

I fitoterapici nella prevenzione e terapia del carcinoma prostatico

Gianpaolo Perletti

Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita, sezione di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi dell'Insubria, Varese; Faculty of Medicine and Medical Sciences, Ghent University, Ghent, Belgio.

Riassunto I prodotti fitoterapici, sotto forma di parti di piante o di estratti delle stesse, sono di comune impiego in campo urologico per il trattamento di patologie prostatiche quali l'ipertrofia benigna, le prostatiti e le sindromi dolorose pelviche croniche. Nel corso degli ultimi 20 anni decine di prodotti di origine vegetale sono stati oggetto di indagini precliniche, in vitro e in vivo, per la loro potenziale attività farmacologica nei confronti del carcinoma prostatico. Meno numerosi ma degni di particolare attenzione sono gli studi epidemiologici o trial clinici in cui specie vegetali, somministrate sotto forma di bevande, estratti o preparazioni alimentari, sono state studiate per il loro effetto sul cancro della prostata. Questa review passa in rassegna i principali studi, randomizzati e osservazionali, effettuati su specie vegetali oggetto di più intensa indagine, quali *Camelia sinensis* (tè verde o nero), *Solanum lycopersicum* (pomodoro comune), *Punica granatum* (melagrana), *Glycine max* (soia comune) e *Linum usitatissimum* (lino). Preferenza è stata data alle metanalisi, che aumentano la potenza statistica e danno un quadro d'insieme dell'evidenza clinica disponibile. Una nostra metanalisi, riassuntiva dei dati clinici a tutt'oggi generati circa l'effetto chemiopreventivo e terapeutico del consumo del tè e dei suoi derivati, è qui presentata.

PAROLE CHIAVE: Fitoterapia; Terapie naturali; Terapie alternative; Prostata; Carcinoma prostatico; Adenocarcinoma; Cancro; Metanalisi.

INTRODUZIONE

I prodotti fitoterapici, sotto forma di parti di piante o di estratti delle stesse, sono di comune impiego per il trattamento di patologie prostatiche quali l'ipertrofia benigna (IPB), le sindromi dolorose pelviche croniche (CP/CPPS di classe III) e le prostatiti. Estratti di *Serenoa repens/Sabal serrulata*, *Pygeum africanum*, preparazioni di polline di piante della famiglia delle *Poaceae* e altri prodotti sono spesso utilizzati per attenuare i segni e sintomi, di natura ostruttiva o irritativa, che accompagnano l'IPB e altre sindromi di interesse urologico (1-3).

In ogni settore della farmacologia clinica l'impiego di prodotti derivati in origine da specie vegetali va ben al di là degli usi tipici della medicina complementare o alternativa: limitandosi al campo urologico, principi attivi di specie quali il *Taxus canadensis* o il *Taxus brevifolia* (derivati dalla 9-diidro-13-acetilbaccatina III) sono oggi farmaci di prima linea nella chemioterapia dell'adenocarcinoma prostatico (CaP).

Numerose specie vegetali, tra cui piante di utilizzo tradizionale e popolare in ogni parte del mondo, sono state e

sono tuttora oggetto di studio allo scopo di individuare nuovi farmaci per la terapia di questa neoplasia. La Tabella 1 elenca 68 prodotti fitoterapici sottoposti con risultati diversi negli ultimi 20 anni a sperimentazioni precliniche, *in vitro* o *in vivo*. A questo proposito, un'ottima rassegna riassuntiva di studi preclinici è stata pubblicata da von Low *et al.* (4). La descrizione dei risultati di queste sperimentazioni esula dallo scopo di questa review, in cui saranno passati in rassegna i dati emergenti da sperimentazioni cliniche effettuate tra il 1 gennaio 1999 e il 1 marzo 2019.

METODI

Per estrarre i dati necessari è stata effettuata una ricerca semplice su database *PubMed*, limitata al ventennio 1999-2019, utilizzando i seguenti termini MESH: *prostate cancer*, *herbal preparations*, *herbal therapy*, *phytotherapy*. Studi o reviews che descrivessero l'attività clinica, preventiva o terapeutica di singoli fitoterapici, somministrati in qualsiasi forma (p. es. prodotti dietetici, parti di piante o frutti, estratti), nei riguardi del cancro della prostata sono stati presi in considerazione in questa rassegna. Per ogni fitoterapico o sostanza vegetale oggetto di singoli studi pubblicati in più articoli da parte dallo stesso gruppo di ricerca è stato selezionato il singolo articolo più rappresentativo dal punto di vista clinico. Preferenza è stata data agli articoli *open-access*. Qualora studi clinici da noi estratti da database fossero inclusi in metanalisi, preferenza è stata data a queste ultime allo scopo di sfruttare la potenza statistica conferita dal raggruppare più trials che, soprattutto nel caso degli studi di coorte, possiedono dimensioni campionarie ridotte. Criteri di esclusione per questa review erano: studi su sostanze di origine vegetale già in uso nella chemioterapia del CaP (p.es. i tassani); studi in cui il trattamento attivo fosse una miscela di più erbe, il che rende impossibile attribuire un effetto farmacologico ad una singola specie o principio attivo; fitoterapici somministrati in associazione a chemioterapia, a terapia radiante o a intervento chirurgico; studi che non includessero un *endpoint* "oncologico" (p. es.: PSA, rischio o odds di CaP, ecc.); prodotti denominati "omeopatici". Sulla base di questi criteri, da 1054 voci estratte sono stati selezionati in base al titolo e all'abstract 132 articoli, di cui 41 studi clinici o reviews di studi clinici. I restanti 91 lavori preclinici, ritenuti comunque di interesse generale, sono stati elencati nella Tabella 1, che fornisce sintetiche informazioni sui test effettuati e sulla possibile attività dei composti analizzati. Dei 41 articoli di cui sopra, 25 sono stati ritenuti di interesse per questa rassegna.

Per la metanalisi è stato utilizzato il software RevMan 5.4 (Cochrane Collaboration); i calcoli statistici sono stati effettuati con il software Meta-Analysis Essentials (Erasmus Research Center, Erasmus University Rotterdam). Il modello di analisi è stato tracciato con lo stesso software. Come misura di eterogeneità è stato calcolato l'I² (2). Il criterio di inclusione per questa analisi era la disponibilità dei dati di rischio relativo (con intervallo di confidenza al 95%), o di dati grezzi che consentissero di risalire al rischio relativo.

CAMELIA SINENSIS

Numerosi studi clinici sono stati effettuati allo scopo di accertare il possibile effetto preventivo o terapeutico del tè, e in particolare dei polifenoli in esso contenuti (epigallocatechin-gallato ed altri) nei confronti del CaP. Sei metanalisi hanno studiato l'effetto del consumo abituale di *Camelia sinensis* sotto varie forme, ovvero del trattamento *ad hoc* con questo fitoterapico o suoi derivati. Singoli studi potevano essere contenuti in più di una di queste metanalisi, che però potevano includere, cronologicamente, studi diversi e più recenti.

Nel 2011, Zheng *et al.* hanno incluso nella loro analisi 13 studi sul consumo di tè verde e tè nero. Mentre quest'ultimo non presentava un'associazione significativa col CaP, il tè verde ha mostrato un effetto protettivo significativo nei confronti del CaP negli studi caso-controllo (OR=0.43, 95% CI: 0.25-0.73) ma non negli studi prospettici (OR=1.0, 95% CI: 0.66-1.53) (5).

Nel 2014 Fei *et al.* hanno valutato 21 studi, sia di coorte (n=8) sia caso-controllo (n=13), sul consumo di tè nelle tre principali preparazioni, non fermentato (verde), fermentato (nero), o semi-ossidato (oolong). La popolazione totale era di 154624 individui, tra cui 5013 casi di CaP. Alcuni studi tra quelli inclusi nell'analisi mostravano risultati stratificati, e il numero finale delle serie di dati disponibili era pari a 29. Nella popolazione totale il consumo di tè sembra avere un effetto protettivo significativo (RR=0.84; 95% CI: 0.71-0.98), ma inaspettatamente questo effetto perde la significatività statistica se si effettua una stratificazione per tipo di bevanda (tè nero contro tè verde). Analogamente all'analisi di Zheng (5), l'effetto protettivo è evidente negli studi caso-controllo, forse perché caratterizzati da popolazioni di maggiore dimensione, ma non è significativo negli studi di coorte prospettici. Un dato interessante di questa metanalisi riguarda la stratificazione per score di Gleason: il consumo di tè protegge significativamente da carcinomi di basso grado (punteggio: 0-6; OR=0.66, 95% CI: 0.46-0.93), ma non da quelli di grado più elevato (punteggio: 7-10) (6).

Sempre nel 2014, Lin *et al.* hanno incluso nella propria metanalisi 21 studi clinici (12 studi caso-controllo; 9 studi di coorte). Rispetto alla metanalisi di Fei *et al.* (6), in questa analisi manca lo studio di Hu *et al.* (7), mentre nella stessa manca lo studio di De Stefani *et al.*, qui incluso (8). Con l'eccezione dei soli studi caso-controllo, come già visto nelle due precedenti metanalisi (Odds ratio significativo: 0.77; 95% CI: 0.55-0.98), negli studi di coorte in nessun caso (stratificazione per tipo di bevanda [tè verde contro tè nero]; per popolazione [asiatica contro non asiatica] o loro combinazione [tè verde in

asiatici contro tè nero in non asiatici]) il consumo di tè mostra attività protettiva nei confronti del CaP (9).

Ancora nel 2014, nel contesto di una metanalisi dose-risposta di soli studi prospettici focalizzata su 5 neoplasie diverse (Ca mammario, coloretale, epatico, prostatico e gastrico) Yu *et al.* hanno analizzato 7 studi pubblicati tra il 2000 e il 2013, aventi come oggetto di indagine il CaP. Il rischio relativo, risultato non significativo, associato al consumo giornaliero di tre tazze da 125 mL della bevanda era pari a 1.02 (95% CI: 0.96-1.09). Nessun tipo di stratificazione o analisi di sottogruppo (per tipo di tè, regione geografica, ecc.) ha dato risultati statisticamente significativi (10). Una metanalisi del 2015 di Zhang *et al.*, molto simile a quella di Yu *et al.*, ha dato risultati analoghi (11).

Infine, nel 2017 Guo *et al.* hanno pubblicato una metanalisi che comprendeva 3 studi randomizzati controllati e 7 studi osservazionali (1435 casi su 96332 individui in totale), sia di coorte (n=4) sia caso-controllo (n=3). L'analisi riguardava solamente il consumo di tè verde. Benché il rischio relativo complessivo non fosse significativo (RR=0.75, 95% CI: 0.53-1.07), la metanalisi dose-risposta ha mostrato che, per dosi superiori alle 7 tazze giornaliere di infuso, il tè verde conferisce un effetto protettivo, forse dose-dipendente, nei confronti del CaP (7 tazze: RR=0.81, 95% CI: 0.67-0.97; 9 tazze: RR=0.74, 95% CI: 0.59-0.93; 15 tazze: RR=0.56; 95% CI: 0.35-0.92) (12).

Analogamente ad altre metanalisi, la stratificazione per tipo di studio ha mostrato un effetto significativo per gli studi caso-controllo (RR=0.45, 95% CI: 0.24-0.82). La ricerca di Guo *et al.* ha anche fornito un'analisi di sottogruppo, eseguita su tre studi randomizzati contro placebo, basati sulla somministrazione di catechine del tè verde a pazienti con diagnosi di neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HG-PIN) o proliferazione atipica microacinare (ASAP). L'analisi aveva come endpoint l'incidenza di carcinoma. Il rischio relativo era in questo caso significativo, indice di un effetto protettivo (RR=0.38, 95% CI: 0.16-0.86).

È difficile trarre conclusioni dai dati ricavati da metanalisi che includevano numeri differenti di studi clinici tra loro assai diversi (randomizzati contro placebo, in aperto o doppio cieco, caso-controllo, di coorte) e analizzati con metodologie differenti (*hazard ratio*, *odds ratio*, *risk ratio*, ecc.). A questo proposito va considerato che se da un lato le metanalisi limitate ad una sola tipologia di trattamento (p. es., infuso di solo tè verde), o di pazienti o di misurazione possono fornire informazioni influenzate in misura minore da bias di rilevazione, dall'altro l'inclusione di modalità diverse di assunzione del trattamento da parte di tipologie diverse di individui meglio descrive la situazione reale all'interno di una popolazione. Per quest'ultima ragione, a complemento dell'ampia e completa metanalisi di Fei *et al.* del 2014, eseguita su 29 serie di dati, abbiamo ritenuto importante integrare la stessa con gli studi di Lasset *et al.* (studio nazionale algerino, su 280 soggetti, risultante in un effetto protettivo non significativo: RR=0.51; 95% CI: 0.14-1.82) e di Sen *et al.*, pubblicati successivamente (2016-2019) (13, 14). In particolare, lo studio di Sen *et al.* è un grande studio internazionale che comprendeva 142196 uomini, tra cui

7036 casi di CaP, in cui sono state paragonate coorti caratterizzate da un consumo massiccio (mediana: 450 mL/die) o trascurabile (mediana: 12 mL/die) di tè. In nessun caso (malattia localizzata o avanzata, di alto o basso grado, aggressiva o fatale) e in dipendenza di nessuna dose (trascurabile, moderata o alta) il consumo di tè, ha mostrato un effetto protettivo nei confronti del CaP (*hazard ratios* non significativi per ogni tipo di analisi) (14). È stato per noi possibile calcolare dai dati grezzi presentati da *Sei et al.* un rischio relativo non significativo (1.06; 95% CI: 1.98-1.14).

La nostra metanalisi (Figura 1), non pubblicata in precedenza, mostra che, rispetto ai risultati di *Fei et al.* (*risk-ratio*=0.84; 95% CI: 0.71-0.98), l'aggiunta degli studi *Lassed* e *Sen* fa perdere significatività statistica (*risk-ratio*=0.89; 95% CI: 0.77-1.02) (per rapporto, si consulti il lavoro di *Fei et al.* (6) per i metanalisi bibliografici relativi agli studi elencati in Tabella 1). La *publication bias* per questa metanalisi non è presente (Egger's test: $P=0.542$; Begg & Mazumdar's test: $P=0.511$) e l'eterogeneità del dato è "substantial" ($I^2=0.69$). Questo risultato è interessante ma va comunque interpretato con cautela, perché la nostra metanalisi, che ha come scopo principale il riassumere l'evidenza clinico-epidemiologi-

ca pubblicata a tutt'oggi, ha incluso tutti i dati riguardanti il consumo di tè (e derivati) di tipologie diverse, somministrato a popolazioni tra loro molto differenti.

In conclusione, benché le metanalisi qui presentate presentino risultati tra loro contrastanti a causa delle marcate differenze esistenti tra gli studi inclusi, le stratificazioni e analisi di sottogruppo effettuate, e la metodologia analitica impiegata, l'evidenza sembra suggerire:

1. che il consumo di tè e derivati di diverse tipologie nella popolazione generale possa conferire un'attività protettiva non significativa (secondo la nostra metanalisi) o minimamente significativa (metanalisi di altri Autori) nei confronti del CaP;
2. che il consumo ad alte dosi di prodotti a base di *Camelia sinensis* possa conferire in certe situazioni particolari (transizione PIN/ASAP=>neoplasia, dosi elevate [>7 tazze/die] di tè non fermentato, ecc.) un'attività chemiopreventiva significativa nei confronti del CaP, probabilmente limitata alla neoplasia di basso grado. In particolare, l'inibizione dell'incidenza di CaP in pazienti che assumevano catechine dopo una diagnosi di HG-PIN e ASAP è un effetto interessante, che richiede studi approfonditi su popolazioni di più grandi dimensioni.

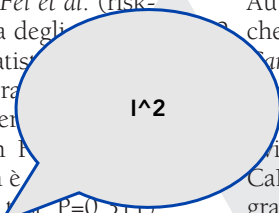
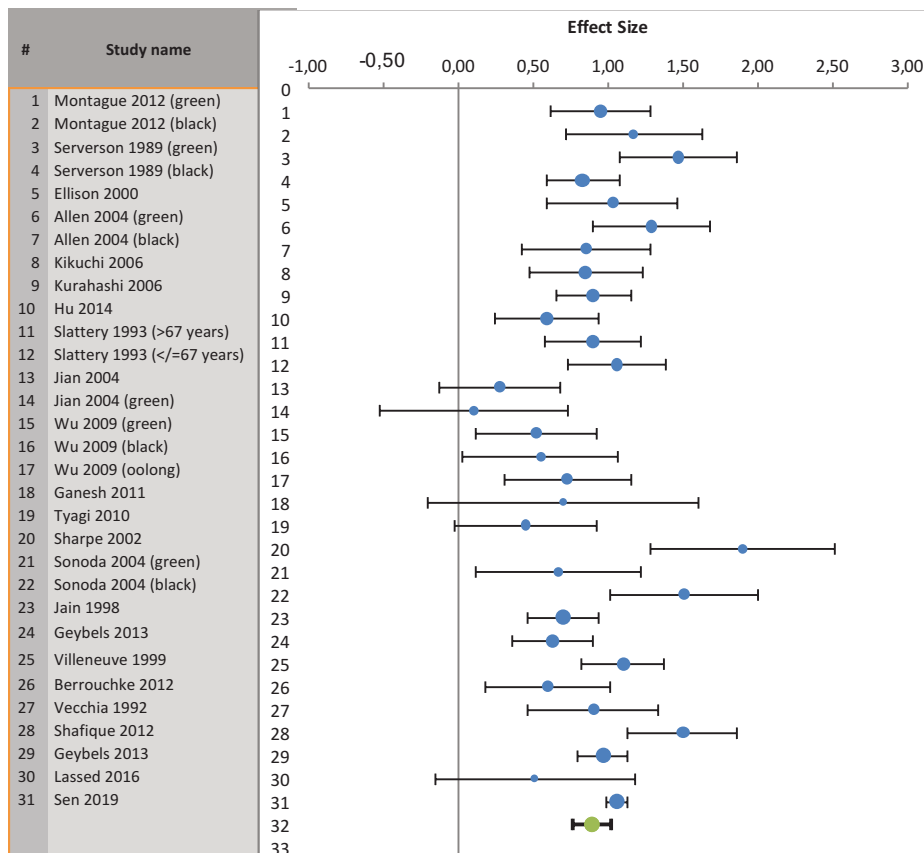


Figura 1.

Forest plot. Stima del rischio relativo (risk-ratio) per l'associazione tra il consumo di tè, assunto in varie forme e preparazioni (bevanda, concentrati, ecc.), e il cancro della prostata, in 23 studi clinico-epidemiologici (31 serie di dati). I valori a destra dell'unità indicano un rischio relativo aumentato per CaP, mentre quelli a sinistra sono indice di un effetto protettivo nei confronti della malattia. Random-effect model. Nostra metanalisi.



PUNICA GRANATUM

Il succo di melagrana, che comprende anche le parti oleose del seme, contiene numerose sostanze polifenoliche (elagitannini e altre) e acidi grassi quali l'acido punico (15). La melagrana, somministrata sotto forma di succo o estratti, è stata studiata in modo approfondito in modelli *in vitro* e *in vivo* (Tabella 1). L'attività antitumorale dei preparati a base di melagrana è attribuita a numerosi effetti tra loro complementari. Si distinguono infatti effetti antiproliferativi, antimetastatici, antiangiogenici, proapoptotici e oncosoppressori, mediati da numerosi meccanismi, quali l'inibizione di cicline e di oncogeni, l'attivazione di oncosoppressori e mediatori proapoptotici, l'inibizione di metalloproteasi e di geni coinvolti nella migrazione cellulare. Due studi clinici di fase II hanno investigato l'effetto di preparati di melagrana in pazienti con rialzo del PSA dopo terapia chirurgica o radiante in seguito a diagnosi di CaP localizzato.

Nello studio Simon-adattativo prospettico a singola coorte di *Pantuck et al.* (2006) è stato somministrato succo intero di melagrana, nella dose di 8 onces/die (circa 240 mL/die), fino a progressione di malattia (16). Il trattamento ha aumentato in modo marcato e significativo il tempo di raddoppio dei valori di PSA da 15 (basale) a 54 mesi ($P < 0.001$).

Nello studio randomizzato e in doppio cieco di *Paller et al.* (2013) sono state comparate due dosi diverse di un estratto di melagrana (1 o 3 grammi/die) (17). Anche in questo caso il tempo di raddoppio dei livelli ematici di PSA è aumentato significativamente, da 11.9 (basale) a 18.5 mesi nella coorte a dosaggio ridotto e da 12.2 (basale) a 17.5 mesi nella coorte che ha ricevuto la dose di 3 grammi/die ($P < 0.001$ in entrambi i casi).

Non è stato osservato un effetto dose-dipendente del trattamento. Sia lo stesso *Paller* che *Wang* in una review sull'argomento (15), concordano nell'osservare che il difetto principale di questi studi sia l'assenza di un braccio placebo. È stato infatti più volte dimostrato che in certe coorti di pazienti sottoposte a placebo o a non trattamento si assiste ad un prolungamento spontaneo del tempo del raddoppio del PSA.

Più recentemente due studi comparativi randomizzati in doppio cieco hanno incluso un braccio placebo.

Lo studio di *Pantuck et al.* ha paragonato contro placebo l'effetto della melagrana, sotto forma di estratto o di succo (8 onces, circa 240 mL, contenente 2486 mg polifenoli totali al giorno), sul tempo di raddoppio del PSA. Nei 183 pazienti analizzati, il tempo di raddoppio del PSA è aumentato di 4.5 mesi nel braccio placebo (11.1=>15.6 mesi, $P < 0.001$), di 1.6 mesi nel braccio trattato con estratto (12.9=>14.5 mesi, $P = 0.13$), e di 7.6 mesi nel braccio che aveva ricevuto il succo (12.7=>20.3 mesi, $P = 0.004$). Le differenze inter-gruppo non sono però risultate statisticamente significative (18).

Nello studio randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo di *Stenner-Liewen et al.*, 120 pazienti, affetti da CaP avanzato con valori di PSA > 5 ng/mL, avevano ricevuto per 4 settimane 500 mL al giorno di succo di melagrana al giorno o un placebo (un uguale volume di bevanda equivalente). Nelle successive 4 settimane, dopo l'apertura del cieco, il succo di melagrana (250 mL/die) era stato somministrato a tutti i pazienti.

Non sono state osservate differenze significative tra i due bracci di trattamento, che hanno mostrato fluttuazioni simili del PSA rispetto ai valori basali medi al termine dello studio (placebo: 19.9 mesi; melagrana: 21.6 mesi). La progressione dei valori di PSA è stata osservata nel 41% dei pazienti trattati con placebo e nel 38% dei pazienti in trattamento "attivo" ($P = 0.83$) (19). Si era però verificato un declino del PSA in una frazione maggiore del braccio placebo nelle fasi iniziali dello studio (35% dei pazienti) rispetto ai pazienti con trattamento "attivo" (25% dei pazienti). Gli Autori hanno attribuito questo fenomeno a "fluttuazioni naturali" del PSA in questa tipologia di soggetti.

In conclusione, l'impiego del placebo in questi ultimi studi ha ridimensionato le aspettative generate da studi precedenti non-comparativi di fase II. Nuovi studi e metanalisi potranno permettere di trarre conclusioni più circostanziate su questo tipo di trattamento.

SOLANUM LYCOPERSICUM

Il licopene è un idrocarburo carotenoide antiossidante, privo di attività vitaminica-A, con formula $C_{40}H_{56}$, presente nel pomodoro e in minor misura in altre specie vegetali.

Alcuni studi clinici hanno investigato sia le proprietà terapeutiche che chemiopreventive del licopene nei confronti del CaP. Circa queste ultime, una metanalisi di *Ilic et al.* limitata a due soli studi randomizzati ha mostrato che, rispetto ad un gruppo di controllo, l'assunzione di licopene non riduce in modo significativo il rischio relativo di diagnosi di CaP (RR=0.95, 95%CI: 0.63-1.44) (20). Una seconda, più articolata metanalisi condotta su 11 studi di coorte e 7 studi caso-controllo aveva come esito atteso l'incidenza di CaP (1) nei consumatori di grandi o piccole quantità di pomodoro crudo (3 studi); (2) nei consumatori di grandi o piccole quantità di pomodoro cotto (2 studi); (3) o in soggetti che assumevano basse o alte dosi di licopene (5 studi). In nessun caso il licopene (o pomodoro, in qualsiasi quantità) ha ridotto in modo significativo l'odds ratio per neoplasia prostatica (21). È stato anche analizzato l'effetto di alti o bassi livelli di licopene nel siero sull'incidenza del CaP. Il risultato di quest'analisi è interessante: dei quattro studi inclusi due non mostravano differenze significative (22, 23), ma altri due mostravano che alti livelli sierici di licopene abbassano significativamente l'odds per CaP (24, 25).

L'effetto terapeutico del licopene è meno studiato rispetto alla sua attività preventiva nei confronti del CaP. *Paur et al.* hanno randomizzato 86 pazienti con CaP non ad alto rischio in tre gruppi, trattati rispettivamente (1) con 30 mg di solo licopene aggiunto alla dieta, (2) con 30 mg di licopene associato ad altri fitoterapici e integratori (inclusi tè verde, melagrana, selenio ed isoflavoni della soia), e (3) un gruppo di controllo privo di trattamento (26). In pazienti valutati post-operativamente come non ad alto rischio, il supplemento di licopene ha causato un calo lieve ma significativo dei livelli di PSA nel siero (media: 7.98; licopene: -0.23 ng/mL; controlli: +0.45 ng/mL, $P = 0.016$ Mann-Whitney). Va però notato che il licopene somministrato in associazione con altri prodotti vegetali e integratori non ha causato la diminuzione del PSA (variazione: +0.28 ng/mL). Gli Autori ritengono che l'alta variabilità individuale nell'assorbimento del licopene può avere determinato il parziale insuccesso dello studio. Va osservato che una precedente metanalisi di 2 piccoli studi clinici aveva mostrato un lieve ma significativo decremento dei livelli di PSA, espresso come differenza media pari a -1.58 (95%CI -2.61/-0.55) (20).

GLYCINE MAX E LINUM USITATISSIMUM

La bassa prevalenza del CaP nei paesi dell'est asiatico è da alcuni attribuita a cause ambientali, ed in particolare al consumo, oltre che di ingenti quantità di tè verde, di prodotti a base di soia, contenente isoflavoni caratterizzati da attività fitoestrogenica, sommata ad altri effetti a livello cellulare e tissutale.

Questa evidenza ha spinto alcuni gruppi di ricerca ad effettuare studi preclinici e clinici impiegando la soia sotto forma di estratti concentrati, contenenti elevate quantità degli agliconi genisteina, daidzeina, ed equolo (il

metabolita intestinale della daizdeina). Questi tre composti possiedono apparente attività pleiotropica e sono anche attivi come fitoestrogeni. *deVere-White et al.* hanno reclutato 66 pazienti per uno studio diviso in due fasi distinte. Nella prima fase 66 pazienti con diagnosi istologica di CaP confermata e Gleason score ≤ 10 , in regime di sorveglianza attiva e non ancora sottoposti a trattamento chirurgico o radioterapico, sono stati randomizzati in un gruppo placebo e un gruppo trattato con 5 g/die di estratto di soia titolato a 450 mg di genisteina e 300 mg di daizdeina ed altri isoflavoni. Lo studio era in doppio cieco. Dopo sei mesi lo studio è diventato aperto e a singola coorte, e 35 pazienti provenienti da entrambi i gruppi hanno ricevuto 5 g/die dello stesso estratto di soia (27). Nonostante l'estratto contenesse elevate concentrazioni di isoflavoni non è stato notato alcun effetto di riduzione dei livelli assoluti di PSA nel braccio di trattamento attivo sia nella prima sia nella seconda fase dello studio. Anche il tempo di raddoppio del PSA non era differente da quello misurato nei pazienti trattati con placebo. Questo risultato dovrà verosimilmente essere confermato o smentito in studi successivi, su popolazioni più numerose di pazienti.

Una metanalisi del 2015 di *He et al.* Aveva come obiettivo principale lo studio dell'influenza dei fitoestrogeni, sia isoflavoni che lignani, sul rischio di contrarre il CaP (28). Otto studi caso-controllo effettuati in Nordamerica, Europa ed Asia sono stati inclusi in questa analisi. La metanalisi ha evidenziato un'associazione significativa tra l'assunzione di elevate quantità di genisteina (OR=0.83, 95% CI: 0.72-0.95) e daizdeina (OR=0.82, 95% CI: 0.70-0.97) e un ridotto *odds* di cancro. Questo risultato non era però coerente con l'analisi effettuata calcolando la relazione tra le concentrazioni plasmatiche dei due composti e il rischio di malattia, risultata non significativa statisticamente.

Gli Autori ipotizzano che questa discrepanza sia dovuta all'elevata variabilità individuale circa il metabolismo degli isoflavoni.

Una metanalisi successiva (2018) di *Perez-Cornago et al.*, eseguita su 7 studi prospettici, ha confermato l'assenza di un'associazione significativa tra CaP e concentrazioni plasmatiche di genisteina e daizdeina (29), ma ha evidenziato un'associazione significativa per il metabolita equolo (OR=0.61, 95% CI: 0.39-0.97). Questa analisi era aggiustata per età, stato civile, istruzione, fumo, altezza e indice di massa corporea.

La presenza nei semi di lino (*Linum usitatissimum*) di lignani ad attività fitoestrogenica ed inibitrice di NFkappaB (precursori di composti quali p. es. il metabolita intestinale enterolattone), rappresenta la base teorica su cui poggia la terapia sperimentale del CaP basata su questi composti.

Nella metanalisi di *He et al.* (2015) l'associazione tra un elevato consumo di lignani e l'*odds* per CaP non è risultata significativa. È stata però evidenziata un'associazione significativa tra elevate concentrazioni plasmatiche di enterolattone e un ridotto *odds* di cancro (OR=0.76, 95% CI: 0.60-0.97) (28). Tuttavia, la metanalisi di *Perez-Cornago et al.* non ha confermato questo dato significativo, riguardante l'associazione tra concentrazioni plasmatiche di enterolattone e ridotto *odds* di CaP (29).

CONCLUSIONI

1. La maggior parte delle sostanze di origine vegetale oggetto di studio in rapporto al loro potere preventivo o terapeutico nei confronti del cancro della prostata sono polifenoli o molecole di altro tipo, caratterizzate da un marcato effetto antiossidante. Ciò mostra anche il fondamento teorico di queste ricerche, mirate a dimostrare che la riduzione del danno ossidativo a livello cellulare e tissutale possa facilitare la prevenzione e il controllo della malattia neoplastica a livello prostatico.
2. Le sostanze fitoestrogeniche sono anch'esse oggetto di studio per il potenziale effetto che potrebbero esercitare sulle cellule ghiandolari prostatiche. Tali sostanze sembrano conferire attività protettiva nei confronti del CaP, ma i risultati delle metanalisi sono ancora in parte contraddittori.
3. Molte delle preparazioni utilizzate in tali studi non contenevano quantità standardizzate dei prodotti fitochimici oggetto di indagine, il che rende difficile ogni valutazione di efficacia terapeutica.
4. La qualità dell'evidenza presentata in molti studi clinici non è elevata. La grande maggioranza degli studi pubblicati a tutt'oggi è di tipo osservazionale di coorte o caso-controllo e pochi sono i trials prospettici randomizzati controllati in doppio cieco. La dimensione campionaria, soprattutto negli studi di coorte, è spesso ai limiti di un potere statistico sufficiente a garantire la robustezza del dato scientifico. In molti studi manca un braccio trattato con placebo o con la migliore (fito)terapia a disposizione.
5. Per quanto riguarda gli *endpoints* delle ricerche cliniche effettuate o da pianificare in futuro, l'analisi approfondita degli studi inclusi in questa review suggerisce che il tempo di raddoppio dei livelli plasmatici di PSA (PSA-DT) possa rappresentare un parametro adeguato per valutare l'effetto di sostanze di origine vegetale sulla crescita neoplastica. In calce ad un eccellente lavoro di valutazione complessiva degli studi clinici effettuati fino all'anno 2016, *van Die et al.* hanno elencato alcune raccomandazioni che riteniamo utile riassumere a conclusione di questa rassegna (30). Tali raccomandazioni si riferiscono a studi clinici (o metanalisi) effettuati su pazienti con recidiva biochimica di un CaP trattato in precedenza. Questa tipologia di pazienti è individuata come la ideale fruitrice di una terapia di tipo naturale, che possa estendere il periodo di sorveglianza che precede interventi successivi (chemioterapia, radionuclidi, modulazione ormonale, ecc.). In breve:
 - per definire gli endpoint di uno studio sui fitoterapici nel CaP si raccomanda di utilizzare la definizione AUA di recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale (un livello di PSA >0.2 ng/mL misurato 6-12 settimane dopo l'intervento, seguito da un test che confermi la persistenza di tale livello) e la definizione ASTRO di recidiva biochimica dopo radioterapia (il valore intermedio fra il nadir del PSA e il primo di tre aumenti consecutivi del marcatore);
 - dato che la sopravvivenza libera da metastasi è fortemente influenzata dal tempo di raddoppio del

PSA e dallo score di Gleason, è importante stratificare i candidati ad un trial di fitoterapia in base a questi due fattori, come segue: PSA-DT ≤ 9 vs. >9 mesi, Gleason $\leq 3+4$ vs. $>4+3$;

- i risultati dei trial dovrebbero includere, dove possibile, le variazioni del PSA-DT, riduzioni del 30% o del 50% dei livelli di PSA, e la sopravvivenza libera da metastasi, definite secondo i criteri del *Cancer Working Group* (31).

Come nota conclusiva ci permettiamo di ritenere quest'ultima raccomandazione in parte opinabile: trattandosi spesso di prodotti di uso molto comune sotto forma di bevanda o di alimento (p.es. tè verde, succo di melagrana o di pomodoro), è difficile immaginare che preparati a base di queste specie vegetali, neppure in forma concentrata, possano indurre fenomeni di chemioprotezione, citotossicità o di modulazione endocrina in grado di modificare a tal punto i livelli di PSA (riduzioni del 50%). Altro discorso è, ovviamente, la somministrazione di quantità molto elevate di un principio attivo estratto dalle specie suddette, in forma naturale o chimicamente modificata/potenziata, benché tale approccio non possa essere considerato come appartenente al campo della "fitoterapia" comunemente intesa. Siamo però d'accordo circa la prima parte di questa raccomandazione, concernente l'impiego del PSA-DT quale importante *endpoint* di questi studi clinici.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia Louise Beckers (Università di Ghent, Belgio) per l'assistenza nel lavoro di metanalisi (ricerca bibliografica, estrazione e analisi dati, ecc.).

BIBLIOGRAFIA

1. Novara G, Giannarini G, Alcaraz A, et al. Efficacy and Safety of Hexanic Lipidosterolic Extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus*. 2016; 2:553-561.
2. Ishani A, MacDonald R, Nelson D, et al. Pygeum africanum for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Am J Med*. 2000; 109:654-64.
3. MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Wilt TJ. A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2000; 85:836-41.
4. Von Löw EC, Perabo FG, Siener R, Müller SC. Review. Facts and fiction of phytotherapy for prostate cancer: a critical assessment of preclinical and clinical data. *In Vivo*. 2007; 21:189-204.
5. Zheng J, Yang B, Huang T, et al. Green tea and black tea consumption and prostate cancer risk: an exploratory meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer*. 2011; 63:663-72.
6. Fei X, Shen Y, Li X, Guo H. The association of tea consumption and the risk and progression of prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7:3881-91.
7. Hu JP, Zhen Q, Zhang LS, Cui FL. Kallikrein 3 and vitamin D receptor polymorphisms: potential environmental risk factors for prostate cancer. *Diagn Pathol*. 2014; 9:84.
8. Stefani ED, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, et al. Alcohol drinking, non-alcoholic beverages and risk of advanced prostate cancer among Uruguayan men. *Cancer Sci Ther*. 2011; S1:006.
9. Lin YW, Hu ZH, Wang X, et al. Tea consumption and prostate cancer: an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2014; 12:38.
10. Yu F, Jin Z, Jiang H, et al. Tea consumption and the risk of five major cancers: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Cancer*. 2014; 14:197.

Il caso di PC-SPES

Per le sue potenziali proprietà antineoplastiche nei confronti del carcinoma prostatico, il complesso fitoterapico denominato "PC-SPES", di produzione americana, composto da 8 specie botaniche (*Dendranthema morifolium* Tzvel, *Panax pseudo-ginseng*, *Glycyrrhiza uralensis* Fisch, *Rabdosia rubescens* Harms, *Chaicalensis* Georgi, *Ganoderma lucidum* Karst, *Isatis indigotica* Fort, *Serenoa repens*), è stato per alcuni anni oggetto di ricerche precliniche e cliniche. Era stato infatti mostrato che questo preparato può down-regolare geni codificanti per il recettore apoptotico, per Bcl-2, per alfa- e beta-tubuline e per proteine coinvolte nel ciclo cellulare, e nel contempo up-regolare p53, p21, e bax (32).

Il composto è stato anche sperimentato nel contesto di studi clinici, durante i quali si erano verificati effetti avversi di natura tromboembolica (nel 5% dei casi) (34) oltre che episodi di ginecomastia e mastodinia (35). PC-SPES mostrava segni di attività, con diminuzione del PSA fino al 50%, e attenuazione della sintomatologia dolorosa (36-38). Il prodotto sembrava essere promettente, era diventato molto popolare ed era utilizzato in maniera crescente dal pubblico e da alcuni specialisti. Tuttavia, nel 2002 Sovak et al. pubblicarono sul *Journal of the National Cancer Institute* i risultati di un'approfondita analisi di lotti diversi del prodotto, dimostrando che lo stesso conteneva quantità variabili di cumarina (fino a 560 mcg/g), dietilsilbestrolo (fino a 159 mcg/g) e indometacina (fino a 13 mcg/g) (39). Questi ultimi, essendo sintetici, non rappresentavano ovviamente una componente naturale delle specie vegetali presenti nella miscela PC-SPES. È verosimile che l'indometacina fosse responsabile dell'attività analgesica della miscela e che l'estrogeno avesse indotto sia la riduzione del PSA sia allo stesso tempo gli effetti tromboembolici indesiderati (40). La cumarina sarebbe presumibilmente stata aggiunta per (pericolosamente!) prevenire questi ultimi. La FDA ha condotto un'indagine approfondita in merito; oggi il prodotto non è più in commercio e da anni nessuno studio è stato più pubblicato al riguardo. Questa breve narrazione della vicenda di PC-SPES sottolinea la capitale importanza dell'impiego in terapia di composti sottoposti a sperimentazioni precliniche e cliniche rigorose, e somministrati secondo criteri basati sulla migliore evidenza scientifica.

11. Zhang YF, Xu Q, Lu J, et al. Tea consumption and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Eur J Cancer Prev.* 2015; 24:353-62.
12. Guo Y, Zhi F, Chen P, et al. Green tea and the risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96:e6426.
13. Lassed S, Deus CM, Lourenço N, et al. Diet, Lifestyles, Family History, and Prostate Cancer Incidence in an East Algerian Patient Group. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:5730569.
14. Sen A, Papadimitriou N, Lagiou P, et al. Coffee and tea consumption and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2019; 144:240-250.
15. Wang L, Martins-Green M. Pomegranate and its components as alternative treatment for prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2014; 15:14949-66.
16. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, et al. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12:4018-26.
17. Paller CJ, Ye X, Wozniak PJ, et al. A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013; 16:50-5.
18. Pantuck AJ, Pettaway CA, Dreicer R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of pomegranate extract on rising PSA levels in men following primary therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015; 18:242-8.
19. Stenner-Liewen F, Liewen H, Cathomas R, et al. Daily Pomegranate Intake Has No Impact on PSA Levels in Patients with Advanced Prostate Cancer - Results of a Phase IIb Randomized Controlled Trial. *J Cancer.* 2013; 4:597-605.
20. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas.* 2012; 72:269-76.
21. Chen J, Song Y, Zhang L. Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2013; 59:213-23.
22. Kristal AR, Till C, Platz EA, et al. Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 638-46.
23. Peters U, Leitzmann MF, Chatterjee N, et al. Serum lycopene, other carotenoids, and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16:962-8.
24. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res.* 1999; 59:1225-30.
25. Key TJ, Appleby PN, Allen NE, et al. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 8:672-81.
26. Paur I, Lilleby W, Bøhn SK, et al. Tomato-based randomized controlled trial in prostate cancer patients: Effect on PSA. *Clin Nutr.* 2017; 36:672-679.
27. de Vere White RW, Tsodikov A, Stapp EC, et al. 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; 62:1036-43.
28. He J, Wang S, Zhou M, et al. Phytoestrogens and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *World J Surg Oncol.* 2015; 13:231.
29. Perez-Cornago A, Appleby PN, Boeing H, et al. Circulating isoflavone and lignan concentrations and prostate cancer risk: a meta-analysis of individual participant data from seven prospective studies including 2,828 cases and 5,593 controls. *Int J Cancer.* 2018; 143:2677-2686.
30. van Die MD, Bone KM, Emery J, et al. Phytotherapeutic interventions in the management of biochemically recurrent prostate cancer: a systematic review of randomised trials. *BJU Int.* 2016; 117(Suppl4):17-34.
31. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26:1148-59.
32. Bonham M, Arnold H, Montgomery B, Nelson PS. Molecular effects of the herbal compound PC-SPES: identification of activity pathways in prostate carcinoma. *Cancer Res.* 2002; 62:3920-4.
33. Chenn S. In vitro mechanism of PC SPES. *Urology.* 2001; 58(2 Suppl 1):28-35.
34. Oh WK, Small EJ. PC-SPES and prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2002; 29:59-66.
35. Small EJ, Frohlich MW, Bok R, et al. Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18:3595-603.
36. de la Taille A, Buttyan R, Hayek O, et al. Herbal therapy PC-SPES: in vitro effects and evaluation of its efficacy in 69 patients with prostate cancer. *J Urol.* 2000; 164:1229-34.
37. Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, et al. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPES, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3705-12.
38. Oh WK, George DJ, Hackmann K, et al. Activity of the herbal combination, PC-SPES, in the treatment of patients with androgen-independent prostate cancer. *Urology.* 2001; 57:122-6.
39. Sovak M, Seligson AL, Konas M, et al. Herbal composition PC-SPES for management of prostate cancer: identification of active principles. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:1275-81.
40. Wilkins A, Shahidi M, Parker C, et al. Diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2012; 110(11 Pt B):E727-35.

Corrispondenza

Gianpaolo Perletti
 gianpaolo.perletti@uninsubria.it
 Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita
 Sezione di Scienze Mediche e Chirurgiche
 Università degli Studi dell'Insubria
 Via Manara, 7, 21052 Busto Arsizio

Tabella 1 →

Tabella 1.

Studi preclinici: attività di preparazioni varie di singoli fitoterapici su cellule tumorali in vitro e/o modelli animali in vivo.

Specie botanica	Testata in vitro (linea cellulare)	Testata in vivo (modello animale murino se non altrimenti specificato)	Evidenze sperimentali di efficacia e meccanismo d'azione	Bibliografia
<i>Acanthopanax trifoliatum</i> Merr	si (PC3)	/	Apoptosi, attiv. antiproliferativa	Wang et al.
<i>Allium sativum</i>	si (PC3)	/	Apoptosi, arresto ciclo cellulare	Bagul et al.
<i>Allophylus cobbe</i>	si (PC3, DU145)	/	Apoptosi	Ghagane et al.
<i>Annona muricata</i>	si	si (xenograft)	Attiv. antiproliferativa (clonogenesi)	Yang et al.
<i>Baliospermum montanum</i> (nanoparticelle)	si	/	Apoptosi, inib. migrazione cellulare	Cherian et al.
<i>Belamcanda chinensis</i>	si (LNCaP)	si (xenograft)	Apoptosi	Thelen et al.
<i>Boswellia serrata</i>	si (PC3)	si (xenotrapianto su membrana corioallantoidea)	Apoptosi	Buechele et al.
<i>Camellia ptilophylla</i>	/	si (xenograft)	Inibizione del ciclo cellulare	Peng et al.
<i>Camellia sinensis</i>	LAPC4, LNCaP, PC3	si (xenograft, modello TRAMP)	Apoptosi TRAIL e p53-mediata, soppressione di NFkappaB,	Hastak et al., Henning et al., Siddiqui et al. 2007/2008, Thakur et al.
<i>Centaurea kilaea</i> Boiss <i>Cimicifuga racemosa</i>	si (PC3) si (LNCaP, PC3, DU145)	/ si (xenograft)	Attiv. antiproliferativa Apoptosi, Inib captazione di nucleosidi, modulazione di AhR (aryl hydrocarbon receptor), attivita' antiproliferativa	Sen et al., Dueregger et al., Seidlova et al., Jarry et al., Hostanska et al.
<i>Clusia rosea</i>	si (LNCaP)	/	Apoptosi	Diaz-Carballo et al.
<i>Commiphora mukul</i>	si (LNCaP, clone androgeno-indipendente)	/	Apoptosi	Xiao et al.
<i>Cryptomeria japonica</i>	si (22Rv1-derived 103E)	/	Blocco del recettore androgenico	Tu et al.
<i>Curcuma longa</i> , <i>Zingiber officinale</i>	si (PC3)	/	Inib. clonogenesi	Kurapati et al.; Rao et al.
<i>Diospyros mespiliformis/tricolor</i>	si (LNCaP)	/	Citotossicità'	Adeniyi et al.
<i>Epilobium angustifolium</i>	si	/	Inib. proliferazione	Kiss et al.
<i>Epimedium alpinum</i>	si (LNCaP)	/	Effetto anti-androgeno	Miura et al.
<i>Erythrina mildbraedii</i>	si	/	Citotossicità'	Tchokouaha et al.
<i>Euphorbia formosana</i>	si (DU145)	/	Inib. migrazione cellulare	Yang et al.
<i>Fagaria zanthoxyloides</i> , <i>Pseudocedrela kotchyii</i>	si (PC3, DU-145, LNCaP, CWR-22)	/	Apoptosi, attiv. antiproliferativa	Kassim et al.
<i>Ga/derma lucidum</i>	si	/	Inib. migrazione e adesione cellulare	Sliva.
<i>Glycine max</i>	/	si (modello TRAMP; xenograft; carcinogenesi prostatica nel ratto indotta da N-metilnitrosurea)	Inibizione crescita e angiogenesi tumorale; downregolazione del recettore androgenico	Zhou et al., Lamartiniere et al.
<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	si (DU145, MLL)	/	Inibizione metallo proteasi di matrice e ciclo cellulare	Park et al., Lee et al.
<i>Humulus lupulus</i>	si	/	Apoptosi	Deeb et al.
<i>Juglans regia</i>	/	si (xenograft)	Inib. crescita tumorale	Reiter et al.
<i>Kaempferia pandurata</i>	si (DU145, PC3)	/	Apoptosi	Yun et al.
<i>Lavandula angustifolia</i>	si (PC3, DU145)	/	Apoptosi	Zhao et al.
<i>Leea indica</i>	si (DU145, PC3)	/	Citotossicità'	Ghagane et al.
<i>Lycium barbarum</i>	si (PC3, DU145)	si (xenograft)	Apoptosi	Luo et al.
<i>Malus pumila</i>	si (CWR22Rnu1, DU145)	/	Arresto del ciclo cellulare, induzione oncosoppressori	Reagan-Shaw et al.

Continua →

Specie botanica	Testata <i>in vitro</i> (linea cellulare)	Testata <i>in vivo</i> (modello animale murino se non altrimenti specificato)	Evidenze sperimentali di efficacia e meccanismo d'azione	Bibliografia
<i>Momordica charantia</i>	si (PC3, LNCaP)	si (modello TRAMP; xenograft)	Inib. ciclo cellulare e progressione neoplastica; inib. migrazione e metalloproteasi	Ru et al., Pitchakarn et al.
<i>Myoschilos oblongum</i>	si (Pz-HPV-7)	/	Citotossicità	Piovano et al.
<i>Myricaria germanica</i>	si (PC3)	/	Citotossicità	Nawwar et al.
<i>Nepeta cataria</i>	si (PC3)	/	Apoptosi	Emami et al.
<i>Oenotera paradoxa</i>	si (DU145)	/	Inib. migrazione cellulare	Lewandowska et al.
<i>Opuntia spp.</i>	si	/	Citotossicità	Chavez-Santoscoy et al.
<i>Panax ginseng</i>	si	/	Attiv. antiproliferativa	Liu et al.
<i>Pancreaticum maritimum</i>	si (PC3)	/	Inib. migrazione e proliferazione cellulare	Ibrahim et al.
<i>Periploca graeca</i>	si (PC3)	/	Citotossicità	Spera et al.
<i>Physalis alkekengi</i>	si (CWR22Rv1, C42B)	/	Apoptosi	Han et al.
<i>Piper betle</i>	si	si (xenograft)	Inib. crescita tumorale e cellulare	Paranjpe et al.
<i>Piper cubeba</i>	si (LNCaP, PC3)	/	Inib. proliferazione, diminuzione secrezione PSA	Yam et al.
<i>Pteleopsis suberosa</i>	si (DU145)	/	Apoptosi	De Leo et al.
<i>Punica granatum</i>	si (LAPC4, DU145, PC3, LNCaP)	si (modello TRAMP; LAPC4 and PC3 xenografts)	Effetto proapoptotico, antimetastatico, antiangiogenico, inibizione tumorigenesi in vivo, inib. di metalloproteasi e invasione attraverso matrigel, inib. ciclo cellulare, downregolazione di NF-kB, Akt/mTOR, cicline e Bcl2, upregolazione di P21/WAF1 e Bax, modulazione di miRNA diversi	Adhami et al., Rettig et al., Albrecht et al., Lansky et al., Malik et al., Wang et al.
<i>Pygeum africanum</i>	si (PC3, LNCaP)	si, (modello TRAMP)	Attiv. antiandrogena e proapoptotica	Papaionannou et al., Shenouda et al.
<i>Salvia leriaefolia</i>	si (PC3)	/	Citotossicità	Chudhary et al.
<i>Salvia miltiorrhiza Bunge</i>	si (LNCaP, PC3)	/	Apoptosi	Won et al.
<i>Sassurea lappa</i>	si (LNCaP, TRAMP-C2, DU145)	/	Apoptosi, autofagia	Tian et al., Kim et al.
<i>Scutellaria baicalensis</i>	si (LNCaP, PC3)	/	Inib. ciclo cellulare	Ye et al.
<i>Scutellaria barbata</i>	si (LNCaP, PC3)	/	Blocco del ciclo cellulare	Marconett et al.
<i>Serenoa repens</i>	si (PC3, LNCaP)	/	Apoptosi	Baron et al., Petrangeli et al., Hostanska et al.
<i>Silybum marianum</i>	si (LNCaP)	/	Inib. recettore androgenico e secrez. PSA	Thelen et al.
<i>Solanum lycopersicum</i>	si	/	Apoptosi, growth and survival inhibition	Stacewicz-Sapuntzakis et al., Rafi et al.
<i>Solidago virgaurea</i>	si (PC3)	si (xenograft)	Inib. crescita tumorale	Gross et al.
<i>Strobilanthes crispus</i>	si (PC3, DU145)	/	Apoptosi	Yaacob et al.
<i>Terminalia chebula</i>	si (PC3)	/	necrosi cellulare, modesta apoptosi	Saleem et al.
<i>Teucrium persicum</i>	si (PC3)	/	Apoptosi	Tafrihi et al.
<i>Thevetia peruviana</i>	si	/	Apoptosi	Ramos-Silva et al.
<i>Trifolium pratense</i>	si (LAPC-4)	/	Diminuzione attività del testosterone e dei livelli di PSA	Gray et al.
<i>Trigonella foenum graecum</i>	si (DU145, PC3)	/	Inib. proliferazione	Shabbeer et al.
<i>Tydemania expeditionis</i>	si (DU145, PC3, LNCaP)	/	Effetto anti-androgeno, antiproliferativo	Zhang et al.
<i>Vaccinium species</i>	si	/	Inibizione metallo proteasi di matrice	Kondo et al.
<i>Vernonia guineensis Benth</i>	/	si (xenograft)	Citotossicità	Toyang et al.
<i>Vitis vinifera (piceatannolo)</i>	si (DU145)	/	Apoptosi	Kim et al.

Continua →

Specie botanica	Testata <i>in vitro</i> (linea cellulare)	Testata <i>in vivo</i> (modello animale murino se non altrimenti specificato)	Evidenze sperimentali di efficacia e meccanismo d'azione	Bibliografia
<i>Vitis vinifera</i> (resveratrolo)	/	si (xenograft)	Attiv. antiproliferativa	Mitani et al.
<i>Vitis vinifera</i> (semi)	si (DU145)	si (modello TRAMP)	Diminuzione cancerogenesi ma aumento incidenza PIN, apoptosi	Raina et al., Veluri et al., Agarwal et al.
<i>Wedelia chinensis</i>	si	si (xenograft)	Citotossicità, riduzione del PSA	Tsai et al.

BIBLIOGRAFIA DELLA TABELLA 1

1. Adeniyi BA, Robert MF, Chai H, Fong HH. *In vitro* cytotoxicity activity of Diosquinone, a naphthoquinone epoxide. *Phytother Res.* 2003; 17:282-4.

2. Adhami VM, Siddiqui IA, Syed DN, et al. Oral infusion of pomegranate fruit extract inhibits prostate carcinogenesis in the TRAMP model. *Carcinogenesis.* 2012; 33:644-51.

3. Agarwal C, Singh RP, Agarwal R. Grape seed extract induces apoptotic death of human prostate carcinoma DU145 cells via caspases activation accompanied by dissipation of mitochondrial membrane potential and cytochrome c release. *Carcinogenesis.* 2002; 23:1869-76.

4. Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, et al. Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J Med Food.* 2004; 7:274-83.

5. Bagul M, Kakumanu S, Wilson TA. Crude Garlic Extract Inhibits Cell Proliferation and Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis of Cancer Cells *In Vitro*. *J Med Food.* 2015; 18:731-7.

6. Baron A, Mancini M, Caldwell E, et al. *Serenoa repens* extract targets mitochondria and activates the intrinsic apoptotic pathway in human prostate cancer cells. *BJU Int.* 2009; 103:1275-83.

7. Bùchele B, Zugmaier W, Estrada A, et al. Characterization of 3alpha-acetyl-11-keto-alpha-boswellic acid, a pentacyclic triterpenoid inducing apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Planta Med.* 2006; 72:1285-9.

8. Chavez-Santoscoy RA, Gutierrez-Urbe JA, Serna-Saldívar SO. Phenolic composition, antioxidant capacity and *in vitro* cancer cell cytotoxicity of nine prickly pear (*Opuntia* spp.) juices. *Plant Foods Hum Nutr.* 2009; 64:146-52.

9. Cherian AM, Snima KS, Kamath CR, et al. Effect of *Baliospermum montanum* nanomedicine apoptosis induction and anti-migration of prostate cancer cells. 13. *Biomed Pharmacother.* 2015; 71:201-9.

10. Choudhary MI, Hussain A, Ali Z, et al. Diterpenoids including a novel dimeric conjugate from *Salvia leriæ*folia. *Planta Med.* 2012; 78:269-75.

11. De Leo M, Braca A, Sanogo R, et al. Antiproliferative activity of *Pteleopsis suberosa* leaf extract and its flavonoid components in human prostate carcinoma cells. *Planta Med.* 2006; 72:604-10.

12. Deeb D, Gao X, Jiang H, et al. Growth inhibitory and apoptosis-inducing effects of xanthohumol, a prenylated chalcone present in hops, in human prostate cancer cells. *Anticancer Res.* 2010; 30:3333-9.

13. Diaz-Carballo D, Gustmann S, Acikelli AH, et al. 7-epi-nemorosone from *Clusia rosea* induces apoptosis, androgen receptor down-regulation and dysregulation of PSA levels in LNCaP prostate carcinoma cells. *Phytomedicine.* 2012; 19:1298-306.

14. Dueregger A, Guggenberger F, Barthelmes J, et al. Attenuation of nucleoside and anti-cancer nucleoside analog drug uptake in pro-

state cancer cells by *Cimicifuga racemosa* extract BNO-1055. *Phytomedicine.* 2013; 20:1306-14.

15. Emami SA, Asili J, Hossein Nia S, et al. Growth Inhibition and Apoptosis Induction of Essential Oils and Extracts of *Nepeta cataria* L. on Human Prostatic and Breast Cancer Cell Lines. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(S3):125-30.

16. Ghagane SC, Puranik SI, Kumbar VM, et al. *In vitro* antioxidant and anticancer activity of *Leea indica* leaf extracts on human prostate cancer cell lines. *Integr Med Res.* 2017; 6:79-87.

17. Ghagane SC, Puranik SI, Nerli RB, Hiremath MB. Evaluation of *in vitro* antioxidant and anticancer activity of *Allophylus cobbe* leaf extracts on DU-145 and PC-3 human prostate cancer cell lines. *Cytotechnology.* 2017; 69:167-177.

18. Gray NE, Liu X, Choi R, et al. Endocrine-immune-paracrine interactions in prostate cells as targeted by phytochemicals. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009; 2:134-42.

19. Gross SC, Goodarzi G, Watabe M, et al. Antineoplastic activity of *Solidago virgaurea* on prostatic tumor cells in an SCID mouse model. *Nutr Cancer.* 2002; 43:76-81.

20. Han H, Qiu L, Wang X, et al. Physalins A and B inhibit androgen-independent prostate cancer cell growth through activation of cell apoptosis and downregulation of androgen receptor expression. *Biol Pharm Bull.* 2011; 34:1584-8.

21. Hastak K, Agarwal MK, Mukhtar H, Agarwal ML. Ablation of either p21 or Bax prevents p53-dependent apoptosis induced by green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate. *FASEB J.* 2005; 19:789-91.

22. Henning SM, Wang P, Said J, et al. Polyphenols in brewed green tea inhibit prostate tumor xenograft growth by localizing to the tumor and decreasing oxidative stress and angiogenesis. *J Nutr Biochem.* 2012; 23:1537-42.

23. Hostanska K, Nisslein T, Freudenstein J, et al. Apoptosis of human prostate androgen-dependent and -independent carcinoma cells induced by an isopropanolic extract of black cohosh involves degradation of cytokeratin (CK) 18. *Anticancer Res.* 2005; 25:139-47.

24. Hostanska K, Suter A, Melzer J, Saller R. Evaluation of cell death caused by an ethanolic extract of *Serenoa repens* fructus (Prostasan) on human carcinoma cell lines. *Anticancer Res.* 2007; 27:873-81.

25. Hu K, Yao X. The cytotoxicity of methyl protoneogracillin (NSC-698793) and gracillin (NSC-698787), two steroidal saponins from the rhizomes of *Dioscorea collettii* var. *hypoglauca*, against human cancer cells *in vitro*. *Phytother Res.* 2003; 17:620-6.

26. Ibrahim SR, Mohamed GA, Shaala LA, et al. New alkaloids from *Pancreaticum maritimum*. *Planta med.* 2013; 79:1480-4.

27. Jarry H, Thelen P, Christoffel V, et al. *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 inhibits proliferation of the human prostate cancer cell line LNCaP. *Phytomedicine.* 2005; 12:178-82.

28. Kassim OO, Copeland RL, Kenguele HM, et al. Antiproliferative

- activities of *Fagara xanthoxyloides* and *Pseudocedrela kotschy* against prostate cancer cell lines. *Anticancer Res.* 2015; 35:1453-8.
29. Kim EJ, Hong JE, Lim SS, et al. The hexane extract of *Saussurea lappa* and its active principle, dehydrocostus lactone, inhibit prostate cancer cell migration. *J Med Food.* 2012; 15:24-32.
30. Kim EJ, Park H, Park SY, et al. The grape component piceatanol induces apoptosis in DU145 human prostate cancer cells via the activation of extrinsic and intrinsic pathways. *J Med Food.* 2009; 12:943-51.
31. Kiss A, Kowalski J, Melzig MF. Induction of neutral endopeptidase activity in PC-3 cells by an aqueous extract of *Epilobium angustifolium* L. and *oenotherin* B. *Phytomedicine.* 2006; 13:284-9.
32. Kondo M, MacKinnon SL, Craft CC, et al. Ursolic acid and its esters: occurrence in cranberries and other *Vaccinium* fruit and effects on matrix metalloproteinase activity in DU145 prostate tumor cells. *J Sci Food Agric.* 2011; 91:789-96.
33. Kurapati KR, Samikkannu T, Kadiyala DB, et al. Combinatorial cytotoxic effects of *Curcuma longa* and *Zingiber officinale* on the PC-3M prostate cancer cell line. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2012; 23:139-46.
34. Lamartiniere CA, Cotroneo MS, Fritz WA, et al. Genistein chemoprevention: timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate. *J Nutr.* 2002; 132:552S-558S.
35. Lansky EP, Harrison G, Froom P, Jiang WG. Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel. *Invest New Drugs.* 2005; 23:121-2.
36. Lee YM, Lim DY, Choi HJ, et al. Induction of cell cycle arrest in prostate cancer cells by the dietary compound isoliquiritigenin. *J Med Food.* 2009; 12:8-14.
37. Lewandowska U, Owczarek K, Szweczyk K, et al. Influence of polyphenol extract from evening primrose (*Oenothera paradoxa*) seeds on human prostate and breast cancer cell lines. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2014; 68:110-8.
38. Liu J, Shimizu K, Yu H, et al. Stereospecificity of hydroxyl group at C-20 in antiproliferative action of ginsenoside Rh2 on prostate cancer cells. *Fitoterapia.* 2010; 81:902-5.
39. Luo Q, Li Z, Yan J, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides induce apoptosis in human prostate cancer cells and inhibits prostate cancer growth in a xenograft mouse model of human prostate cancer. *J Med Food.* 2009; 12:695-703.
40. Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, et al. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102:14813-8.
41. Marconett CN, Morgenstern TJ, San Roman AK, et al. BZL101, a phytochemical extract from the *Scutellaria barbata* plant, disrupts proliferation of human breast and prostate cancer cells through distinct mechanisms dependent on the cancer cell phenotype. *Cancer Biol Ther.* 2010; 10:397-405.
42. Mitani T, Harada N, Tanimori S, et al. Resveratrol inhibits hypoxia-inducible factor-1 α -mediated androgen receptor signaling and represses tumor progression in castration-resistant prostate cancer. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2014; 60:276-82.
43. Miura Y, Oyama M, Iguchi K, et al. Anti-Androgenic Activity of Icarisid II from *Epimedium* Herb in Prostate Cancer LNCaP Cells. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2015; 61:201-4.
44. Nawwar MA, Swilam NF, Hashim AN, et al. Cytotoxic isoferulic acidamide from *Myricaria germanica* (Tamaricaceae). *Plant Signal Behav.* 2013; 8:e22642.
45. Papaioannou M, Schleich S, Roell D, et al. NBBS isolated from *Pygeum africanum* bark exhibits androgen antagonistic activity, inhibits AR nuclear translocation and prostate cancer cell growth. *Invest New Drugs.* 2010; 28:729-43.
46. Paranjpe R, Gundala SR, Lakshminarayana N, et al. Piper betel leaf extract: anticancer benefits and bio-guided fractionation to identify active principles for prostate cancer management. *Carcinogenesis.* 2013; 34:1558-66.
47. Park SY, Lim SS, Kim JK, et al. Hexane-ethanol extract of *Glycyrrhiza uralensis* containing licoricidin inhibits the metastatic capacity of DU145 human prostate cancer cells. *Br J Nutr.* 2010; 104:1272-82.
48. Peng L, Khan N, Afaq F, et al. In vitro and in vivo effects of water extract of white cocoa tea (*Camellia pitlophylla*) against human prostate cancer. *Pharm Res.* 2010; 27:1128-37.
49. Petrangeli E, Lenti L, Buchetti B, et al. Lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSEs, Permixon) treatment affects human prostate cancer cell membrane organization. *J Cell Physiol.* 2009; 219:69-76.
50. Piovano M, Chamy MC, Garbarino JA, et al. Cytotoxic activity of the root extract from *Myoschilos oblongum*. *Fitoterapia.* 2003; 74:497-500.
51. Pitchakarn P, Ogawa K, Suzuki S, et al. *Momordica charantia* leaf extract suppresses rat prostate cancer progression in vitro and in vivo. *Cancer Sci.* 2010; 101:2234-40.
52. Rafi MM, Kanakasabai S, Reyes MD, Bright JJ. Lycopene modulates growth and survival associated genes in prostate cancer. *J Nutr Biochem.* 2013; 24:1724-34.
53. Raina K, Singh RP, Agarwal R, Agarwal C. Oral grape seed extract inhibits prostate tumor growth and progression in TRAMP mice. *Cancer Res.* 2007; 67:5976-82.
54. Ramos-Silva A, Tavares-Carreón F, Figueroa M, et al. Anticancer potential of *Thevetia peruviana* fruit methanolic extract. *BMC Complement Altern Med.* 2017; 17:241.
55. Rao KV, Samikkannu T, Dakshayani KB, et al. Chemopreventive potential of an ethyl acetate fraction from *Curcuma longa* is associated with upregulation of p57(kip2) and Rad9 in the PC-3M prostate cancer cell line. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13:1031-8.
56. Reagan-Shaw S, Eggert D, Mukhtar H, Ahmad N. Antiproliferative effects of apple peel extract against cancer cells. *Nutr Cancer.* 2010; 62:517-24.
57. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, et al. A walnut-enriched diet reduces the growth of LNCaP human prostate cancer xenografts in nude mice. *Cancer Invest.* 2013; 31:365-73.
58. Rettig MB, Heber D, An J, et al. Pomegranate extract inhibits androgen-independent prostate cancer growth through a nuclear factor- κ B-dependent mechanism. *Mol Cancer Ther.* 2008; 7:2662-71.
59. Ru P, Steele R, Nerurkar PV, et al. Bitter melon extract impairs prostate cancer cell-cycle progression and delays prostatic intraepithelial neoplasia in TRAMP model. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4:2122-30.
60. Saleem A, Husheem M, Harkonen P, Pihlaja K. Inhibition of cancer cell growth by crude extract and the phenolics of *Terminalia chebula* retz. fruit. *J Ethnopharmacol.* 2002; 81:327-36.
61. Seidlová-Wuttke D, Thelen P, Wuttke W. Inhibitory effects of a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extract on prostate cancer. *Planta Med.* 2006; 72:521-6.
62. Sen A, Ozbas Turan S, Bitis L. Bioactivity-guided isolation of anti-proliferative compounds from endemic *Centaurea kilaea*. *Pharm Biol.* 2017; 5:541-546.

63. Shabbeer S, Sobolewski M, Anchoori RK, et al. Fenugreek: a naturally occurring edible spice as an anticancer agent. *Cancer Biol Ther.* 2009; 8:272-8.
64. Shenouda NS, Sakla MS, Newton LG, et al. Phytosterol *Pygeum africanum* regulates prostate cancer in vitro and in vivo. *Endocrine.* 2007; 31:72-81.
65. Siddiqui IA, Malik A, Adhami VM, et al. Green tea polyphenol EGCG sensitizes human prostate carcinoma LNCaP cells to TRAIL-mediated apoptosis and synergistically inhibits biomarkers associated with angiogenesis and metastasis. *Oncogene.* 2008; 27:2055-63.
66. Siddiqui IA, Shukla Y, Adhami VM, et al. Suppression of NF- κ B and its regulated gene products by oral administration of green tea polyphenols in an autochthonous mouse prostate cancer model. *Pharm Res.* 2008; 25:2135-42.
67. Sliva D. *Ganoderma lucidum* (Reishi) in cancer treatment. *Integr Cancer Ther.* 2003; 2:358-64.
68. Spera D, Siciliano T, De Tommasi N, Braca A, Vessières A. Antiproliferative cardenolides from *Periploca graeca*. *Planta Med.* 2007; 73:384-7.
69. Stacewicz-Sapuntzakis M, Bowen PE. Role of lycopene and tomato products in prostate health. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1740:202-5.
70. Tafrihi M, Toosi S, Minaei T, et al. Anticancer properties of *Teucrium persicum* in PC-3 prostate cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15:785-91.
71. Tchokouaha RF, Alexi X, Chosson E, et al. Erymildbraedin A and B, two novel cytotoxic dimethylpyrano-isoflavones from the stem bark of *Erythrina mildbraedii*: evaluation of their activity toward endocrine cancer cells. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2010; 25:228-33.
72. Thelen P, Jarry H, Ringert RH, Wuttke W. Silibinin down-regulates prostate epithelium-derived Ets transcription factor in LNCaP prostate cancer cells. *Planta Med.* 2004; 70:397-400.
73. Thelen P, Scharf JG, Burfeind P, et al. Tectorigenin and other phytochemicals extracted from leopard lily *Belamcanda chinensis* affect new and established targets for therapies in prostate cancer. *Carcinogenesis.* 2005; 26:1360-7.
74. Tian X, Song HS, Cho YM, et al. Anticancer effect of *Saussurea lappa* extract via dual control of apoptosis and autophagy in prostate cancer cells. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96:e7606.
75. Toyang NJ, Ateh EN, Davis H, et al. In vivo antiprostate tumor potential of *Vernonia guineensis* Benth. (Asteraceae) tuber extract (VGDE) and the cytotoxicity of its major compound pentaisovaleryl sucrose. *J Ethnopharmacol.* 2013; 150:724-8.
76. Tsai CH, Tzeng SF, Hsieh SC, et al. Development of a standardized and effect-optimized herbal extract of *Wedelia chinensis* for prostate cancer. *Phytomedicine.* 2015; 22:406-14.
77. Tu WC, Wang SY, Chien SC, et al. Diterpenes from *Cryptomeria japonica* inhibit androgen receptor transcriptional activity in prostate cancer cells. *Planta Med.* 2007; 73:1407-9.
78. Veluri R, Singh RP, Liu Z, et al. Fractionation of grape seed extract and identification of gallic acid as one of the major active constituents causing growth inhibition and apoptotic death of DU145 human prostate carcinoma cells. *Carcinogenesis.* 2006; 27:1445-53.
79. Wang HQ, Li DL, Lu YJ, et al. Anticancer activity of *Acanthopanax trifoliatum* (L) Merr extracts is associated with inhibition of NF- κ B activity and decreased Erk1/2 and Akt phosphorylation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15:9341-6.
80. Wang L, Li W, Lin M, et al. Luteolin, ellagic acid and punicic acid are natural products that inhibit prostate cancer metastasis. *Carcinogenesis.* 2014; 35:2321-30.
81. Won SH, Lee HJ, Jeong SJ, et al. Tanshinone IIA induces mitochondria dependent apoptosis in prostate cancer cells in association with an inhibition of phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. *Biol Pharm Bull.* 2010; 33:1828-34.
82. Xiao D, Zeng Y, Prakash L, et al. Reactive oxygen species-dependent apoptosis by gugulipid extract of Ayurvedic medicine plant *Commiphora mukul* in human prostate cancer cells is regulated by c-Jun N-terminal kinase. *Mol Pharmacol.* 2011; 79:499-507.
83. Yaacob NS, Hamzah N, Nik Mohamed Kamal NN, et al. Anticancer activity of a sub-fraction of dichloromethane extract of *Strobilanthes crispus* on human breast and prostate cancer cells in vitro. *BMC Complement Altern Med.* 2010; 10:42.
84. Yam J, Kreuter M, Drewe J. Piper cubeba targets multiple aspects of the androgen-signalling pathway. A potential phytotherapy against prostate cancer growth? *Planta Med.* 2008; 74:33-8.
85. Yang C, Gundala SR, Mukkavilli R, et al. Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in *Graviola* (*Annona muricata*) leaves confer protection against prostate cancer. *Carcinogenesis.* 2015; 36:656-65.
86. Yang JL, Lin JH, Weng SW, et al. Crude extract of *Euphorbia formosana* inhibits the migration and invasion of DU145 human prostate cancer cells: The role of matrix metalloproteinase-2/9 inhibition via the MAPK signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2013; 7:1403-8.
87. Ye F, Jiang S, Volshonok H, et al. Molecular mechanism of anti-prostate cancer activity of *Scutellaria baicalensis* extract. *Nutr Cancer.* 2007; 57:100-10.
88. Yun JM, Kweon MH, Kwon H, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by a chalcone panduratin A isolated from *Kaempferia pandurata* in androgen-independent human prostate cancer cells PC3 and DU145. *Carcinogenesis.* 2006; 27:1454-64.
89. Zhang JL, Tian HY, Li J, et al. Steroids with inhibitory activity against the prostate cancer cells and chemical diversity of marine alga *Tydemania expeditionis*. *Fitoterapia.* 2012; 83:973-8.
90. Zhao Y, Chen R, Wang Y, et al. In Vitro and In Vivo Efficacy Studies of Lavender *angustifolia* Essential Oil and Its Active Constituents on the Proliferation of Human Prostate Cancer. *Integr Cancer Ther.* 2017; 16:215-226.
91. Zhou JR, Gugger ET, Tanaka T, et al. Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. *J Nutr.* 1999; 129:1628-35.