

Artigo de revisão: Acesso aberto



BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS EFEITOS DO LICOPENO EM NEOPLASIAS PROSTÁTICAS

Autores: Ricardo Selegato Neto¹, Camila Lobo Barboza¹, Maria Cristina Marcucci², Adriana de Melo^{3A},

¹Graduados em Nutrição pela Faculdade Mogiana do Estado de São Paulo-UNIMOGI- Mogi Guaçu- São Paulo, Brasil.

² Docente Colaboradora da Universidade Estadual Paulista- ICT-UNESP- São José dos Campos- São Paulo, Brasil.

³Docente da Faculdade Mogiana do Estado de São Paulo-UNIMOGI- Mogi Guaçu- São Paulo, Brasil. Docente Etec. Dr. Carolino da Motta e Silva- ETEC PINHAL- Espírito Santo do Pinhal- São Paulo, Brasil. Docente do Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal- São Paulo, Brasil.

Resumo

Nesse artigo, foram abordadas as atividades do licopeno, buscando as suas propriedades funcionais e se é possível utilizá-lo como forma de prevenção no câncer de próstata. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica, consultando-se a base de dados da Pubmed nos últimos dez anos, afim de buscar como o licopeno, presente em carotenoides como o tomate, melancia, goiaba, entre outros alimentos, poderia ser utilizado para a prevenção do câncer ora mencionado e se existem dados científicos que suportem essa teoria. Os resultados mostram informações conflitantes, a grande maioria dos dados revisados, não apresenta provas suficientes para suportar o uso do licopeno na prevenção do câncer de próstata, entretanto, em casos isolados, houve uma diminuição em marcadores câncerígenos após o aumento do consumo de licopeno.

Palavras-chave: câncer; câncer de próstata; licopeno.

^AAutor correspondente:

Adriana de Melo - E-mail: koymelo@yahoo.com.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3925-0707>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v4i1.125> - Artigo recebido em: 07 de dezembro 2020 ; aceito em 11 de dezembro de 2020 ; publicado em 29 de dezembro de 2020 no Brazilian Journal of Natural Sciences, ISSN: 2595-0584, Vol. 4, N.1. Online em www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo.

Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Abstract

In this article, the activities of lycopene were addressed, looking for its functional properties and whether it is possible to use it as a way of preventing prostate cancer. For this, a bibliographic review was carried out, consulting PubMed's database in the last ten years, in order to find out how lycopene, present in carotenoids such as tomatoes, watermelon, guava, among other foods, could be used for the cancer prevention mentioned above and whether there are scientific data to support this theory. The results show conflicting information, the vast majority of the data reviewed, does not present enough evidence to support the use of lycopene in the prevention of prostate cancer, however, in isolated cases, there was a decrease in cancerous markers after the increase in lycopene consumption.

Keywords: cancer; prostate cancer; lycopene.

Introdução

A próstata é uma glândula exócrina, encontra-se localizada na região frontal do reto e acima da uretra. A função da próstata humana é produzir e armazenar um fluido incolor e ligeiramente alcalino que juntamente com os espermatozoides constituem o sêmen, e assim como diversos órgãos do ser humano, está sujeita a anomalias, como o aumento do crescimento desenfreado de células, podendo ser benignas e apresentarem a possibilidade de comprometer a uretra com o passar do tempo ou câncer [1].

O câncer de próstata é identificado como uma grande preocupação mundial em relação à saúde, possui a segunda maior incidência de casos diagnosticados em homens no mundo com enfoque maior em países desenvolvidos, ficando atrás apenas do câncer de pulmão. Caracteriza-se por ser o quinto tipo de câncer com maior mortalidade, no ano de 2018 mais de um milhão e duzentos mil novos casos

foram identificados, os estágios iniciais da doença são assintomáticos, o que dificulta a sua percepção [2].

O câncer de próstata na última década evoluiu de uma forma descomunal tanto no cenário brasileiro quanto no mundial, exibindo mais de 500 mil casos diagnosticados. É considerado o câncer da terceira idade, pois a grande maioria dos casos ocorre a partir dos 65 anos, segundo o Instituto Nacional do Câncer. Diante do exposto, buscou-se formas para compreender melhor o que está causando esse aumento e consequentemente o incremento da taxa de mortalidade devido a neoplasia citada. Além de contribuir com informações sobre a prevenção, diminuição da incidência e recorrência dos casos já diagnosticados, utilizando a nutrição como medida preventiva. A obesidade e o sobrepeso, também são fatores que podem contribuir tanto para a recorrência da doença, quanto para a maior incidência em homens saudáveis [3,5].

Assim como os outros tipos, o câncer de próstata é multifatorial, entre os principais fatores de risco estabelecidos estão, idade, raça, etnia, hereditariedade. Existem outros fatores que são associados cada vez mais com a incidência dessa neoplasia, alto consumo de gordura saturada, presente em carne vermelha, leite integral, baixo consumo diário de vitaminas, obesidade, exposição à radiação, entre outros [2].

Existem várias evidências de que os alimentos funcionais e nutracêuticos podem contribuir com a prevenção do câncer de próstata, os carotenoides como o licopeno possuem propriedades antioxidantes e anticancerígenas, diversas pesquisas e artigos, associam a ingestão do licopeno e sua concentração presente no corpo humano com a prevenção e potenciais benefícios no tratamento do câncer de próstata [6].

Certas vitaminas e minerais exibem um papel controverso em relação ao câncer de próstata, dados sobre a vitamina D evidenciam que em países com o clima é mais ensolarado, a incidência de cânceres secundários é menor, com exceção do câncer de pele, suportando que a vitamina D teria sua ação na inibição da proliferação de células cancerígenas e estimulando a apoptose, o que fortalece a possível conexão entre a deficiência de vitamina D e o maior risco de desenvolver câncer de próstata, em relação ao ácido fólico e vitamina B12 as evidências sobre seus efeitos ainda não são claras, entretanto essas vitaminas e minerais participam na manutenção e síntese do DNA [2].

Os benefícios que os alimentos funcionais podem trazer na prevenção do câncer de próstata são diversos, o licopeno presente principalmente no tomate, aparenta reduzir o risco de incidência dessa neoplasia. Apresenta propriedades antioxidantes que agem nos receptores andrógenos, sua ação é potencializada com a ingestão de selênio e vitamina E. As catequinas e polifenóis presentes no chá verde e as isoflavonas presentes na soja apresentam também um potencial quimiopreventivo, por possuírem propriedades anticarcinogênicas, conseguindo dificultar o desenvolvimento de algumas fases da carcinogênese e da metástase. Assim como as crucíferas e brássicas, são apontadas como alimentos funcionais e anticarcinogênicos. A couve-de-Bruxelas, brócolis, couve-flor, são alguns exemplos de crucíferas e brássicas, possuem isotiocianato de feniletila e outros compostos que são evidenciados na quimioprevenção de cânceres, como o de próstata [2].

Diversos estudos apontam a relação positiva entre o consumo de tipos específicos de alimentos com a incidência e mortalidade no câncer de próstata. O alto consumo de gordura saturada proveniente de fontes animais, está associado ao aumento significativo da incidência da neoplasia citada em pacientes idosos, principalmente por aumentar os níveis circulantes de hormônios andrógenos, o elevado consumo de produtos laticínios e cálcio é frequentemente relacionado ao aumento do risco de câncer de próstata [2]. O licopeno é um antioxidante com efeito protetor

contra os radicais livres que pode ser utilizado como uma alternativa de defesa, contra os efeitos do câncer de próstata [7]. A **Figura 1** mostra a estrutura química do licopeno.

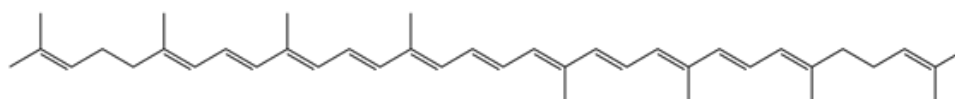


Figura 1 Estrutura química do licopeno.

Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Licopeno#/media/Ficheiro:Lycopene.svg>

A ação e benefícios dos alimentos com propriedades funcionais no tratamento e prevenção de doenças são comprovadas cientificamente. O licopeno possui propriedades antioxidantes, que contribuem ao combate do câncer de próstata. Estudos observacionais mostram que o risco de alguns tipos de câncer é menor na presença de níveis mais elevados de licopeno no sangue, sugerindo que dietas ricas em tomate com dose e combinação adequadas são responsáveis por essa redução do risco [7]. Estudos em pacientes com câncer de próstata, apontam a existência de uma correlação entre o licopeno plasmático e sua ação na

próstata, assim como as concentrações de betacaroteno (**Figura 2**) decorrentes do consumo de alimentos contendo carotenoides, como o tomate. Visto que essa relação é possível e positiva, é sugerido a eficácia de um possível impacto na carcinogênese prostática. Outros dados também suportam que os principais carotenoides como o betacaroteno e o licopeno, consumido por fontes como a cenoura e tomate, evidenciam potencial papel benéfico como protetor contra o câncer, dando maior embasamento aos achados de outras pesquisas [8,9]. O objetivo foi apresentar os efeitos que o licopeno pode trazer na prevenção do câncer de próstata.

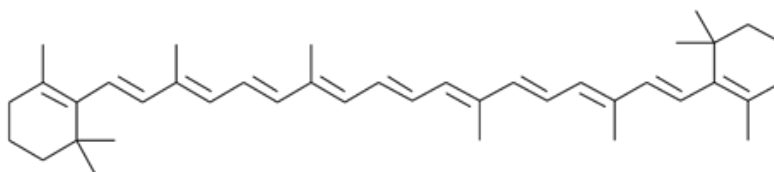


Figura 2 Estrutura química do β -caroteno.

Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Betacaroteno#/media/Ficheiro:Beta-carotene-2D-skeletal.svg>

Metodologia

Elaborou-se uma revisão bibliográfica a partir de artigos da base de dados da Pubmed, utilizando-se as seguintes palavras-chave: “câncer, câncer de próstata”; “licopeno”, dos últimos dez anos, em português e inglês. Os dados coletados foram apresentados em forma de resultados qualitativos, podendo assim contribuir para as pesquisas já existentes. Foram excluídos artigos de revisão e pagos (**Figura 3**).

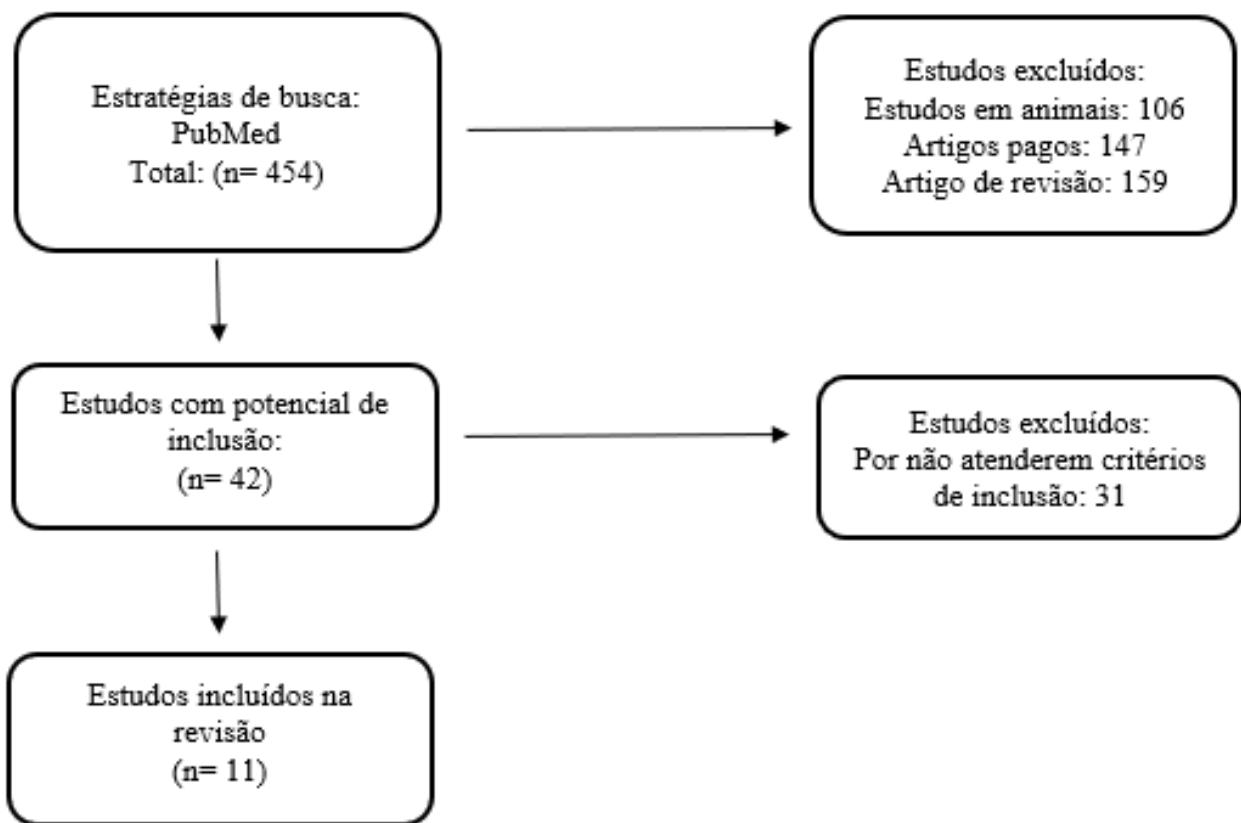


Figura 3 Fluxograma da pesquisa de revisão bibliográfica.

Resultados e discussão

Através da busca bibliográfica realizada, pode-se compilar os dados da literatura, que resultaram nas informações descritas na Tabela 1, que mostra alguns estudos publicados sobre a ação do licopeno em câncer de próstata em ensaios clínicos.

Segundo Kristal et al. (2011) o aumento do nível sérico de licopeno quando utilizado em pacientes com marcadores cancerígenos alterados, gerou resultados positivos, diminuindo o risco de desenvolver câncer de próstata, enquanto no grupo sem sinais relacionados ao câncer, houve um aumento do risco de desenvolver a doença. Este estudo de caso-controle examinou se o licopeno sérico estava associado ao risco de câncer de próstata entre os participantes do estudo controlado por placebo de finasterida para a prevenção do câncer de próstata. A presença ou ausência de câncer foi determinada por biópsia da próstata, recomendada durante o estudo devido ao nível elevado de antígeno prostático específico (PSA) ou exame retal digital anormal (DRE) e oferecida a todos os homens no final do estudo [10].

Breemen et al. (2011) avaliaram 131 homens com idade de 50 a 83 anos, incluindo pacientes tabagistas, durante um período de 21 dias, onde seriam escolhidos para o grupo de intervenção do placebo ou do licopeno, mostrando que a suplementação da alimentação com licopeno não surtiu efeito no estresse oxidativo ou na atividade antioxidante [11]. Magbanua et al. (2011) estudaram uma composição de óleo de peixe e licopeno e placebo não

conseguindo atingir dados suficientes para obterem resultados significativos dessas propriedades no câncer de próstata, 84 homens com baixo risco de câncer de próstata participaram do teste, durante um período de 3 meses [12]. Morgia et al. (2013) relatou um estudo com 108 pacientes diagnosticados com inflamação crônica prostática, durante um período de 6 meses, empregando um composto feito a partir de selênio e licopeno como forma de tratamento, tendo avaliado 24 biópsias prostáticas, além de mais 2 biópsias com agulha, observando efeitos adversos, sendo possível verificar sua ação com anti-inflamatório. Os autores afirmaram ser ainda necessário maior embasamento e testes futuros para verificar a eficácia do composto ([13]. Datta, Taylor, Frizzell (2013) utilizaram o suco de tomate em 20 homens com câncer de próstata, divididos em 3 grupos, cada grupo com diferentes quantidades de consumo do suco. Houveram dados e opiniões dos pesquisadores inconsistentes, não sendo possível dar suporte ao uso do licopeno na prevenção do câncer de próstata [14]. Durante o estudo de 6 meses, num estudo realizado por Mariani et al. (2014), a dieta de 32 pacientes que apresentavam uma neoplasia prostática intraepitelial de alto grau (HGPIIN), foi enriquecida com 20-25mg/dia de licopeno [15]i.e., the high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIIN. Após esse período, houve uma elevação considerável de licopeno prostática nos pacientes, sendo necessários mais estudos que comprovem essa ação do licopeno como biomarcador

no câncer de próstata. Antwi et al. (2015) mostraram que após um teste de 6 meses em 39 pacientes com recorrência de câncer de próstata, os níveis elevados de tocoferóis e carotenoides estavam relacionados com níveis menores de PSA (Antígeno Prostático Específico) mas sem embasamento suficiente para garantir a veracidade dos resultados do teste [16]. Utilizando uma cápsula de extrato de tomate ou placebo, contendo 30mg/dia de licopeno, Gann et al. (2015) observaram que dos 58 homens com neoplasia prostática intraepitelial de alto grau, que participaram do teste e consumiram uma cápsula de licopeno, em nenhum deles houve alteração dos níveis PSA, IGF-1 ou IGFBP3, não sendo possível relacionar o consumo de licopeno com o câncer de próstata e tendo a necessidade de novos testes futuros com maior duração [17]. Paur et al. (2017) realizaram um estudo com duração de 3 semanas, onde 79 pacientes diagnosticados com câncer de próstata, consumiram 30mg de licopeno/dia ou produtos à base de tomate juntamente com selênio, ômega-3 e outros fitoquímicos [18]. Os resultados mostraram uma diminuição dos

níveis de PSA em pacientes com câncer sem metástase e elevados níveis de licopenos no sangue, mostrando que o uso do licopeno e de outros fitoquímicos e seus efeitos no câncer de próstata, dependem de diversos fatores, inclusive de quão avançada está a doença.

No estudo de Beynon et al. (2019), onde foram avaliados 128 homens com risco de câncer de próstata, concluiu-se que, aumentando-se o consumo de licopeno e chá verde durante 6 meses, ao término do período, os resultados foram inconsistentes, havendo alteração no níveis de valina, acetato, mas apenas de forma sugestiva [19]. O piruvato foi apontado como sendo o que trouxe maior relação ao câncer de próstata nesse estudo, mas os autores não obtiveram dados suficientes para um embasamento científico. No estudo de Graff et al. (2017) foi realizada uma avaliação dos níveis circulantes de licopeno, tocoferóis, β -caroteno entre outros antioxidantes, com o intuito de associar os níveis dos antioxidantes com a fusão gênica TMPRSS2:ERG que está relacionada ao câncer de próstata, mas não foi possível obter os dados necessários para um maior aprofundamento do estudo [20].

Tabela1 Alguns estudos publicados sobre a ação do licopeno em câncer de próstata em ensaios clínicos.

Autor, ano	Objetivo	Métodos	Resultados
BREEMEN et al., 2011	Investigar se a administração de licopeno, contribui para a diminuição dos marcadores de estresse oxidativo.	131 homens afro-americanos com condições urológicas (câncer de próstata e hiperplasia benigna de próstata) com idade de 50 a 83 anos, durante um período de 21 dias, foram escolhidos para o uso do licopeno.	A suplementação de licopeno não apresentou resultados significativos positivos quanto a redução do estresse oxidativo, também não houve efeito antioxidante, inclusive em pacientes fumantes.
KRISTAL et al., 2011	Examinar se a concentração sérica de licopeno estava associada a diminuição do risco de câncer de próstata.	18.880 homens com 55 anos ou mais, utilizando licopeno por um período de 7 anos. Foram verificados resultados positivos quanto ao risco de apresentarem câncer de próstata.	No grupo utilizando-se o placebo e o aumento do consumo de licopeno, foram associados uma redução do risco de câncer, em pacientes com elevado PSA ou DRE alterado, entretanto no grupo sem sinais detectados na biópsia, houve um aumento no risco de câncer, gerando resultados positivos.
MAGBANUA et al., 2011	Examinar os efeitos que o licopeno e o óleo de peixe tem na expressão do gene prostático	Foram analisados 84 homens com baixo risco de câncer de próstata, durante um período de 3 meses, tendo sido incluídos nos grupos de teste do licopeno, óleo de peixe ou placebo	Nenhum indivíduo dos 3 grupos conseguiu atingir o parâmetro mínimo para significância estatística em relação ao câncer de próstata associado com alta ingestão do óleo de peixe ou de licopeno
MORGIA et al., 2013	Avaliar a eficácia do complexo de selênio, licopeno, na inflamação crônica prostática	Foram analisados 108 pacientes diagnosticados com inflamação crônica prostática, durante 6 meses que passaram por 24 biópsias prostáticas, além de mais 2 biópsias com agulha	O complexo pode ter efeito anti-inflamatório e pode ser utilizado no tratamento da inflamação crônica prostática, mas é necessário maior embasamento científico para confirmar as evidências

DATTA; TAYLOR; FRIZZELL, 2013	Avaliar a forma como quantidades de suco de tomate são aceitas e toleradas e seu efeito no soro contendo licopeno durante a radioterapia	Foram avaliados 20 homens com câncer de próstata localizado, divididos em 3 grupos diferentes, que ingeriram quantidades diferentes de suco de tomate	A tolerância foi adequada, não foram relatados efeitos adversos gastrointestinais, os dados não foram precisos o suficiente para se determinar a eficácia, enquanto alguns pesquisadores concordam com o efeito do licopeno, outros discordam, havendo uma discrepância de opiniões
MARIANI et al., 2014	Investigar a forma como pacientes diagnosticados com neoplasia próstática intra-epitelial de alto grau, reagem após uma dieta enriquecida com licopeno	32 pacientes durante 6 meses tiveram a dieta enriquecida com 20-25 mg/dia, de licopeno	Após os 6 meses, a concentração do licopeno prostático mostrou uma melhora significativa, relacionando que a concentração do licopeno pode atuar como um biomarcador relevante para o câncer de próstata mas ainda são necessários estudos futuros, que possam confirmar essa associação
ANTWI et al., 2015	Examinar os níveis de tocoferóis e carotenoides plasmáticos, juntamente com os níveis de PSA entre homens com recorrência de câncer de próstata	39 pacientes durante um período de 6 meses com intervenção envolvendo atividade física, diminuição de estresse e dieta. Os níveis de tocoferóis e carotenoides medidos por cromatografia líquida (HPLC)	O estudo aponta que níveis mais altos de carotenoides e tocoferóis plasmáticos, tem relação com os níveis menores de PSA em pacientes com recorrência de câncer de próstata, dessa forma diminuindo a rapidez de progressão do câncer de próstata, mas pesquisas adicionais são necessárias para maior veracidade do estudo

GANN et al., 2015	Avaliar a eficácia do licopeno em forma de cápsulas de extrato de tomate, na neoplasia próstática intra-epitelial de alto grau	58 homens, que consumiram cápsula de extrato de tomate ou placebo, contendo 30 mg/dia de licopeno, observando-se níveis baixos de PSA, IGF-1 ou IGFBP3, durante 6 meses.	Os resultados mostram que não houve alteração dos níveis PSA, IGF-1 ou IGFBP3, em nenhum dos grupos estudados, não sendo possível relacionar o consumo de licopeno com o câncer de próstata, havendo a necessidade de novos testes futuros com maior duração.
PAUR et al., 2017	Testar se uma intervenção utilizando na dieta a base de tomate, devido ao licopeno, poderia diminuir os níveis de PSA em pacientes com câncer de próstata	79 pacientes diagnosticados com câncer de próstata foram divididos em 3 grupos que utilizaram, 30 mg de licopeno/dia ou produtos à base de tomate juntamente com selênio, ômega-3 e outros fitoquímicos ou apenas dieta controlada, durante 3 semanas	O estudo aponta que durante o período de 3 semanas, houve uma diminuição dos níveis de PSA em pacientes com câncer sem metástase e que foram obtidos altos níveis de licopeno em si ou combinados com selênio e ômega -3, mostrando que essa associação depende de vários fatores, incluindo os níveis de licopeno no sangue e quanto avançada está a doença
BEYNON et al., 2019	Verificar os efeitos do licopeno e do chá verde em homens com níveis de PSA elevado, mas com ausência de câncer	133 homens foram selecionados para participar do estudo de intervenção de licopeno e chá verde com duração de 6 meses. Após esse período de tempo, apenas 128 homens concluíram o estudo, por motivos de desistência e incompatibilidade no teste de sangue	Os resultados foram sugestivos, de forma que relacionam mudanças nos níveis de substâncias como valina, acetato, após o aumento do consumo de licopeno diário pelos pacientes com níveis elevados de PSA, em maior destaque o piruvato foi apontado por ser relacionado com o risco de câncer de próstata de forma recorrente e requer maior investigação

GRAFF et al., 2017	Testar se aumentando os níveis de antioxidantes circulantes, surtiria efeito nos níveis de estresse oxidativo e evitar que o gene TMRSS2:ERG, presente no câncer de próstata, se desenvolvesse.	No estudo controlado foram incluídos 370 casos, avaliando a forma como os níveis circulantes do licopeno, tocoferóis, β -caroteno entre outros antioxidantes, influenciariam no risco do câncer de próstata	Não foi possível realizar um diagnóstico prévio utilizando os níveis circulantes dos antioxidantes, inclusive do licopeno, para evitar o desenvolvimento da fusão gênica TMRSS2:ERG relacionada com o câncer de próstata
--------------------	---	---	--

Conclusão

A revisão bibliográfica realizada nesse artigo, foi focada em apresentar o licopeno, desde de suas características e propriedades, até sua suposta relação na prevenção do câncer de próstata, que é uma doença que aflige a população masculina mundial, além de ser um dos tipos de cânceres com mais incidência, também é um dos que possuem, maior taxa de mortalidade. Portanto a importância de alternativas para contribuir na diminuição de incidências dessa doença, é imprescindível. Foram analisados os artigos que tratavam do uso do licopeno em diversos produtos, tanto alimentos naturais quanto em cápsulas ou suplementos. Mesmo com alguns estudos apontando um resultado positivo em alguns testes, associando os marcadores cancerígenos com o consumo do licopeno, ainda são necessários muitos outros estudos que possam confirmar a veracidade desses testes e comprovarem se o licopeno realmente pode ser usado como forma de prevenção nessa neoplasia ou não.

Referências

1. Ministério da Saúde (Brasil) Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Câncer de próstata: Vamos falar sobre isso?** Ministério da Saúde. 2017;
2. P R. **Epidemiology of Prostate Cancer**. World J Oncol. 2019;10(2):63–89. World J Oncol. 2019;
3. Gomes R, De Sousa Rebello LEF, De Araújo FC, Do Nascimento EF. **A prevenção do câncer de próstata: Uma revisão da literatura**. Ciência e Saúde Coletiva. 2008.
4. Migowski A, Silva GA e. **Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado**. Rev Saúde Publica. 2010;
5. Tat D, Kenfield SA, Cowan JE, Broering JM, Carroll PR, Van Blarigan EL, et al. **Milk and other dairy foods in relation to prostate cancer recurrence**: Data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CaPSURETM). Prostate. 2018;
6. Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi DS, Zhuo L, et al. **Lycopene and Risk of Prostate Cancer A Systematic Review and Meta-Analysis**. Med. 2015;
7. Costa JAP, Costa JAP, Matias AGC. **Câncer de próstata e a relação quimiopreventiva do licopeno: revisão sistematizada**. Tempus Actas de Saúde Coletiva. 2015;
8. Grainger EM, Moran NE, Francis DM, Schwartz SJ, Wan L, Thomas-Ahner J, et al. **A Novel Tomato-Soy Juice Induces a Dose-Response Increase in Urinary and Plasma Phytochemical Biomarkers in Men with Prostate Cancer**. J Nutr. 2019;
9. Van Hoang D, Pham NM, Lee AH, Tran DN, Binns CW. **Dietary carotenoid intakes and prostate cancer risk: A case-control study from Vietnam**. Nutrients. 2018;
10. Kristal AR, Till C, Platz EA, Song X, King IB, Neuhouser ML, et al. **Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: Results from the prostate cancer prevention trial**. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;
11. Van Breemen RB, Sharifi R, Viana M, Pajkovic N, Zhu D, Yuan L, et al. **Antioxidant effects of lycopene in African American men with prostate cancer or benign prostate hyperplasia: A randomized, controlled trial**. Cancer Prev Res. 2011;
12. Magbanua MJM, Roy R, Sosa E V., Weinberg V, Federman S, Mattie MD, et al. **Gene expression and biological pathways in tissue of men with prostate cancer in a randomized clinical trial of lycopene and fish oil supplementation**. PLoS One. 2011;
13. Morgia G, Cimino S, Favilla V, Russo GI, Squadrito F, Mucciardi G, et al. **Effects of Serenoa Repens, Selenium and Lycopene (Profluss®) on chronic inflammation associated with Benign Prostatic Hyperplasia: Results of “FLOG” (Flogosis and Profluss in Prostatic and Genital Disease), a multicentre italian study**. Int Braz J Urol. 2013;
14. Datta M, Taylor ML, Frizzell B. **Dietary and serum lycopene levels in prostate cancer**

patients undergoing intensity-modulated radiation therapy. J Med Food. 2013;

15. S. M, L. L, M. C, A. T, D. R, C. DN, et al. **Low prostate concentration of lycopene is associated with development of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia.** Int J Mol Sci. 2014;

16. Antwi SO, Steck SE, Zhang H, Stumm L, Zhang J, Hurley TG, et al. **Plasma carotenoids and tocopherols in relation to prostate-specific antigen (PSA) levels among men with biochemical recurrence of prostate cancer.** Cancer Epidemiol. 2015;

17. Gann PH, Deaton RJ, Rueter EE, Van Breemen RB, Nonn L, Macias V, et al. **A Phase II Randomized Trial of Lycopene-Rich Tomato Extract among Men with High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia.** Nutr Cancer. 2015;

18. Paur I, Lilleby W, Bohn SK, Hulander E, Klein W, Vlatkovic L, et al. **Tomato-based randomized controlled trial in prostate cancer patients: Effect on PSA.** Clin Nutr. 2017;

19. Beynon RA, Richmond RC, Santos Ferreira DL, Ness AR, May M, Smith GD, et al. **Investigating the effects of lycopene and green tea on the metabolome of men at risk of prostate cancer: The ProDiet randomised controlled trial.** Int J Cancer. 2019;

20. Graff RE, Judson G, Ahearn TU, Fiorentino M, Loda M, Giovannucci EL, et al. **Circulating Antioxidant Levels and Risk of Prostate Cancer by TMPRSS2: ERG.** Prostate. 2017;

