumo di alimenti a base di soia e sul rischio di cancro alla prostata. I risultati di questa meta-analisi hanno suggerito che un elevato consumo di alimenti a base di soia non fermentata (ad esempio, tofu e latte di soia) era significativamente associato a una diminuzione del rischio di cancro alla prostata. L'assunzione di cibo a base di soia fermentata, l'assunzione totale di isoflavoni e gli isoflavoni circolanti non sono stati associati a una riduzione del rischio di cancro alla prostata.[26] Tuttavia, questi dati provenienti da studi di popolazione devono essere interpretati con cautela poiché gli studi si basavano su dati auto-riferiti ottenuti utilizzando variabili forme di strumenti di raccolta dati dietetici con bias di richiamo , oltre a numerose forme di isoflavoni singoli o multipli, integratori di soia e alimenti a base di soia. Inoltre, questi studi non sono riusciti a tenere conto di altre variabili genetiche o comportamentali confondenti che potrebbero influenzare il rischio di cancro alla prostata.

Studi di prevenzione

Sono stati completati troppo pochi studi randomizzati e controllati con placebo per valutare l'effetto degli isoflavoni o della soia nel prevenire la progressione del cancro alla prostata (vedere [Tabella 3](#)). Gli studi erano rivolti a uomini con biopsie prostatiche negative e livelli

elevati di antigene prostatico specifico (PSA) sierico (2,5-10 mcg/ml al basale). La durata dell'intervento è stata compresa tra 6 mesi [15] e 1 anno [27 , 28], con diverse formulazioni di isoflavoni derivati dalla soia [15 , 27] e dal trifoglio rosso.[28] In un unico studio che non ha mostrato cambiamenti significativi nella PSA sierico dopo l'intervento con isoflavoni, è stata dimostrata una riduzione della progressione del cancro alla prostata a 1 anno in un sottogruppo di uomini di età superiore a 65 anni. A parte gli eventi avversi da lievi a moderati, in tutti e tre gli studi non è stata osservata alcuna tossicità correlata al trattamento .

Tabella 3. Studi randomizzati controllati con placebo sugli isoflavoni o sulla soia per la prevenzione del cancro alla prostata^a

Riferimento	Dose di isoflavoni	Gruppi di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)	Durata dell'intervento	Tossicità
[15]	Isoflavoni di soia (40 mg/die; comprendenti 66% daidzeina, 24% glicitina e 10% genistina) e curcumina (100 mg/die) rispetto al placebo	85; 43; 42	6 mesi	Nessun effetto avverso significativo né nel gruppo placebo né nel gruppo integratore; un soggetto trattato con placebo ha manifestato grave diarrea durante lo studio e successivamente ha abbandonato lo studio

ALT = alanina transaminasi; AST = aspartato transaminasi ; PCa = cancro alla prostata; PSA = anti
^a Uomini con biopsia negativa e PSA elevato max 10 mcg/ml.

^b Le prove più forti hanno riportato che il trattamento in studio ha attività o migliora il benessere c
 Per informazioni sui livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Livelli di prova per studi umc alternative e complementari](#) .

Riferimento	Dose di isoflavoni	Gruppi di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)	Durata dell'intervento	Tossicità
[28]	Estratto di isoflavoni da trifoglio rosso 60 mg/giorno	20; 20; Nessuno	12 mesi	Aumento significativo di ALT e AST dopo 3 mesi ($P < 0,001$)
[27]	60 mg/giorno di isoflavoni	158; 78; 80	12 mesi	Due pazienti hanno avuto eventi avversi di grado 3, uno nel gruppo trattato con isoflavoni ha sofferto di stenosi dell'arteria iliaca e l'altro nel gruppo placebo ha sofferto di ileo ; altri eventi avversi sono stati di gravità lieve

ALT = alanina transaminasi; AST = aspartato transaminasi ; PCa = cancro alla prostata; PSA = anti
 a Uomini con biopsia negativa e PSA elevato max 10 mcg/ml.

b Le prove più forti hanno riportato che il trattamento in studio ha attività o migliora il benessere c
 Per informazioni sui livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Livelli di prova per studi umc alternative e complementari](#) .

Trattamento del cancro alla prostata

Studi clinici che hanno valutato isoflavoni, integratori e prodotti a base di soia (vedere [Tabella 4](#) e [Tabella 5](#)) per il trattamento del cancro alla prostata localizzato prima della prostatectomia radicale hanno utilizzato disegni di sperimentazione con finestra di opportunità (dalla biopsia alla prostatectomia). Questi studi si sono concentrati principalmente sulla valutazione dei biomarcatori sierici e tissutali implicati nella progressione del cancro alla prostata, sulla biodisponibilità nel plasma e nel tessuto

prostatico e sulla tossicità a varie dosi. Gli studi sono di piccole dimensioni e di breve durata. Sono utili per orientare la progettazione di studi clinici più ampi in futuro, ma forniscono dati inadeguati per informare la pratica clinica.

Isoflavoni

Tabella 4. Studi randomizzati controllati con placebo sugli isoflavoni prima della prostatectomia in uomini con cancro alla prostata localizzato

Riferimento	Dose di isoflavoni	Gruppi di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)	Durata dell'intervento	Tossicità
[29]	30 mg/giorno di genisteina	54; 23; 24	3-6 settimane	Gli eventi avversi clinici erano di Grado 1 (lievi); registrati due eventi avversi biochimici, entrambi nel gruppo della genisteina (un aumento della lipasi sierica, un aumento della bilirubina sierica) potenzialmente correlati all'agente in studio

AR = recettore degli androgeni; PSA = antigene prostatico specifico.

Le prove più forti hanno riportato che il trattamento in studio ha attività o migliora il benessere di informazioni sui livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Livelli di prova per studi umani c e complementari](#) .

Riferimento	Dose di isoflavoni	Gruppi di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)	Durata dell'intervento	Tossicità
[30]	Capsule di isoflavoni di soia (isoflavoni totali, 80 mg/giorno)	86; 42; 44	6 sett	Tutti gli eventi avversi erano di Grado 1 (lievi)
[31]	Integratore contenente 450 mg di genisteina, 300 mg di daidzeina e altri isoflavoni/die rispetto a placebo seguito da in aperto	53; 28; 25	Intervento di 6 mesi seguito da 6 mesi in aperto (sorveglianza attiva)	Non valutato
[32 , 33]	Compresse di isoflavoni (60 mg/die)	60; 25; 28	4-12 settimane	Gli eventi avversi sono stati di Grado I e II in entrambi i gruppi, con

AR = recettore degli androgeni; PSA = antigene prostatico specifico.

Le prove più forti hanno riportato che il trattamento in studio ha attività o migliora il benessere d informazioni sui livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Livelli di prova per studi umani c e complementari](#) .

Riferimento	Dose di isoflavoni	Gruppi di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)	Durata dell'intervento	Tossicità
				due eventi identificati come Grado III nel braccio di trattamento e determinati come non correlati all'agente (sintomi costituzionali di febbre correlata a un'infezione virale)
[32 , 34]	Capsule di isoflavoni da 40, 60 o 80 mg	45;12 (40 mg), 11 (60 mg), 10 (80 mg); 11	27-33 d	Gli eventi avversi erano di grado I-II

AR = recettore degli androgeni; PSA = antigene prostatico specifico.

^a Le prove più forti hanno riportato che il trattamento in studio ha attività o migliora il benessere d informazioni sui livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Livelli di prova per studi umani c e complementari](#) .

Riferimento	Dose di isoflavoni	Gruppi di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)	Durata dell'intervento	Tossicità
[35]	Colecalciferolo (vitamina D3) 200.000 UI + genisteina (G-2535) 600 mg/giorno	15; 7; 8	21-28 gg	Eventi avversi si sono verificati in quattro pazienti nel gruppo placebo e in cinque pazienti nel gruppo vitamina D + genisteina

AR = recettore degli androgeni; PSA = antigene prostatico specifico.

Le prove più forti hanno riportato che il trattamento in studio ha attività o migliora il benessere d informazioni sui livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Livelli di prova per studi umani c e complementari](#) .

Proteine della soia o prodotti integrali a base di soia

Tabella 5. Studi randomizzati controllati con placebo su proteine di soia o prodotti a base di soia prima della prostatectomia in uomini con cancro alla prostata localizzato

Riferimento	Dose di intervento	Gruppi di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)	Durata dell'intervento	Tossicità
[36]	Integratore di soia con 60 mg di isoflavone rispetto all'integratore	60; 29; 30	12 sett	Nove tossicità gastrointestinali di grado I-II nel gruppo placebo e otto nel gruppo

Riferimento	Dose di intervento	Gruppi di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)	Durata dell'intervento	Tossicità
	placebo			isoflavone
[37]	Integratori di soia (tre compresse da 27,2 mg al giorno; ciascuna compressa conteneva 10,6 mg di genisteina, 13,3 mg di daidzeina e 3,2 mg di gliciteina) o un placebo	19; 11; 8	2 settimane prima dell'intervento chirurgico	Non valutato
[38]	Integratori di isoflavoni di soia (isoflavoni totali, 160 mg/giorno e contenenti 64 mg di genisteina, 63 mg di daidzeina e 34 mg di gliciteina)	33; 17; 16	12 sett	Non valutato

COX = cicloossigenasi; GI = gastrointestinale; PSA = antigene prostatico specifico.

^a Le prove più forti hanno riportato che il trattamento in studio ha attività o migliora il benessere d
 Per informazioni sui livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Livelli di prova per studi umc alternative e complementari](#) .

Riferimento	Dose di intervento	Gruppi di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)	Durata dell'intervento	Tossicità
[39]	Soia (alto contenuto di fitoestrogeni), soia e semi di lino (alto contenuto di fitoestrogeni) o grano (basso contenuto di fitoestrogeni)	29; 8 (soia), 10 (soia e semi di lino); 8 (grano)	8-12 settimane	Non valutato
[10]	Integratore di isoflavoni di soia (che fornisce isoflavoni, 81,6 mg/giorno) o placebo	25; 13; 12	2 settimane prima dell'intervento chirurgico (pilota)	Non valutato

COX = cicloossigenasi; GI = gastrointestinale; PSA = antigene prostatico specifico.

^a Le prove più forti hanno riportato che il trattamento in studio ha attività o migliora il benessere e fornisce informazioni sui livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Livelli di prova per studi umani con alternative e complementari](#).

Isoflavoni e prodotti a base di soia per recidiva biochimica dopo il trattamento

Altri studi hanno esaminato il ruolo degli isoflavoni e dei prodotti a base di soia nei pazienti

affetti da cancro alla prostata con recidiva biochimica dopo il trattamento. Tuttavia, questi studi in fase iniziale non hanno dimostrato alcun cambiamento significativo nel PSA sierico o nel tempo di raddoppio del PSA, [40 - 43] con uno studio che suggerisce la modulazione di biomarcatori cellulari e solubili sistemici coerenti con la limitazione dell'infiammazione e la soppressione delle cellule soppressorie di derivazione mieloide [43] (vedere [Tabella 6](#)).

Tabella 6. Studi clinici sulla soia e sui suoi prodotti negli uomini in sorveglianza attiva o con recidiva biochimica dopo il trattamento per il cancro alla prostata

Riferimento	Progettazione di prova	Dose	Durata dell'intervento	Gruppo di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)	
[40]	Non randomizzato	Bevanda a base di soia al giorno (che fornisce circa 65-90 mg di isoflavoni)	6 mesi	34; 29; Nessuno	Gli av inc eff mi ga:

GCP = polisaccaride combinato genisteina; GI = gastrointestinale; PCa = cancro alla prostata; RC

Le prove più forti hanno riportato che il trattamento in studio ha attività o migliora il benessere d livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Livelli di prova per studi umani di terapie integro](#)

Riferimento	Progettazione di prova	Dose	Durata dell'intervento	Gruppo di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)	
[41]	Etichetta aperta	Latte di soia 3 volte/giorno (isoflavoni, 141 mg/giorno)	12 mesi	20; 20; Nessuno	I d. tos ma de tos ga: (fe soi rec coi pa pic di i gru
[42]	RCT	Bevanda in polvere contenente isolato di proteine di soia (20 g di proteine) o caseinato di calcio	2 anni	177; 87; 90	Tu av grā soi dif eve tra
[43]	RCT	Due fette di pane alla soia contenente 68 mg/giorno di isoflavoni di soia o pane alla soia contenente polvere di	56 d	32; 25; Nessuno	Il p e c e a no pre tos grā suj

GCP = polisaccaride combinato genisteina; GI = gastrointestinale; PCa = cancro alla prostata; RC

Le prove più forti hanno riportato che il trattamento in studio ha attività o migliora il benessere d
livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Livelli di prova per studi umani di terapie integra](#)

Riferimento	Progettazione di prova	Dose	Durata dell'intervento	Gruppo di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)
		mandorle		

GCP = polisaccaride combinato genisteina; GI = gastrointestinale; PCa = cancro alla prostata; RC

Le prove più forti hanno riportato che il trattamento in studio ha attività o migliora il benessere a livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Livelli di prova per studi umani di terapie integra](#)

Gestione degli effetti collaterali della terapia di deprivazione androgenica

L'ADT è comunemente usato per il cancro alla prostata localmente avanzato e metastatico. Tuttavia, questo trattamento è associato a una serie di effetti collaterali avversi tra cui disfunzione sessuale, diminuzione della qualità della vita, cambiamenti cognitivi e sindrome metabolica. Tre studi hanno esaminato uomini sottoposti ad ADT che sono stati assegnati in modo casuale a ricevere un placebo o un integratore di isoflavoni (proteine di soia in polvere mescolate con bevande; isoflavoni, 160 mg/giorno) per 12 settimane. Due studi hanno valutato gli effetti collaterali dell'ADT. Nessuno dei due studi ha riscontrato un miglioramento degli effetti collaterali in seguito al trattamento con isoflavoni, rispetto al placebo. [44 , 45]

Il terzo studio randomizzato e controllato con placebo ha valutato i cambiamenti nel livello di PSA e nei biomarcatori del metabolismo energetico (ad esempio, il livello di glucosio nel sangue) e dell'infiammazione (ad esempio, il livello di interleuchina-6 nel sangue). In questo studio su uomini sottoposti ad ADT, i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere integratori di isoflavoni ad alte dosi (che forniscono 160 mg/giorno di isoflavoni totali e contengono 64 mg di genisteina, 63 mg di daidzeina e 34 mg di gliciteina) o un placebo per 12 settimane. I risultati non hanno mostrato differenze tra i due gruppi nei livelli di PSA o nei livelli di parametri metabolici e infiammatori (ad esempio glucosio, interleuchina-6). [38]

Studi clinici attuali

Utilizza la nostra [ricerca avanzata di studi clinici](#) per trovare studi clinici sul cancro supportati dall'NCI che stanno ora arruolando pazienti. La ricerca può essere ristretta in base alla sede della sperimentazione, al tipo di trattamento, al nome del farmaco e ad altri criteri. Sono inoltre disponibili [informazioni generali sugli studi clinici](#).

Effetti collaterali

Nel complesso, gli isoflavoni, la soia e i prodotti a base di soia sono stati ben tollerati negli studi clinici condotti su pazienti affetti da cancro alla prostata ad alto rischio.[28 , 31 , 37 , 41 , 44 , 46] Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono stati sintomi gastrointestinali.[31 , 40 , 47]

Riferimenti

1. Xia MZ: Uno studio sullo sviluppo e le caratteristiche degli effetti sulla salute della soia cinese. *Journal of Xichang Agricultural College* 17 (1): 5-9, 2003.
2. Shi H, Wang S: Ricerca sullo sviluppo storico e le motivazioni della soia in Cina. *Archeologia agricola* 3 (3): 32-39, 2019.
3. Barnes S: La biochimica, la chimica e la fisiologia degli isoflavoni nei semi di soia e nei loro prodotti alimentari. *Lymphat Res Biol* 8 (1): 89-98, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
4. Omoni AO, Aluko RE: Alimenti a base di soia e loro benefici: potenziali meccanismi d'azione. *Nutr Rev* 63 (8): 272-83, 2005. [\[Abstract PUBMED\]](#)
5. Jian L: Soia, isoflavoni e cancro alla prostata. *Mol Nutr Food Res* 53 (2): 217-26, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)
6. Andres S, Abraham K, Appel KE, et al.: Rischi e benefici degli isoflavoni alimentari per il cancro. *Crit Rev Toxicol* 41 (6): 463-506, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
7. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, et al.: Confronto tra la specificità di legame del ligando e la distribuzione tissutale della trascrizione dei recettori degli estrogeni alfa e beta. *Endocrinologia* 138 (3): 863-70, 1997. [\[Abstract PUBMED\]](#)
8. Messina M, Kucuk O, Lampe JW: Una panoramica degli effetti sulla salute degli isoflavoni con un'enfasi sul rischio di cancro alla prostata e sui livelli di antigene prostatico specifico. *J AOAC Int* 89 (4): 1121-34, 2006 luglio-agosto. [\[Abstract pubblicato\]](#)
9. Messina MJ: Prove emergenti sul ruolo della soia nel ridurre il rischio di cancro alla prostata. *Nutr Rev* 61 (4): 117-31, 2003. [\[Abstract PUBMED\]](#)
10. Swami S, Krishnan AV, Moreno J, et al.: Inibizione della sintesi delle prostaglandine e delle azioni della genisteina nelle cellule umane di cancro alla prostata e degli isoflavoni di soia nei pazienti con cancro alla prostata. *Int J Cancer* 124 (9): 2050-9, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)
11. Rabiau N, Kossai M, Braud M, et al.: La genisteina e la daidzeina agiscono su un pannello di geni implicati nel ciclo cellulare e nell'angiogenesi mediante array di reazione a catena della polimerasi nelle linee cellulari di cancro alla prostata umana. *Cancer Epidemiol* 34 (2): 200-6, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)

12. Ajdžanović V, Mojić M, Maksimović-Ivanić D, et al.: Fluidità della membrana, invasività e fenotipo dinamico delle cellule tumorali metastatiche della prostata dopo il trattamento con isoflavoni di soia. *J Membr Biol* 246 (4): 307-14, 2013. [[Abstract PUBMED](#)]
13. Hsu A, Bray TM, Helferich WG, et al.: Effetti differenziali dell'estratto intero di soia e degli isoflavoni di soia sull'apoptosi nelle cellule tumorali della prostata. *Esp Biol Med (Maywood)* 235 (1): 90-7, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
14. Kumar R, Verma V, Jain A, et al.: Meccanismi chemioprotettivi sinergici dei fitoestrogeni alimentari in una combinazione selezionata contro il cancro alla prostata. *J Nutr Biochem* 22 (8): 723-31, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
15. Ide H, Tokiwa S, Sakamaki K, et al.: Effetti inibitori combinati degli isoflavoni di soia e della curcumina sulla produzione dell'antigene prostatico specifico. *Prostata* 70 (10): 1127-33, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
16. Wang J, Eltoum IE, Lamartiniere CA: La genisteina altera la segnalazione del fattore di crescita nel modello di prostata transgenica (TRAMP). *Mol Cell Endocrinol* 219 (1-2): 171-80, 2004. [[Abstract PUBMED](#)]
17. El Touny LH, Banerjee PP: Identificazione di un ruolo bifasico per la genisteina nella regolazione della crescita e delle metastasi del cancro alla prostata. *Cancro Res* 69 (8): 3695-703, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
18. Lakshman M, Xu L, Ananthanarayanan V, et al.: Dietary genistein inhibits metastasis of human prostate cancer in mice. *Cancer Res* 68 (6): 2024-32, 2008. [[PUBMED Abstract](#)]
19. Nakamura H, Wang Y, Kurita T, et al.: Genistein increases epidermal growth factor receptor signaling and promotes tumor progression in advanced human prostate cancer. *PLoS One* 6 (5): e20034, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]
20. Raffoul JJ, Banerjee S, Che M, et al.: Soy isoflavones enhance radiotherapy in a metastatic prostate cancer model. *Int J Cancer* 120 (11): 2491-8, 2007. [[PUBMED Abstract](#)]
21. Hasler CM, Finn SC: Soy: just a hill of beans? *J Womens Health* 7 (5): 519-23, 1998. [[PUBMED Abstract](#)]
22. Tang X, Zhu X, Liu S, et al.: Isoflavones suppress cyclic adenosine 3',5'-monophosphate regulatory element-mediated transcription in osteoblastic cell line. *J Nutr Biochem* 22 (9): 865-73, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]
23. Hwang YW, Kim SY, Jee SH, et al.: Soy food consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer* 61 (5): 598-606, 2009. [[PUBMED Abstract](#)]
24. van Die MD, Bone KM, Williams SG, et al.: Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 113 (5b): E119-30, 2014. [[PUBMED Abstract](#)]
25. Jackson MD, McFarlane-Anderson ND, Simon GA, et al.: Urinary phytoestrogens and risk of prostate cancer in Jamaican men. *Cancer Causes Control* 21 (12): 2249-57, 2010. [[PUBMED Abstract](#)]
26. Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, et al.: Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 10 (1): , 2018. [[PUBMED Abstract](#)]
27. Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, et al.: Prostate cancer chemoprevention study: an investigative randomized control study using purified isoflavones in men with rising prostate-specific antigen. *Cancer Sci* 103 (1): 125-30, 2012. [[PUBMED Abstract](#)]
28. Engelhardt PF, Riedl CR: Effects of one-year treatment with isoflavone extract from red clover on prostate, liver function, sexual function, and quality of life in men with elevated PSA levels and negative prostate biopsy findings. *Urology* 71 (2): 185-90; discussion 190, 2008. [[PUBMED Abstract](#)]
29. Lazarevic B, Boezelijn G, Diep LM, et al.: Efficacy and safety of short-term genistein intervention in patients with localized prostate cancer prior to radical prostatectomy: a randomized, placebo-controlled, double-blind Phase 2 clinical trial. *Nutr Cancer* 63 (6): 889-98, 2011. [[PUBMED Abstract](#)]
30. Hamilton-Reeves JM, Banerjee S, Banerjee SK, et al.: Short-term soy isoflavone intervention in patients with localized prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 8 (7): e68331, 2013. [[PUBMED Abstract](#)]
31. deVere White RW, Tsodikov A, Stapp EC, et al.: Effetti di un estratto di soia ricco di agliconi ad alte dosi sull'antigene prostatico specifico e sulle concentrazioni sieriche di isoflavoni negli uomini con cancro alla prostata localizzato. *Nutr Cancer* 62 (8): 1036-43, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
32. Kumar NB, Krischer JP, Allen K, et al.: Uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo di Fase II sugli isoflavoni purificati nella modulazione degli ormoni steroidei negli uomini con diagnosi di cancro alla prostata localizzato. *Nutr Cancer* 59 (2): 163-8, 2007. [[Abstract PUBMED](#)]
33. Kumar NB, Krischer JP, Allen K, et al.: Sicurezza degli isoflavoni purificati negli uomini con cancro alla prostata clinicamente localizzato. *Nutr Cancer* 59 (2): 169-75, 2007. [[Abstract PUBMED](#)]
34. Kumar NB, Kang L, Pow-Sang J, et al.: Risultati di uno studio randomizzato di fase I per la determinazione della dose di diverse dosi di isoflavoni in uomini con cancro alla prostata localizzato: somministrazione prima della prostatectomia radicale. *J Soc Integr*

Oncol 8 (1): 3-13, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)

35. Jarrard D, Konety B, Huang W, et al.: Studio di Fase IIa, randomizzato, controllato con placebo, di colecalciferolo a dose singola elevata (vitamina D3) e genisteina giornaliera (G-2535) rispetto a doppio placebo in uomini con cancro alla prostata in stadio iniziale sottoposti a prostatectomia . Am J Clin Exp Urol 4 (2): 17-27, 2016. [\[Abstract PUBMED\]](#)
36. Kumar NB, Cantor A, Allen K, et al.: Il ruolo specifico degli isoflavoni nel ridurre il rischio di cancro alla prostata. Prostata 59 (2): 141-7, 2004. [\[Abstract PUBMED\]](#)
37. Gardner CD, Oelrich B, Liu JP, et al.: Le concentrazioni di isoflavoni di soia prostatica superano i livelli sierici dopo l'integrazione alimentare. Prostata 69 (7): 719-26, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)
38. Napora JK, Short RG, Muller DC, et al.: Gli isoflavoni ad alte dosi non migliorano i parametri metabolici e infiammatori negli uomini deprivati di androgeni con cancro alla prostata. J Androl 32 (1): 40-8, 2011 gennaio-febbraio. [\[Abstract pubblicato\]](#)
39. Dalais FS, Meliala A, Wattanapenpaiboon N, et al.: Effetti di una dieta ricca di fitoestrogeni sull'antigene prostatico specifico e sugli ormoni sessuali negli uomini con diagnosi di cancro alla prostata. Urologia 64 (3): 510-5, 2004. [\[Abstract PUBMED\]](#)
40. Kwan W, Duncan G, Van Patten C, et al.: Uno studio di fase II su una bevanda a base di soia per soggetti senza malattia clinica con antigene prostatico specifico in aumento dopo radiazioni radicali per il cancro alla prostata. Nutr Cancer 62 (2): 198-207, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
41. Pendleton JM, Tan WW, Anai S, et al.: Studio di fase II sugli isoflavoni nel cancro alla prostata ricorrente con antigene prostatico specifico dopo precedente terapia locale. BMC Cancer 8: 132, 2008. [\[Abstract PUBMED\]](#)
42. Bosland MC, Kato I, Zeleniuch-Jacquotte A, et al.: Effetto dell'integrazione di proteine isolate di soia sulla recidiva biochimica del cancro alla prostata dopo prostatectomia radicale: uno studio randomizzato. JAMA 310 (2): 170-8, 2013. [\[Abstract PUBMED\]](#)
43. Lesinski GB, Reville PK, Mace TA, et al.: Il consumo di pane arricchito con isoflavoni di soia negli uomini con cancro alla prostata è associato a una riduzione delle citochine proinfiammatorie e delle cellule immunosoppressive. Cancer Prev Res (Phila) 8 (11): 1036-44, 2015. [\[Abstract PUBMED\]](#)
44. Sharma P, Wisniewski A, Braga-Basaria M, et al.: Mancanza di effetto di isoflavoni ad alte dosi negli uomini con cancro alla prostata sottoposti a terapia di deprivazione androgenica. J Urol 182 (5): 2265-72, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)
45. Vitolins MZ, Griffin L, Tomlinson WV, et al.: studio randomizzato per valutare l'impatto della venlafaxina e delle proteine di soia sulle vampate di calore e sulla qualità della vita negli uomini con cancro alla prostata. J Clin Oncol 31 (32): 4092-8, 2013. [\[Abstract\]](#)

PUBMED]

46. Maskarinec G, Morimoto Y, Hebshi S, et al.: I livelli sierici di antigene prostatico specifico ma non di testosterone diminuiscono in un intervento randomizzato sulla soia tra gli uomini. Eur J Clin Nutr 60 (12): 1423-9, 2006. [\[Abstract PUBMED\]](#)
47. deVere White RW, Hackman RM, Soares SE, et al.: Effetti di un estratto ricco di genisteina sui livelli di PSA negli uomini con una storia di cancro alla prostata. Urologia 63 (2): 259-63, 2004. [\[Abstract PUBMED\]](#)

Vitamina D

Panoramica

- La vitamina D è prodotta naturalmente dal corpo quando esposto alla luce solare.
- Studi preclinici suggeriscono che la vitamina D può avere effetti sulle cellule tumorali della prostata attraverso vari percorsi.
- Numerosi studi epidemiologici hanno studiato la relazione tra vitamina D e cancro alla prostata.
- Alcuni studi di intervento si sono concentrati sul calcitriolo , la forma ormonalmente attiva della vitamina D, nei pazienti affetti da cancro alla prostata.

Informazioni generali e storia

La vitamina D, chiamata anche calciferolo, colecalciferolo (D3) o ergocalciferolo (D2), è una vitamina liposolubile presente nel pesce grasso, nell'olio di fegato di pesce, nelle uova e nei latticini arricchiti. La vitamina D è prodotta naturalmente dal corpo quando esposto alla luce solare.

Nel 1922, i ricercatori scoprirono che l'olio di fegato di merluzzo riscaldato e ossidato, chiamato *fattore liposolubile A* e in seguito noto come vitamina D, svolgeva un ruolo importante nella cura del rachitismo nei ratti.[1]

La vitamina D svolge molti ruoli nel corpo, inclusi i seguenti:

- Promuove l'assorbimento del calcio nell'intestino tenue .
- Migliora la forza muscolare e la funzione immunitaria .
- Helps to reduce inflammation.
- Helps to maintain adequate blood levels of calcium and phosphate.

Vitamin D is needed for bone growth and protects against osteoporosis in adults.[2] Vitamin D status is usually checked by measuring the level of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) in the blood.

Companies distribute vitamin D as a dietary supplement. In the United States, dietary supplements are regulated by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) as a separate category from foods, cosmetics, and drugs. Unlike drugs, dietary supplements do not require premarket evaluation and approval by the FDA unless specific disease prevention or treatment claims are made. The quality and amount of ingredients in dietary supplements are also regulated by the FDA through Good Manufacturing Practices (GMPs). The FDA GMPs requires that every finished batch of dietary supplement meets each product specification for identity, purity, strength, composition, and limits on contamination that may adulterate dietary supplements. The FDA can remove dietary supplements from the market that are deemed unsafe. Because dietary supplements are not formally reviewed for manufacturing consistency every year, ingredients may vary considerably from lot to lot and there is no guarantee that ingredients claimed on product labels are present (or are present in the specified amounts). The FDA has not approved the use of vitamin D as a treatment for cancer.

Preclinical/Animal Studies

In vitro studies

To study the role of vitamin D in cancer cell adhesion to endothelium, one study developed a microtube system that simulates the microvasculature of bone marrow. The study reported that 1,25-alpha-dihydroxyvitamin D3 (1,25-D3) suppressed adhesion of prostate cancer cells in the microtube system. In addition, it was shown that 1,25-D3 increased E-cadherin expression, which may prevent prostate cancer cell adhesion to endothelium by promoting cancer cell aggregation.[3]

Vitamin D-binding protein (VDBP) transports vitamin D in the bloodstream. Studies have shown that one of its products, VDBP-macrophage activating factor (VDBP-maf), may have antiangiogenic and antitumor activities. One study examined the effects of VDBP-maf on prostate cancer cells. Treating prostate cancer cells with VDBP-maf resulted in inhibited cellular migration, proliferation, and reduced levels of urokinase plasminogen activator receptor (uPAR; activity of this receptor correlates with tumor metastasis). These findings suggest that VDBP-maf has a direct effect on prostate cancer cells.[4]

Studies have reported that 1,25-D3 may play an important role in prostate cancer biology. Studies have suggested that protein disulfide isomerase family A, member 3 (PDIA3), may function as a membrane receptor binding to 1,25-D3. According to one study, PDIA3 is

expressed in normal prostate cells as well as in LNCaP and PC-3 prostate cancer cell lines. In addition, their findings suggest that 1,25-D3 may act on prostate cancer cells via multiple signaling pathways, indicating there may be a number of potential therapeutic targets.[5]

Androgen metabolism in prostate cancer cells may be altered by 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D), providing an additional antitumor mechanism. Vitamin D compounds activate enzymes involved in cholesterol and steroid hormone metabolism. This may reduce intracellular testosterone levels in prostate cell lines and decrease the availability of pro-survival androgenic steroids.[6]

Vitamin D has also been combined with radiation in an *in vitro* study. In this study, prostate cancer cells were treated with valproic acid (VPA) and/or 1,25-D3, followed by radiation. Cells that were treated with VPA and/or 1,25-D3 and radiation had greater decreases in cell proliferation than did cells treated solely with radiation. The greatest reduction in cell proliferation occurred in cells treated with VPA, 1,25-D3, and radiation.[7]

***In vivo* studies**

La progressione del tumore è stata confrontata in due modelli murini di cancro alla prostata. Negli animali knockout per i recettori della vitamina D, il tasso di progressione del tumore e di proliferazione cellulare era maggiore rispetto agli animali selvatici. Tuttavia, nei topi a cui è stato somministrato testosterone, queste differenze non si sono verificate, suggerendo che potrebbe esserci un'interazione significativa tra la segnalazione degli androgeni e la segnalazione della vitamina D.[8]

In uno studio del 2011, topi nudi sono stati nutriti con una dieta di controllo o con una dieta carente di vitamina D e poi sono state iniettate cellule tumorali della prostata nel midollo osseo o nei tessuti molli . Le lesioni osteolitiche erano più grandi e progredivano a un ritmo più rapido nei topi con carenza di vitamina D a cui erano state iniettate cellule tumorali nel midollo osseo rispetto ai topi che avevano livelli adeguati di vitamina D. Tuttavia, non vi era alcuna differenza nei tumori dei tessuti molli tra i topi con diversi livelli di vitamina D. Livelli D. I risultati di questo studio mostrano che la carenza di vitamina D è associata alla crescita delle cellule tumorali della prostata nelle ossa ma non nei tessuti molli.[9]

Uno studio del 2014 ha valutato il calcitriolo e un analogo della vitamina D meno calcico in un modello aggressivo di adenocarcinoma transgenico della prostata di topo (TRAMP). Nessuno degli analoghi della vitamina D ha influenzato il tasso di sviluppo del cancro alla prostata resistente alla castrazione nei topi, indipendentemente dal fatto che siano stati trattati prima o dopo la castrazione. Tuttavia, entrambi gli analoghi della vitamina D hanno rallentato la progressione dei tumori primari nei topi intatti con gli ormoni, ma hanno aumentato le metastasi agli organi distanti dopo un trattamento prolungato. In sintesi,

l'intervento con potenti composti di vitamina D nei topi TRAMP ha rallentato la progressione del tumore stimolata dagli androgeni ma, nel tempo, potrebbe aver portato a una malattia più aggressiva, come indicato dall'aumento delle metastasi a distanza ($P = 0,0823$).[10] Questi dati preclinici supportano risultati dello studio retrospettivo del 2008 [11] su un'associazione tra i livelli sierici di vitamina D e il cancro alla prostata aggressivo. Per ulteriori informazioni su questo studio, consultare la sezione [Studi sull'uomo](#) .

La vitamina D come terapia adiuvante

La crioterapia può essere utilizzata per il trattamento del cancro alla prostata. Sono stati condotti studi per identificare potenziali agenti che potrebbero contribuire a migliorare l'efficacia della procedura di congelamento. In uno studio del 2010, ai topi sono state iniettate cellule di cancro alla prostata e trattati con calcitriolo, crioablazione o entrambi. Il gruppo di trattamento combinato ha sperimentato aree necrotiche più grandi, maggiore apoptosi e minore proliferazione cellulare rispetto agli altri gruppi sperimentali .[12] Uno studio successivo ha confermato questi risultati, dimostrando che la combinazione di calcitriolo e crioablazione ha provocato una maggiore morte cellulare rispetto alla sola crioterapia.[13]

Studi in vitro e *in vivo* hanno dimostrato che i composti della vitamina D potenziano la citotossicità di molti agenti antitumorali, compreso il docetaxel .[6] L'effetto è più pronunciato quando i composti della vitamina D vengono somministrati prima o contemporaneamente agli agenti citotossici.

Studi umani

Studi epidemiologici

La relazione tra vitamina D e cancro alla prostata è stata esaminata in numerosi studi epidemiologici con risultati contrastanti. Una meta-analisi pubblicata nel 2011 ha esaminato 25 studi che hanno esaminato il legame tra l'incidenza del cancro alla prostata e gli indicatori di assunzione o sufficienza di vitamina D. Non è stata trovata alcuna associazione tra la vitamina D alimentare o le concentrazioni circolanti di vitamina D e il rischio di cancro alla prostata.[14]

Bassa esposizione al sole

Un mezzo importante per ottenere la vitamina D è la luce solare. Gli studi hanno studiato il potenziale legame tra l'esposizione alla luce solare e il cancro alla prostata. Secondo uno studio del 2006, i livelli dell'antigene prostatico specifico (PSA) aumentano a un ritmo più lento durante la primavera e l'estate rispetto ad altri periodi dell'anno; ciò potrebbe essere correlato a livelli più elevati di vitamina D ottenuti durante quei mesi.[15] Uno studio ha

rilevato che mentre gli uomini con bassi livelli di esposizione al sole avevano un rischio maggiore di tutti i tumori della prostata, una minore esposizione al sole era associata a un minor rischio di malattia avanzata negli uomini con cancro alla prostata. I risultati di una meta-analisi, pubblicata nello stesso rapporto, hanno mostrato che gli uomini con una bassa esposizione al sole avevano un rischio maggiore di cancro alla prostata incidente e avanzato.[16]

Vitamina D alimentare

È stata studiata l'associazione tra vitamina D alimentare o concentrazioni circolanti di vitamina D e rischio di cancro alla prostata. In uno studio su 699 pazienti con cancro alla prostata sottoposti a screening e 958 controlli sani, l'assunzione di calcio e vitamina D è stata valutata utilizzando questionari sulla frequenza alimentare.[17] La popolazione dello studio comprendeva 888 pazienti afroamericani, 620 pazienti europei americani, 111 pazienti ispanici americani, e 38 pazienti asiatici o americani del Medio Oriente. Lo studio ha rilevato che un elevato apporto di calcio era significativamente associato a maggiori probabilità di sviluppare un cancro alla prostata aggressivo (odds ratio [OR] Q1 vs. Q4, 1,98; intervallo di confidenza al 95% [CI], 1,01-3,91), mentre un elevato apporto di vitamina D era significativamente associato a minori probabilità di sviluppare un cancro alla prostata aggressivo (OR Q1 vs Q4, 0,38; IC 95%, 0,18-0,79). Questo risultato è stato statisticamente significativo per gli uomini afroamericani.

In un'analisi trasversale di 119 uomini (88 pazienti afroamericani e 31 pazienti europei americani) sottoposti a prostatectomia, la proliferazione tumorale (come indicato dal Ki-67 misurato nel tessuto prostatico) ha dimostrato una correlazione inversa tra 1,25 (OH) sierico)₂ D e Ki-67 nelle cellule tumorali. Questi risultati hanno fornito prove preliminari di un'attività antiproliferativa della vitamina D. Non è stata osservata alcuna correlazione tra la 25(OH)D e un biomarcatore della proliferazione tumorale (Ki-67).[18]

Siero 25(OH)D

Una meta-analisi di 19 studi prospettici o di coorte ha esaminato la correlazione tra 25(OH)D circolante e lo sviluppo del cancro alla prostata. Lo studio ha esplorato il rischio relativo (RR) riassuntivo valutato per incrementi di 10 ng/mL nei livelli di concentrazione circolanti di 25(OH)D.[19] Una concentrazione più elevata di 25(OH)D era significativamente correlata con un rischio elevato di cancro alla prostata (RR) , 1,15; IC al 95%, 1,06-1,24).

Un'altra meta-analisi di 19 studi prospettici ha fornito dati individuali sui partecipanti sul 25(OH)D e 1,25(OH)₂D circolanti per un massimo di 13.462 uomini con cancro alla prostata incidente e 20.261 partecipanti di controllo. I risultati hanno mostrato che la concentrazione di 25(OH)D era positivamente associata al rischio di cancro alla prostata totale (OR aggiustato per più variabili che confrontava il quinto valore più alto con quello più basso

specifico dello studio, 1,22; IC al 95%, 1,13-1,31; trend $P < 0,001$).[20] Tuttavia, questa associazione variava in base all'aggressività della malattia (eterogeneità $P = .014$). Un livello più elevato di 25(OH)D circolante era associato a un rischio più elevato di malattia non aggressiva (OR per aumento dell'80 percentile, 1,24; IC al 95%, 1,13-1,36) ma non di malattia aggressiva, definita come stadio 4, metastasi o morte per cancro alla prostata (OR per aumento dell'80 percentile, 0,95; IC al 95%, 0,78-1,15). La concentrazione di 1,25(OH)₂D non era associata al rischio di cancro alla prostata in generale o alle caratteristiche del tumore.[20]

In uno studio caso-controllo condotto su uomini sottoposti a biopsia della prostata , i risultati hanno mostrato che gli uomini che avevano livelli di vitamina D più bassi prima della biopsia avevano maggiori probabilità di avere un cancro rilevato alla biopsia rispetto agli uomini i cui livelli di vitamina D prima della biopsia non erano inferiori.[21] I livelli sierici di 25(OH)D sono stati ottenuti da 667 uomini di Chicago sottoposti a prima biopsia prostatica per un livello elevato di PSA o per un esame rettale digitale anomalo .[21] Una grave carenza di vitamina D (<12 ng / mL) è stata associata ad un aumento rischio di diagnosi di cancro alla prostata alla biopsia tra gli uomini afroamericani. Una carenza grave è stata positivamente associata a un punteggio Gleason più elevato ($\geq 4+4$), a uno stadio clinico più elevato (>cT2b) e a una categoria di rischio complessiva sia negli uomini bianchi americani che afroamericani.

Fattori genetici

I ricercatori hanno condotto un'analisi di randomizzazione mendeliana aggiornata su due campioni che ha esaminato l'effetto della 25(OH)D sul cancro alla prostata.[22] Sei varianti genetiche associate alla concentrazione plasmatica di 25(OH)D sono state utilizzate come variabili strumentali. Le statistiche riassuntive per i risultati sono state estratte dal più grande studio di associazione sull'intero genoma mai realizzato fino ad oggi, che ha incluso 79.148 pazienti affetti da cancro alla prostata e 61.106 controlli. Non è stata trovata alcuna evidenza a sostegno di un'associazione causale tra 25(OH)D e il rischio di cancro alla prostata (OR per 25 nmol/L aumento di 1,00 [0,93-1,07]; $P = 0,99$) o di malattia avanzata (OR per 25 nmol/L L aumento 1,02 [0,90-1,16]; $P = 0,72$). Tuttavia, anche con un gran numero di partecipanti, gli autori hanno affermato di non poter "escludere un effetto modesto o non lineare della vitamina D" sul rischio di cancro alla prostata.

Diversi studi hanno esplorato una possibile connessione tra il recettore della vitamina D (VDR) e il rischio di cancro alla prostata. Uno studio prospettico del 2011 (N = 841) ha esaminato l'espressione di VDR nei tumori della prostata. I pazienti con livelli elevati di espressione di VDR avevano livelli di PSA più bassi alla diagnosi, uno stadio del tumore meno avanzato e un rischio ridotto di cancro alla prostata letale rispetto ai pazienti con livelli più bassi di espressione di VDR nei tumori.[23] Uno studio del 2010 ha esaminato i

polimorfismi nel recettore VDR. , l'enzima attivante della vitamina D 1-alfa-idrossilasi (*CYP27B1*) e disattivante l'enzima 24-idrossilasi (*CYP24A1*). Le variazioni nei tre geni sono state associate a cambiamenti nel rischio di recidiva e progressione del cancro alla prostata e alla mortalità per cancro alla prostata.[24] In uno studio caso-controllo su più di 1.000 pazienti e controlli in ciascun gruppo, sono stati rilevati polimorfismi multipli a singolo nucleotide VDR (SNP) sono stati confrontati con i livelli sierici di 25(OH)D. Gli SNP correlati alla vitamina D hanno influenzato il siero 25(OH)D, ma la modificazione dell'effetto del gene-siero 25(OH)D per il cancro alla prostata è stata osservata marginalmente solo per *CYP24A1 / rs2248359* e per il cancro alla prostata di alto grado . Le correlazioni VDR variavano tra la popolazione afroamericana e quella bianca.[25] In un altro studio caso-controllo, due SNP nel VDBP erano associati ad un aumento del rischio di cancro alla prostata e ad un alto grado di Gleason.[26] Tuttavia, in un altro ampio studio di consorzio di coorte, a non è stata osservata un'associazione statisticamente significativa né per gli SNP correlati al 25(OH)D né alla vitamina D con il cancro alla prostata fatale.[27]

In uno studio del 2009, le varianti genetiche nella VDR sono state analizzate in pazienti con cancro alla prostata che hanno partecipato allo studio Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) (N = 1.604). Questa analisi è stata combinata con le informazioni provenienti da una meta-analisi di 13 studi. Nei partecipanti sono stati identificati cinque polimorfismi di VDR. Una meta-analisi, pubblicata nello stesso rapporto, non ha rivelato alcuna associazione tra varianti specifiche e stadio del cancro alla prostata (sistema di stadiazione TNM), ma ha scoperto che tre genotipi (*Bsm1* , *Apa1* e *Taq1*) possono essere associati al grado del cancro (punteggio di Gleason). . Ciò suggerisce che potrebbe esserci un legame tra specifici polimorfismi VDR e cancro alla prostata avanzato al momento della diagnosi.[28]

In uno studio retrospettivo su 515 pazienti con cancro alla prostata e una coorte indipendente di 411 pazienti, due varianti del sito di legame VDR (*HFE* e *TUSC3*) sono state identificate come geni di suscettibilità plausibili.[29]

È stata condotta una meta-analisi di 27 studi che includevano 9.993 casi di cancro alla prostata e 9.345 controlli. I risultati aggregati hanno mostrato che il polimorfismo *Bsm1* del metabolismo della vitamina D non era associato al rischio di cancro alla prostata in un'analisi complessiva.[30]

Sopravvivenza

In un registro danese del cancro alla prostata, sono stati monitorati un totale di 4.065 uomini sottoposti a biopsia prostatica e controllo del livello di vitamina D tra il 2004 e il 2010.[31] Non è stata trovata alcuna associazione tra il livello sierico di vitamina D e il rischio di cancro alla prostata. Tuttavia, la sopravvivenza globale è stata più bassa negli

uomini con deficit sierico di vitamina D. Una mortalità specifica per cancro alla prostata significativamente più elevata (hazard ratio [HR], 2,37; IC al 95%, 1,45–3,90; $P < 0,001$) e mortalità per tutte le cause (HR, 2,08; IC al 95%, 1,33–3,24; $P = .001$) sono stati osservati in pazienti con carenza di vitamina D rispetto a pazienti con carenza sierica di vitamina D. Una meta-analisi dose -risposta di sette studi di coorte con 7.808 partecipanti ha inoltre concluso che livelli più elevati di 25(OH)D erano associati a una riduzione della mortalità nei pazienti con cancro alla prostata.[32] Uno studio su 1.000 uomini seguiti per Per 23 anni è stato esaminato il livello pre-diagnostico di 25(OH)D sierico e la sopravvivenza del cancro alla prostata.[33] Gli uomini con livelli sierici di 25(OH)D più elevati avevano meno probabilità di morire di cancro alla prostata (HR Q5 vs. Q1, 0,72; IC al 95%, 0,52– 0,99; tendenza $P = 0,006$).

Un'analisi ha esaminato 943 partecipanti a cui era stato diagnosticato un cancro alla prostata e arruolati nel Malmö Diet and Cancer Study. È stata esaminata la relazione tra i livelli prediagnostici di vitamina D (25(OH)D) e la sopravvivenza.[34] Il tempo medio dalla diagnosi fino alla fine del follow-up è stato di 9,1 anni (deviazione standard [SD], 4,5 anni) e il tempo medio dall'inclusione fino alla fine del follow-up è stato di 16,6 anni (SD, 4,9 anni). Lo studio ha rilevato una tendenza verso una sopravvivenza più elevata con livelli di vitamina D superiori a 85 nmol/L. Questo risultato è diventato statisticamente significativo nel terzo quartile dei livelli di 25(OH)D (85-102 nmol/L), rispetto al primo quartile (<68 nmol/L). L'HR era 0,54 (0,34-0,85) se aggiustato per età, tempo di inclusione e indice di massa corporea . L'associazione è stata ulteriormente rafforzata quando aggiustata per età alla diagnosi, punteggio di Gleason e classificazione TNM (tumore, linfonodo, metastasi), con un HR di 0,36 nel terzo quartile (0,22-0,60; $P = 0,03$).

Centonovanta uomini che hanno partecipato ad un ampio studio epidemiologico sono stati sottoposti a prostatectomia radicale per cancro alla prostata clinicamente localizzato .[35] Al momento della prostatectomia , 87 uomini (45,8%) presentavano patologie avverse, definite come Gleason primaria 4, qualsiasi Gleason 5, o estensione extraprostatica. Gli uomini con patologia avversa avevano un livello sierico mediano di 25(OH)D inferiore (22,7 ng/mL) rispetto ai loro omologhi (27,0 ng/mL) e avevano anche maggiori probabilità di avere un livello sierico di 25(OH)D inferiore a 30 ng/mL.

Nello studio di coorte MARTINI-Lifestyle, la recidiva biochimica (BCR) dopo prostatectomia radicale è stata studiata in 3.849 uomini seguiti per 3 anni e con livelli di concentrazione sierica di 25(OH)D misurati al momento dell'intervento . [36] Quando stratificato in base ai livelli mediani di vitamina D, il tasso di sopravvivenza libera da BCR al follow-up è stato dell'82,7% nei pazienti con livelli di vitamina D inferiori a 19,3 µg/L e dell'83,0% nei pazienti con livelli di 19,3 µg/L o superiori ($P \leq .59$). Gli autori hanno concluso che "dovrebbe quindi essere formulata una raccomandazione per compensare una potenziale carenza e non con l'aspettativa di una riduzione del rischio di progressione".

In un altro studio retrospettivo, 111 uomini con cancro alla prostata avevano livelli sierici di 25(OH)D e 1,25(OH)₂D misurati a 4,9 anni o 8,6 anni dopo la diagnosi. Un'analisi ha esaminato la mortalità per tutte le cause e quella specifica per la prostata.[37] I livelli plasmatici di 1,25(OH)₂D (ma non i livelli di 25(OH)D) erano inversamente associati alla mortalità per tutte le cause (HR per il quartile più alto rispetto al quartile più basso, 0,45; IC al 95%, 0,29-0,69) e mortalità specifica per cancro alla prostata (HR, 0,40; IC al 95%, 0,14-1,19). In un sottogruppo di analisi, queste associazioni erano evidenti solo negli uomini con cancro alla prostata aggressivo; l'HR di mortalità per tutte le cause era 0,28 (IC al 95%, 0,15-0,52; *P* = 0,07) e l'HR di mortalità specifica per cancro alla prostata era 0,26 (IC al 95%, 0,07-1,00).

Uno studio su 943 pazienti con cancro alla prostata ha esaminato i livelli sierici di vitamina D e il cancro alla prostata aggressivo.[38] È stata riscontrata una possibile relazione tra vitamina D e tumori a basso rischio. Sono state riscontrate interazioni sia positive che negative tra l'ormone paratiroideo, il calcio e la vitamina D e il rischio di cancro alla prostata. Questi risultati erano simili per i casi a basso rischio e aggressivi.

In uno studio su 155 uomini afroamericani affetti da cancro alla prostata, i livelli di vitamina D sono stati misurati al momento della diagnosi.[39] Lo studio ha rilevato che la carenza di vitamina D (<20 ng/mL) aumentava significativamente il rischio di malattia aggressiva (OR, 3,1; 95 % IC, 1,03-9,57; *P* = 0,04). La stratificazione in base all'assunzione totale di calcio nella dieta ha mostrato che un elevato apporto di calcio (≥800 mg/giorno) ha modificato questa associazione (OR, 7,3; IC al 95%, 2,15-47,68; *P* interazione = 0,03). La variante genetica *rs11568820* sembrava aumentare l'entità dell'associazione tra livelli sierici carenti di vitamina D e cancro alla prostata aggressivo (OR, 3,64; IC al 95%, 1,12-11,75; *P* = 0,05).

Studi interventistici

In uno studio del 2009, pazienti con cancro alla prostata localmente avanzato o metastatico e progressione asintomatica dei loro livelli di PSA sono stati trattati con vitamina D₂ (ergocalciferolo) a 10 µg o 25 µg al giorno. I ricercatori hanno riferito che circa il 20% di questi pazienti ha avuto un calo di almeno il 25% del livello di PSA 3 mesi dopo aver iniziato la terapia con vitamina D₂. [40]

Il calcitriolo (1,25-diidrossi vitamina D), la forma ormonalmente attiva della vitamina D, è stato al centro di alcuni studi su pazienti affetti da cancro alla prostata. In uno studio di fase II in aperto, i pazienti con cancro alla prostata ricorrente sono stati trattati con calcitriolo e naprossene per 1 anno. Questo trattamento è stato efficace nel ridurre il tasso di aumento dei livelli di PSA nei partecipanti allo studio, suggerendo che potrebbe rallentare la progressione della malattia.[41] In uno studio del 2010, i pazienti con cancro alla prostata resistente alla castrazione sono stati trattati con calcitriolo e desametasone. I risultati

hanno indicato che, sebbene i trattamenti fossero ben tollerati, non hanno avuto alcun effetto sui livelli di PSA dei partecipanti.[[42](#)]

In uno studio randomizzato e controllato del 2018, uomini di età pari o superiore a 50 anni e donne di età pari o superiore a 55 anni hanno ricevuto integratori di vitamina D3 (colecalfiferolo) e acidi grassi omega-3 per la prevenzione del cancro e delle malattie cardiovascolari . L'integratore di vitamina D non ha comportato una minore incidenza di alcun cancro, incluso il cancro alla prostata, o di malattie cardiache rispetto a un placebo .[[43](#)]

Una revisione sistematica e una meta-analisi di 16 studi prima-dopo e 6 studi randomizzati e controllati hanno valutato l'effetto dell'integrazione di vitamina D sulla variazione del PSA, sulla percentuale di risposta del PSA, sulla mortalità e sugli effetti avversi . L'analisi degli studi clinici controllati non ha rilevato differenze significative tra l'integrazione di vitamina D e i gruppi placebo per quanto riguarda la variazione del PSA rispetto al basale (differenza media ponderata, -1,66 ng/mL; IC al 95%, da -0,69 a 0,36; $P = 0,543$), PSA proporzione di risposta (RP) (RP, 1,18; IC al 95%, 0,97-1,45; $P = 0,104$) e tasso di mortalità (RR, 1,05; IC al 95%, 0,81-1,36; $P = 0,713$). Studi a braccio singolo hanno rivelato che l'integrazione di vitamina D ha avuto un effetto modesto sulla percentuale di risposta del PSA. Il 19% dei pazienti arruolati ha avuto una riduzione di almeno il 50% dei livelli di PSA entro la fine del trattamento (IC 95%, 7%–31%; $P = 0,002$). Gli autori ritenevano che le prove di questi studi non mostrassero benefici importanti derivanti dall'integrazione di vitamina D e pertanto tale integrazione non dovrebbe essere raccomandata come parte del trattamento.[[44](#)]

È stata condotta un'analisi post hoc sui dati di due studi randomizzati e controllati. I pazienti con cancro alla prostata resistente alla castrazione hanno ricevuto la combinazione di statina e vitamina D con abiraterone (AA). L'analisi ha riportato che uno studio ([COU-AA-301](#)) ha rilevato che l'uso di AA con una statina e vitamina D riduceva il rischio di morte del 38% ($P = 0,0007$), mentre l'AA da solo era associato a una diminuzione del rischio di morte rischio di morte del 10% ($P = 0,025$). Il secondo studio ([COU-AA-302](#)) ha confrontato AA più una statina e vitamina D con il solo prednisone e ha scoperto che l'uso di AA più una statina e vitamina D era associato a una riduzione del rischio di morte del 26% ($P = 0,0054$).[[45](#)]

Gestione dei sintomi

Un piccolo gruppo di pazienti (N = 59) sottoposti a terapia di deprivazione androgenica (ADT) è stato assegnato in modo casuale a ricevere vitamina D ad alte dosi (600 UI /giorno più 50.000 UI/settimana), vitamina D a basso dosaggio (600 UI/giorno), o un placebo per 24 settimane.[[46](#)] La massa muscolare è stata misurata utilizzando l'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA) e la forza è stata misurata prima e dopo l'integrazione. La massa muscolare è migliorata con l'integrazione di vitamina D3 ad alte dosi, ma la forza no. Non sono state

riportate altre misure degli esiti del cancro.

Tabella 7. Studi clinici sulla vitamina D per la prevenzione e il trattamento del cancro alla prostata^a

Riferimento	Progettazione di prova	Dose	Gruppi di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)	Risultati	livello di evidenza
[40]	Serie di casi	Ergocalciferolo, 10 µg o 25 µg, una volta al giorno	26; 26; Nessuno	Il 20% dei pazienti ha avuto un calo di almeno il 25% del livello di PSA 3 mesi dopo aver iniziato la terapia con vitamina D2	III
[41]	In aperto, fase II	Calcitriolo, 45 µg 1/settimana e naprossene, 375 mg, due volte al giorno	21; 20; Nessuno	Il trattamento è stato efficace nel ridurre il tasso di aumento dei livelli di PSA	III
[42]	Fase II	Calcitriolo IV, 74 µg, una volta a settimana e desametasone orale , 4 mg, due volte a	18; 18; Nessuno	Nessun cambiamento nel livello di PSA	III

IV = endovenoso ; PSA = antigene prostatico specifico; RCT = studio randomizzato e controllato.

^a Per ulteriori informazioni e definizioni dei termini, consultare il [Dizionario dei termini sul cancro di](#)

^b Le prove più forti hanno riportato che il trattamento in studio ha attività o migliora il benessere e il benessere dei pazienti affetti da cancro. Per informazioni sui livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Livello di evidenza per studi umani di terapie integrative, alternative e complementari](#) .

Riferimento	Progettazione di prova	Dose	Gruppi di trattamento (arruolati; trattati; placebo o nessun controllo terapeutico)	Risultati	1 €
		settimana			
[43]	RCT	Colecalciferolo, 2000 UI al giorno e acido grasso omega-3, 1 g al giorno	25.871; 12.927 (vitamina D attiva); 12.944 (placebo vitamina D)	La vitamina D non ha comportato una minore incidenza di alcun cancro, incluso il cancro alla prostata o malattie cardiache	1
[46]	RCT	Vitamina D ad alte dosi (600 UI al giorno più 50.000 UI a settimana) o vitamina D a basso dosaggio (600 UI al giorno)	59; 29 (dose elevata); 30 (dose bassa)	La massa muscolare è migliorata con l'integrazione di vitamina D3 ad alte dosi, ma la forza no	2

IV = endovenoso ; PSA = antigene prostatico specifico; RCT = studio randomizzato e controllato.

^a Per ulteriori informazioni e definizioni dei termini, consultare il [Dizionario dei termini sul cancro di](#)

^b Le prove più forti hanno riportato che il trattamento in studio ha attività o migliora il benessere c
 pazienti affetti da cancro. Per informazioni sui livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Liv
 prova per studi umani di terapie integrative, alternative e complementari](#) .

Effetti collaterali

Tossicità della vitamina D

Nella maggior parte dei casi, i sintomi di tossicità della vitamina D sono causati dall'ipercalcemia , ma prove limitate suggeriscono che elevate concentrazioni di vitamina D possono essere espresse anche in vari organi, inclusi i seguenti:

- Reni .
- Ossa.
- Sistema nervoso centrale .
- Sistema cardiovascolare .

Sintomi di tossicità possono essere osservati con un'assunzione compresa tra 10.000 e 50.000 UI al giorno per un periodo di molti anni. L'ipercalcemia deriva dall'aumento vitamina D-dipendente dell'assorbimento intestinale del calcio, che porta a rapidi aumenti dei livelli di calcio nel sangue. Gli effetti collaterali comprendono la perdita del meccanismo di concentrazione urinaria del tubulo renale (con conseguente poliuria e polidipsia), la diminuzione del recettore del fattore di crescita, l'iper calciuria e la calcificazione metastatica dei tessuti molli. Anche il sistema nervoso centrale può essere colpito, provocando grave depressione e anoressia .[47]

È stata pubblicata una revisione sistematica delle interazioni e della farmacocinetica della vitamina D e dei farmaci utilizzati per il trattamento del cancro.[48] Sulla base della revisione, 26 articoli soddisfacevano i criteri di inclusione. Il calcitriolo era la forma di vitamina D più comunemente somministrata e gli adulti con cancro alla prostata e tumori solidi erano le popolazioni più ben rappresentate in questa revisione sistematica. L'ipercalcemia (alla dose di 74 µg/settimana [3.000 UI]; 125 µg/settimana [5.000 UI] con l'aggiunta di desametasone) è stato l'effetto collaterale più frequentemente riportato.

L'ipofosfemia è stata osservata anche in due studi [49 , 50] in cui è stata somministrata vitamina D in combinazione con docetaxel in uomini con cancro alla prostata. Gli autori hanno concluso che non si sono verificati effetti avversi oltre a quanto previsto dall'integrazione di calcitriolo ad alte dosi ed è stato indicato come avente un basso rischio di interazione. Alcuni regimi chemioterapici sembrano ridurre i livelli sierici di 25(OH)-D3 e/o 1,25-D3.

Numerosi studi hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del calcitriolo ad alte dosi in combinazione con farmaci chemioterapici negli uomini con cancro alla prostata androgeno-indipendente, cancro alla prostata refrattario agli ormoni e cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione.[50 - 52] Negli studi che utilizzavano docetaxel più calcitriolo per uomini con cancro alla prostata androgeno-indipendente, non è stato osservato un aumento della tossicità rispetto al solo docetaxel.

Negli uomini con cancro alla prostata refrattario agli ormoni, uno studio ha esaminato l'attività e la tollerabilità del calcitriolo ad alte dosi settimanali (32 µg/settimana [1.300 UI]) con docetaxel in pazienti che avevano precedentemente ricevuto un trattamento con

docetaxel.[49] Il calcitriolo è stato somministrato per via orale. in tre dosi frazionate, e docetaxel è stato somministrato per via endovenosa (30 mg /m²) con desametasone (8 mg) per via orale 12 ore prima, al momento della e 12 ore dopo la somministrazione di docetaxel . La maggior parte degli effetti collaterali erano tossicità attese legate alla chemioterapia. In un paziente è stata osservata ipercalcemia di grado 2. La somministrazione di calcitriolo è stata sospesa fino alla risoluzione dell'ipercalcemia. La supplementazione è stata ripresa dopo 2 settimane. In un altro paziente è stato osservato affaticamento persistente di grado 3 e il trattamento con calcitriolo è stato interrotto poiché il docetaxel era stato ridotto.

Prove di fase I

Gli studi di fase I hanno esaminato la dose massima tollerata (MTD) di calcitriolo settimanale per via endovenosa e orale in combinazione con vari farmaci chemioterapici per il trattamento del cancro. Uno studio ha esaminato la MTD del calcitriolo in combinazione con gefitinib alla dose di 250 mg/die (chemioterapia orale usata per trattare il cancro del polmone) in 32 pazienti con tumori solidi avanzati metastatici o non resecabili .[53] A dosi fino a 74 µg (3.000 UI) a settimana, non è stata osservata alcuna tossicità dose-limitante . L'ipercalcemia di grado 2 è stata osservata in due dei quattro pazienti che ricevevano 96 µg a settimana (3.900 UI) di calcitriolo ed è stata definita non tollerabile. Non è stata osservata alcuna soppressione significativa del midollo osseo a nessun dosaggio. Una dose di 74 µg (3.000 UI) a settimana è stata indicata come MTD. Lo studio non suggerisce alcuna interazione importante tra calcitriolo e gefitinib.

Un secondo studio di fase I ha esaminato la MTD e la farmacocinetica del calcitriolo quando somministrato con paclitaxel nel corso di 6 settimane.[54] Trentasei pazienti (diagnosi eterogenee) sono stati arruolati nello studio e hanno ricevuto dosi crescenti di calcitriolo orale a partire da 4 µg. (160 UI) per 3 giorni consecutivi, aumentando a 38 µg (1.520 UI) con un'infusione di 80 mg/m² di paclitaxel somministrata settimanalmente. I risultati dimostrano che dosi molto elevate di calcitriolo possono essere somministrate in sicurezza con paclitaxel. Nello studio non è stata riscontrata alcuna tossicità dose-limitante e, alla dose di 38 µg/settimana, non si è verificata alcuna ipercalcemia clinicamente significativa. Tuttavia, è importante notare che ai partecipanti sono state somministrate da 8 a 76 capsule di calcitriolo senza alcuna segnalazione di aderenza alla dose prescritta di calcitriolo.

Riferimenti

1. Wolf G: La scoperta della vitamina D: il contributo di Adolf Windaus. J Nutr 134 (6): 1299-302, 2004. [\[Abstract PUBMED\]](#)
2. Istituto Nazionale della Salute. Office of Dietary Supplements: Scheda informativa sugli integratori alimentari: Vitamina D. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2011. [Disponibile online](#). Ultimo accesso: 27 maggio 2022.

3. Hsu JW, Yasmin-Karim S, King MR, et al.: Soppressione del rotolamento delle cellule del cancro alla prostata e dell'adesione all'endotelio da parte della 1 α ,25-diidrossivitamina D3. *Am J Pathol* 178 (2): 872-80, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
4. Gregory KJ, Zhao B, Bielenberg DR, et al.: Il fattore di attivazione dei macrofagi e delle proteine leganti la vitamina D inibisce direttamente la proliferazione, la migrazione e l'espressione di uPAR delle cellule tumorali della prostata. *PLoS One* 5 (10): e13428, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
5. Karlsson S, Olausson J, Lundh D, et al.: Vitamina D e cancro alla prostata: il ruolo delle vie di segnalazione avviate dalla membrana nella progressione del cancro alla prostata. *J Steroid Biochem Mol Biol* 121 (1-2): 413-6, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
6. Trump DL, Aragon-Ching JB: La vitamina D nel cancro alla prostata. *Asian J Androl* 20 (3): 244-252, 2018 maggio-giugno. [[Abstract pubblicato](#)]
7. Gavrillov V, Leibovich Y, Ariad S, et al.: Un pretrattamento combinato di 1,25-diidrossivitamina D3 e sodio valproato aumenta l'effetto dannoso delle radiazioni ionizzanti sulle cellule tumorali della prostata. *J Steroid Biochem Mol Biol* 121 (1-2): 391-4, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
8. Mordan-McCombs S, Brown T, Wang WL, et al.: La progressione del tumore nel modello transgenico LPB-Tag del cancro alla prostata è alterata dal recettore della vitamina D e dallo stato sierico del testosterone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 121 (1-2): 368-71, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
9. Zheng Y, Zhou H, Ooi LL, et al.: La carenza di vitamina D promuove la crescita del cancro alla prostata nelle ossa. *Prostata* 71 (9): 1012-21, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
10. Ajibade AA, Kirk JS, Karasik E, et al.: L'inibizione precoce della crescita è seguita da un aumento della malattia metastatica con il trattamento con vitamina D (calcitriolo) nel modello TRAMP del cancro alla prostata. *PLoS One* 9 (2): e89555, 2014. [[Abstract PUBMED](#)]
11. Ahn J, Peters U, Albanes D, et al.: Concentrazione sierica di vitamina D e rischio di cancro alla prostata: uno studio caso-controllo annidato. *J Natl Cancer Inst* 100 (11): 796-804, 2008. [[Abstract PUBMED](#)]
12. Kimura M, Rabbani Z, Mouraviev V, et al.: Ruolo della vitamina D(3) come sensibilizzatore alla crioablazione in un modello murino di cancro alla prostata: studio preliminare in vivo. *Urologia* 76 (3): 764.e14-20, 2010. [[Abstract PUBMED](#)]
13. Santucci KL, Snyder KK, Baust JM, et al.: Uso della 1,25 α diidrossivitamina D3 come agente criosensibilizzante in un modello di cancro alla prostata murino. *Cancro alla prostata Prostatic Dis* 14 (2): 97-104, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
14. Gilbert R, Martin RM, Beynon R, et al.: Associazioni tra vitamina D circolante e

alimentare e rischio di cancro alla prostata: una revisione sistematica e una meta-analisi dose-risposta. *Il cancro causa il controllo* 22 (3): 319-40, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)

15. Vieth R, Choo R, Deboer L, et al.: L'aumento dell'antigene prostatico specifico negli uomini con cancro alla prostata di basso grado non trattato è più lento durante la primavera-estate. *Am J Ther* 13 (5): 394-9, 2006 settembre-ottobre. [\[Abstract pubblicato\]](#)
16. Gilbert R, Metcalfe C, Oliver SE, et al.: Esposizione al sole nel corso della vita e rischio di cancro alla prostata: studio caso-controllo nidificato basato sulla popolazione e meta-analisi. *Int J Cancer* 125 (6): 1414-23, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)
17. Batai K, Murphy AB, Ruden M, et al.: Razza e BMI modificano le associazioni tra assunzione di calcio e vitamina D e cancro alla prostata. *BMC Cancer* 17 (1): 64, 2017. [\[Abstract PUBMED\]](#)
18. Rosenberg A, Nettey OS, Gogana P, et al.: La 1,25 diidrossivitamina D sierica fisiologica è inversamente associata alla colorazione prostatica con Ki67 in un campione diversificato di pazienti sottoposti a prostatectomia radicale. *Il cancro causa il controllo* 30 (2): 207-214, 2019. [\[Abstract PUBMED\]](#)
19. Gao J, Wei W, Wang G, et al.: Concentrazione circolante di vitamina D e rischio di cancro alla prostata: una meta-analisi dose-risposta di studi prospettici. *Ther Clin Risk Manag* 14: 95-104, 2018. [\[Abstract PUBMED\]](#)
20. Travis RC, Perez-Cornago A, Appleby PN, et al.: Un'analisi collaborativa dei dati dei singoli partecipanti provenienti da 19 studi prospettici valuta la vitamina D circolante e il rischio di cancro alla prostata. *Cancer Res* 79 (1): 274-285, 2019. [\[Abstract PUBMED\]](#)
21. Murphy AB, Nyame Y, Martin IK, et al.: La carenza di vitamina D predice gli esiti della biopsia prostatica. *Clin Cancer Res* 20 (9): 2289-99, 2014. [\[Abstract PUBMED\]](#)
22. Jiang X, Dimou NL, Al-Dabhani K, et al.: Concentrazioni circolanti di vitamina D e rischio di cancro al seno e alla prostata: uno studio di randomizzazione mendeliana. *Int J Epidemiol* 48 (5): 1416-1424, 2019. [\[Abstract PUBMED\]](#)
23. Hendrickson WK, Flavin R, Kasperzyk JL, et al.: Espressione della proteina del recettore della vitamina D nel tessuto tumorale e progressione del cancro alla prostata. *J Clin Oncol* 29 (17): 2378-85, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
24. Holt SK, Kwon EM, Koopmeiners JS, et al.: Varianti del gene del percorso della vitamina D e prognosi del cancro alla prostata. *Prostata* 70 (13): 1448-60, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
25. Torkko K, Till C, Tangen CM, et al.: Via della vitamina D e altri polimorfismi correlati e rischio di cancro alla prostata: risultati dello studio sulla prevenzione del cancro alla

- prostata. *Cancer Prev Res (Phila)* 13 (6): 521-530, 2020. [[Abstract PUBMED](#)]
26. Gilbert R, Bonilla C, Metcalfe C, et al.: Associazioni dei geni della via della vitamina D con la 25-idrossivitamina-D circolante, 1,25-diidrossivitamina-D e il cancro alla prostata: uno studio caso-controllo nidificato. *Il cancro causa il controllo* 26 (2): 205-18, 2015. [[Abstract PUBMED](#)]
27. Shui IM, Mondul AM, Lindström S, et al.: Circolazione della vitamina D, variazione genetica correlata alla vitamina D e rischio di cancro alla prostata fatale nel National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Cancro* 121 (12): 1949-56, 2015. [[Abstract PUBMED](#)]
28. Chen L, Davey Smith G, Evans DM, et al.: Le varianti genetiche nel recettore della vitamina D sono associate al cancro alla prostata avanzato alla diagnosi: risultati dello studio sulla prostata per il cancro e il trattamento e una revisione sistematica. *Biomarcatori dell'epidemiolo del cancro Prev* 18 (11): 2874-81, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
29. Lin VC, Huang SP, Ting HJ, et al.: Le varianti del sito di legame del recettore della vitamina D influenzano la progressione del cancro alla prostata. *Oncotarget* 8 (43): 74119-74128, 2017. [[Abstract PUBMED](#)]
30. Kang S, Zhao Y, Wang L, et al.: Mancanza di associazione tra il rischio di cancro alla prostata e il polimorfismo Bsm I del recettore della vitamina D: una meta-analisi di 27 studi pubblicati. *Cancer Management Res* 10: 2377-2387, 2018. [[Abstract PUBMED](#)]
31. Stroomberg HV, Vojdeman FJ, Madsen CM, et al.: Livelli di vitamina D e rischio di cancro alla prostata e mortalità per cancro alla prostata. *Acta Oncol* 60 (3): 316-322, 2021. [[Abstract PUBMED](#)]
32. Song ZY, Yao Q, Zhuo Z, et al.: Livello circolante di vitamina D e mortalità nei pazienti affetti da cancro alla prostata: una meta-analisi dose-risposta. *Endocr Connect* 7 (12): R294-R303, 2018. [[Abstract PUBMED](#)]
33. Mondul AM, Weinstein SJ, Moy KA, et al.: Circolazione della 25-idrossivitamina D e sopravvivenza del cancro alla prostata. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 25 (4): 665-9, 2016. [[Abstract PUBMED](#)]
34. Brändstedt J, Almquist M, Ulmert D, et al.: Vitamina D, PTH e calcio e aggressività tumorale nel cancro alla prostata: uno studio prospettico caso-controllo nidificato. *Il cancro causa il controllo* 27 (1): 69-80, 2016. [[Abstract PUBMED](#)]
35. Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK, et al.: Associazioni tra vitamina D sierica e patologie avverse negli uomini sottoposti a prostatectomia radicale. *J Clin Oncol* 34 (12): 1345-9, 2016. [[Abstract PUBMED](#)]
36. Thederan I, Chandrasekar T, Tennstedt P, et al.: Livelli circolanti di vitamina D e selenio

- ed esiti nei pazienti affetti da cancro alla prostata: lezioni dalla coorte MARTINI-Lifestyle. *Eur Urol Focus* 7 (5): 973-979, 2021. [\[Abstract PUBMED\]](#)
37. Nair-Shalliker V, Bang A, Egger S, et al.: Livelli post-trattamento di 25- e 1,25-diidrossi vitamina D nel plasma e mortalità negli uomini con cancro alla prostata aggressivo. *Sci Rep* 10 (1): 7736, 2020. [\[Abstract PUBMED\]](#)
38. Brändstedt J, Almquist M, Manjer J, et al.: Vitamina D, PTH e calcio in relazione alla sopravvivenza a seguito del cancro alla prostata. *Il cancro causa il controllo* 27 (5): 669-77, 2016. [\[Abstract PUBMED\]](#)
39. Nelson SM, Batai K, Ahaghotu C, et al.: Associazione tra siero 25-idrossi-vitamina D e cancro alla prostata aggressivo negli uomini afroamericani. *Nutrienti* 9 (1): , 2016. [\[Abstract PUBMED\]](#)
40. Newsom-Davis TE, Kenny LM, Ngan S, et al.: Il recettore promiscuo. *BJU Int* 104 (9): 1204-7, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)
41. Srinivas S, Feldman D. Uno studio di fase II su calcitriolo e naprossene nel cancro alla prostata ricorrente. *Anticancer Res* 29 (9): 3605-10, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)
42. Chadha MK, Tian L, Mashtare T, et al.: Studio di fase 2 sull'uso settimanale di 1,25 diidrossicolecalciferolo (calcitriolo) per via endovenosa in combinazione con desametasone per il cancro alla prostata resistente alla castrazione. *Cancro* 116 (9): 2132-9, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
43. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al.: Integratori di vitamina D e prevenzione del cancro e delle malattie cardiovascolari. *N Engl J Med* 380 (1): 33-44, 2019. [\[Abstract PUBMED\]](#)
44. Shahvazi S, Soltani S, Ahmadi SM, et al.: L'effetto dell'integrazione di vitamina D sul cancro alla prostata: una revisione sistematica e una meta-analisi degli studi clinici. *Horm Metab Res* 51 (1): 11-21, 2019. [\[Abstract PUBMED\]](#)
45. Carretero-González A, Lora D, Manneh R, et al.: Combinazione di statina/vitamina D e cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione (CRPC): un'analisi post hoc di due studi clinici randomizzati. *Clin Transl Oncol* 22 (11): 2126-2129, 2020. [\[Abstract PUBMED\]](#)
46. Inglis JE, Fernandez ID, van Wijngaarden E, et al.: Effetti della supplementazione di vitamina D ad alte dosi sull'angolo di fase e sulla funzione fisica in pazienti con cancro alla prostata in ADT. *Nutr Cancer* 73 (10): 1882-1889, 2021. [\[Abstract PUBMED\]](#)
47. Comitato permanente per la valutazione scientifica delle assunzioni dietetiche di riferimento: assunzioni dietetiche di riferimento per calcio, fosforo, magnesio, vitamina D e fluoro. National Academy Press, 1997. [Disponibile anche online](#). Ultimo accesso: 27 maggio 2022.
48. Kennedy DA, Cooley K, Skidmore B, et al.: Vitamina D: farmacocinetica e sicurezza se

utilizzata in combinazione con i farmaci utilizzati nei pazienti affetti da cancro: una revisione sistematica. *Cancers (Basilea)* 5 (1): 255-80, 2013. [\[Abstract PUBMED\]](#)

49. Petrioli R, Pascucci A, Francini E, et al.: Caltriolo settimanale ad alte dosi e docetaxel in pazienti con carcinoma prostatico metastatico refrattario agli ormoni precedentemente esposti a docetaxel. *BJU Int* 100 (4): 775-9, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
50. Tiffany NM, Ryan CW, Garzotto M, et al.: Caltriolo ad alte dosi, docetaxel ed estramustina per il cancro alla prostata androgeno-indipendente: uno studio di fase I/II. *J Urol* 174 (3): 888-92, 2005. [\[Abstract PUBMED\]](#)
51. Beer TM, Eilers KM, Garzotto M, et al.: Calcitriolo e docetaxel settimanali ad alte dosi nel cancro della prostata metastatico androgeno-indipendente. *J Clin Oncol* 21 (1): 123-8, 2003. [\[Abstract PUBMED\]](#)
52. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, et al.: Studio randomizzato in doppio cieco su calcitriolo ad alte dosi più docetaxel rispetto a placebo più docetaxel nel cancro della prostata androgeno-indipendente: un rapporto degli investigatori ASCENT. *J Clin Oncol* 25 (6): 669-74, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
53. Fakih MG, Trump DL, Muindi JR, et al.: Uno studio farmacocinetico e farmacodinamico di fase I sul calcitriolo per via endovenosa in combinazione con gefitinib orale in pazienti con tumori solidi avanzati. *Clin Cancer Res* 13 (4): 1216-23, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
54. Muindi JR, Peng Y, Potter DM, et al.: Farmacocinetica del calcitriolo orale ad alte dosi: risultati di uno studio di fase 1 su calcitriolo e paclitaxel. *Clin Pharmacol Ther* 72 (6): 648-59, 2002. [\[Abstract PUBMED\]](#)

Vitamina E

Panoramica

- La maggior parte della vitamina E alimentare proviene dal gamma-tocoferolo. Le fonti alimentari di vitamina E includono olio vegetale, noci e tuorli d'uovo.
- La ricerca suggerisce che la vitamina E può proteggere da una serie di malattie croniche, come le malattie cardiovascolari.
- Gli studi suggeriscono che la proteina associata all'alfa-tocoferolo (TAP) può avere capacità di soppressore del tumore nel cancro alla prostata.
- Il Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT), un ampio studio clinico multicentrico, è stato avviato dal National Institutes of Health (NIH) nel 2001 per

esaminare gli effetti del selenio e/o della vitamina E sullo sviluppo del cancro alla prostata.

- Nel 2011, i risultati aggiornati di SELECT hanno mostrato che gli uomini che assumevano la sola vitamina E avevano un aumento del 17% del rischio di cancro alla prostata rispetto agli uomini che assumevano il placebo .
- Nel 2014, un'analisi dei risultati SELECT ha mostrato che gli uomini che avevano un elevato livello di selenio al basale e che erano stati assegnati in modo casuale a ricevere un'integrazione di selenio avevano un rischio maggiore di cancro alla prostata di alto grado , ma l'integrazione di vitamina E non aveva alcun effetto tra gli uomini con elevati livelli di selenio. stato.

Informazioni generali e storia

La vitamina E fu scoperta nel 1922 come fattore essenziale per la riproduzione.[1]

La vitamina E si presenta in otto forme diverse: quattro tocoferoli (alfa-, beta-, gamma- e sigma-) e quattro tocotrienoli (alfa-, beta-, gamma- e sigma-).[2] Rispetto ad altri tocoferoli, l'alfa-tocoferolo (la forma di vitamina E comunemente presente negli integratori alimentari) è la più abbondante nell'organismo e la più biologicamente attiva. La maggior parte della vitamina E alimentare proviene dal gamma-tocoferolo. Le fonti alimentari di vitamina E includono olio vegetale, noci e tuorli d'uovo.[3]

La biodisponibilità della vitamina E dipende da una serie di fattori, come la matrice alimentare contenente vitamina E (ad esempio, alimenti a basso o alto contenuto di grassi).[4] La vitamina E viene rilasciata ai tessuti dalle lipoproteine ad alta e bassa densità (rispettivamente HDL e LDL). Il rilascio da parte delle LDL avviene attraverso una via endocitica, mentre la cassetta legante l'ATP della proteina , la sottofamiglia 1 e il recettore scavenger di classe B di tipo 1 (SR-BI) sono coinvolti nel trasporto della vitamina E HDL.[5]

La ricerca suggerisce che la vitamina E può proteggere da una serie di malattie croniche, come le malattie cardiovascolari.[5] Molti dei benefici per la salute della vitamina E sono stati attribuiti alle sue azioni come potente antiossidante ; come con altri antiossidanti, la vitamina E protegge le membrane cellulari interferendo con le reazioni che formerebbero prodotti di idroperossido lipidico .[5] La vitamina E ha anche funzioni non antiossidanti; è stato dimostrato che modula le vie di segnalazione e l'espressione genica .[3]

Le aziende distribuiscono la vitamina E come integratore alimentare. Negli Stati Uniti, gli integratori alimentari sono regolamentati dalla Food and Drug Administration (FDA) come categoria separata da alimenti, cosmetici e farmaci. A differenza dei farmaci, gli integratori alimentari non richiedono una valutazione pre-commercializzazione e l'approvazione da

parte della FDA, a meno che non vengano avanzate specifiche indicazioni di prevenzione o trattamento della malattia. Anche la qualità e la quantità degli ingredienti negli integratori alimentari sono regolate dalla FDA attraverso le Buone Pratiche di Produzione (GMP). Le GMP della FDA richiedono che ogni lotto finito di integratore alimentare soddisfi tutte le specifiche del prodotto in termini di identità, purezza, forza, composizione e limiti di contaminazione che potrebbero adulterare gli integratori alimentari. La FDA può rimuovere dal mercato gli integratori alimentari ritenuti non sicuri. Poiché gli integratori alimentari non vengono formalmente esaminati ogni anno per verificarne la coerenza di produzione, gli ingredienti possono variare considerevolmente da lotto a lotto e non vi è alcuna garanzia che gli ingredienti dichiarati sulle etichette dei prodotti siano presenti (o siano presenti nelle quantità specificate). La FDA non ha approvato l'uso della vitamina E come trattamento per il cancro.

Studi umani

Studi epidemiologici

Lo studio Diet and Health del National Institutes of Health-American Association of Retired Persons (NIH-AARP) è stato avviato per esaminare se l'assunzione supplementare di vitamina E e tocoferolo nella dieta può prevenire il cancro alla prostata. I partecipanti allo studio hanno completato questionari sulla frequenza alimentare e sono stati monitorati per 5 anni. Non è stata trovata alcuna associazione tra integratori di vitamina E e rischio di cancro alla prostata. Tuttavia, è stata osservata una riduzione del rischio di cancro alla prostata avanzato con un'assunzione elevata di gamma-tocoferolo.[6]

In uno studio del 2010, i livelli di oligoelementi e vitamina E sono stati misurati in pazienti affetti da cancro alla prostata che avevano livelli plasmatici di vitamina E significativamente più bassi rispetto ai controlli sani. Inoltre, è stata riscontrata un'associazione inversa tra i livelli di antigene prostatico specifico e la vitamina E plasmatica.[7]

Gli studi suggeriscono che la proteina associata all'alfa-tocoferolo (TAP) può avere capacità di soppressore del tumore nel cancro alla prostata. In uno studio del 2007, campioni di cancro alla prostata, ottenuti da una prostatectomia radicale, sono stati esaminati per l'espressione di TAP. I risultati hanno mostrato una ridotta espressione di TAP nel tessuto tumorale della prostata e livelli più bassi di TAP erano associati a uno stadio clinico più elevato e a dimensioni del tumore più grandi.[8]

Uno studio pubblicato nel 2011 ha esaminato l'alfa-tocoferolo sierico e l'assunzione supplementare di vitamina E con ormoni steroidei sessuali nei partecipanti al terzo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). I risultati hanno mostrato un'associazione inversa tra i livelli sierici di alfa-tocoferolo e gli ormoni steroidei sessuali, ma

solo nei fumatori.[9]

I livelli sierici di alfa-tocoferolo e gamma-tocoferolo e il rischio di cancro alla prostata sono stati esaminati nei partecipanti allo studio di screening della prostata, del polmone, del colon-retto e dell'ovaio (PLCO). È stata osservata una relazione inversa tra i livelli di alfa-tocoferolo e il cancro alla prostata, ma solo nei fumatori attuali e negli ex fumatori di recente.[10] Una meta-analisi di nove studi caso-controllo annidati , che rappresentano circa 370.000 uomini provenienti da diversi paesi, ha riscontrato anche una relazione inversa tra i livelli di alfa-tocoferolo nel sangue e il rischio di cancro alla prostata in tutti i pazienti studiati piuttosto che limitati a un sottogruppo di fumatori.[11] In questa analisi non è stata osservata alcuna associazione con i livelli di gamma-tocoferolo. Il rischio di cancro alla prostata è diminuito del 21% per ogni aumento di 25 mg/l dei livelli di alfa-tocoferolo nel sangue.

Il North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project ha studiato le differenze razziali e geografiche nell'aggressività del cancro alla prostata .[12] Sono stati studiati gli effetti dell'assunzione alimentare di tocoferoli, dell'integrazione di vitamina E e dei biomarcatori del tocoferolo nel tessuto adiposo. In 1.023 uomini afroamericani e 1.079 uomini bianchi con cancro alla prostata incidente, sono state osservate associazioni inverse tra le fonti alimentari di tocoferolo e l'aggressività del cancro alla prostata che erano statisticamente significative negli uomini bianchi ma non negli uomini afroamericani.

Studi interventistici

Il Physicians' Health Study II ha indagato se la vitamina C o la vitamina E prevenivano il cancro alla prostata e altri tumori negli uomini. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere integratori di vitamina E (alfa-tocoferolo sintetico , 400 UI al giorno) e/o vitamina C (acido ascorbico sintetico , 500 mg /giorno) e sono stati monitorati per una media di 8 anni. I tassi complessivi di cancro alla prostata erano molto simili nei gruppi trattati con integratori di vitamina E e placebo, suggerendo che la vitamina E potrebbe non prevenire il cancro alla prostata. Inoltre, la vitamina E non ha avuto alcun effetto sul cancro totale o sulla mortalità in questi partecipanti.[13]

Sebbene non sia stato progettato principalmente per questo scopo, lo studio ATBC (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention) è stato una risorsa per i ricercatori che studiano il cancro alla prostata e la vitamina E.[14] Un lungo studio di follow-up sui partecipanti allo studio ATBC era condotto. Sono stati valutati i livelli sierici basali di alfa-tocoferolo e l'assunzione alimentare di vitamina E e i partecipanti sono stati monitorati per un massimo di 19 anni. I risultati hanno rivelato che, sebbene non vi fosse alcuna associazione tra i livelli di vitamina E nella dieta e il rischio di cancro alla prostata, livelli sierici di alfa-tocoferolo più elevati possono essere associati a un rischio ridotto di

sviluppare il cancro alla prostata avanzato.[15] In uno studio del 2009, campioni di sangue ottenuti dai partecipanti nello studio ATBC sono stati analizzati e genotipizzati. I risultati hanno mostrato che le variazioni genetiche nei geni *TTPA* e *SEC14L2* erano associate all'alfa-tocoferolo sierico ma non influenzavano direttamente il rischio di cancro alla prostata. Tuttavia, i risultati suggeriscono che i polimorfismi nel *SEC14L2* possono influenzare l'effetto dell'integrazione di alfa-tocoferolo sul rischio di cancro alla prostata.[16] Uno studio si è concentrato anche sullo studio ATBC e ha indagato se i livelli sierici di alfa-tocoferolo influenzassero il tempo di sopravvivenza negli uomini con diagnosi di cancro alla prostata. I livelli sierici di alfa-tocoferolo sono stati valutati al basale e 3 anni dopo. Livelli sierici di alfa-tocoferolo più elevati, sia al basale che a 3 anni, sono stati associati a una migliore sopravvivenza del cancro alla prostata.[17] I risultati di 28 anni di follow-up della coorte hanno confermato la mancanza di associazione tra i livelli sierici di alfa-tocoferolo e rischio di cancro alla prostata.[18] Tuttavia, un'elevata concentrazione di alfa-tocoferolo è stata associata a un ridotto rischio di cancro alla prostata tra i partecipanti allo studio che avevano ricevuto un'integrazione con alfa-tocoferolo (quinto quintile rispetto al primo quintile; rapporto di rischio [HR], 0,79; IC al 95%, 0,64-0,99).

Uno studio del 2011 ha esaminato i collegamenti tra alfa e gamma-tocoferoli sierici e il rischio di cancro alla prostata tra i partecipanti al Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET). CARET è stato uno studio randomizzato, controllato con placebo, che ha valutato se l'integrazione giornaliera di beta-carotene e retinil palmitato ridurrebbe il rischio di cancro ai polmoni nei forti fumatori e nei lavoratori esposti all'amianto. I risultati hanno indicato che tra i fumatori attuali, livelli più elevati di alfa e gamma-tocoferoli sierici erano associati a un ridotto rischio di cancro alla prostata aggressivo. Inoltre, i risultati hanno suggerito che potrebbe esserci un'interazione tra il genotipo G-463A della mieloperossidasi (MGO), il livello sierico di alfa-tocoferolo e il rischio di cancro alla prostata. È stata riscontrata una relazione inversa tra il rischio di cancro alla prostata e i livelli sierici di alfa-tocoferolo in alcuni genotipi.[19]

Lo studio sulla prevenzione del cancro con selenio e vitamina E (SELECT)

Sulla base dei risultati di studi precedenti,[14 , 20] il SELECT, un ampio studio clinico multicentrico, è stato avviato dal NIH nel 2001 per esaminare gli effetti del selenio e/o della vitamina E sullo sviluppo del cancro alla prostata. SELECT era uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, basato sulla popolazione.[21] Più di 35.000 uomini, di età pari o superiore a 50 anni, provenienti da più di 400 centri di studio negli Stati Uniti, Canada e Porto Rico è stato assegnato in modo casuale a ricevere vitamina E (tutto-rac-alfa-tocoferolo acetato, 400 UI/die) e un placebo, selenio (L-selenometionina, 200 µg/die) e un placebo, vitamina E e selenio, o due placebo ogni giorno dai 7 ai 12 anni. L'endpoint primario dello studio clinico era l'incidenza del cancro alla prostata.[21]

I risultati iniziali del SELECT sono stati pubblicati nel 2009. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei tassi di cancro alla prostata nei quattro gruppi. Nel gruppo trattato con la sola vitamina E, si è verificato un aumento non significativo dei tassi di cancro alla prostata ($P = 0,06$); nel gruppo trattato con solo selenio si è verificato un aumento non significativo dell'incidenza del diabete mellito ($P = 0,16$). Sulla base di questi risultati, il comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza ha raccomandato ai partecipanti di interrompere l'assunzione degli integratori dello studio.[22]

I risultati aggiornati sono stati pubblicati nel 2011. Rispetto al placebo, il tasso di rilevamento del cancro alla prostata era significativamente maggiore nel gruppo trattato con la sola vitamina E ($P = 0,008$) e rappresentava un aumento del 17% nel rischio di cancro alla prostata. C'era anche una maggiore incidenza di cancro alla prostata negli uomini che avevano assunto selenio rispetto agli uomini che avevano assunto placebo, ma tali differenze non erano statisticamente significative.[23]

I livelli di selenio dell'unghia del piede sono stati analizzati in uno studio di coorte a due casi su un sottogruppo di partecipanti SELECT. La sola supplementazione di vitamina E non ha avuto alcun effetto negli uomini con un elevato livello di selenio al basale, ma ha aumentato i rischi di rischio totale (63%; $P = 0,02$), basso (46%; $P = 0,09$) e alto (111 %; $P = 0,008$) cancro alla prostata tra gli uomini con un livello basale di selenio inferiore. Gli autori hanno concluso che gli uomini di età superiore ai 55 anni dovrebbero evitare l'integrazione con vitamina E o selenio a dosi superiori alle raccomandazioni dietetiche.[24] In un'analisi di coorte di 1.434 uomini nel SELECT sottoposti ad analisi di polimorfismi a singolo nucleotide in 21 geni, i ricercatori hanno trovato supporto all'ipotesi che la variazione genetica nei geni del metabolismo/trasporto del selenio e della vitamina E possa influenzare il rischio di cancro alla prostata generale e di alto grado e che l'integrazione di selenio o vitamina E possa modificare la risposta di un individuo a tali rischi.[25]

La dose e la forma della vitamina E utilizzata in SELECT potrebbero aver contribuito ai risultati. Sulla base dei risultati dello studio ATBC, la forma di vitamina E utilizzata in SELECT era all-rac-alfa-tocoferile acetato. La dose utilizzata nello studio SELECT (400 UI) era superiore a quella utilizzata nello studio ATBC. I ricercatori SELECT hanno optato per la dose più alta perché è stata trovata negli integratori vitaminici, c'erano prove di benefici di dosi più elevate (compresa la riduzione del morbo di Alzheimer e della degenerazione maculare legata all'età) e si pensava che la dose più alta sarebbe stata più protettiva contro la prostata. cancro rispetto a una dose inferiore.[26] Uno studio sulla risposta metabolica del siero alla supplementazione di vitamina E ha rilevato che la vitamina E ad alte dosi (400 UI/die) ma non a basse dosi (50 UI/die) ha comportato una riduzione significativa di una dose nuovo C22 lattone solfato che era altamente correlato con le alterazioni dei metaboliti degli steroidi androgeni, forse spiegando i risultati discordanti dei due studi.[27] In seguito

ai risultati di SELECT, è stato ipotizzato che alti livelli di alfa-tocoferolo possono influenzare i livelli di gamma -tocoferolo, un'altra forma di vitamina E che può avere effetti chemiopreventivi .[28] Un'altra importante differenza tra lo studio ATBC e SELECT che potrebbe spiegare i risultati era lo stato di fumatore dei partecipanti allo studio. I partecipanti allo studio ATBC erano fumatori, mentre il 7,5% dei partecipanti SELECT utilizzava prodotti del tabacco .[29]

Studi clinici attuali

Utilizza la nostra [ricerca avanzata di studi clinici](#) per trovare studi clinici sul cancro supportati dall'NCI che stanno ora arruolando pazienti. La ricerca può essere ristretta in base alla sede della sperimentazione, al tipo di trattamento, al nome del farmaco e ad altri criteri. Sono inoltre disponibili [informazioni generali sugli studi clinici](#).

Effetti collaterali

Gli alfa-tocoferoli sono stati considerati generalmente riconosciuti come sicuri dalla FDA.[30]

Nel Physicians' Health Study II, non sono stati segnalati effetti avversi significativi per sintomi del tratto gastrointestinale , affaticamento , sonnolenza, scolorimento della pelle o eruzioni cutanee o emicrania. Tuttavia, i partecipanti che hanno assunto vitamina E (alfa-tocoferolo, 400 UI qod) hanno sperimentato un numero maggiore di ictus emorragici rispetto ai partecipanti che hanno assunto placebo.[13] Un aumento di ictus emorragici tra i partecipanti del gruppo vitamina E (alfa-tocoferolo, 400 UI qod) 50 mg/giorno) è stato notato anche nello studio ATBC.[14]

Nel rapporto iniziale dei risultati del SELECT, non sono state riscontrate differenze significative tra l'incidenza di effetti avversi meno gravi (ad esempio, alopecia , dermatite e nausea) sperimentati dai gruppi che hanno ricevuto vitamina E (rac-alfa-tocoferile acetato, 400 UI/ d) e quelli sperimentati dagli altri gruppi di trattamento.[22] L'analisi di follow-up dei partecipanti SELECT ha rivelato un aumento del rischio di cancro alla prostata tra gli uomini nel gruppo trattato con la sola vitamina E.[23]

Riferimenti

1. Pekmezci D: Vitamina E e immunità. Vitam Horm 86: 179-215, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
2. Crispen PL, Uzzo RG, Golovine K, et al.: Il succinato della vitamina E inibisce NF-kappaB e previene lo sviluppo di un fenotipo metastatico nelle cellule del cancro alla prostata: implicazioni per la chemioprevenzione. Prostata 67 (6): 582-90, 2007. [[Abstract PUBMED](#)]

3. Ni J, Yeh S: I ruoli dell'alfa-vitamina E e dei suoi analoghi nel cancro alla prostata. *Vitam Horm* 76: 493-518, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
4. Mustacich DJ, Bruno RS, Traber MG: Vitamin E. *Vitam Horm* 76: 1-21, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
5. Traber MG: Vitamina E. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., a cura di: *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2a ed. Informa Healthcare, 2010, pp 841-50.
6. Wright ME, Weinstein SJ, Lawson KA, et al.: Assunzioni supplementari e dietetiche di vitamina E e rischio di cancro alla prostata in un ampio studio prospettico. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16 (6): 1128-35, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
7. Adaramoye OA, Akinloye O, Olatunji IK: Oligoelementi e stato della vitamina E nei pazienti nigeriani con cancro alla prostata. *Afr Health Sci* 10 (1): 2-8, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
8. Wen XQ, Li XJ, Su ZL, et al.: La ridotta espressione della proteina associata all'alfa-tocoferolo è associata alla proliferazione delle cellule tumorali e all'aumento del rischio di recidiva del cancro alla prostata. *Asian J Androl* 9 (2): 206-12, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
9. Mondul AM, Rohrmann S, Menke A, et al.: Associazione dell'α-tocoferolo sierico con ormoni steroidei sessuali e interazioni con il fumo: implicazioni per il rischio di cancro alla prostata. *Il cancro causa il controllo* 22 (6): 827-36, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
10. Weinstein SJ, Peters U, Ahn J, et al.: Concentrazioni sieriche di α-tocoferolo e γ-tocoferolo e rischio di cancro alla prostata nel PLCO Screening Trial: uno studio caso-controllo annidato. *PLoS One* 7 (7): e40204, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)
11. Cui R, Liu ZQ, Xu Q: Livelli di α-tocoferolo, γ-tocoferolo nel sangue e rischio di cancro alla prostata: una meta-analisi di studi prospettici. *PLoS One* 9 (3): e93044, 2014. [\[Abstract PUBMED\]](#)
12. Antwi SO, Steck SE, Su LJ, et al.: Livelli di tocoferolo nella dieta, negli integratori e nel tessuto adiposo in relazione all'aggressività del cancro alla prostata tra gli africani e gli europei americani: The North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project (PCaP). *Prostata* 75 (13): 1419-35, 2015. [\[Abstract PUBMED\]](#)
13. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, et al.: Vitamine E e C nella prevenzione del cancro alla prostata e totale negli uomini: studio randomizzato e controllato Physicians' Health Study II. *JAMA* 301 (1): 52-62, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)
14. L'effetto della vitamina E e del beta carotene sull'incidenza del cancro ai polmoni e di altri tumori nei fumatori di sesso maschile. Il gruppo di studio sulla prevenzione del cancro alfa-tocoferolo e beta carotene. *N Engl J Med* 330 (15): 1029-35, 1994. [\[Abstract PUBMED\]](#)

15. Weinstein SJ, Wright ME, Lawson KA, et al.: Siero e vitamina E alimentare in relazione al rischio di cancro alla prostata. *Biomarcatori dell'epidemiolo del cancro Prev* 16 (6): 1253-9, 2007. [[Abstract PUBMED](#)]
16. Wright ME, Peters U, Gunter MJ, et al.: Associazione di varianti in due geni di trasporto della vitamina E con concentrazioni circolanti di vitamina E e rischio di cancro alla prostata. *Cancer Res* 69 (4): 1429-38, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
17. Watters JL, Gail MH, Weinstein SJ, et al.: Associazioni tra alfa-tocoferolo, beta-carotene e retinolo e sopravvivenza al cancro alla prostata. *Cancer Res* 69 (9): 3833-41, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
18. Lawrence WR, Lim JE, Huang J, et al.: Un'analisi prospettica di 28 anni sulla vitamina E sierica, sulla variazione genetica correlata alla vitamina E e sul rischio di cancro alla prostata. *Cancro alla prostata Prostatic Dis* 25 (3): 553-560, 2022. [[Abstract PUBMED](#)]
19. Cheng TY, Barnett MJ, Kristal AR, et al.: La variazione genetica nella mieloperossidasi modifica l'associazione dell' α -tocoferolo sierico con il cancro alla prostata aggressivo tra i fumatori attuali. *J Nutr* 141 (9): 1731-7, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
20. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, et al.: Effetti dell'integrazione di selenio per la prevenzione del cancro in pazienti con carcinoma della pelle. Uno studio randomizzato e controllato. Gruppo di studio sulla prevenzione nutrizionale del cancro. *JAMA* 276 (24): 1957-63, 1996. [[Abstract PUBMED](#)]
21. Klein EA: studio sulla prevenzione del cancro con selenio e vitamina E. *Ann NY Acad Sci* 1031: 234-41, 2004. [[Abstract PUBMED](#)]
22. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al.: Effetto del selenio e della vitamina E sul rischio di cancro alla prostata e altri tumori: il Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 301 (1): 39-51, 2009. [[Abstract PUBMED](#)]
23. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al.: La vitamina E e il rischio di cancro alla prostata: il selenio e la vitamina E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 306 (14): 1549-56, 2011. [[Abstract PUBMED](#)]
24. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, et al.: Stato basale del selenio ed effetti dell'integrazione di selenio e vitamina E sul rischio di cancro alla prostata. *J Natl Cancer Inst* 106 (3): djt456, 2014. [[Abstract PUBMED](#)]
25. Chan JM, Darke AK, Penney KL, et al.: Varianti genetiche correlate al selenio o alla vitamina E, interazione con l'integrazione e rischio di cancro alla prostata di alto grado in SELECT. *Biomarcatori dell'epidemiolo del cancro Prev.* 25 (7): 1050-1058, 2016. [[Abstract PUBMED](#)]
26. Lippman SM, Goodman PJ, Klein EA, et al.: Progettazione del processo di prevenzione del cancro con selenio e vitamina E (SELECT). *J Natl Cancer Inst* 97 (2): 94-102, 2005.

[\[Abstract PUBMED\]](#)

27. Huang J, Hodis HN, Weinstein SJ, et al.: Risposta metabolomica del siero all'integrazione di vitamina E a basso e alto dosaggio in due studi randomizzati controllati. *Biomarcatori dell'epidemiologia del cancro Prev* 29 (7): 1329-1334, 2020. [\[Abstract PUBMED\]](#)
28. Ledesma MC, Jung-Hynes B, Schmit TL, et al.: Selenio e vitamina E per il cancro alla prostata: stato post-SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial). *Mol Med* 17 (1-2): 134-43, 2011 gennaio-febbraio. [\[Abstract pubblicato\]](#)
29. Dunn BK, Richmond ES, Minasian LM, et al.: Un approccio nutrizionale alla prevenzione del cancro alla prostata: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Nutr Cancer* 62 (7): 896-918, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
30. 21 CFR 184.1890 - α -tocoferoli. Washington, DC: Ufficio editoriale del governo degli Stati Uniti, 2012. [Disponibile online](#). Ultimo accesso: 24 gennaio 2022.

Terapie multicomponente

Pomi-T (melograno, tè verde, broccoli e curcuma)

In uno studio randomizzato , in doppio cieco , controllato con placebo , 199 uomini con cancro alla prostata localizzato sono stati assegnati in modo casuale a un integratore alimentare, Pomi-T, o a un placebo (2:1) per 6 mesi.[1] Pomi-T conteneva 100 mg ciascuno di polvere di frutto intero di melograno , polvere di broccoli e polvere di curcuma ; e 20 mg di estratto di tè verde (equivalenti a 100 mg di tè). Gli ingredienti vegetali contenuti in questo integratore erano materiali vegetali grezzi, secchi e in polvere e un estratto vegetale , nessuno dei quali era chimicamente standardizzato. La standardizzazione chimica è ampiamente eseguita con estratti di erbe, come mezzo per migliorare la riproducibilità degli studi con integratori alimentari a base di erbe attraverso analisi chimiche qualitative e quantitative . Non sono state riscontrate differenze significative nell'età o nel punteggio di Gleason tra i gruppi. Il 40% dei pazienti presentava un aumento dei livelli di antigene prostatico specifico (PSA) in seguito alla terapia locale e il 60% era in sorveglianza attiva (terapia prelocale). Lo studio ha rilevato un aumento mediano del PSA del 14,7% dopo 6 mesi nel gruppo Pomi-T rispetto a un aumento mediano del PSA del 78,5% nel gruppo placebo. L'integratore è stato ben tollerato senza alcun aumento significativo degli eventi avversi rispetto al placebo, sebbene sia stata notata una tendenza verso un aumento della flatulenza e della diarrea nel gruppo dell'integratore.

Esistono differenze importanti tra le varie preparazioni di melograno e la loro

standardizzazione. Mentre la polvere di frutta secca si trova comunemente sul mercato, una quantità uguale di estratto di melograno ha un contenuto molto più elevato di polifenoli che sono considerati costituenti bioattivi e possono essere utilizzati per la standardizzazione chimica dei preparati.

Licopene, selenio e tè verde

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su un integratore contenente licopene (35 mg), selenio (55 µg) e catechine del tè verde (600 mg) somministrato per 6 mesi e mirato a uomini con problemi prostatici di alto grado neoplasia intraepiteliale (HGPI) e/o proliferazione atipica di piccoli acini, è stata osservata una maggiore incidenza di cancro alla prostata durante la rebiopsia negli uomini che avevano ricevuto l'integratore. Sebbene il tasso atteso (o storico) di progressione verso il cancro alla prostata sia inferiore al 20% (anche a 1 anno), più del 25,5% di questa popolazione di uomini aveva una diagnosi di cancro alla prostata a 6 mesi, il che può essere attribuito a campionamento e tumori potenzialmente non rilevati al basale. Un'alta percentuale di biopsie positive solleva la preoccupazione per i tumori non rilevati nella biopsia di base e sono necessari ulteriori studi.[2]

Licopene e altri componenti

Uno studio ha assegnato in modo casuale 79 uomini prima della prostatectomia a un intervento nutrizionale con prodotti a base di pomodoro contenenti 30 mg di licopene al giorno; prodotti a base di pomodoro più selenio, acidi grassi omega-3, isoflavoni di soia, succo di uva/melograno e tè verde/nero; o una dieta di controllo per 3 settimane.[3] Non sono state riscontrate differenze nei valori di PSA tra i gruppi di intervento e di controllo. Tuttavia, un'analisi esplorativa post hoc ha rilevato valori di PSA più bassi negli uomini con cancro alla prostata a rischio intermedio che hanno consumato prodotti a base di pomodoro e negli uomini con i maggiori aumenti dei livelli di licopene.

Zyflamend

Panoramica

- Zyflamend è un integratore alimentare che contiene fluido supercritico (CO₂) ed estratti idroalcolici delle seguenti erbe, combinati e sospesi in olio d'oliva: rosmarino, curcuma, zenzero, basilico sacro, tè verde, hu zhang, filo d'oro cinese, crespino, origano, e la calotta cranica del Baikal.
- I singoli componenti di Zyflamend hanno proprietà antinfiammatorie e possibilmente anticancerogene.
- In vari studi preclinici, Zyflamend ha dimostrato di sopprimere l'espressione di alcuni

geni coinvolti nella risposta infiammatoria e nella progressione del cancro , come la cicloossigenasi 1 (COX-1), COX-2 , 5-lipossigenasi (5-LOX) e 12-LOX.

- In altri studi preclinici, Zyflamend ha dimostrato attività antitumorale come agente singolo e ha migliorato la soppressione del cancro se utilizzato con agenti ormonali e chemioterapici .
- I risultati di uno studio di fase I su Zyflamend suggeriscono che l'uso di questo integratore non è associato a tossicità grave o effetti avversi .

Informazioni generali e storia

Zyflamend è un integratore alimentare contenente CO₂ ed estratti idroalcolici delle seguenti erbe, combinati e sospesi in olio di oliva:

- Rosmarino (*Rosmarinus officinalis* L.).
- Curcuma (*Curcuma longa* L.).
- Zenzero (*Zingiber officinale* Roscoe).
- Basilico santo (*Ocimum sanctum* L.).
- Tè verde (*Camelia sinensis* [L.] Kuntze).
- Hu zhang (*Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc.).
- Filo d'oro cinese (*Coptis chinensis* Franch.).
- Crespino (*Berberis vulgaris* L.).
- Origano (*Origanum vulgare* L.).
- Zucchetto del Baikal (*Scutellaria baicalensis* Georgi).

I singoli componenti di Zyflamend hanno proprietà antinfiammatorie e possibilmente anticancerogene. Ad esempio, i risultati di uno studio del 2011 suggeriscono che Zyflamend può inibire la crescita delle cellule del melanoma .[4]

È stato dimostrato che gli estratti di Zyflamend hanno effetti antinfiammatori attraverso l'inibizione dell'attività della cicloossigenasi (COX). I COX sono enzimi che convertono l'acido arachidonico in prostaglandine , che si ritiene svolgano un ruolo nello sviluppo del tumore e nella metastasi . Un enzima COX, COX-2, viene attivato durante stati patologici cronici , come il cancro.[5]

I meccanismi d'azione antitumorali di Zyflamend sono sconosciuti, ma secondo uno studio, Zyflamend può sopprimere l'attivazione del fattore nucleare kappa B (NF-kappa B) (un fattore di trascrizione nucleare coinvolto nella tumorigenesi) e dei prodotti genetici regolati

da NF-kappa B. [6]

Diverse aziende distribuiscono Zyflamend come integratore alimentare. Negli Stati Uniti, gli integratori alimentari sono regolamentati dalla Food and Drug Administration (FDA) come categoria separata da alimenti, cosmetici e farmaci. A differenza dei farmaci, gli integratori alimentari non richiedono una valutazione pre-commercializzazione e l'approvazione da parte della FDA, a meno che non vengano avanzate specifiche indicazioni di prevenzione o trattamento della malattia. Anche la qualità e la quantità degli ingredienti negli integratori alimentari sono regolate dalla FDA attraverso le Buone Pratiche di Produzione (GMP). Le GMP della FDA richiedono che ogni lotto finito di integratore alimentare soddisfi tutte le specifiche del prodotto in termini di identità, purezza, forza, composizione e limiti di contaminazione che potrebbero adulterare gli integratori alimentari. Poiché gli integratori alimentari non vengono formalmente esaminati ogni anno per verificarne la coerenza di produzione, gli ingredienti possono variare considerevolmente da lotto a lotto e non vi è alcuna garanzia che gli ingredienti dichiarati sulle etichette dei prodotti siano presenti (o siano presenti nelle quantità specificate). La FDA non ha approvato l'uso di Zyflamend come trattamento per il cancro o qualsiasi altra condizione medica .

Studi preclinici/su animali

Studi *in vitro*

In uno studio riportato nel 2012, le cellule tumorali della prostata umana sono state trattate *in vitro* con Zyflamend. Le cellule trattate con il supplemento a concentrazioni comprese tra 0,06 e 0,5 $\mu\text{L} / \text{mL}$ hanno mostrato diminuzioni dose-dipendenti dei livelli di espressione del recettore degli androgeni e del PSA rispetto alle cellule trattate con il controllo del veicolo dimetilsolfossido . Le cellule tumorali della prostata trattate con una combinazione di Zyflamend (0,06 $\mu\text{L}/\text{ml}$) e bicalutamide (25 μM), un inibitore del recettore degli androgeni, hanno mostrato riduzioni nella crescita cellulare, nell'espressione del PSA e nell'espressione della proteina antiapoptotica rispetto alle cellule trattate con Zyflamend o bicalutamide. da solo.[7]

Sebbene sia stato dimostrato che i singoli componenti di Zyflamend influenzano l'attività della COX, uno studio ha esaminato gli effetti del farmaco sull'espressione della COX-1 e della COX-2 nelle cellule tumorali della prostata. I risultati hanno rivelato che Zyflamend, ad una concentrazione di 0,9 $\mu\text{L}/\text{mL}$, ha inibito l'espressione sia della COX-1 che della COX-2. Ad una concentrazione di 0,45 $\mu\text{L}/\text{mL}$, è stato osservato il grado di inibizione della COX-2, ma il livello di inibizione della COX-1 era ridotto del 50%. Ad una concentrazione di 0,1 $\mu\text{L}/\text{mL}$, Zyflamend ha inibito efficacemente la crescita delle cellule tumorali della prostata e aumentato il livello di caspasi-3, un enzima proapoptotico. Tuttavia, un esperimento separato ha indicato che le cellule tumorali della prostata utilizzate nello studio (cellule

LNcaP, sensibili agli androgeni) non esprimevano livelli elevati di COX-2, suggerendo che gli effetti di Zyflamend sulle cellule tumorali della prostata potrebbero derivare da un meccanismo COX-indipendente. [5]

Anche gli isoenzimi della lipossigenasi 5-LOX e 12-LOX sono proteine associate all'infiammazione e alla crescita del tumore. In uno studio del 2007 sono stati studiati gli effetti di Zyflamend sull'espressione di 5-LOX e 12-LOX. I risultati hanno indicato che dosi da 0,25 µL/mL a 2 µL/mL di Zyflamend hanno prodotto diminuzioni dell'espressione di 5-LOX e 12-LOX nelle cellule tumorali della prostata PC3 (cellule ad alto potenziale metastatico). L'integratore ha anche inibito la proliferazione cellulare e indotto l'apoptosi. Inoltre, il trattamento con Zyflamend ha comportato una diminuzione della fosforilazione di Rb (le proteine Rb controllano i geni correlati al ciclo cellulare). Questi risultati indicano che Zyflamend può inibire la crescita delle cellule del cancro alla prostata attraverso una varietà di meccanismi. [8]

In uno studio del 2011, le cellule tumorali della prostata umana sono state trattate con Zyflamend (200 µg /mL). Dopo 48 ore di trattamento, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della crescita cellulare per le cellule trattate con Zyflamend, rispetto alle cellule di controllo ($P < 0,005$). In un altro esperimento, le cellule tumorali della prostata sono state trattate con il fattore di crescita simile all'insulina -1 (IGF-1; 0-100 ng / mL) da solo o in combinazione con Zyflamend (200 µg/mL). Le cellule trattate con IGF-1 da solo hanno mostrato aumenti statisticamente significativi e dose-dipendenti della proliferazione cellulare, mentre le cellule trattate sia con IGF-1 che con Zyflamend hanno mostrato diminuzioni significative della proliferazione cellulare. È stato anche dimostrato che Zyflamend diminuisce i livelli cellulari del recettore IGF-1 e del recettore degli androgeni nelle cellule di cancro alla prostata. [9] Un'indagine del 2014 condotta da questo team ha scoperto che Zyflamend inibisce l'espressione delle deacetilasi istoniche di classe I e II (HDAC) e hanno sovraregolato il loro gene soppressore p21 bersaglio a valle. [10] Gli estratti dei singoli componenti dei 10 estratti vegetali di Zyflamend sono stati valutati anche nel tentativo di identificare quali composti hanno contribuito maggiormente all'inibizione dell'espressione dell'HDAC. Il filo d'oro cinese e la calotta cranica baikal sembravano essere i maggiori contributori più probabili all'effetto complessivo dello Zyflamend sull'espressione dell'HDAC.

Studi sugli animali

Ulteriori prove che Zyflamend promuove l'apoptosi nelle cellule tumorali sono state ottenute in studi di laboratorio e su animali riportati nel 2012. [11] È stato dimostrato che il trattamento di linee cellulari di carcinoma del colon-retto umano *in vitro* con Zyflamend riduce significativamente l'espressione di proteine antiapoptotiche e aumenta l'espressione di Bax. (una proteina proapoptotica) e aumentano l'espressione del recettore della morte 5

(DR5), un recettore importante nell'apoptosi. Inoltre, quando topi nudi con impianti di cellule tumorali del pancreas sono stati assegnati in modo casuale a ricevere Zyflamend o un trattamento di controllo per 4 settimane, le cellule tumorali dei topi trattati con Zyflamend hanno mostrato riduzioni significative delle proteine antiapoptotiche e un aumento significativo dell'espressione di DR5, rispetto alle cellule tumorali di animali trattati di controllo.

In uno studio del 2011, ai topi sono state anche impiantate cellule tumorali del pancreas e poi trattati con gemcitabina e/o Zyflamend. Il trattamento combinato ha determinato una riduzione significativamente maggiore della crescita del tumore rispetto al trattamento con gemcitabina o Zyflamend da soli. Altri risultati di questo studio suggeriscono che Zyflamend ha esercitato i suoi effetti sensibilizzando i tumori pancreatici alla gemcitabina attraverso la soppressione di molteplici bersagli legati alla tumorigenesi.[12]

Studi sull'uomo

Studi interventistici

In un caso clinico , un paziente con HGPIN ha ricevuto Zyflamend 3 volte al giorno per 18 mesi. Zyflamend non ha influenzato il livello di PSA di questo paziente, ma, dopo 18 mesi, biopsie fondamentali ripetute della prostata non hanno mostrato PIN o cancro.[13]

In uno studio di fase I del 2009 progettato per valutare la sicurezza e la tossicità, i pazienti con HGPIN sono stati assegnati a prendere Zyflamend (780 mg) 3 volte al giorno per 18 mesi, più combinazioni di integratori alimentari (ad esempio, integratore probiotico , multivitaminico, estratto di tè verde e bianco , zucchetto del Baikal, acido docosaesaenoico, basilico santo e curcuma). Zyflamend e gli integratori alimentari aggiuntivi sono stati ben tollerati dai pazienti e non si sono verificati eventi avversi gravi. Dopo 18 mesi di trattamento, il 60% dei soggetti dello studio presentava solo tessuto benigno alla biopsia; il 26,7% aveva HGPIN in un core; e il 13,3% aveva un cancro alla prostata.[14]

Effetti collaterali

Zyflamend è stato ben tollerato nello studio clinico del 2009 precedentemente descritto . Un lieve bruciore di stomaco è stato segnalato in 9 soggetti su 23, ma si è risolto quando gli integratori in studio sono stati assunti con il cibo. Nello studio non sono stati segnalati eventi avversi o tossicità gravi.[14]

Riferimenti

1. Thomas R, Williams M, Sharma H, et al.: Uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, che valuta l'effetto di un integratore alimentare intero ricco di polifenoli sulla progressione del PSA negli uomini con cancro alla prostata - UK NCRN

- Pomi-T studio. Cancro alla prostata Prostatic Dis 17 (2): 180-6, 2014. [\[Abstract PUBMED\]](#)
2. Gontero P, Marra G, Soria F, et al.: Uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, di fase I-II sugli effetti clinici e molecolari degli integratori alimentari negli uomini con lesioni prostatiche precancerose. Chemioprevenzione o "chemiopromozione"? Prostata 75 (11): 1177-86, 2015. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 3. Paur I, Lilleby W, Bøhn SK, et al.: Studio randomizzato e controllato a base di pomodoro in pazienti affetti da cancro alla prostata: effetto sul PSA. Clin Nutr 36 (3): 672-679, 2017. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 4. Ekmekcioglu S, Chattopadhyay C, Akar U, et al.: Zyflamend media l'induzione terapeutica dell'autofagia all'apoptosi nelle cellule di melanoma. Nutr Cancer 63 (6): 940-9, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 5. Bemis DL, Capodice JL, Anastasiadis AG, et al.: Zyflamend, una preparazione erboristica unica con attività inibitoria non selettiva della COX, induce l'apoptosi delle cellule tumorali della prostata prive di espressione di COX-2. Nutr Cancer 52 (2): 202-12, 2005. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 6. Sandur SK, Ahn KS, Ichikawa H, et al.: Zyflamend, un preparato polierboristico, inibisce l'invasione, sopprime l'osteoclastogenesi e potenzia l'apoptosi attraverso la down-regulation dell'attivazione di NF-kappa B e dei prodotti genici regolati da NF-kappa B. Nutr Cancer 57 (1): 78-87, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 7. Yan J, Xie B, Capodice JL, et al.: Zyflamend inibisce l'espressione e la funzione del recettore degli androgeni e agisce in sinergia con la bicalutimide per inibire la crescita delle cellule del cancro alla prostata. Prostata 72 (3): 244-52, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 8. Yang P, Cartwright C, Chan D, et al.: Inibizione mediata da Zyflamend della proliferazione delle cellule PC3 del cancro alla prostata umana: effetti sulla fosforilazione delle proteine 12-LOX e Rb. Cancer Biol Ther 6 (2): 228-36, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 9. Huang EC, Chen G, Baek SJ, et al.: Zyflamend riduce l'espressione del recettore degli androgeni in un modello di cancro alla prostata resistente alla castrazione. Nutr Cancer 63 (8): 1287-96, 2011. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 10. Huang EC, Zhao Y, Chen G, et al.: Zyflamend, una miscela polierboristica, regola verso il basso le deacetilasi istoniche di classe I e di classe II e aumenta i livelli di p21 nelle cellule di cancro alla prostata resistenti alla castrazione. BMC Complement Altern Med 14: 68, 2014. [\[Abstract PUBMED\]](#)
 11. Kim JH, Park B, Gupta SC, et al.: Zyflamend sensibilizza le cellule tumorali all'apoptosi indotta da TRAIL attraverso la sovraregolazione dei recettori della morte e la

sottoregolazione delle proteine di sopravvivenza: ruolo della proteina omologa CCAAT/enhancer-binding ROS-dipendente percorso proteico. Segnale Redox antiossidante 16 (5): 413-27, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)

12. Kunnumakkara AB, Sung B, Ravindran J, et al.: Zyflamend sopprime la crescita e sensibilizza i tumori pancreatici umani alla gemcitabina in un modello murino ortotopico attraverso la modulazione di bersagli multipli. *Int J Cancer* 131 (3): E292-303, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)
13. Rafailov S, Cammack S, Stone BA, et al.: Il ruolo di Zyflamend, un antinfiammatorio a base di erbe, come potenziale agente chemiopreventivo contro il cancro alla prostata: un caso clinico. *Integr Cancer Ther* 6 (1): 74-6, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
14. Capodice JL, Gorroochurn P, Cammack AS, et al.: Zyflamend negli uomini con neoplasia intraepiteliale prostatica di alto grado: risultati di uno studio clinico di fase I. *J Soc Integr Oncol* 7 (2): 43-51, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)

Altri integratori per la salute della prostata

Panoramica

Molti integratori alimentari ampiamente disponibili sono commercializzati per sostenere la salute della prostata . La ciliegia africana (*Pygeum africanum*) e il beta-sitosterolo sono due integratori correlati che sono stati studiati come potenziali trattamenti per il cancro alla prostata . Nota: è disponibile anche un riepilogo PDQ separato su [PC-SPES](#) .

Diverse aziende distribuiscono *il P. africanum* medicinale o il beta-sitosterolo come integratori alimentari. Negli Stati Uniti, gli integratori alimentari sono regolamentati dalla Food and Drug Administration (FDA) come categoria separata da alimenti, cosmetici e farmaci. A differenza dei farmaci, gli integratori alimentari non richiedono una valutazione pre-commercializzazione e l'approvazione da parte della FDA, a meno che non vengano avanzate specifiche indicazioni di prevenzione o trattamento della malattia. Anche la qualità e la quantità degli ingredienti negli integratori alimentari sono regolate dalla FDA attraverso le Buone Pratiche di Produzione (GMP). Le GMP della FDA richiedono che ogni lotto finito di integratore alimentare soddisfi tutte le specifiche del prodotto in termini di identità, purezza, forza, composizione e limiti di contaminazione che potrebbero adulterare gli integratori alimentari. Poiché gli integratori alimentari non vengono formalmente esaminati ogni anno per verificarne la coerenza di produzione, gli ingredienti possono variare considerevolmente da lotto a lotto e non vi è alcuna garanzia che gli ingredienti dichiarati sulle etichette dei prodotti siano presenti (o siano presenti nelle quantità specificate). La

FDA non ha approvato l'uso del *P. africanum* o del beta-sitosterolo come trattamento per il cancro o qualsiasi altra condizione medica .

Ciliegio africano/ *Pygeum africanum*

Il *P. africanum* è un albero della famiglia delle Rosacee che cresce nelle zone tropicali. Si trova in numerosi paesi africani tra cui Kenya, Madagascar, Uganda e Nigeria. La corteccia dell'albero *P. africanum* veniva utilizzata dalle tribù africane per trattare i sintomi urinari e il dolore gastrico .[1] Nel XVIII secolo, i viaggiatori europei appresero dalle tribù sudafricane che il *P. africanum* era usato per trattare i disturbi della vescica e *la malattia dell'anziano* (prostata ingrossata).

Dal 1969, gli estratti della corteccia di *P. africanum* sono disponibili come farmaci da prescrizione in Europa e sono stati ampiamente utilizzati per trattare l'iperplasia prostatica benigna .[2 , 3] La corteccia contiene numerosi composti tra cui acidi grassi saturi e insaturi , fitosteroli (ad es. , beta-sitosterolo), triterpenoidi pentaciclici (ad esempio, acido oleanolico), alcoli e carboidrati . L'estratto si ottiene mediante macerazione e solubilizzazione della corteccia in un solvente organico ed evaporazione del solvente.[1]

Due componenti degli estratti della corteccia di *P. africanum* , l'acido atrarico e l'N-butilbenzene- sulfonamide , sono inibitori dei recettori degli androgeni , come indicato sia da studi *in vitro* [4 - 6] che *in vivo* su animali [7]. Questa attività è prodotta da ciascuno di questi componenti a concentrazioni significativamente inferiori alla concentrazione clinicamente raggiunta dell'antiandrogeno flutamide . [8]

Beta-sitosterolo

Il beta-sitosterolo è un membro della famiglia dei fitosteroli . Si trova ubiquitariamente nelle piante ed è stato recentemente classificato come un composto panacea metabolica (IMP) non valido/improbabile.[9] *Pygeum*®um , saw palmetto (*Serenoa repens*) e alcuni legumi possono contenere concentrazioni piuttosto elevate. Essendo un tipo di fitosterolo (o sterolo vegetale), il beta-sitosterolo ha una struttura simile al colesterolo . I fitosteroli, compreso il beta-sitosterolo, riducono l'assorbimento del colesterolo alimentare e il loro potenziale di protezione dalle malattie cardiovascolari è oggetto di studio. La concentrazione plasmatica media di beta-sitosterolo in un piccolo gruppo di volontari maschi sani a Vienna, in Austria, era di 2,83 µg / ml (circa 7 µM).[10] È interessante notare, tuttavia, che si tratta di una rara condizione causata da mutazioni nella cassetta legante l'adenosina trifosfato. (ABC) i geni del trasportatore *ABCG5* o *ABCG8* provocano una malattia ereditaria da accumulo di steroli con concentrazioni sieriche marcatamente aumentate di steroli vegetali come il sitosterolo e portano ad aterosclerosi prematura e grandi xantomi.[11]

La ricerca ha anche suggerito che i fitosteroli potrebbero avere proprietà antitumorali , ma i meccanismi esatti sono sconosciuti.[12] I fitosteroli possono esercitare effetti antitumorali agendo sul sistema immunitario e ormonale, o prendendo di mira direttamente i cicli cellulari e inducendo l'apoptosi nelle cellule tumorali .[13]

È stato dimostrato che il beta-sitosterolo a concentrazioni molto elevate (vale a dire, 16 µM o 6,64 mg /mL) inibisce significativamente la crescita delle cellule tumorali della prostata PC-3 e induce l'apoptosi.[14 , 15] Il beta-sitosterolo è molto scarsamente biodisponibile , con si stima che venga assorbito circa lo 0,41% del beta-sitosterolo alimentare e livelli ematici circolanti compresi tra circa 3 µg/ml e 9 µg/ml in individui che consumano diete contenenti quantità da normali a elevate di alimenti a base vegetale (circa 1.000 volte inferiori alla concentrazione utilizzata in [10 , 16] Associati a questi effetti sono la diminuzione dei livelli dei regolatori del ciclo cellulare p21 e p27 nelle cellule tumorali e un aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno .

Riferimenti

1. Brackman FG, Edgar A, Coates PM: Pygeum. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., a cura di: Encyclopedia of Dietary Supplements. 2a ed. Informa Healthcare, 2010, pp 650-5.
2. Ishani A, MacDonald R, Nelson D, et al.: Pygeum africanum per il trattamento dei pazienti con iperplasia prostatica benigna: una revisione sistematica e una meta-analisi quantitativa. Am J Med 109 (8): 654-64, 2000. [\[Abstract PUBMED\]](#)
3. Levin RM, Das AK: Una base scientifica per gli effetti terapeutici di Pygeum africanum e Serenoa repens. Urol Res 28 (3): 201-9, 2000. [\[Abstract PUBMED\]](#)
4. Papaioannou M, Schleich S, Prade I, et al.: Il composto naturale acido atrarico è un antagonista del recettore degli androgeni umani che inibisce l'invasività cellulare e la crescita delle cellule del cancro alla prostata. J Cell Mol Med 13 (8B): 2210-23, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)
5. Papaioannou M, Schleich S, Roell D, et al.: NBBS isolato dalla corteccia di Pygeum africanum mostra attività antagonista degli androgeni, inibisce la traslocazione nucleare dell'AR e la crescita delle cellule del cancro alla prostata. Investire nuovi farmaci 28 (6): 729-43, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
6. Schleich S, Papaioannou M, Baniahmad A, et al.: Estratti di Pygeum africanum e altre specie etnobotaniche con attività antiandrogenica. Planta Med 72 (9): 807-13, 2006. [\[Abstract PUBMED\]](#)
7. Shenouda NS, Sakla MS, Newton LG, et al.: Il fitosterolo Pygeum africanum regola il cancro alla prostata in vitro e in vivo. Endocrine 31 (1): 72-81, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)

8. Handratta VD, Vasaitis TS, Njar VC, et al.: Nuovi inibitori/antiandrogeni steroidei C-17-eteroaril CYP17: sintesi, attività biologica in vitro, farmacocinetica e attività antitumorale nel modello di xenotrapianto di cancro alla prostata umano LAPC4. *J Med Chem* 48 (8): 2972-84, 2005. [\[Abstract PUBMED\]](#)
9. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, et al.: La chimica medicinale essenziale della curcumina. *J Med Chem* 60 (5): 1620-1637, 2017. [\[Abstract PUBMED\]](#)
10. Duchateau G, Cochrane B, Windebank S, et al.: Biodisponibilità orale assoluta e turnover metabolico del β -sitosterolo in soggetti sani. *Drug Metab Dispos* 40 (10): 2026-30, 2012. [\[Abstract PUBMED\]](#)
11. Tsubakio-Yamamoto K, Nishida M, Nakagawa-Toyama Y, et al.: Terapia attuale per pazienti con sitosterolemia: effetto dell'ezetimibe sul metabolismo degli steroli vegetali. *J Atheroscler Thromb* 17 (9): 891-900, 2010. [\[Abstract PUBMED\]](#)
12. Awad AB, Fink CS: Fitosteroli come componenti dietetici antitumorali: prove e meccanismo d'azione. *J Nutr* 130 (9): 2127-30, 2000. [\[Abstract PUBMED\]](#)
13. Bradford PG, Awad AB: Fitosteroli come composti antitumorali. *Mol Nutr Food Res* 51 (2): 161-70, 2007. [\[Abstract PUBMED\]](#)
14. Awad AB, Burr AT, Fink CS: Effetto del resveratrolo e del beta-sitosterolo in combinazione sulle specie reattive dell'ossigeno e sul rilascio di prostaglandine da parte delle cellule PC-3. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 72 (3): 219-26, 2005. [\[Abstract PUBMED\]](#)
15. Scholtysek C, Krukiewicz AA, Alonso JL, et al.: Componenti caratterizzanti dell'estratto di bacche di saw palmetto (SPBE) sulla crescita e trazione delle cellule del cancro alla prostata. *Biochem Biophys Res Commun* 379 (3): 795-8, 2009. [\[Abstract PUBMED\]](#)
16. Muti P, Awad AB, Schünemann H, et al.: Una dieta a base di alimenti vegetali modifica la concentrazione sierica di beta-sitosterolo nelle donne in postmenopausa iperandrogeniche. *J Nutr* 133 (12): 4252-5, 2003. [\[Abstract PUBMED\]](#)

Riepilogo delle prove a favore del cancro alla prostata, della nutrizione e degli integratori alimentari

Per assistere i lettori nella valutazione dei risultati degli studi sull'uomo sulle terapie integrative, alternative e complementari per il cancro , quando possibile viene fornita la forza dell'evidenza (cioè i livelli di evidenza) associata a ciascun tipo di trattamento. Per qualificarsi per un'analisi del livello di evidenza , uno studio deve:

- Essere pubblicato su una rivista scientifica sottoposta a peer review .
- Report su uno o più esiti terapeutici , come la risposta del tumore , il miglioramento della sopravvivenza o il miglioramento misurato della qualità della vita .
- Descrivere i risultati clinici in modo sufficientemente dettagliato da poter effettuare una valutazione significativa.

Livelli separati di punteggi di evidenza vengono assegnati agli studi sull'uomo qualificanti sulla base della forza statistica del disegno dello studio e della forza scientifica dei risultati del trattamento (cioè, endpoint) misurati. I due punteggi risultanti vengono poi combinati per produrre un punteggio complessivo. Per una spiegazione dei punteggi e informazioni aggiuntive sui livelli di analisi delle prove e sui punteggi, vedere [Livelli di evidenza per studi umani di terapie integrative, alternative e complementari](#) .

Ultimi aggiornamenti a questo riepilogo (04/05/2024)

I riepiloghi delle informazioni sul cancro del PDQ vengono revisionati regolarmente e aggiornati non appena diventano disponibili nuove informazioni. Questa sezione descrive le ultime modifiche apportate al presente riepilogo a partire dalla data sopra indicata.

Testo rivisto per affermare che negli Stati Uniti gli integratori alimentari sono regolamentati dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense come categoria separata da alimenti, cosmetici e farmaci. A differenza dei farmaci, gli integratori alimentari non richiedono una valutazione pre-commercializzazione e l'approvazione da parte della FDA, a meno che non vengano avanzate specifiche indicazioni di prevenzione o trattamento della malattia. È stato inoltre aggiunto del testo per affermare che anche la qualità e la quantità degli ingredienti negli integratori alimentari sono regolate dalla FDA attraverso le Buone Pratiche di Produzione (GMP). Le GMP della FDA richiedono che ogni lotto finito di integratore alimentare soddisfi tutte le specifiche del prodotto in termini di identità, purezza, forza, composizione e limiti di contaminazione che potrebbero adulterare gli integratori alimentari.

Questo riassunto è scritto e gestito dal [comitato editoriale delle terapie integrative, alternative e complementari del PDQ](#) , che è editorialmente indipendente dall'NCI. La sintesi riflette una revisione indipendente della letteratura e non rappresenta una dichiarazione politica dell'NCI o dell'NIH. Maggiori informazioni sulle politiche di riepilogo e sul ruolo dei comitati editoriali del PDQ nel mantenimento dei riassunti PDQ possono essere trovate nelle pagine [Informazioni su questo riepilogo PDQ](#) e [Informazioni sul cancro PDQ® per gli](#)

[operatori sanitari](#) .

Informazioni su questo riepilogo PDQ

Scopo di questo riepilogo

Questo riepilogo delle informazioni sul cancro PDQ per gli operatori sanitari fornisce informazioni complete, sottoposte a revisione paritaria e basate sull'evidenza sull'uso della nutrizione e degli integratori dietetici per ridurre il rischio di sviluppare il cancro alla prostata o per il trattamento del cancro alla prostata. È inteso come una risorsa per informare e assistere i medici nella cura dei loro pazienti. Non fornisce linee guida formali o raccomandazioni per prendere decisioni in materia sanitaria.

Revisori e aggiornamenti

Questo riepilogo viene rivisto regolarmente e aggiornato, se necessario, dal [comitato editoriale delle terapie integrative, alternative e complementari del PDQ](#) , che è editorialmente indipendente dal National Cancer Institute (NCI). La sintesi riflette una revisione indipendente della letteratura e non rappresenta una dichiarazione politica dell'NCI o del National Institutes of Health (NIH).

I membri del consiglio esaminano ogni mese gli articoli pubblicati di recente per determinare se un articolo dovrebbe:

- essere discusso in una riunione,
- essere citato con il testo, o
- sostituire o aggiornare un articolo esistente già citato.

Le modifiche ai riassunti vengono apportate attraverso un processo di consenso in cui i membri del Consiglio valutano la forza delle prove contenute negli articoli pubblicati e determinano come l'articolo dovrebbe essere incluso nel riassunto.

Eventuali commenti o domande sul contenuto del riepilogo devono essere inviati a Cancer.gov tramite l' [e-mail](#) del sito Web NCI . Non contattare i singoli membri del Consiglio con domande o commenti sui riepiloghi. I membri del consiglio non risponderanno alle richieste individuali.

Livelli di prova

Alcune delle citazioni di riferimento in questo riassunto sono accompagnate da una

designazione del livello di evidenza. Queste designazioni hanno lo scopo di aiutare i lettori a valutare la forza delle prove a sostegno dell'uso di interventi o approcci specifici. Il comitato editoriale delle terapie integrative, alternative e complementari del PDQ utilizza un [sistema formale di classificazione delle prove](#) nello sviluppo delle designazioni del livello di evidenza.

Autorizzazione a utilizzare questo riepilogo

PDQ è un marchio registrato. Sebbene il contenuto dei documenti PDQ possa essere utilizzato liberamente come testo, non può essere identificato come riepilogo delle informazioni sul cancro PDQ dell'NCI a meno che non sia presentato nella sua interezza e aggiornato regolarmente. Tuttavia, a un autore sarebbe consentito scrivere una frase del tipo "Il riepilogo delle informazioni sul cancro PDQ dell'NCI sulla prevenzione del cancro al seno indica i rischi in modo succinto: [includere un estratto dal riepilogo]".

La citazione preferita per questo riepilogo PDQ è:

Comitato editoriale di PDQ® Terapie integrative, alternative e complementari. PDQ Cancro alla prostata, nutrizione e integratori alimentari. Bethesda, MD: Istituto nazionale contro il cancro. Aggiornato <MM/GG/AAAA>. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/prostate-supplements-pdq> . Accesso <MM/GG/AAAA>. [PMIID: 26389500]

Le immagini in questo riassunto vengono utilizzate con il permesso dell'autore/i, dell'artista e/o dell'editore solo all'interno dei riepiloghi PDQ. Il permesso per utilizzare le immagini al di fuori del contesto delle informazioni PDQ deve essere ottenuto dai proprietari e non può essere concesso dal National Cancer Institute. Le informazioni sull'utilizzo delle illustrazioni contenute in questo riassunto, insieme a molte altre immagini correlate al cancro, sono disponibili in [Visuals Online](#), una raccolta di oltre 2.000 immagini scientifiche.

Disclaimer

Le informazioni contenute in questi riepiloghi non devono essere utilizzate come base per la determinazione del rimborso assicurativo. Maggiori informazioni sulla copertura assicurativa sono disponibili su Cancer.gov alla pagina [Managing Cancer Care](#) .

Contattaci

Ulteriori informazioni su come contattarci o su come ricevere assistenza per il sito Cancer.gov sono disponibili nella nostra pagina [Contattaci per assistenza](#) . Le domande possono anche essere inviate a Cancer.gov tramite la [sezione Inviaci un'e-mail](#) del sito web .

Aggiornato: 5 aprile 2024

Se desideri riprodurre parte o tutto questo contenuto, consulta [Riutilizzo delle informazioni NCI](#) per indicazioni sul copyright e sulle autorizzazioni. In caso di riproduzione digitale consentita, citare il National Cancer Institute come fonte e collegarsi al prodotto originale NCI utilizzando il titolo del prodotto originale; ad esempio, "Cancro alla prostata, nutrizione e integratori dietetici (PDQ®) - La versione per professionisti della salute è stata originariamente pubblicata dal National Cancer Institute".