

¿Modifican el PSA los licopenos de la dieta y exógenos?

López Laur J.D., López Fontana C., López Fontana G., López Fontana R.
Cátedra de Urología F.C.M. UNCuyo y Cátedra de Dietoterapia del Adulto.
Facultad Nutrición. Univ. Juan A. Maza. Centro de Investigaciones Urológicas.

Objetivos

Describir la historia alimentaria y la composición corporal de pacientes con alto riesgo de padecer cáncer de próstata (CAP) y observar la influencia de la suplementación con licopeno sobre el PSA de la misma población.

Material y métodos

Fueron seleccionados 20 hombres entre 50 y 80 años con alto riesgo de CAP (PSA entre 4-10ng/ml con reiteradas biopsias prostáticas negativas, PIN de alto grado y/o antecedentes familiares de CAP). El estudio consistió en una consulta médica al iniciar y otra al finalizar la suplementación con 300 mg de licopeno, en las cuales se realizó tacto rectal, dosaje de PSA, ecografía transrectal y biopsia ecodirigida de próstata; y una entrevista nutricional donde se efectuaron una historia alimentaria detallada y diferentes mediciones antropométricas.

Resultados

El IMC promedio fue de 28,91 Kg/m². Los voluntarios mostraron un elevado consumo de calorías y la distribución de macronutrientes fue de 50% carbohidratos, 20% proteínas, 30% grasas. El consumo de grasas saturadas fue mayor y de ácidos grasos w³ fue menor a las recomendaciones para la población en general. El valor de PSA disminuyó un promedio de 39,11% en todos los casos tras la suplementación.

Conclusión

Una alimentación saludable se asocia a una menor presencia de CAP y la suplementación con licopeno reduce el PSA en pacientes con alto riesgo de CAP.

Abstract

Objective

To describe a male population with high risk of prostate cancer (CAP) according to their food intake and body composition, and to observe the influence of the supplementation with lycopene over the PSA of the same volunteers.

Material and methods

A sample of 20 men from 50 to 80 years old with high risk of CAP was selected for the study. The research included an initial and final clinical day in which a digital rectal examination, a PSA dosage, a transrectal ultrasound and a biopsy were carried out, a nutritional interview where a detailed dietary history and anthropometric measurements were done, and a supplementation with 300mg lycopene during 18 months.

Results

The group of volunteers showed a mean BMI of 28,91kg/m². The energy intake was elevated and the macronutrient distribution was 50% carbohydrates, 20% protein, 30% lipids. The saturated fat intake was over the recommendations for the general population while the fatty acids w3 intake was lower. A reduction of the PSA of 39.11% was observed after the supplementation.

Conclusion

A healthy food intake was associated to a low CAP risk and the supplementation with lycopene reduce the PSA in patients with high risk of CAP.

Introducción

Los licopenos son antioxidantes y actúan en diferentes líneas tumorales de cada próstata y por lo tanto pueden modificar el PSA.

Hipótesis

“La suplementación con licopeno reduce el PSA en pacientes con alto riesgo de padecer cáncer de próstata”.

Los **objetivos** de este trabajo fueron:

- Describir la historia alimentaria, especialmente de grasas y licopeno, y la composición corporal de los sujetos con alto riesgo de padecer CAP
- Observar la influencia de una suplementación con licopeno sobre el PSA en pacientes de alto riesgo

Material y método

Población

El estudio se realizó en el Centro de Investigaciones Urológicas de la Provincia de Mendoza, Argentina. Se utilizó como población 20 individuos elegidos al azar que consultaron por primera vez a los Urólogos de la institución. Los voluntarios fueron seleccionados teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Sujetos mayores de 50 años.
- Sujetos con nódulos prostáticos.
- PSA mayor a 4 ng/ml.
- Antecedentes familiares de CAP.
- Tacto rectal sospechoso.
- Individuos con PIN (neoplasia intraepitelial de próstata).
- Hombres con biopsias reiteradas negativas y PSA elevado: 12 tomas en cada muestra con un mínimo de 3 biopsias separadas por intervalo de 60 días.
- Individuos con hiperplasias atípicas de próstata (de células basales, PIN, hiperplasia cribiforme, microacinosas, etc).

Criterios de exclusión

- Sujetos mayores de 80 años de edad.
- Individuos con próstata mayor de 50 gramos.
- Sujetos con otro tipo de tumores urológicos asociados.

- Trastornos hemorrágicos.
- Individuos con sonda vesical a permanencia.
- Individuos con cáncer prostático antiguo.
- Sujetos con enfermedades crónicas como insuficiencia renal, hepática o respiratoria.

Examen clínico

- Tacto rectal.
- Dosaje de antígeno prostático específico (total, libre y su relación): se utilizó el método Abbott.
- Ecografía transrectal y biopsia de próstata ecodirigida: se utilizó vía transrectal con un transductor de 7,5 mhz.

Antropometría

A todos los voluntarios se les tomaron medidas antropométricas debidamente estandarizadas de peso y talla. Se utilizó para evaluar el estado nutricional el índice de masa corporal (imc).

- Peso.
- Talla: es la medición más comúnmente usada para determinar el peso ideal.
- Índice de masa corporal: explica las diferencias en la composición corporal al definir el nivel de adiposidad, en base a la relación entre peso y talla. La puntuación fue la siguiente: 20 a 25 normal; 25 a 29,9 obesidad grado I; 30 a 40 obesidad grado II y más de 40 obesidad grado III.

Evaluación de la historia alimentaria

- Recordatorio de 24 horas: recaba información de los alimentos ingeridos en las últimas 24 horas.
- Frecuencia de consumo: es una lista de alimentos o grupos de alimentos en la cual se establece la cantidad y la frecuencia con que estos son consumidos.

Diseño

Consulta médica inicial

Los voluntarios fueron sometidos a un exhaustivo control médico por un urólogo, donde se realizó tacto rectal, se indicó dosaje de PSA, ecografía transrectal y biopsia de próstata ecodirigida. Al finalizar la consulta, se suplementó a los sujetos con 300 mg de licopeno al 0,5% 1 vez por día.

Consulta nutricional

Los pacientes con alto riesgo asistieron a una consulta nutricional donde se evaluó la antropometría y la historia dietética.

Consulta médica final

Los voluntarios fueron citados para un nuevo control médico por el urólogo, donde se realiza tacto rectal, dosaje de psa, ecografía transrectal y biopsia de próstata ecodirigida.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos de la historia alimentaria se volcaron en una hoja de cálculos de composición química de los alimentos, especialmente diseñada para este estudio. Mediante este análisis, se obtuvo el consumo estimativo de calorías/día, hidratos de carbono, proteínas, grasas totales, grasas saturadas, grasas monoinsaturadas, grasas poliinsaturadas, ácido linolénico, ácido eicosapentanoico y docosahexanoico, vitamina E, vitamina C, Selenio, vitamina A, retinol, betacarotenos, licopeno y vitamina D.

Se calcularon promedios y desviaciones estándares de todos los parámetros.

Se compararon los promedios mediante ANOVA y cuando existía diferencia significativa, se aplicó Post Hoc para identificar al grupo diferente. Se

estableció la significancia estadística con un $p < 0,005$.

Resultados

Descripción de la composición corporal e historia alimentaria

La edad promedio de los voluntarios es de 65 años. En cuanto al nivel socioeconómico, se trata de individuos de clase media o alta.

Antropometría

En la primera tabla se aprecian el valor promedio del IMC observándose que los sujetos con alto riesgo presentan un marcado sobrepeso

Tabla 1: índice de masa corpora los voluntarios

Variable	Media	DS
Índice de masa corporal	28.91	5.56

Macronutrientes

La tabla 2 muestra el consumo de los macronutrientes. Los pacientes con alto riesgo mostraron un consumo elevado de kilocalorías y la distribución de macronutrientes es similar a la recomendada para la población en general.

Tabla 2: consumo de macronutrientes de los sujetos con alto riesgo

Variable	Media	DS
Valor calórico total (kcal/día)	2020	412
Carbohidratos (Grs/día)	251.54	51.31
Carbohidratos (%)	50	8
Proteínas (Grs/día)	99.39	30.48
Proteínas (%)	20	3
Lípidos totales (Grs/día)	68.5	22.15
Lípidos totales (%)	30	6

Grasas

La tabla 3 muestra la composición lipídica de la dieta de los sujetos con alto riesgo. El porcentaje de grasas totales es la recomendada para la población en general pero la cantidad de grasas saturadas es mayor. La ingesta de ácidos grasos omega 3 (ácido Eicosapentanoico (EPA) y Docosahexanoico (DHA)) es pobre en relación a las recomendaciones generales.

Tabla 3: composición lipídica de la dieta de los sujetos con alto riesgo de padecer CAP

Variable	Media	DS
Lípidos totales (Grs/día)	68.5	22.15
Lípidos totales (%)	30	6
Saturados (Grs/día)	26.13	10

Monoinsaturados (Grs/día)	23.84	7.74
Poliinsaturados (Grs/día)	14.73	7.21
Ác. Eicosapentanoico (Grs/día)	0.03	0.02
Ác. Docosahexanoico(Grs/día)	0.03	0.02

Micronutrientes

La ingesta de vitaminas y minerales se observa en la tabla 4.

Tabla 4: composición de micronutrientes de la alimentación de los voluntarios

Variable	Media	DS
Vitamina E (mg/día)	13.05	7.72
Vitamina C (mg/día)	117.5	69.4
Vitamina D (UI)	254	97
Vitamina A (RE)	1310	1238
Carotenos (RE)	658	397
Retinol (RE)	651	523
Lycopeno (ug)	1109	1207
Selenio (ug/día)	115	27

Influencia de la suplementación con licopeno

En la figura 1y en la tabla 5, se puede observar la influencia de la suplementación con licopeno sobre el PSA de pacientes de alto riesgo. El PSA disminuyó muy significativamente en todos los casos (n=16). Cuatro voluntarios fueron excluidos de este análisis por no asistir a la segunda consulta y no disponer de los datos necesarios.

Figura 1. Influencia de la suplementación con licopeno sobre los valores de PSA

INFLUENCIA DE LA SUPLEMENTACIÓN CON LICOPENO SOBRE EL PSA

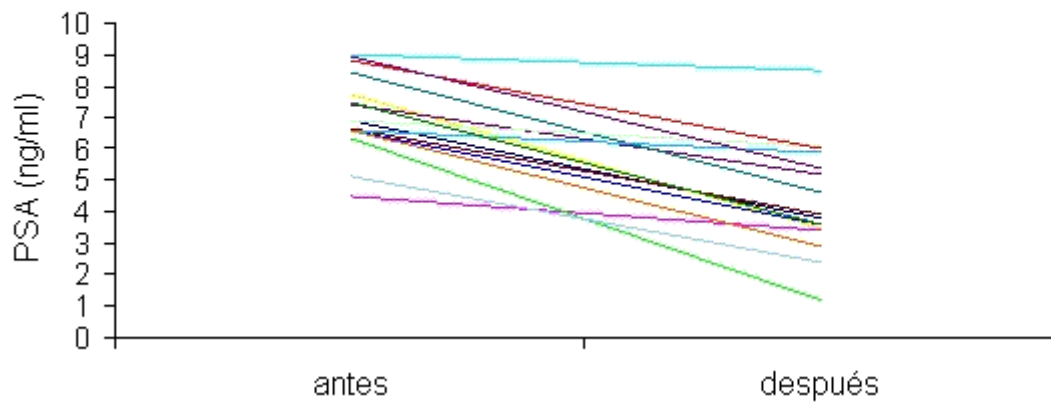


Tabla 5: valores de PSA pre y post suplementación de licopenos en los 20 pacientes

PSA previo	PSA posterior
6.9	3.8
4.5	3.4
7.7	3.5
9	8.5
7.4	5.2
8.4	4.6
6.6	3.6
6.8	5.9
6.3	1.2
6.65	3.9
6.5	3.5
6.6	5.9
6.3	1.2
6.9	6.1

8.8	6
8.79	5.11
5.12	2.4
7.45	3.62
8.9	5.4
6.6	2.9

12 de los 20 sujetos fueron sometidos a una biopsia posterior con 10 tomas, y luego de un promedio de seguimiento de 18 meses, no se observó ninguna progresión o cambio de estadio tumoral.

El descenso del PSA, se inició entre los 75 y 90 días, siendo efectivo a partir de esta última fecha. El promedio de descenso varió en forma constante siendo real en todos los pacientes, desde 1,5 a 3,8 ng/ml.

Discusión

Los valores de índice de masa corporal de los voluntarios caen en la categoría de sobrepeso y la bibliografía existente solo relaciona este tumor con obesidades mórbidas (IMC>40)*, por lo cual, pueden sugerirse futuros estudios en los que el punto de corte sea un IMC >25.(1,2,3,4,6)

En relación al consumo de grasas, el porcentaje de grasas totales ingerido por los voluntarios es la recomendada para la población en general pero la cantidad de grasas saturadas es mayor. La ingesta de ácidos grasos omega 3 (ácido Eicosapentanoico (EPA) y Docosahexanoico (DHA)) es pobre en relación a las recomendaciones generales. Los resultados del presente estudio, al igual que otros trabajos de investigación (13,14,15,16,17), confirman la asociación de alta ingesta de **grasa dietaria** y mayor riesgo de cáncer de próstata, debido a que en los sujetos con cáncer de próstata el antecedente de consumo de grasas es mayor que en los sujetos controles.

Además se debe tener en cuenta el criterio del investigador americano William R. Fair respecto de que hay una marcada inhibición del crecimiento tumoral si la alimentación contiene 21% o menos de grasas totales (23). En este estudio se encontró que a mayor riesgo de cáncer con un consumo de grasas por

encima del 21%.

Al igual que en otros trabajos de investigación, en este estudio, nuevamente se constató la relación positiva entre el consumo de **grasas saturadas** y el CAP (25,26,27,28). No obstante, los mecanismos moleculares que subyacen a la asociación grasa dietaria-tumor están todavía por esclarecerse.

También se observó la relación existente entre el CAP y el consumo de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas. La relación existente vuelve a ser: Mayor consumo, mayor riesgo (11).

Estudios recientes, al igual que este trabajo, han mostrado una relación inversa entre el consumo de **EPA y DHA** y la presencia de cáncer de próstata (17,18,19,20). Los sujetos con alto riesgo de cáncer de próstata presentaron un consumo menor de estos ácidos grasos.

En este análisis, los voluntarios mostraron una ingesta menor de ácido linolénico comparado con las recomendaciones para la población en general; impidiendo hallar una clara asociación entre este ácido graso y el CAP (29).

En cuanto al **licopeno**, los resultados de este estudio concuerdan con los de Grant y Clinton, respecto de que los sujetos con una dieta rica en licopeno tienen un riesgo menor de CAP (8,9,10). Estos estudios anteriores utilizaron, al igual que éste, encuestas de frecuencia alimentaria y mostraron que el licopeno tiene un efecto inversamente proporcional con el CAP.

El licopeno inhibe el crecimiento celular y además es importante para la prevención de la ocurrencia y progresión de la enfermedad. Rao et al, observaron que pacientes con adenocarcinoma de próstata tienen menores concentraciones de licopeno en sangre y en el tejido prostático que los pacientes controles (37,38).

El método de preparación podría aumentar la efectividad del licopeno como predictor de riesgo de adenocarcinoma de próstata. La absorción de licopeno puede variar dependiendo de la forma de procesamiento del tomate y de su consumo junto con alimentos ricos en grasas. La cocción en aceite, como la salsa de tomate, podría ser ideal como fuente de licopeno (38).

Otros trabajos de investigación no encontraron una asociación entre la ingesta de tomates y el tumor maligno de próstata.

El licopeno es un carotenoide que emerge como un elemento importante en la

quimioprevención, actuando como un potente anti-oxidante e inmunomodulador.

Hay un estudio señero de Ansari del 2003 (1) que efectúa una comparación entre pacientes con carcinoma de próstata avanzado que han recibido licopeno mas orquiectomía y otros orquiectomía sola y llegan a la conclusión que a los 6 meses hubo una significativa reducción del PSA en ambos tratamientos pero más marcado en los que recibieron dietoterapia con licopeno, del 40 vs el 78% respectivamente. El promedio de diferencia entre ambos fue de 1,7 ng/ml de reducción en los tratados con licopeno.

Actuaba, además disminuyendo el dolor y los síntomas miccionales del tracto urinario inferior.

La acción antitumoral del licopeno se explica por varios mecanismos:

1. Inhibición de la proliferación celular
2. Inducción de la diferenciación celular y apoptosis
3. Antioxidante
4. protector del daño oxidativo del DNA
5. Potenciación del sistema inmune
6. Estimulación de la comunicación de las uniones GAP

A través de estos mecanismos el licopeno controla la proliferación celular y facilita la regresión tumoral. (30,31,32,33)

Matlaga y col mostraron los resultados de la utilización de suplemento de licopeno en un paciente con metástasis de carcinoma hormonosensible y que redujo el PSA a valores compatibles con la normalidad, prolongando la supervivencia y reduciendo, y en algunos sitios, desapareciendo la metástasis ósea (6).

Esto sugiere que para el cáncer de próstata es importante el "medio ambiente" físico y celular.

El mecanismo mayor de acción es que desempeña una acción protectora ante el stress oxidativo tumoral, actuando sobre los radicales libres en forma directa, el daño de bio-moléculas, incluyendo el DNA, proteínas y lípidos.

El stress oxidativo ubica su déficit en la glutatión peroxidasa-transferasa, que es el mayor mecanismo antioxidativo celular y los andrógenos que actúan generando especies reactivas alteradas de oxígeno.

En recientes estudios Chen y col. examinan el efecto de los licopenos en el cáncer localizado de próstata, tanto a nivel del PSA, como del DNA oxidativo (4,30). En un trabajo sobre 32 pacientes con un suplemento de 30mg/día destacan un descenso promedio de 10.9 a 8,7 ng/ml, equivalente a un 17,5%. En estudios similares de Kucuk y col obtiene un descenso del 18% administrando 15mg de licopeno/2 veces por día, durante 3 semanas (5). En nuestros casos el nivel de PSA era mas alto, pero las dosis también eran mayores y en forma prolongada, a eso atribuimos un descenso del 39,11% siendo, en nuestra experiencia, mientras mayor el PSA, mayor el descenso del mismo.

Otro estudio interesante es el de Ansari y col. (1) quien compara pacientes tratados con licopeno más Orquidectomía y Orquidectomía sola en pacientes con cáncer avanzado de próstata. Fueron 27 pacientes por cada lado, seguidos por 2 años destacando un descenso del PSA a los 6 meses mucho mas marcado en los pacientes con el agregado de licopenos (2mg/2 veces por día) de hasta 40%. Además produjo un alivio de los síntomas de dolor óseo y sintomatología del tracto inferior, ya que mejoro el pico de flujo máximo en 1.17ml/seg de promedio.

También se resalta que mas que a los 6 meses, los resultados mejoraron a los 2 años, atribuyen este hecho a que el licopeno actúa en forma antiproliferativa, evitando o retrasando la transformación a hormono-independencia.

Pastori y col. (1) infieren que el agregado a licopenos, de alfa-tocoferol inhiben la proliferación neoplásica hasta en un 90%.

Kotake y col. (9) informan del efecto de 15 clases de carotenoides que actúan en 3 líneas celulares de ca prostático humano, PC-3, DU 145 y LNCaP.

Los carotenoides acíclicos como el fitofluene, zeta-carotenoide y el licopeno reducen la viabilidad celular oxidativa. Esta acción es tanto en el tumor primario como en la metástasis (18,20,23).

Kucuk y col trataron 15 pacientes, con licopeno 30 mg/día, 3 semanas previo a la prostatectomía radical (5R).

Conclusiones

1. En los pacientes suplementados con licopeno el valor del psa bajo un 39,11%. ($p < 0.001$).
2. Es de destacar que en ningún caso de los pacientes tratados con licopenos el valor del PSA se mantuvo en valores similares.
3. Creemos que todos los pacientes de alto riesgo deben ser suplementados.
4. Posteriores biopsias de próstata han demostrado que en ningún caso progresaron a diferente estadio de carcinoma prostático en el tiempo de seguimiento promedio (18 meses).
5. El descenso del PSA desde 1,5 a 3,8 ng/ml, en la totalidad de los casos.
6. El descenso máximo se obtenía a los 90 días de iniciada la suplementación.

Bibliografía

1. Flanders WD. Review: prostate cancer epidemiology. *Prostate* 5: 621-629, 1984.
2. Heshmat MY, Kaul L, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW, Edson M, Enterline JP, Worrell RG, and Perry SL. Nutrition and Prostate Cancer: a case study. *Prostate* 6: 7-17, 1985.
3. Kaul L, Heshmat MY, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW, Edson M, Enterline JP, Worrell RG, and Perry SL. The role of diet in prostate cancer. *Nutr Cancer* 9: 123-128, 1987.
4. Muir Cs, Nectoux J and Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer: geographical distribution and timetrends. *Acta Oncol* 30: 133-140, 1991.
5. Spitz MR, Bondy ML. Genetic susceptibility to Cancer. *Cancer* 72: 991-995; 1993.
6. Adamson RH, Thorgeirson UP. Carcinogens in foods: heterocyclic amines

- and cancer and heart diseases. *Adv Exp Med Biol* 369: 211-20, 1995.
7. Clark, L.C. et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double blind cancer prevention trial. *JANA* 2: 14-8, 1999.
 8. Giovannucci E. Selenium and risk of prostate cancer. *Lancet* 352: 755-6, 1998.
 9. Clinton, SK, Giovannucci E. Diet, nutrition and prostate cancer. *Ann Rev Nutr* 18: 413-40, 1998.
 10. Giovannucci E, Clinton SK. Tomatoes, Lycopene and prostate Cancer. *Proc Soc Exper Biol* 58: 442-7, 1998.
 11. Platz E et al. Retrospective analysis of birth weight and prostate cancer in the health professionals follow up study. *Am J Epid* 147: 1140-4, 1998.
 12. Rotkin Id,. Studies in the epidemiology of prostatic cancer: expanded sampling. *Cancer treat Rev* 61:173-180, 1977.
 13. Graham S, Haughey B et al. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst* 70: 687-692, 1983.
 14. Mishina T, Watanabe H, Araki H, and Nakao M. Epidemiological study of prostatic cancer by matched pair analysis. *Prostate* 6: 423-436, 1985.
 15. Ohno Y, Yoshida O, Oishi K, Okada K, Yamabe H, Schroeder FH. Dietary beta-carotene and cancer of the prostate: a case control study in Kyoto, Japan. *Cancer Res* 48: 1131- 1136, 1988.
 16. Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH. Diet and prostate cancer: a case control study in Hawaii. *Am J Epidemiol* 127: 999-1012, 1988.
 17. West DW, Slattery ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 2: 85-94, 1991.

18. Fincham SM, Hill GB, Hanson J, Wijayasinghe C. Epidemiology of prostatic cancer: a case control study. *Prostate* 17: 189-206, 1990.
19. Talamini R, La Vicchia C, Decarli A, Negri E, Franceschi S. Nutrition, social factors and prostatic cancer in a Northern Italian population. *Vr J Cancer* 53: 817-821, 1986.
20. Bocchicchio T, Fair W. Nutrition and cáncer of the prostate. *AUA Update series* 38 (XVIII), 298-303, 1999.
21. Ewings P, Bowie C. a case control study of cancer of the prostate in Somerset and East Devon. *Br J Cancer* 74: 661-666, 1996.
22. Godley PA, Campbell MK et al: Biomarker of essential fatty acid consumption and risk of prostatic carcinoma. *Cáncer epidemiology, biomarkers and prevention* 1996; 5:889- 895.
23. Harvei S, Bjerve KS, et al. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega 3 and omega 6 fatty acids and the risk of prostate cáncer. *Int J Cancer* 71: 545-551, 1997.
24. Bairati I, Meyer F, Faradet Y et al. Dietary fat and advanced prostate cáncer. *J. Urol* 159:1271-1275, 1998.
25. Gann PH, Hennekens FM, Sacks FG, gradstein F, Giovannucci EL and Stampfer MJ. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 86: 281-286, 1994.
26. Cesano A, Visonneau S et al. Opposite effects of linoleic acid and conjugated linoleic acid on human prostatic cáncer in SCID mice. *Anticancer Research* 1998;18:1429-1434.
27. Chen JM, Stampfer MJ, Giovannucci EL. What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology. *J Urol* 161 (6): 1748-60, June 1999.
28. Fleshner NE, Klotz LH. Diet, androgens, oxidative stress and prostate cancer susceptibility. *Cancer metastasis Rev* 17 (4): 325-30, 1998-1999.
29. Fleshner N, Huryk R, Heston W. Vitamin E inhibits the high- fat diet

promoted growth of human prostate cancer LNCaP xenografts in athymic mice. J Urol 159:13, 1998.

30. Fleshner N, Fair WR, Huryk R, Heston WD. Vitamin E inhibits the high fat diet promoted growth of established human prostate LNCAP tumors in nude mice. J Urol 161 (5): 1651-4, May 1999.
31. 1998.
32. 1999.
33. 1996.
34. Rao AV, Fleshner N, Agarwal S. Serum and tissue lycopene and biomarkers of oxidation in prostate cancer patients: a case control study . Nut Cancer 33 (2): 159-164, 1999.
35. .Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the Epidemiology literature. J Natl Cancer Inst 91:317-31, 1999.

Bibliografías urológicas recomendadas

1. 1. Ansari M. y col. A comparison of lycopene and orchidectomy vs orchidectomy alone in the management of advanced prostate cancer. Brit J Urol 92:375, 2003.
2. 2. Matos H. y col Protective effect of lycopene on lipid peroxidation and oxidative DNA damage y cell culture. Arch. Biochem.Biophys 383: 56, 2000.
3. 3. Cinton S.K. The dietary antioxidant network and prostatic carcinoma. Cancer, 86:1783.1999.
4. 4. Chen L y col Oxidative DNA damage in prostatics cancer patients consuming tomatoe-sauce-based entrees as a whole food intervention. J Natl Cancer Inst, 93: 1872. 2001.
5. 5. Kucuk O. and col. Phase II randomized clinical trial of lycopene

supplementation before radical prostatectomy. *Cancer epid. Biomarkers. comm.* 250:861.1998.

6. 6. Matlaga BR y col. Response of hormonorefractory prostate cancer to lycopene. *J. Urol.* 166: 613.2001.
7. 7. Heilbrun LK, Nomura A, Stemmermann GN. Black tea consumption and cancer risk. *Br J Cancer* 54: 677- 683, 1986.
8. 8. Gupta S, Ahmad N, Mukhtar H. Prostate Cancer Chemoprevention by Green tea. *Seminars in Urologic Oncology* 2 (17): 70-76, May 1999.
9. 9. Morton MS, Turkes A, Denis L, Griffiths K. Can dietary factors influence prostatic disease? *BJU international* 84: 549-554, 1999.
10. 10. Lopez Fontana C. y Lopez Laur. *Nutrición y cáncer de próstata.* Edit. Aguirre. 2001
11. 11. Lopez Laur J.D. y Lopez Fontana C. Reflexiones sobre urología y cáncer de próstata. *Rev Arg. Urol* 65: n* 2:53.2000