
Consumo de productos de soja e isoflavonas y riesgo de cáncer de próstata. Revisión bibliográfica

Propuesta Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autor/a: Emny Rochell Bobadilla Romero
Director/a: Violeida Sánchez Socarrás

Octubre 2020- enero 2021



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

© Copyright Reservados todos los derechos. Está prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la impresión, la reprografía, el microfilm, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

Índice

| | |
|---|----|
| Resumen..... | 4 |
| Abstract | 5 |
| 1. Introducción | 6 |
| 2. Objetivos | 8 |
| 3. Metodología..... | 9 |
| 4. Resultados | 11 |
| 5. Discusión..... | 21 |
| 6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación | 24 |
| 7. Conclusiones | 26 |
| 8. Bibliografía | 27 |

Resumen

Introducción: El cáncer de próstata (CaP) es el segundo cáncer más frecuente en hombres, su incidencia varía de acuerdo con las zonas geográficas siendo Asia la zona con menor incidencia; lo que sugiere que existen factores ambientales posiblemente implicados en la génesis de esta patología. En estudios epidemiológicos se ha observado disminución del riesgo de CaP con el consumo regular de productos de soja e isoflavonas de soja, por lo que se cree que el consumo de estos productos disminuye el riesgo de CaP.

Objetivo: Establecer la relación entre el consumo de productos de soja e isoflavonas con el riesgo de desarrollo y progresión del cáncer de próstata.

Metodología: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de los artículos publicados en los últimos 11 años que asocien el consumo de soja e isoflavonas con el riesgo de desarrollar CaP.

Resultados: Los estudios analizados sugieren que existe una disminución del riesgo de CaP con el consumo regular de estos productos, pero los efectos durante el tratamiento y en el CaP avanzado aún no están claros. La mayoría coinciden en que son seguros y bien tolerados.

Conclusiones: Aunque los resultados de esta revisión sugieren que el consumo de productos de soja y derivados está relacionado con menor riesgo de CaP, además de que aparentan tener un buen perfil de seguridad y tolerabilidad, antes de recomendarlos en la práctica habitual como quimioprevención, es necesario continuar las investigaciones a fin de esclarecer el mecanismo exacto por el cual estos productos disminuyen el riesgo de CaP.

Palabras clave

Cáncer de próstata, Soja, Isoflavonas, Genisteína, Quimioprevención del cáncer de próstata.

Abstract

Introduction: Prostate cancer (PCa) is the second most frequent cancer in men, its incidence varies according to geographical areas, with Asia being the area with the lowest incidence; which suggests that there are environmental factors possibly involved in the genesis of this pathology. In epidemiological studies, a decrease in the risk of PCa has been observed with the regular consumption of soy products and soy isoflavones, so it is believed that their consumption reduces the risk of PCa.

Objective: To establish the relationship between the consumption of soy products and isoflavones with the risk of development and progression of prostate cancer.

Methodology: A bibliographic search has been carried out of the articles published in the last 11 years that associate the consumption of Soy and isoflavones with the risk of developing PCa.

Results: The analyzed studies suggest that there is a decrease in the risk of PCa with regular consumption of these products, but the effects during treatment and in advanced PCa are not yet clear. Most agree that they are safe and well tolerated.

Conclusions: Although the results of this review suggest that the consumption of soy products and derivatives is related to a lower risk of PCa, in addition to appearing to have a good safety and tolerability profile, before recommending them in routine practice as chemoprevention, it is necessary to continue research to elucidate the exact mechanism by which these products lower the risk of PCa.

Key words

Prostate cancer, Soy, Isoflavone, Genistein, Chemoprevention of prostate cancer.

1. Introducción

A nivel mundial el cáncer de próstata (CaP) es el cáncer más frecuente diagnosticado en hombres después del cáncer de pulmón [1]. De acuerdo con la organización mundial de la salud anualmente causa más de 358,000 defunciones estableciéndose como la sexta causa de muerte más frecuente por cáncer en este grupo [1,2]. Para el 2030 se estima que causará más de medio millón de muertes y que se diagnosticarán aproximadamente 1,700,000 nuevos casos [3]. En los últimos años tanto en España como en Europa es el cáncer más diagnosticado en hombres [4].

La incidencia varía de acuerdo con las zonas geográficas siendo Nueva Zelanda y Norte América las regiones con mayor incidencia, probablemente la mayor incidencia de CaP en estas regiones está relacionada con el uso del antígeno prostático específico (PSA) como screening para el diagnóstico precoz [1,2]. Por otro lado, en Asia central y meridional la incidencia reportada de CaP es baja, lo que sugiere que factores ambientales podrían estar involucrados en la génesis del cáncer de próstata; la hipótesis de los factores ambientales y su asociación con el CaP es respaldada por estudios observacionales que demuestran que la incidencia de CaP en hombres asiáticos aumenta a medida que migran hacia otras regiones [5,6].

Se han estudiado múltiples factores que podrían aumentar el riesgo de padecer esta enfermedad, la evidencia científica apunta a que tanto los factores genéticos como los ambientales juegan un papel fundamental en su desarrollo [5,6]. Los principales factores de riesgo son: La edad, la etnia, la historia familiar, alteraciones genéticas y la influencia de hormonas sexuales como la exposición a los andrógenos que es fundamental en el desarrollo del cáncer de próstata [7]. El consumo de tabaco, el consumo de alcohol y la obesidad también son factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar CaP [7,8].

Por otra parte, debido a la importancia que ha adquirido la nutrición en la prevención de enfermedades prevalentes y como consecuencia los numerosos estudios que se realizan con relación a la nutrición y el cáncer, se cree que la dieta juega un papel importante tanto en la prevención del desarrollo como en la progresión del CaP. Las recomendaciones dietéticas para la prevención del CaP incluyen: aumentar el consumo de frutas y vegetales, promover la ingesta adecuada de agua, disminuir el consumo de carnes rojas y grasas saturadas, así como también realizar actividad física de forma regular [9].

Estas recomendaciones son similares a las dirigidas a la población general para la prevención de las enfermedades cardiovasculares, endocrinas y para la prevención de otros tipos de cánceres. En el afán por establecer recomendaciones específicas para la prevención del CaP se han estudiado múltiples componentes de la dieta, hasta el momento los factores dietéticos más estudiados con relación al CaP son los siguientes:

- **Soja e Isoflavonas:** Se han asociado con un riesgo disminuido padecer CaP, al ser objeto principal de esta revisión serán detalladas más adelante.
- **Grasas:** Es posible que el consumo aumentado de grasas y sus derivados se asocie a mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata [10,11]
- **Carnes rojas o procesadas:** Existe controversia, algunos estudios muestran una correlación positiva entre el consumo de carnes rojas y el riesgo de CaP, mientras que otros no logran establecer la relación entre el consumo de carnes y desarrollo de esta patología [12].
- **Lácteos:** Se cree que el riesgo de CaP podría ser mayor si el consumo de proteínas derivadas de los productos lácteos es elevado, aunque la evidencia existente es débil [13].
- **Licopenos:** Es un carotenoide abundante en el tomate, dado sus cualidades antioxidantes y antiinflamatorias se considera que pueden ser beneficiosos en la quimioprevención del cáncer de próstata [14].
- **Vitamina D:** Los niveles elevados de vitamina D se han asociado a la disminución del riesgo de cáncer de próstata avanzado, mientras que niveles bajos de vitamina D secundario a un consumo de calcio por encima de las recomendaciones dietética, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar CaP [15,16].
- **Vitamina E:** Según el estudio “Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)”, los suplementos dietéticos de vitamina E aumentan significativamente el riesgo de padecer cáncer de próstata [16].

En los últimos años se ha despertado un gran interés por el consumo de productos de soja e isoflavonas para disminuir el riesgo de padecer CaP. Este interés surge a raíz de estudios epidemiológicos que muestran una relación inversamente proporcional entre el consumo de soja y el CaP, es decir, en regiones donde el consumo de productos de soja es elevado la incidencia y mortalidad por el CaP es baja.

Así mismo, se ha observado que el riesgo de cáncer de próstata aumenta en los hombres asiáticos que migran a otras regiones y cambian su patrón dietético, por lo que se presume que un consumo elevado de estos productos y sus derivados podría ser útil en la prevención de este tipo de cáncer.

La soja es una legumbre que hasta el siglo XX su producción y consumo estuvo limitado a China, Taiwán, Japón y Vietnam. Es una rica fuente de compuestos fitoquímicos como las isoflavonas y se cree que esta última es el principal compuesto responsable de los efectos protectores de la soja [17,18]. Los principales tipos de isoflavonas de soja son el Genistein y el Daidzein, ambos han demostrado efecto antitumoral in vitro e in vivo contra el CaP y otros tipos de canceres [17,18], los mecanismos por el cual podrían tener efecto protector son [18,19,20,21]:

- Aumentan la síntesis de estrógeno a través de la actividad de la aromatasasa, mientras que disminuyen la secreción de andrógenos.
- Inhiben directamente el crecimiento y la proliferación de las células tumorales prostáticas.
- Inducen la apoptosis a través de la inhibición del factor nuclear cadenas ligeras kappa de las células B activadas (κ B), proteínas encargadas de controlar la transcripción del ADN.
- Previenen el daño oxidativo al ADN.
- Inhiben la angiogénesis y por tanto la vascularización tumoral.
- Inhiben de la Tirosin-quinasa.
- Inhiben la migración celular y como consecuencia disminuyen el riesgo de metástasis.

Debido a los elevados costes que supone el diagnóstico esta enfermedad, así como los efectos psicológicos y orgánicos derivados de su tratamiento se debe insistir en la prevención primaria esta patología. Es precisamente por esto que mediante una extensa revisión bibliográfica en este trabajo se pretende recopilar la evidencia científica actual sobre el uso de soja y derivados como quimio-prevención para el CaP; cabe destacar que una prevención efectiva implica que los agentes utilizados no sean tóxicos y que además sean costo-efectivos.

2. Objetivos

- **Objetivo general:**
 - ✓ Establecer la relación entre el consumo de productos de soja e isoflavonas con el riesgo de desarrollo y progresión del cáncer de próstata.

- **Objetivos específicos:**

- ✓ Evaluar la evidencia científica sobre la eficacia del consumo de soja e isoflavonas en la prevención del CaP.
- ✓ Analizar en base a la evidencia actual el impacto del consumo de soja en el CaP avanzado.
- ✓ Valorar las recomendaciones actuales sobre el consumo de productos de soja como prevención primaria del CaP.

Preguntas investigables

- ¿Está realmente asociado el consumo de productos de soja e isoflavonas a menor riesgo de desarrollar cáncer de próstata?
- ¿Se debe promover el consumo de productos de soja e isoflavonas para la prevención del cáncer de próstata?
- ¿Es adecuado recomendar el consumo soja y derivados durante el tratamiento del cáncer de próstata?

3. Metodología

Para recopilar la información pertinente a este trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva de artículos publicados sobre la relación entre el consumo de productos de soja e isoflavonas y el riesgo de desarrollar CaP; la principal base de datos utilizada fue PubMed, aunque también se utilizaron otras bases de datos como Cochrane Library, Web of Science, entre otras. La búsqueda de las publicaciones científicas fue realizada en octubre 2020.

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron las siguientes palabras claves y sus combinaciones: Soja, isoflavonas, productos de soja, proteínas de soja, próstata, cáncer de próstata, prevención de cáncer de próstata, adenocarcinoma de próstata, consumo de soja y cáncer de próstata, fitoestrógenos, Genistein, Daidzein, isoflavonoides, Genistein y cáncer de próstata, quimiopreención del cáncer de próstata. No se impuso restricción del lenguaje a los artículos encontrados.

Para la búsqueda se han utilizados los conectores booleanos: “AND”, “OR”, “NOT”, combinando de esta manera las palabras claves para poder encontrar artículos válidos según los objetivos del trabajo.

Tras la búsqueda de las palabras claves se analizaron los resúmenes de los artículos encontrados, se organizaron por orden de relevancia y en función de los criterios de inclusión establecidos para este trabajo. Para tener información más actualizada se han seleccionado los artículos publicados en los últimos 11 años (desde el 2009 hasta la actualidad). Una vez organizada la lista de artículos se evaluó el texto completo de cada artículo.

Los criterios utilizados para la inclusión de artículos en esta revisión son:

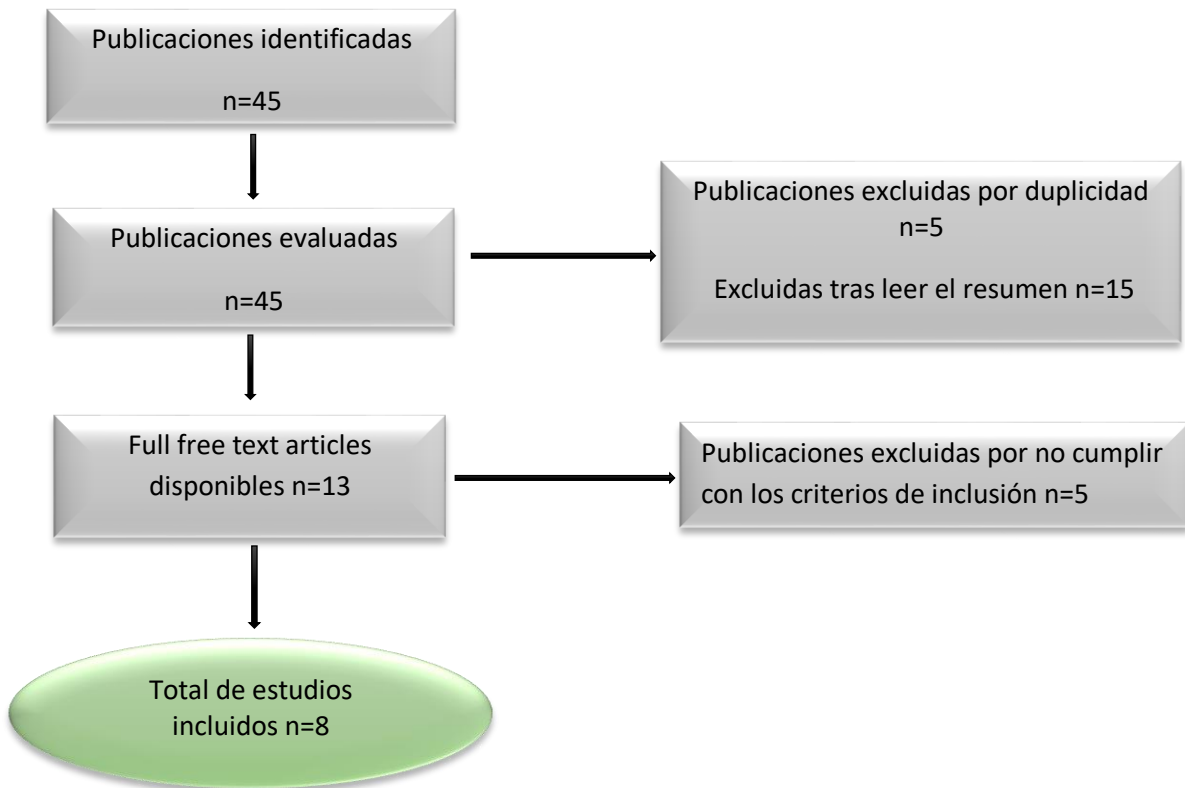
- Estudios epidemiológicos que relacionen el consumo de productos de soja y derivados con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata.
- Metaanálisis que asocien el consumo de soja e isoflavonas de soja con el riesgo de CaP.
- Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis que evalúen la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del consumo de soja e isoflavonas en pacientes en riesgo de desarrollar CaP.
- Estudios en los que se relacione el consumo de productos de soja e isoflavonas con la recurrencia y/o progresión del CaP.

Se han excluidos aquellos artículos que:

- Relacionen el consumo de productos de soja e isoflavonas con el riesgo de cáncer próstata en modelos animales.
- Estudios en los que se relacione en consumo de productos de soja e isoflavonas solo con las alteraciones en los niveles de las hormonas sexuales.
- Estudios realizados fuera del periodo de tiempo establecido

4. Resultados

El siguiente diagrama de flujo muestra el número de publicaciones identificadas durante la búsqueda y el número de publicaciones incluidas y excluidas tras ser evaluadas.



Tras la búsqueda de los artículos relevantes sobre el tema y luego de excluir los artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión, se obtuvo un total de 8 artículos (Revisión sistemática: 1, Metaanálisis: 3, Ensayos clínicos: 4). En función del objetivo principal de cada estudio los resultados se agruparon de la siguiente manera:

Efectos de los productos de soja e isoflavonas como quimioprevención del CaP: Unos de los intereses principales con relación a la asociación entre el cáncer de próstata y los productos de soja es la quimioprevención.

Lin Yan y Edward L Spitznagel (2009) [21], realizaron un metaanálisis con el objetivo de identificar la asociación entre el consumo de soja y el riesgo de cáncer de próstata. Revisaron de manera sistemática los estudios obtenidos a través de una búsqueda de literatura en Medline, donde

identificación un total de quince publicaciones epidemiológicas sobre el consumo de soja y nueve sobre isoflavonas y la asociación con riesgo de cáncer de próstata.

En este metaanálisis, en los estudios que compararon las diferencias entre poblaciones con o sin consumo de soja se extrajo la estimación del riesgo de la población consumidora de soja como la categoría de ingesta más alta reportada y la de la población no consumidora como la categoría de ingesta más baja reportada. Cabe destacar que debido a que en estos estudios se incluían diferentes tipos o más de un producto de soja, se eligió la estimación de riesgo para aquellos productos que eran más representativos, priorizándolos en orden descendente de la siguiente manera: alimentos de soja o productos de soja, tofu, leche de soja, etc.

El metaanálisis de los 14 estudios sobre el consumo de soja y CaP obtuvo como resultado un RR / OR combinado de 0,74 (IC del 95%: 0,63, 0,89; P = 0,01). El análisis de estudios sobre isoflavonas arrojó un RR / OR combinado de 0,88 (IC del 95%: 0,76; 1,02; P = 0,09) lo que supone una disminución del riesgo de CaP.

Los resultados de este metaanálisis sugieren que el consumo de los alimentos de soja se asocia con una reducción del riesgo de CaP, aunque esta protección puede estar asociada al tipo y a la cantidad de los alimentos de soja consumidos.

En el mismo orden Miyanaga N. et.al (2012) [22] realizaron un estudio caso-control en el que se evidenció que uno de los metabolitos de las isoflavonas (Equol) tenía efecto protector contra el CaP, a raíz de esto desarrollaron un ensayo clínico de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para comprobar dichos resultados.

En este ensayo se administró isoflavona de soja a dosis de 60 mg / día vs placebo durante 12 meses en hombres japoneses entre 50 y 75 años y que tenían los niveles séricos de PSA entre 2,5 y 10,0 ng / ml, con una biopsia de próstata previa negativa.

El estudio incluyó 158 hombres de 8 centros en Japón, se excluyeron hombres con diagnóstico previo de CaP. Los niveles séricos de PSA fueron medidos al inicio, a los 3, 6 y 12 meses del estudio; al completar los 12 meses los pacientes fueron sometidos a una nueva biopsia de próstata con la finalidad de valorar la aparición del CaP. En general la tolerancia a las tabletas de soja fue buena y los efectos adversos leves o moderados, solo 5 pacientes abandonaron el estudio antes de su finalización.

Los resultados de este ensayo van a favor del uso de isoflavonas de soja en la quimioprevención del CaP, y es que tras el análisis de los resultados la incidencia de cáncer en el grupo de isoflavonas de soja fue significativamente menor que en el grupo de placebo (28,0% frente a 57,1%, $P = 0,031$).

En cuanto a los niveles de PSA no se observó cambios significativos independientemente del grupo de tratamiento, tampoco hubo alteraciones significativas en los niveles de hormonas sexuales entre los grupos.

Efectos de los productos de soja y derivados en los niveles de PSA: Al igual que la quimioprevención del CaP, los efectos del consumo de soja en los niveles de PSA han sido de gran interés, principalmente por el hecho de que el PSA es una proteína que se utiliza tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de CaP.

Bosland et al (2013) [23] llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego que se realizó en 7 centros de Estados Unidos cuyo objetivo fue determinar si el consumo diario de un suplemento aislado de proteína de soja durante 2 años reduce la tasa de recurrencia bioquímica del CaP después de la prostatectomía radical o si retrasa dicha recurrencia. Este ensayo comparó los efectos del consumo diario de un suplemento de proteína de soja versus placebo en 177 hombres con alto riesgo de recurrencia después de una prostatectomía radical por cáncer de próstata.

La intervención se inició 4 meses tras la prostatectomía radical y continuó durante 2 años tras la intervención. En este estudio se realizaban mediciones periódicas del PSA; durante el primer año las mediciones se realizaban cada 2 meses y a partir del segundo año cada 3 meses.

Los pacientes eran incluidos en el estudio si se habían sometido a una prostatectomía radical por CaP clínicamente localizado (T1c o T2), tenían un valor de PSA postquirúrgico menor de 0,07 ng / ml y si cumplían con uno o más de los siguientes criterios de alto riesgo:

- PSA preoperatorio superior a 20 ng / ml.
- Puntuación final de Gleason de 8 o superior.
- Márgenes quirúrgicos positivos.
- Extensión extracapsular.
- Invasión de las vesículas seminales.
- Micrometástasis en cualquier ganglio linfático pélvico extirpado.

Los participantes fueron asignados al azar para recibir diariamente una bebida que contenía 20g de proteína de soja aislada (n = 87) o como placebo, caseinato de calcio (n = 90). La tasa de recurrencia bioquímica del cáncer de próstata fue definida como la elevación de los niveles de PSA ≥ 0.07 ng / ml durante los primeros 2 años del inicio del estudio.

El ensayo se detuvo temprano por falta de efectos con el tratamiento en un análisis intermedio. El 28,3% de los participantes desarrollaron una recurrencia bioquímica dentro de los 2 años posteriores a su ingreso al ensayo (cerca de la tasa de recurrencia predicha del 30%).

Entre los pacientes, la recurrencia bioquímica ocurrió en 22 (27,2%) pacientes del grupo de intervención y en 23 (29,5%) del grupo placebo. La razón de riesgo resultante para el tratamiento activo fue de 0,96 (IC del 95%, 0,53–1,72; P = 0,89). La adherencia fue superior al 90% y no hubo eventos adversos aparentes relacionados con la suplementación de la proteína de soja.

Tras el análisis de los resultados concluyeron que el consumo diario de un suplemento de soja durante 2 años después de la prostatectomía radical no reduce la recurrencia bioquímica del CaP en hombres con alto riesgo de recurrencia.

Así mismo, Ralph W deVere White, et al (2010) [24] realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 2 etapas, la primera etapa de 0-6 meses y la segunda de 6-12 meses. Este ensayo fue llevado a cabo en pacientes que presentaban CaP histológicamente confirmado y con elevación progresiva de PSA en al menos 2 mediciones. El objetivo fue valorar si el consumo diario de 450g de genisteína, 300mg de daidzein y otros tipos de isoflavona durante 6 meses produciría algún cambio en los niveles de PSA en estos pacientes.

Se midieron los niveles de PSA y las concentraciones séricas de estas isoflavonas al inicio del estudio, a los 3 y 6 meses. Aunque las concentraciones séricas de las isoflavonas (principalmente de genisteína y daidzein) fueron significativamente más elevadas que al inicio del estudio, no hubo cambios estadísticamente significativos en los niveles de PSA.

En el grupo que recibía los suplementos de isoflavonas hubo una reducción o estabilización de PSA en el 50% de los participantes. En el grupo placebo también se observó estabilización o reducción del PSA en el 32%.

Concluyen que, aunque las concentraciones séricas de isoflavonas no se relacionan de manera significativa con los cambios en los niveles de PSA, dado que aparentan ser seguras y con pocos efectos adversos, se deberían realizar otros estudios y a diferentes concentraciones a fin de

valorar si existen realmente efectos beneficiosos de las isoflavonas tanto en el CaP como en los niveles de PSA.

Seguridad y tolerancia de la soja e isoflavonas en pacientes con CaP

Debido a que se ha estudiado en múltiples ocasiones la posibilidad de la quimioprevención y tratamiento del CaP con el consumo de productos de soja e isoflavonas de soja, es de esperar que se evalúen los efectos, la seguridad y la tolerancia del consumo de estos productos.

Winkle Kwan et.al (2010) [25] realizó en un estudio de fase II en el que participaron 34 pacientes, cuyo objetivo principal fue evaluar la tolerabilidad y los efectos de la ingesta diaria de una bebida de soja en pacientes con cáncer de próstata y recidiva bioquímica tras la radioterapia.

Los pacientes debían ingerir dos tasas (500ml) al día de una bebida de soja durante 6 meses; en el estudio también se realizaron mediciones del PSA y PSA Doubling time (Tiempo de duplicación del PSA) antes de iniciar y al finalizar el estudio.

La bebida contenía aproximadamente 50-100 mg de isoflavonas, 200 calorías, 12 g de proteína, 22 g de carbohidratos y 6 g de grasa. Además, estaba fortificada con calcio y vitamina D. El contenido total de isoflavonas se evaluó analizando el contenido de daidzeína, genisteína y gliciteína en la bebida. La adherencia al estudio se evaluó mediante un diario entregado a los pacientes para registrar cualquier desviación de la ingesta requerida de bebida de soja.

El efecto secundario más común fue un malestar gastrointestinal leve (38%) que no afectó el consumo de soja. En cuanto al PSA se mostró una tendencia a la disminución de sus niveles en 4 pacientes (13,8%) y hubo una prolongación mayor del 100% del PSA Doubling time en 8 pacientes (27,6%).

El PSA Doubling time también mostró un 50% o más de acortamiento en 5 pacientes (17,2%). Por lo que en base a los resultados concluyen que 500ml de una bebida de soja al día durante 6 meses es segura, bien tolerada y además se asocia a una prolongación de más de 2 veces del PSA Doubling time, aunque se necesitan más estudios que corroboren la tolerabilidad y seguridad de estos productos.

Efectos de la soja y derivados en la prevención secundaria, tratamiento o en el cáncer de próstata avanzado

M. Diana van Die, et al (2016) [26], realizaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar la evidencia de ensayos controlados aleatorios sobre la eficacia y seguridad de la soja/isoflavonas en hombres con cáncer de próstata o con un riesgo identificado clínicamente de CaP. En este metaanálisis se utilizaron las base de datos Medline, Embase, “the Allied and Complementary Medicine” (AMED), “the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature” (CINAHL) y Cochrane Library.

Se identificaron los ensayos clínicos aleatorizados en los que se analizaban la soja / isoflavonas de soja como suplementos o componentes dietéticos para la prevención secundaria o tratamiento del CaP en hombres con CaP o con un riesgo clínicamente identificado de desarrollar CaP.

En total ocho ensayos clínicos aleatorizados cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales seis de los ensayos se limitaban hombres diagnosticados de CaP, mientras que dos solo incluyeron pacientes con riesgo clínico identificado de desarrollar CaP.

Una de las principales limitaciones observadas en el metaanálisis fue la heterogeneidad en cuanto a las formulaciones administradas a los pacientes en los diferentes ensayos y que en la mayoría de los estudios las muestras eran pequeñas.

Los resultados de este metaanálisis muestran que existe una disminución significativa del riesgo de desarrollar CaP en pacientes con riesgo identificado clínicamente tras el consumo de productos de soja/ isoflavonas con una razón de riesgo (RR) de= 0,49, IC del 95%. Por otra parte, en este metaanálisis no se demostró ningún efecto significativo sobre los niveles de PSA en hombres con o en riesgo de CaP (Diferencia significativa = -0,01, IC del 95%).

C. Applegate et.al (2018) [27], Realizaron un metaanálisis titulado: “Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis”. En el metaanálisis se incluyeron unos treinta artículos cuyo objetivo principal era analizar los potenciales impactos de la ingesta de alimentos de soja, la ingesta de isoflavonas y los niveles de isoflavonas circulantes, tanto en el CaP primario como en el avanzado.

En el metaanálisis quince de los artículos eran estudios de casos y controles, ocho artículos eran estudios de cohortes, mientras que siete artículos eran estudios de casos y controles anidados. El número total de participantes de los estudios incluidos fue 266,699, y el número total de casos

de CaP diagnosticados fue 21,612. Veinticuatro artículos evaluaron la ingesta dietética de soja e isoflavonas de soja y el riesgo de CaP, mientras que siete estudios analizaron el riesgo de CaP avanzado con la ingesta de soja y los niveles de isoflavonas circulantes.

Tras el análisis de los datos se observó que la ingesta total de alimentos de soja ($p < 0,001$), genisteína ($p = 0,008$), daidzeína ($p = 0,018$) y alimentos de soja sin fermentar ($p < 0,001$) se asociaron significativamente con un riesgo reducido de CaP. Por otro lado, ni la ingesta de alimentos de soja ni las isoflavonas circulantes se asociaron con disminución del riesgo de CaP avanzado. Sin embargo, los estudios existentes para examinar las posibles asociaciones son muy pocos, por lo que en base a estos hallazgos no se puede dar una conclusión definitiva.

Vladimir Ajdžanović et al (2019) [28], mediante una revisión sistemática analizaron los efectos de las isoflavonas de la soja en diferentes etapas de la progresión del cáncer de próstata metastásico.

Tras analizar la evidencia científica disponible concluyeron que los productos de soja e isoflavonas deberían ser considerados como componentes prometedores de enfoques terapéuticos combinados para el cáncer de próstata avanzado, dentro de las razones por la que creen debería ser considerados están:

- La isoflavona de soja bloquea la adhesión de las células metastásicas del cáncer de próstata al endotelio vascular y su extravasación en las áreas de futuras lesiones óseas [30].
- La genisteína disminuye la expresión génica de la molécula de adhesión de células endoteliales (P-selectina), importantes para el proceso de asociación con la superficie celular del cáncer de próstata (Sandoval et al, 2010) [29].
- Un modelo experimental realizado por los mismos autores de dicha revisión sugiere algunos beneficios relacionados con la salud ósea tras el uso de isoflavonas de soja en un modelo animal (Ratas) de andropausia. En este estudio la Genisteína y daidzeína fue administrada en una dosis de 30 mg / kg, durante tres semanas. Como resultado se observó un aumento significativo en el área del hueso esponjoso, el grosor trabecular y el número de trabéculas, aunque disminuyó la separación trabecular, en la metáfisis tibial proximal de este modelo animal (Filipović et al., 2010, 2018) [30]. Dado que las isoflavonas de soja mejoran la microarquitectura ósea parecen disminuir el riesgo de metástasis óseas [30].

- La genisteína inhibe ligeramente los niveles de ARNm y proteínas de cadherina 11 (Moiseeva et al., 2007) [31], Un marcador que promueve la metástasis ósea (Chu et al, 2008).

La siguiente tabla (Tabla 1), muestra el resumen de los artículos incluidos en esta revisión.

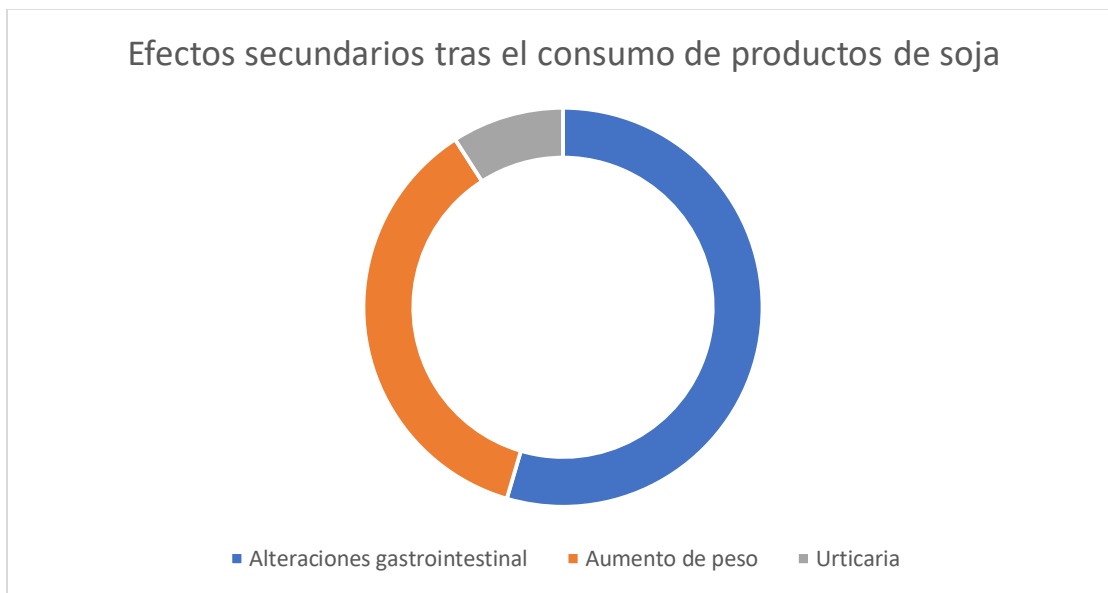
Tabla 1. Resumen de los resultados

| AUTOR (AÑO) | OBJETIVO | INTERVENCIÓN / TIPO DE ESTUDIO | RESULTADOS | CONCLUSIÓN DE AUTOR |
|---|--|--|---|--|
| LIN YAN Y EDWARD L SPITZNAGEL (2009) ²¹ | Identificar la asociación entre el consumo de soja y el riesgo de cáncer de próstata en los hombres | Metaanálisis | Soja y CaP: RR / OR combinado de 0,74 (P = 0,01). Isoflavonas y CaP: RR / OR combinado de 0,88 (IC del 95%: 0,76; 1,02; P = 0,09) | Sugieren que el consumo de los alimentos de soja se asocia con una reducción del riesgo de CaP. |
| MIYANAGA N. ET AL (2012) ²² | Examinar el riesgo de cáncer de próstata basado en la ingesta de isoflavonas y la producción de equol. | Ensayo de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se administró isoflavona oral (60 mg / día) durante 12 meses. | La incidencia de cáncer en el grupo de isoflavonas fue significativamente menor que en el grupo de placebo (28,0% frente a 57,1%, P = 0,031). | Respaldan la importancia de las isoflavonas en la reducción del riesgo de cáncer de próstata. |
| BOSLAND ET AL (2013) ²³ | Determinar si el consumo diario de un suplemento de proteína de soja durante 2 años reduce la tasa de recurrencia bioquímica del CaP después de la prostatectomía radical. | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego comparando el consumo diario de un suplemento de soja vs placebo durante 2 años | Falta de efecto del tratamiento. La razón de riesgo resultante fue de 0,96 (IC del 95% P = 0,89) | El consumo diario de un suplemento de proteína de soja durante 2 años después de la prostatectomía radical no reduce la recurrencia bioquímica del CaP en hombres con alto riesgo de recurrencia bioquímica. |
| WINKLE KWAN ET AL (2010) ²⁵ | Evaluar la tolerabilidad y los efectos de la ingesta diaria de una bebida de soja en pacientes con cáncer de próstata y recidiva bioquímica tras radioterapia. | Estudio de fase II. Los pacientes debían ingerir dos tasas (500ml) al día de una bebida de soja durante 6 meses | El efecto secundario más común fue gastrointestinal leve (38%). Hubo prolongación >100% del PSA Doubling time en 8 pacientes (27,6%). | El consumo de productos de soja es bien tolerado y seguro. Además, se asocia a una prolongación de más de 2 veces del PSA Doubling time. |
| M. DIANA VAN DIE, ET AL (2016) ²⁶ | Evaluar la evidencia de ensayos controlados aleatorios sobre la eficacia y seguridad de la soja/isoflavonas en hombres con cáncer de | Metaanálisis | Encontraron una disminución del riesgo de desarrollar CaP en pacientes con riesgo identificado clínicamente tras la intervención con productos de soja/ isoflavonas RR= 0,49, | Sugieren que el consumo de productos de soja e isoflavonas es seguro y que disminuyen el riesgo de desarrollar CaP |

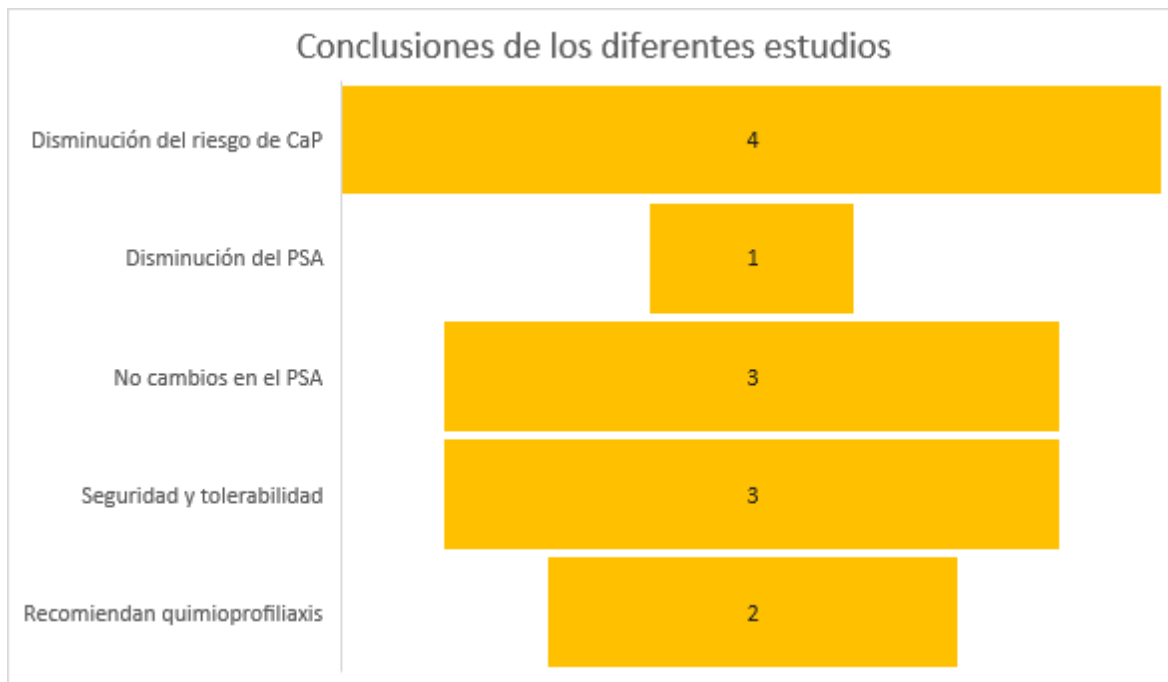
| | | | | |
|---|--|--|---|--|
| | próstata o con un riesgo identificado clínicamente de CaP. | | IC del 95% sin efectos significativos sobre el PSA. | |
| RALPH W DEVERE WHITE ET AL (2010)²⁴ | Evaluar si el consumo diario durante 6 meses de 450g de genisteína, 300mg de daidzein y otros tipos de isoflavona producen algún cambio en los niveles de PSA. | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 2 etapas, en paciente con CaP bajo grado. | En el grupo que recibió los suplementos de isoflavonas hubo una reducción / estabilización de PSA en el 50%. En el grupo placebo también se observó estabilización / reducción del PSA en el 32%. Los resultados no fueron estadísticamente significativos (P=0.29) | las concentraciones micromolares de isoflavonas no se relacionan con los cambios en los niveles de PSA. |
| C. APPLGATE ET AL (2018)²⁷ | Analizar el impacto de la ingesta de alimentos de soja, isoflavonas y los niveles de isoflavonas circulantes, tanto en el CaP primario como en el avanzado | Metaanálisis | Se observó que la ingesta de alimentos de soja (p <0,001), genisteína (p = 0,008), daidzeína (p = 0,018) y alimentos de soja sin fermentar (p <0,001) se asociaron significativamente con un riesgo reducido de CaP, pero no de CaP avanzado. | Concluyen que existe una asociación entre el consumo de soja y la disminución del riesgo de CaP, pero se necesitan más estudios para respaldar el consumo de soja como un enfoque dietético profiláctico para reducir la carcinogénesis del CaP. |
| VLADIMIR AJDŽANOVIĆ ET AL (2019)²⁸ | Analizar los efectos de las isoflavonas de soja en diferentes etapas de la progresión del cáncer de próstata metastásico | Revisión sistemática | Las soja e isoflavonas disminuyen las expresiones del PSA, reducen la fluidez de la membrana superficial en las células de cáncer de próstata. Suprimen la angiogénesis, obstruyen la adhesión de las células del CaP al endotelio vascular, mejoran el estado morfofuncional general del hueso, tienen un efecto beneficioso sobre la metástasis del cáncer de próstata. | Concluyeron que los productos de soja e isoflavonas deberían ser considerados como componentes prometedores de enfoques terapéuticos combinados para el cáncer de próstata avanzado |

Fuente: *Elaboración propia*

Grafica 1. Efectos secundarios más frecuentes relacionados con el consumo de productos de soja.



Grafica 2. Conclusiones de los estudios analizados.



5. Discusión

Al observarse en estudios epidemiológicos que el consumo regular de productos de soja y sus derivados es una de las principales diferencias entre las poblaciones que tienen una baja incidencia de CaP y las que no, se han realizados múltiples ensayos clínicos con el objetivo de establecer si realmente existe un efecto protector de la soja e isoflavonas de soja contra el CaP, observándose en los resultados de estos estudios que la soja y sus derivados parecen estar asociadas a una disminución significativa del riesgo de desarrollar esta patología [5,6]. Aunque este efecto “protector” se ha visto principalmente en las poblaciones asiáticas donde el consumo de productos de soja es habitual, se ha intentado evaluar dicho beneficio tanto en las poblaciones norteamericanas como en diferentes poblaciones europeas [5,6,21], con el propósito de utilizar estos componentes dietéticos para desarrollar nuevas estrategias de prevención primaria, así como también en busca de mejorar el tratamiento del cáncer de próstata localizado, avanzado o metastásico [22,23,28].

Como se observa en la tabla de resultados, varios de los metaanálisis más relevantes realizados sobre el tema encontraron que el consumo de soja y derivados aparentemente disminuye el riesgo de padecer CaP [21,26], estos metaanálisis ofrecen resultados esperanzadores a la hora de considerar la soja e isoflavonas de soja como modalidad de prevención primaria. A pesar de que la mayoría de los estudios publicados sugieren que existe una clara reducción del riesgo de CaP, es válido pensar que los niveles o las concentraciones séricas de las isoflavonas de soja también estarían en relación directa con dicha disminución del riesgo. Sin embargo, existen estudios donde las concentraciones séricas de isoflavonas no muestran estos efectos.

En el 2011 Travis, R. et al publicaron los resultados de un estudio en el que se evaluó la asociación entre las concentraciones séricas de Genisteína y el CaP en hombres europeos, pero en dicho estudio no se encontró asociación entre los niveles séricos de genisteína y el riesgo de CaP. En este estudio se midieron los niveles séricos de genisteína, pero no se comparó el consumo de estas isoflavonas o de otros productos de soja en los diferentes grupos, por lo que al no cumplir los criterios de inclusión de esta revisión ha sido excluido de los resultados. Sin embargo, resulta interesante mencionarlo ya que es uno de los pocos estudios que no asocia las isoflavonas de soja con la disminución del riesgo del CaP [32]. Estos resultados van en contra de los estudios previamente publicados porque parece ser que la genisteína sería la principal isoflavona responsable de la posible disminución del riesgo de CaP debido a sus efectos en la

regulación del ciclo celular, sus propiedades antioxidantes, antiangiogénicas y al favorecer la apoptosis o muerte celular programada [38].

La contrariedad de la información disponible genera dudas e interrogantes, una de ellas es ¿si estas diferencias en los resultados se deben a que los compuestos evaluados, las dosis y el tamaño de las poblaciones incluidas son distintas o si existen factores genéticos, aparte de los ya conocidos, u otros componentes de la dieta en las distintas poblaciones que no han sido tomados en cuenta, y que pueden influir en el desarrollo y progresión del CaP? Es cierto que la evidencia es limitada, pero basándonos en los resultados de los metaanálisis hasta el momento publicados, el consumo de estos productos parece influir en la reducción del riesgo de CaP, aunque la reducción del riesgo parece ser mayor en poblaciones asiáticas [21,22,26]. Una posible explicación del porqué se observa un mayor efecto protector en las poblaciones asiáticas, es el hecho de que estas personas están expuestas al consumo de soja prácticamente toda su vida, por lo que es posible que el efecto protector sea mayor mientras más temprano sea la exposición a estos compuestos.

Por otra parte, cabe destacar que tras el tratamiento del CaP se utiliza el PSA o antígeno prostático específico como marcador tumoral para el seguimiento y la detección precoz de recidivas. El PSA es una glicoproteína producida en su mayoría por las células prostáticas, su elevación se produce en patologías benignas como la prostatitis y la hiperplasia benigna de próstata. En el CaP los niveles de esta glicoproteína suelen estar elevados, de manera que la medición del PSA se utiliza en el diagnóstico, seguimiento y tras el tratamiento del CaP [34].

Dado que la elevación del PSA es significativa en el CaP, se han realizado varios estudios para evaluar cómo afecta el consumo de soja e isoflavonas los niveles de PSA, principalmente tras el tratamiento del CaP. La asociación entre la disminución del PSA y el consumo de soja e isoflavonas aún no se ha logrado establecer claramente y aunque los estudios publicados muestran resultados contradictorios, la mayoría coinciden en que los niveles de PSA no se ven afectados de manera significativa con el consumo de estos productos [23,24].

Messina et al (2006), comparó los niveles de PSA en hombres sanos y en hombres con CaP, encontró que en hombres con CaP el consumo de soja e isoflavonas retrasó la progresión del PSA [33]. A diferencia de los resultados de Messina, Bosland detuvo un ensayo clínico precisamente porque no encontró efectos beneficiosos del consumo de soja sobre los niveles de PSA tras el tratamiento del CaP. Por lo que sus resultados sugieren que estos pacientes no se benefician del consumo de productos de soja, contrario a los resultados planteados por Messina

[23,33]. Así mismo, como se observa en los resultados de esta revisión y apoyando los resultados de Bosland, el metaanálisis realizado por M. Diana va Die, et al encontró que tras el consumo de productos de soja e Isoflavonas no existe alteración en los niveles de PSA en pacientes con CaP ni en pacientes con alto riesgo de desarrollar CaP [26]. Estos resultados sugieren que, aunque existe disminución del riesgo del CaP con el consumo de soja e isoflavonas estos efectos son independientes de los niveles de PSA e incluso hacen pensar que el verdadero efecto beneficioso se produce en pacientes que aún no han desarrollado CaP. Cabe destacar que los pacientes incluidos en estos ensayos clínicos eran pacientes con alto riesgo de recurrencia desde el inicio del estudio, por lo que es posible que la falta del efecto observado en los niveles de PSA se deba a que las dosis ofrecidas no eran adecuadas para el estadio de la enfermedad en el que se encontraban los pacientes o a que el efecto en la prevención de la recurrencia sea mayor en pacientes con menor riesgo de progresión y no en aquellos en los que la agresividad de CaP sea elevada desde antes de iniciar el tratamiento con dichos productos.

Hasta el momento las diferencias en los resultados publicados no aportan una conclusión absoluta sobre los efectos de los productos de soja e isoflavona en los niveles de PSA, por lo que se necesitan más estudios para esclarecer esta asociación. Aunque parecer ser que el efecto beneficioso se obtendría en la quimioprevención del CaP y no durante su tratamiento [21,22,23,26].

En cuanto al consumo de soja e isoflavonas en el CaP avanzado, cada vez más se están realizando estudios para evaluar los efectos de estos compuestos en estadios avanzados de la enfermedad; sin embargo, en estos estudios también se observan diferencias entre los resultados. Algunos sugieren que pueden ser efectivas en el CaP avanzado, principalmente si existe el riesgo de afectación metastásica al hueso [28]. Este posible efecto protector contra las metástasis óseas se cree que es debido a los efectos de la genisteína, que ha demostrado inhibir marcadores que promueven las metástasis óseas (ej: proteínas de cadherina 11) [28,31]. En el 2018 C. Applegate et al publicó los resultados de un metaanálisis donde sí hubo disminución del riesgo de CaP tras el consumo de genisteína, pero no hubo disminución del riesgo de CaP avanzado [27]. Estos resultados se pueden contrastar con la revisión realizada por Vladimir Ajdžanović et al, donde argumentan que el consumo de soja e isoflavonas aparentan ser beneficiosos en el CaP avanzado debido a que las isoflavonas de soja, principalmente la genisteína, suprimen la angiogénesis y disminuyen la expresión génica de la molécula de adhesión de células endoteliales, factores importantes en la progresión del CaP [28]. En base a estas diferencias, tampoco se puede establecer con exactitud si los productos de soja y derivados

son efectivos durante el tratamiento del CaP o si evitan la progresión, aunque la evidencia parece estar ligeramente a favor del uso de estos productos en el CaP avanzado como prevención del desarrollo de metástasis óseas [27,28].

Por otra parte, ante el aumento en las investigaciones sobre el consumo de soja e isoflavonas, un aspecto importante que se ha evaluado es su perfil de tolerabilidad y seguridad. La mayoría de los estudios coinciden en que estos agentes son bien tolerados, siendo los principales efectos adversos alteraciones gastrointestinales leves como dolor abdominal, náuseas o diarrea, sin existir diferencias significativas cuando estas alteraciones son comparadas con el placebo. Por lo que podrían ser consideradas seguras y con efectos secundarios aceptables [22,23,25,26].

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.

Es interesante ver como componentes de la dieta parecen estar relacionados con efectos favorables en la carcinogénesis de distintos tipos de neoplasias. A pesar de que desde hace años los productos de soja e isoflavonas de soja se están comercializando en todo el mundo, aún no son consumidos de manera habitual por gran parte de la población. Sin embargo, cada vez se hacen más populares por lo que en algunos años se podría observar los posibles beneficios de su consumo regular en la población general.

Por un lado, las isoflavonas de soja son fitoestrógenos que, al ser compuestos biológicamente activos con actividad similar a los estrógenos, han sido utilizados como ayudantes en el tratamiento de los síntomas derivados de la menopausia [35,36]. Pero cada vez más y con la importancia que ha adquirido la nutrición en la prevención de patologías prevalentes, surge el interés de analizar los efectos de estos compuestos en el cáncer de mama, así como el en el cáncer próstata, por el factor hormonal implicado en el desarrollo de dichas patologías [18,19,21,37].

En este caso, a medida que se va entendiendo el mecanismo de acción de estos compuestos en la disminución del riesgo de desarrollo de CaP, podrían empezar a utilizarse de manera rutinaria en la prevención y tratamiento de este tipo de cáncer [21,22]. Pero para que sea así, es necesario realizar nuevos estudios que confirmen si realmente son efectivos en la quimioprevención del CaP, para esto se podrían realizar:

- Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en hombres sin diagnóstico ni sospecha clínica de CaP. En este estudio la muestra debería ser grande e incluir pacientes de diferentes áreas geográficas, el periodo de duración también debería prolongado. En el estudio se deberán realizar mediciones de PSA y una biopsia prostática previo a la inclusión y al finalizar el estudio.

Dentro del ensayo se deberán realizar subgrupos para agrupar los individuos según el riesgo (alto o bajo) de padecer CaP. Además, dentro de los grupos debería haber subgrupos que tomen diferentes dosis a fin de determinar cuál sería las dosis en la que se estos compuestos ejercen su efecto protector. Se deben tener en cuenta y eliminar los posibles factores de confusión que se puedan presentar durante el estudio.

- Por otro lado, sería conveniente realizar estudios que inicien en etapas más tempranas, como la adolescencia, para determinar si los posibles efectos son mayores a medida que la exposición a los productos de soja e isoflavona sea más precoz. En este caso se podría realizar un estudio de cohorte prospectiva donde incluyan adolescentes que consuman de manera regular productos de soja e isoflavonas y otro grupo que no, para evaluar la frecuencia de aparición de CaP en los diferentes grupos. Sin embargo, como el CaP se presenta en hombres principalmente en edad avanzada sería difícil realizar el seguimiento durante un periodo tan prolongado de tiempo.

Aunque aún no está claro cuál sería la investigación ideal para realizar, por las ventajas y desventajas que ofrecen cada una de ellas, es de considerar continuar investigando debido al impacto positivo que tendría encontrar una estrategia de prevención eficaz contra el CaP, ya que es uno de los cánceres más frecuentemente diagnosticados a nivel mundial y las repercusiones que produce su diagnóstico son importantes.

En el mismo orden, aunque se han estudiado los mecanismos por el cual las soja e isoflavonas podrían disminuir el riesgo de CaP, los avances alcanzados en el entendimiento del mecanismo de acción de estos productos podrían ser utilizados para desarrollar nuevas investigaciones sobre los efectos de estos compuestos en otros tipos de cánceres [17,18]. Así mismo, parece ser adecuado que otros componentes de la dieta sean estudiados a fin de determinar si existen otros componentes que podrían estar relacionados con un aumento o disminución del riesgo de desarrollar CaP.

7. Conclusiones

A pesar de los grandes esfuerzos realizados para determinar el mecanismo por el cual los productos de soja e isoflavonas de soja parecen disminuir el riesgo del CaP, el correcto entendimiento de sus efectos aún es limitado. Se necesitan más estudios de larga duración y que inicien de manera temprana incluyendo diferentes periodos, como por ejemplo la adolescencia, para determinar los efectos a largo plazo de estos agentes en el CaP. Si se analizan detenidamente los estudios realizados sobre el tema, la mayoría constan de una muestra limitada y heterogénea de pacientes [26]. Así mismo, en gran parte de estos estudios los suplementos no están agrupados según el tipo isoflavonas y las concentraciones ofrecidas a los pacientes durante los ensayos clínicos son preparaciones especiales con dosis elevadas que no reflejan las dosis consumidas en una dieta común. Además, no se toman en cuenta otros posibles factores de confusión a la hora de analizar los resultados, por lo que en ocasiones es difícil asegurar que las diferencias encontradas a favor de la disminución del riesgo de CaP con el consumo de soja e isoflavonas de soja en pacientes que reciben dichos suplementos vs los grupos controles, sean realmente significativas.

Otras de las limitaciones de la evidencia actual sobre el consumo de productos de soja e isoflavonas en la prevención del CaP, cuando comparamos los diferentes ensayos clínicos, es el hecho de que existen diferencias en las preparaciones o formulas utilizadas en cada uno de estos estudios. Esto por su parte podría explicar porque los resultados publicados en ocasiones resultan ser contradictorios. En lo que sí coinciden la mayoría de estos estudios es en que los productos de soja parecen ser seguros y bien tolerados con un mínimo de efectos secundarios [22,23,25,26], lo que resultaría ser una ventaja en el caso de que demuestren ser realmente efectivos en la quimioprevención del CaP.

Aunque en la revisión realizada la mayoría de los resultados van a favor de la disminución del riesgo del CaP tras el consumo de productos de soja e isoflavonas, y por tanto la evidencia apunta a que se deberían tener en cuenta en la prevención y el tratamiento del CaP, es necesario continuar las investigaciones y realizar estudios correctamente diseñados que eliminen los posibles factores de confusión y que tomen en cuenta otros factores ambientales y del estilo de vida que puedan aumentar o disminuir el riesgo del CaP, para que de esta manera y una vez demostrados los beneficios de estos productos puedan ser utilizados como quimioprevención del CaP en la práctica habitual.

8. Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5): E359–86.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(2):106–30.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase. 2010;(10).
4. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–917.
5. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. Collaborative study organized by the International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*. 1977;20(5):680–8.
6. Leitzmann M, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*. 2012;1.
7. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid ARA. The risk factors of prostate cancer and its prevention: A literature review. *Acta Med Indones*. 2016;48(3):228–38.
8. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL Jr, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: Results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(12):2936–42.
9. Ballon-Landa E, Parsons JK. Nutrition, physical activity, and lifestyle factors in prostate cancer prevention. *Curr Opin Urol*. 2018;28(1):55–61.
10. Lophatananon A, Archer J, Easton D, Pocock R, Dearnaley D, Guy M, et al. Dietary fat and early-onset prostate cancer risk. *Br J Nutr*. 2010;103(9):1375–80.

11. Aronson WJ, Barnard RJ, Freedland SJ, Henning S, Elashoff D, Jardack PM, et al. Growth inhibitory effect of low-fat diet on prostate cancer cells: Results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer. *J Urol*. 2010;183(1):345–50.
12. Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J [Internet]*. 2015;14(1).
13. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res*. 2014; 202:39–46.
14. Vaishampayan U, Hussain M, Banerjee M, Seren S, Sarkar FH, Fontana J, et al. Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutr Cancer*. 2007;59(1):1–7.
15. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: Results from the selenium and vitamin E cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(8):1494–504.
16. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA*. 2009;301(1):39.
17. Hw Hwang K-A, Choi K-C. Anticarcinogenic effects of dietary phytoestrogens and their chemopreventive mechanisms. *Nutr Cancer*. 2015;67(5):796–803.
18. McCormick DL, Johnson WD, Bosland MC, Lubet RA, Steele VE. Chemoprevention of rat prostate carcinogenesis by soy isoflavones and by Bowman-Birk inhibitor. *Nutr Cancer*. 2007;57(2):184–93.

19. Wei H, Cai Q, Rahn RO. Inhibition of UV light- and Fenton Reaction-induced oxidative DNA damage by the soybean isoflavone genistein. *Carcinogenesis*. 1996;17(1):73–7.
20. Vaishampayan U, Hussain M, Banerjee M, Seren S, Sarkar FH, Fontana J, et al. Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutr Cancer*. 2007;59(1):1–7.
21. Yan L, Spitznagel EL. Soy consumption and prostate cancer risk in men: a revisit of a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(4):1155–63.
22. Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, Fujioaka T, Naito S, Namiki M, et al. Prostate Cancer Chemoprevention Study: An investigative randomized control study using purified isoflavones in men with rising prostate-specific antigen. *Cancer Sci*. 2012;103(1):125–30.
23. Bosland MC, Kato I, Zeleniuch-Jacquotte A, Schmoll J, Enk Rueter E, Melamed J, et al. Effect of soy protein isolate supplementation on biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: A randomized trial. *JAMA*. 2013;310(2):170.
24. deVere White RW, Tsodikov A, Stapp EC, Soares SE, Fujii H, Hackman RM. Effects of a high dose, aglycone-rich soy extract on prostate-specific antigen and serum isoflavone concentrations in men with localized prostate cancer. *Nutr Cancer*. 2010;62(8):1036–43.
25. Kwan W, Duncan G, Van Patten C, Liu M, Lim J. A phase II trial of a soy beverage for subjects without clinical disease with rising prostate-specific antigen after radical radiation for prostate cancer. *Nutr Cancer*. 2010;62(2):198–207.
26. Van Die MD, Bone KM, Emery J, Williams SG, Pirotta MV, Paller CJ. Phytotherapeutic interventions in the management of biochemically recurrent prostate cancer: a systematic review of randomised trials. *BJU Int*. 2016;117 Suppl 4:17–34.
27. Applegate C, Rowles J III, Ranard K, Jeon S, Erdman J. Soy consumption and the risk of prostate cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(1):40.

28. Ajdžanovic V, Filipovic B, Miljic D, Mijatovic S, Maksimovic-Ivanic D, Miler M, et al. Prostate cancer metastasis and soy isoflavones: a dogfight over a bone. *EXCLI J.* 2019; 18:106–26.
29. Sandoval MJ, Cutini PH, Rauschemberger MB, Massheimer VL. The soyabean isoflavone genistein modulates endothelial cell behaviour. *Br J Nutr.* 2010;104(2):171–9.
30. Filipović B, Šošić-Jurjević B, Ajdžanović V, Živanović J, Manojlović-Stojanoski M, Nestorović N, et al. The phytoestrogen genistein prevents trabecular bone loss and affects thyroid follicular cells in a male rat model of osteoporosis. *J Anat.* 2018;233(2):204–12.
31. Moiseeva EP, Almeida GM, Jones GDD, Manson MM. Extended treatment with physiologic concentrations of dietary phytochemicals results in altered gene expression, reduced growth, and apoptosis of cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(11):3071–9.
32. Travis RC, Allen NE, Appleby PN, Price A, Kaaks R, Chang-Claude J, et al. Prediagnostic concentrations of plasma genistein and prostate cancer risk in 1,605 men with prostate cancer and 1,697 matched control participants in EPIC. *Cancer Causes Control.* 2012;23(7):1163–71.
33. Messina M, Kucuk O, Lampe JW. An overview of the health effects of isoflavones with an emphasis on prostate cancer risk and prostate-specific antigen levels. *J AOAC Int.* 2006;89(4):1121–34.
34. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set.* Elsevier Health Sciences; 2011.
35. Chen M-N, Lin C-C, Liu C-F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric.* 2015;18(2):260–9.
36. Martín Salinas C. Beneficios de la soja en la salud femenina. *Nutr Hosp [Internet].* 2017;34(4).

37. Wei Y, the China Kadoorie Biobank Collaborative Group, Lv J, Guo Y, Bian Z, Gao M, et al. Soy intake and breast cancer risk: a prospective study of 300,000 Chinese women and a dose–response meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(6):567–78
38. Sivoňová MK, Kaplán P, Tatarková Z, Lichardusová L, Dušenka R, Jurečková J. Androgen receptor and soy isoflavones in prostate cancer. *Mol Clin Oncol.* 2019;10(2):191–204.