



REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA: LICOPENO Y PREVENCION DE CANCER DE LA PROSTATA

El cáncer de próstata sigue siendo la principal causa de cáncer en hombres y la segunda causa de muerte por cáncerⁱ. En hombres mayores de 85 años supera a la enfermedad coronaria como causa de muerte. El riesgo de ser diagnosticado con cáncer de próstata durante la vida es de aproximadamente el 18%ⁱⁱ. Diferencias raciales y étnicas existen en cuanto a la frecuencia del cáncer de próstata siendo esta enfermedad altamente frecuente en Norte América y Europa del Norte, y menos frecuente en países asiáticos. Al parecer los factores dietarios también juegan un papel muy importante pues los inmigrantes asiáticos a Norte América que adquieren hábitos dietarios de occidente aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de la próstata^{iii,iv,v,vi}

El desarrollo del cáncer de próstata involucra una serie de eventos tanto genéticos como epigenéticos que transforman el epitelio glandular normal en lesiones preneoplásicas y en carcinoma invasivo. Existen anomalías cromosómicas que involucran cromosomas como son 6q, 7q, 8p, 10q, 13q, 16q, 17q, and 18q^{vii}. Adicionalmente, factores epigenéticos como hipermetilación o hipometilación del ADN, acetilación de histonas, contribuyen al fenómeno de tumorigénesis de manera claramente establecida. La carcinogénesis prostática involucra cambios proliferativos a nivel del epitelio acinar. Estas lesiones precursoras como lo son la Neoplasia intraepitelial prostática, o la atrofia inflamatoria proliferativa, o la proliferación acinar atípica, son lesiones claramente asociadas al desarrollo de un carcinoma de la próstata invasivo. Así mismo la inflamación de la próstata ha sido asociada con un mayor riesgo de desarrollo de carcinoma^{viii}

La quimioprevención o reducción de riesgo es un área de gran interés y de aumento en cuanto a investigación en los últimos años con el advenimiento de experimentos clínicos aleatorizados que sugieren un beneficio a algunas terapias que buscan prevenir el cáncer de próstata.

Se puede definir quimioprevención como el uso de un agente para bloquear o retardar el proceso de carcinogénesis, así previniendo el desarrollo de un cáncer invasivo. Existen múltiples mecanismos propuestos por el cual la quimioprevención ejerce su efecto. El primero de ellos es el bloqueo de la formación de carcinógenos y su captación por el organismo previniendo la activación metabólica de procarcinógenos. Otro mecanismo es la desactivación y detoxificación a través de enzimas metabólicas que previenen que las sustancias carcinogénicas se unan al ADN. Ciertos compuestos en quimioprevención ejercen su efecto al bloquear el metabolismo de poliaminas o por atacar radicales de oxígeno^{ix}.

La medicina complementaria se refiere a las prácticas que no están bajo filosofía de la medicina occidental pero que son usadas como complemento a la terapia convencional. Estas prácticas han aumentado en popularidad de manera importante en los últimos años. De hecho se calcula que cerca de un 27% de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata usan algún tipo de terapia complementaria^x. Otro estudio retrospectivo reporta que un 73% de hombres diagnosticados con cáncer de próstata utilizan algún tipo de terapia nutricional^{xi}

Los carotenoides son una familia de aproximadamente 600 compuestos y estos pigmentos naturales son sintetizados tanto por plantas como bacterias. Vegetales amarillos, naranjas y rojos son ricos en carotenoides. El tomate es responsable del 85% del consumo de licopenos en la dieta norteamericana.

El tomate es la fuente dietaria principal de licopenos y se ha visto que en estudios animales reduce el daño oxidativo del ADN^{xii}

Actúa también al inhibir la proliferación de líneas celulares tumorales generando arresto en la Fase G0-G1 del ciclo celular. En las células normales de la próstata, también ocurre este fenómeno y al parecer estas células son aún más sensibles a la inhibición del crecimiento^{xiii}

El ácido retinoico, un metabolito del licopeno es un inductor del fenómeno de apoptosis celular. Además de inhibir el factor de crecimiento similar a la insulina y la interleukina, incrementa los niveles de glutación y de glutación reductasa y transferasa en modelos animales.^{xiv}

Los licopenos también parecen incrementar la expresión de conexina la cual a su vez aumenta la comunicación entre las uniones celulares previniendo la transformación neoplásica.^{xv,xvi} Disminuye también el metabolismo de eicosanoides bloqueando la síntesis de Cox 2.^{xvii}

Existe evidencia de la acción del licopeno a nivel prostático. Se ha visto que los licopenos a una concentración fisiológica de 0.3 mmol/l, inhiben el crecimiento de células humanas prostáticas no neoplásicas in vitro al producir un arresto del ciclo celular^{xviii}. En el modelo animal en ratas Dunning la toma por 4 semanas con licopeno demuestra una regulación de la 5 alfa reductasa, en factores de crecimiento prostático, disminuyendo el tamaño tisular^{xix}.

Estudios observacionales

Giovannucci y cols^{xx} analizan una cohorte histórica del Health Professionals Follow-Up Study (HPFS). 51529 Hombres entre 40 y 75 años, evaluados con cuestionarios de dieta en 1986, 1990 y 1994. Se detectaron en total 2451 casos de CaP. Previamente se había reportado (1986-1992) una reducción en CaP en pacientes con alta ingesta de licopenos (RR para el quintil mas alto Vs el mas bajo de 0.79; IC95% 0.64 a 0.99; P .04). En la evaluación de 1992 a 1998 se encontraron hallazgos similares con un RR de 0.83; IC 95% 0.70 a 0.98; P .02).

El predictor mas alto de la reducción del riesgo de Cap (que además se asocia con la concentración mas alta de licopenos en plasma) es la ingesta de salsa de tomate (promedio acumulado RR para mas de 2 porciones /semana versus <1 porción/mes 0.79; IC 95% 0.64 a 0.97; P <.001).

La relación de la reducción fue débil cuando el diagnóstico se hizo en menores de 65 años. Demuestra evidencia a favor de los licopenos como prevención del desarrollo de Cap (Nivel de evidencia 2b).

Zhang en un estudio observacional de tipo casos y controles evalúa la concentración plasmática de carotenoides y su asociación con cáncer de próstata en una población de hombres en Arkansas. Se escogen 193 casos y 197 controles pareados por edad, raza y condado de residencia. Al ajustar para factores de confusión predecibles, el nivel plasmático de licopeno y lutein/zeaxantina, así como β -cryptoxantina, hubo una correlación inversa con la presencia de cáncer de próstata. Los sujetos que estaban en el cuartil más alto de niveles de licopeno tuvieron un riesgo de cáncer de próstata 55% menor que aquellos en el cuartil mas bajo siendo estadísticamente significativa esta asociación. No se encontró asociación para los alfa y Beta carotenos^{xxi}. (Nivel de evidencia: 3b)

Le Jian y cols^{xxii} en un estudio también observacional analítico de casos y controles analizan un grupo de 130 sujetos (casos) con cáncer de próstata, pareados con 274 sujetos (controles) que asisten a 8 hospitales públicos de la China controlados para variables demográficas en cuanto al consumo de te verde y licopenos, recogiendo la información en un cuestionario estructurado en cuanto al consumo de estas sustancias.

El consumo de te verde se asoció a una menor frecuencia de Cap OR (0.14, IC 95% 0.06-0.35). El consumo de vegetales ricos en licopeno también se asoció a un menor riesgo de cáncer de próstata OR 0.17 (IC del 95% 0.08- 0.39). (Nivel de evidencia 3b)

Vogt y cols^{xxiii} determinan los niveles de licopenos y otros carotenos en una población de pacientes con cáncer de próstata de raza negra y blanca pareados con una población similar sin cáncer de próstata de un Estudio multicéntrico (Atlanta, Georgia, Detroit, Michigan y New Jersey) de casos y controles para 4 cánceres (próstata, esófago, mieloma y páncreas).

Se eligieron los casos con cáncer demostrado, entre 40-79 años entre Agosto de 1986 y Abril 1989. Decidieron participar 437 pacientes (209 casos y 228 controles). La concentración de licopenos fue menor en el grupo de casos que en los controles. En contraste la concentración de otros carotenoides fue mayor en el grupo control que en los pacientes con cáncer de próstata. No hubo tampoco diferencias raciales en la concentración de licopenos. La relación entre la ingesta rica en comida de licopenos y licopenos séricos fue débil. No hubo diferencias significativas entre el licopeno sérico y el riesgo de cáncer de próstata siendo similar para blancos y negros. La asociación inversa con licopenos fue particularmente mayor para enfermedad agresiva OR: 0.37, 95 % IC: 0.15- 0.94 p: 0.04 (Nivel de evidencia 3b)

El consumo de tomate es una estrategia interesante como prevención pero también tiene un rol como terapia nutricional adyuvante en la enfermedad establecida tanto en el paciente con enfermedad localizada como en el paciente con enfermedad avanzada.

Chen y cols investiga el efecto de consumo diario de pasta de tomate por 3 semanas previo a la intervención en sujetos con cáncer de próstata. Se determina el daño del ADN tanto en leucocitos como tejido prostático. Después de tres semanas, el contenido plasmático de licopenos aumentó en un 97% y en próstata se incremento un 192%. Se vio también una disminución del stress oxidativo del ADN de leucocitos.

Kukuc y cols^{xxiv,xxv} evalúan el efecto del consumo de extracto de tomate 30 mg de licopeno al día durante 3 semanas en los niveles plasmáticos y en los cambios tisulares de 26 pacientes con cáncer de próstata antes de ser llevados a prostatectomía radical. De estos, 15 recibieron terapia con licopeno 30 mg vs no terapia. El valor del PSA disminuyo en 18 % en el grupo de intervención vs 14%. Se encontraron mas tumores organoconfinados en el brazo de tratamiento 73 % vs 18 % así como tumores mas pequeños, y menor grado de PIN de alto grado en los pacientes en el brazo de terapia. Los niveles en plasma de IGF-1 fueron estadísticamente significativos para el grupo de licopenos (p: 0.0002). Los niveles de IGFBP-3 fueron más bajos para el grupo de control con una p: 0.0002. Los niveles de licopenos en tejido prostático si fueron mayores en el grupo de intervención (Nivel de evidencia IIB)

Enfermedad hormonorefractaria

A pesar que la mortalidad es menor y el estudio de diagnóstico en cáncer de próstata cada vez es mas temprano aún, una tercera parte de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica. Estos pacientes son tratados con terapia hormonal farmacológica o castración quirúrgica por un período de tiempo hasta que la enfermedad se hace refractaria. Adicionalmente la creciente preocupación por la morbilidad de la terapia hormonal ha generado interés en terapias complementarias que potencialmente alteren el curso de la enfermedad y mejoren los resultados sin la toxicidad de la terapia hormonal.

Vaishampayan y Cols^{xxvi}, reportan en un experimento clínico aleatorizado 71 hombres con diagnóstico de Cap con recurrencia bioquímica posterior a tratamiento local o a hormonoterapia aleatorizados a tomar 30 mg de licopeno o licopeno mas isoflavona de soya 40 mg. Se utiliza como desenlace primario la reducción del PSA ya sea total o respuesta parcial con reducción del 50% del PSA. No hubo respuesta parcial ni total en ninguno de los grupos pero en el 95% del grupo de licopeno y 67% del grupo licopeno mas isoflavonas hubo estabilidad del PSA. Se evidencia también una disminución en la tasa de elevación del PSA preterapia vs post terapia. No efecto aditivo entre los 2 compuestos (Nivel de evidencia 2b)

Conclusiones basadas en la evidencia

Existe evidencia de estudios in vitro que permiten predecir un rol del licopeno y también evidencia de estudios observacionales a favor de uso como factor ausente en pacientes con cáncer de la próstata. Los estudios observacionales, como los de casos y controles, al partir de la población enferma e ir a buscar el factor de riesgo en este caso, exposición al licopeno comparándolo con poblaciones pareadas sanas, es una buena estrategia de investigación.

De igual forma, existe evidencia de estudios observacionales a favor del licopeno como factor ausente en pacientes con cáncer de la próstata y presente en aquellos sin la enfermedad, lo cual puede justificar su uso como estrategia de quimioprevención.

- i **American Cancer society.** Cancer facts and figures. 2009;www.cancer.org
- ii **Cancer Facts and Figures 2006.** Atlanta: American Cancer Society 2006.
- iii **Moyad MA, Carroll PR.** Lifestyle recommendations to prevent CaP: I. time to redirect our attention? *Urol Clin North Am* 2004;31:289 – 300
- iv **Donaldson MS.** Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J* 2004;3:1 – 21.
- v **Spitz MR, Strom SS, Yamamura Y, et al.** Epidemiologic determinants of clinically relevant prostatecancer. *Int J Cancer* 2000;89:259–64.
- vi **Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, et al.** Prostate cancerchemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res* 1999;59: 2115–20.
- vii **Konishi N, Shimada K, Ishida I, Nakamura N.** Molecular pathology of CaP. *Pathol Int* 2005;55:531 – 9
- viii **Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB.** The role of inflammation in the pathogenesis of CaP. *J Urol* 2004;172:S6 – 11.
- ix **Kakizoe T.** Chemoprevention of cancer-focusing on clinical trials. *Cancer Res* 2004;64:19 – 22.
- x **Boon H, Westlake K, Stewart M, et al.** Use of complementary/ alternative medicine by men diagnosed with prostate cancer: prevalence and characteristics. *Urology* 2003;62:849–53.
- xi **Wiygul JB, Evans BR, Peterson BL, et al.** Supplement use among men with prostate cancer. *Urology* 2005;66:161–6.
- xii **Matos HR, Capelozzi VL, Gomes OF, Mascio PD, Medeiros MH.** Lycopene inhibits DNA damage and liver necrosis in rats treated with ferric nitrilotriacetate. *Arch Biochem Biophys* 2001;396:171 – 7.
- xiii **Obermuller-Jevic UC, Olano-Martin E, Corbacho AM, et al.** Lycopene inhibits the growth of normal human prostate epithelial cells in vitro . *J Nutr* 2003;133:3356 – 60.
- xiv **Wertz K, Siler U, Goralczyk R.** Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 2004;430:127 – 34.
- xv **Bertram JS.** Carotenoids and gene regulation. *Nutr Rev* 1999;57:182–91
- xvi **Aust O, Ale-Agha N, Zhang L, et al.** Lycopene oxidation product enhances gap junctional communication. *Food Chem Toxicol* 2003;41:1399–407.
- xvii **Cohen LA.** Nutrition and prostate cancer: a review.*Ann N Y Acad Sci* 2002;963:148–55
- xviii **Obermuller-Jevic UC, Olano-Martin E, Corbacho AM, Eiserich JP, van der Vliet A, Valacchi G et al. (2003).** Lycopene inhibits the growth of normal human prostate epithelial cells in vitro. *J Nutr* 133, 3356–3360.
- xix **Siler U, Barella L, Spitzer V, Schnorr J, Lein M, Goralczyk R et al. (2004).** Lycopene and vitamin E interfere with autocrine/paracrine loops in the Dunning p
- xx **Giovannucci E, RimmE, Iiu Y, Sampfer M, Willet W** A Prospective Study of Tomato Products, Lycopene, and Prostate Cancer Risk [*J Natl Cancer Inst* 2002;94:391–8
- xxi **Zhang, Jianjun, Dhakal, Ishwori, Stone, Angie, Ning, Baitang, Greene, Graham, Lang, Nicholas P. and Kadlubar, Fred F.(2007)** 'Plasma Carotenoids and Prostate Cancer: A Population-Based Case-Control Study in Arkansas',*Nutrition and Cancer*,59:1,46 — 53
- xxii **Jian L, Lee A, Binns C:** Tea and lycopene protect against prostate cancer. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16 (Suppl 1):453-457
- xxiii **Vogt T, Mayne S, Graubard V, Swanson C,Sowell A, Schoenberg J et al:** Serum Lycopene, Other Serum Carotenoids, and Risk of Prostate Cancer in US Blacks and Whites *Am J Epidemiol* 2002;155:1023–32.
- xxiv **KUCUK, O, SARKAR F, DJURIC Z, SAKR W, POLLAK m et al.** Effects of Lycopene Supplementation in Patients with Localized Prostate Cancer *Exp Biol Med* 227:881– 885, 2002
- xxv **Kucuk O, Sarkar F, Sakr W, Djuric Z, Pollak M, Khachik F, Li Y, Banerjee M, Grignon D, Bertram J, Crissman J, Pontes E, Wood D.** Phase II Randomized Clinical Trial of Lycopene Supplementation before Radical Prostatectomy1 *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* Vol. 10, 861–868, August 2001
- xxvi **Vaishampayan, Ulka, Hussain, Maha, Banerjee, Mousumi, Seren, Soley, Sarkar, Fazlul H., Fontana, Joseph, Forman, Jeffrey D., Cher, Michael L., Powell, Isaac, Pontes, J. Edson and Kucuk, Omer(2007)** 'Lycopene and Soy Isoflavones in the Treatment of Prostate Cancer',*Nutrition and Cancer*,59:1,1 — 7