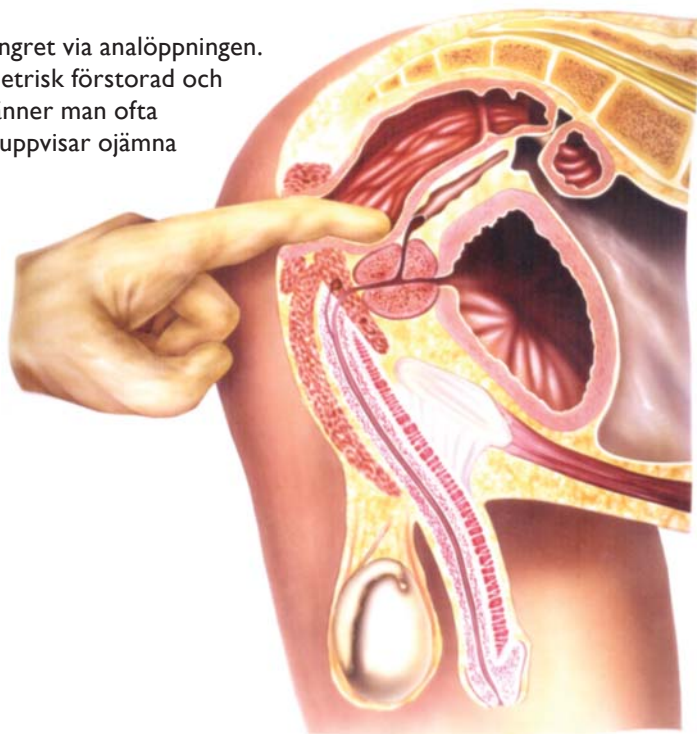


## Artikelserie om prostatacancer

Rektalpalpation innebär undersökning av prostatan med pekfingeret via analöppningen. Vid godartad prostataförstoring är körteln nästan alltid symmetrisk förstorad och ytan är som regel slät och fast, elastisk. Vid prostatacancer känner man ofta hårda partier i körteln och körteln är ofta asymmetrisk samt uppvisar ojämna partier.

Bild: Jan Funke.



## Prostatacancer går att förebygga

Prostatacancer – den vanligaste cancerformen hos män i Västvärlden – går att förebygga. Det skriver här MD Olle Haglund i en gedigen artikelserie i tre delar om prostatacancer. Följande del handlar om att förebygga prostatacancer. Del 2 kommer att ta upp epidemiologi och orsaker till prostatacancer. Artikelserien avslutas med genomgång av symtom, diagnos och medicinsk behandling.

**P**rostatacancer är idag den vanligaste elakartade tumörsjukdomen hos män i Sverige med cirka 7 500 nydiagnosticerade fall per år. Prostatacancer utgör i vårt land cirka 28,6 procent av mannens cancer. Förekomsten är högst i de skandinaviska länderna och lägst i Kina och Japan med en 15 gånger lägre förekomst där. Den nuvarande livstidsrisken för en man i västvärlden att utveckla denna cancerform är grovt 30 procent. Risken att utveckla klinisk sjukdom är omkring 10 procent och risken att dö i denna sjukdom är cirka 4 procent.

### Stora geografiska skillnader

Prostatacancer är en tumörform med stor geografisk variation av förekomsten (incidensen). Detta gäller snarare den kliniskt manifesterade formen än

den latent formen (PIN; Prostatic Intraepithelial Neoplasia). Det kan tyda på att utvecklingen från vilande till kliniskt manifesterad form beror på faktorer i vår omgivning. I en nordisk studie över cancerrisken bland 44 788 tvillingpar fann man att 42 procent av prostatacancerfallen berodde på ärftlighet och resterande 58 procent högst sannolikt på miljöfaktorer. Det finns också starkt epidemiologiskt stöd för att miljöfaktorer har stor betydelse för denna cancerform. Förekomsten av prostatacancer och dödligheten i prostatacancer är hög i USA och Västeuropa, med den högsta förekomsten hos färgade i USA. Låg förekomst är mer karakteristisk för asiatiska länder. Risken för personer från Asien ökar när de immigrerar till Nordamerika. Detta talar för att kost-, livsstils- och mil-

jöfaktorer har stor betydelse (Damber 2001; Nelson et al 2003; Greenwald et al 2001). Den amerikanska och västeuropeiska kosten är rik på animalt fett och fattig på frukt och grönsaker. Cancer uppstår genom kombinerade effekter av miljöfaktorer och ärftliga sårbarhetsfaktorer. I en mycket aktuell artikel från maj 2005 (Le Marchand 2005) hävdas att miljöfaktorer dominerar framför ärftliga faktorer vid uppkomst av cancer. Miljöfaktorer har beräknats ligga bakom risken för lungcancer i 80-90 procent, för kolorektal cancer i 70-85 procent och i 50-60 procent för prostata- och bröstcancer. Detta har stora implikationer för den genetiska epidemiologin och för att identifiera de faktorer i kost, miljö och livsstil som ökar risken för bland annat prostatacancer.

### Godartad prostataförstoring och prostatacancer som del i det metabola syndromet

En forskargrupp ledd av docent Jan Hammarsten, Kirurgkliniken, sjukhuset i Varberg, har undersökt möj- »



*Grönsaker kan ha en skyddande effekt mot prostatacancer. Av särskilt stort intresse är tomatens röda antioxidant lykopen, en så kallad karotenoid.*

Foto: Håkan Hedin

» ligheten av att det finns en koppling mellan det metabola syndromet och godartad prostataförstoring och prostatacancer (Hammarsten 2002). Ett viktigt fynd var att nio av tio komponenter i det metabola syndromet var statistiskt kopplade till snabbt växande godartad prostataförstoring. Ett annat viktigt fynd var att sju av tio komponenter i det metabola syndromet var kopplade till klinisk prostatacancer, mätt som cancerstadium, grad och PSA-värde i tvärsnittsstudier. I en prospektiv studie var förhöjda nivåer av insulin, störda blodfetter och stor prostatakörtel kopplade till tidigt dödsfall till följd av prostatacancer. Resultaten i studierna talar för att det finns en länk mellan det metabola syndromet och två viktiga urologiska sjukdomar, nämligen godartad prostatahyper-

plasi och klinisk prostatacancer. I detta syndrom är de mest uppenbara hormonella avvikelserna förhöjda nivåer av insulin och fritt IGF-1 något som skulle kunna förklara sambandet mellan metabolt syndrom, godartad prostataförstoring och prostatacancer. Den praktiska konsekvensen av sambandet är att det sannolikt går att minska risken för prostatacancer genom kost- och livsstilsförändringar med viktning, sänkning av skadliga blodfetter och förhöjt blodtryck samt regelbunden fysisk aktivitet.

### **Lykopen – tomatens röda antioxidant**

Grönsaker kan ha en skyddande effekt mot prostatacancer. Av särskilt stort intresse är tomatens röda antioxidant lykopen, en så kallad ka-

rotenoid. Epidemiologiska studier har visat på ett omvänt samband mellan intag av lykopen och risken att drabbas av prostatacancer. Lykopen är dock starkt bundet till makromolekyler i tomatens kloroplaster och tillgängligheten är låg om inte lykopenet sprängts loss genom kokning. Dessutom kräver upptaget i tarmen tillgång till galla och fettsyror. De rikaste källorna till lykopen är tomatketchup, tomatpasta och pizzasås (Clinton et al 1998; Hadley et al 2002)! Förtäring av tomat-soppa är också bra. Ett litet tips: I många livsmedelsbutiker finns små tetrapack med finkrossade tomater som är kryddade med basilika, chili eller vitlök. Innehållet späds lite och upphettning av innehållet frigör lykopenet och ger två portioner av en mycket delikat, färdigkryddad och troligen mycket

»

» nyttig tomatosoppa till en kostnad av bara cirka 12 kronor.

I en studie mättes koncentrationen av lykopen i munslemhinneceller efter 4 veckors tillförsel av tomatjuice, kapslar med lykopen och en oljebereidning av upphettad tomat i kapslar (tomato oleoresin). Intag av de två sistnämnda, men inte av tomatjuice, gav en fördubbling av lykopenhalten i cellerna. I Physicians' Health Study visades höga nivåer av lykopen i blodet ha en skyddande effekt (Gann et al 1999). I en mycket intressant studie fick 26 män med nyligen diagnosticerad prostatacancer slumpmässigt en tomatprodukt som innehöll 30 mg lykopen eller placebo under tre veckor före radikalt borttagande av prostatan (Kucuk et al 2002). Man mätte markörer på celledelning och programmerad celledöd. Tecken på friradikalpåverkan (oxidativ stress) registrerades genom att mäta DNA-oxidationsprodukten 5-hydroxy-metyl-deoxyuridin (5-OH-mdU). Typen av kostintag registrerades genom användande av kostfrågeformulär vid starten. Den bortopererade prostatan undersöktes med avseende på tumörstadium, Gleason-poäng, volym av cancer och omfattningen av höggradig intraepitelial neoplasia (HGPIN). Blodnivåerna av lykopen, insulinliknande tillväxtfaktor-1 ((IGF-1), bindningsprotein-3 för IGF-1 och PSA mättes vid starten och efter 3 veckors intag av tomatprodukten eller placebo. De patienter som fått tomatprodukten hade 47 procent högre lykopennivåer i prostatan och mindre tumörer. Av patienterna i tomatgruppen hade 80 procent tumörer som var mindre

än 4 ml jämfört med 45 procent i kontrollgruppen. I 73 procent av fallen fanns ingen kontakt med operationsgränsen jämfört med 18 procent i kontrollgruppen. Man såg också lägre PSA-värde och högre uttryck av tumörsuppressorproteinet connexin 43 (Cx43) i behandlingsgruppen. De två sistnämnda värdena var dock inte signifikant skilda från kontrollgruppens. I en studie föreslås att lykopen är en ny drog vid behandling av hormonrefraktär metastatisk prostatacancer innan mer toxiska substanser används (Ansari MS et al 2004). Lykopenet i studien motverkade stegring av PSA, förbättrade ECOG-förmågan (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) samt minskade bensmärta och inkontinensbesvär.

Den bakomliggande mekanismen för lykopenets skyddande effekt är inte helt klar. Bland möjliga mekanismer nämns hämning av tillväxt och differentiering av prostatacancerceller, uppreglering av tumörsuppressorproteinet connexin 43 (Cx43) och förhindrande av friradikalskada på prostatacellernas arvs massa (DNA). Cx43 ökar sammanhållningen mellan prostatacellerna (gap-junctional intercellulär kommunikation).

Tomater innehåller också en hel del andra viktiga ämnen som kan bidra till en skyddande effekt (Campbell et al 2004). Bland dessa märks folsyra, vitamin C, och olika karotenoider och växtkemikalier som polyfenoler som också tros vara kopplade till lägre risk för cancer. Tomater innehåller också betydande mängder med kalium och en del vitamin A

och E. Upphettning av tomater frigör lykopen men förstör andra ämnen. Det kan därför rekommenderas att inta såväl råa som kokade tomatprodukter.

### **Soja kan ha skyddande effekt mot prostatacancer**

Förekomst av prostatacancer varierar som nämnts starkt mellan olika länder och det finns stöd för att skillnader i kosten här kan vara en viktig delförklaring. Ett födoämne som särskilt studerats är soja som innehåller så kallade växtöstrogener som antas ha en skyddande effekt (Messina 2003). I Asiatiska länder med högt intag av soja är förekomsten av prostatacancer låg. Soja är en unik källa till så kallade isoflavoner. Dessutom innehåller soja proteashämmare, fytat, växtsteroler, saponiner och bioaktiva proteiner med cancerskyddande aktivitet inklusive lektiner. Det senast upptäckta intressanta ämnet är luesin (Gonzales de Mejia et al 2003). National Cancer Institute (NCI) i USA har sedan 1991 mycket aktivt studerat isoflavoner från soja. Man har bedömt genistein, den huvudsakliga isoflavonen i soja, att vara en nyckelsubstans i förebyggande av prostatacancer. Just nu stöder NCI fas I- och fas II-studier för att undersöka sambandet mellan soja och prostatacancer. Nyligen konkluderade en europeisk expertgrupp (the International Prostate Health Council) att isoflavoner förhindrar utvecklingen av latent form av prostatacancer till mer avancerade former. En intressant studie på manliga vegetarianer visade att konsumtion av sojamjolk mer än en gång varje dag minskade



» risken för prostatacancer med hela 70 procent jämfört med dem som inte använde sojamjolk. The American Cancer Society inkluderar sojaprodukter som en av sju rekommendationer för att minska risken för prostatacancer. Dessa rekommendationer har dock kritiserats av vissa forskare. Exempel på sojaprodukter är sojamjolk, sojamjöl, sojaost och tofu. Dessa produkter finns att köpa i hälsokostaffärer och välsorterade livsmedelsbutiker.

In vitro har sojans isoflavon genistein visat sig hämma växten av humana prostatacancer celler. Även i de flesta djurförsök har soja och isolerade isoflavoner från soja visat sig hämma utveckling av prostatacancer. En pilotstudie med intervention med sojaisoflavoner på patienter med manifest prostatacancer talar för en positiv effekt. Verkningsmekanismen för den potentiellt skyddande effekten av genistein är ännu något oklar. Flera studier har visat att genistein framkallar programmerad celledöd (apoptos). Man har också visat att genistein minskar mängden

av flera peptider som är viktiga för cancertillväxt. Bland dessa märks erbB1-Shc-ERK1/2. Genestein ökar mängden av ämnen som hämmar cancertillväxt som p21WAF1 och p27K1P1. En djurexperimentell studie på råttor visar att ämnet hämmar uttrycket av EGF (epidermal growth factor) och ErbB2/Neu-receptorer i djurets prostata (Dalu et al 1998). Detta kan ha en skyddande effekt mot cancerutveckling. Högt intag av sojaprodukter kan ge de koncentrationer i kroppen av genistein med mera som ger skydd. Lunasin, ett unikt protein från soja som består av 43 aminosyror har nyligen visat sig kunna stoppa celledelning i cancervävnad och dessutom framkalla programmerad celledöd (Gonzales de Mejia et al 2003). Det kan också skydda celler att omvandlas till cancer celler. Kommersiella sojaprodukter innehåller relativt höga halter av lunasin sträckande sig från 5.5 mg per g sojaprotein till 16.5 mg per g protein i sojakoncentrat. FDA rekommenderar att man bör inta 25 g sojaprotein per dag för att skydda

mot hjärtkärlsjukdom. Detta ger cirka 250 mg lunasin. Enligt evolutionsmedicinerna är våra kroppar inte anpassade till födoämnen som tillkom under jordbruksrevolutionen. Bönor innehåller enligt dessa forskare rikligt med lektiner med funktionen att inte förtäras. Dessa lektiner kan ha skadliga effekter. För den som vill fördjupa sig i detta intressanta område om soja hänvisas till de båda mycket aktuella översiktsartiklarna av Messina och Gonzales de Mejia (Messina 2003; Gonzales de Mejia et al 2003). Beträffande evolutionsmedicin hänvisas till Staffan Lindebergs bok, Maten och folksjukdomarna – ett evolutionsmedicinskt perspektiv (Lindeberg 2003).

#### Effekt av fett och fettsyror

Det finns stöd för att stort intag av animaliskt fett ökar risken och intag av vissa fleromättade fettsyror och vegetarisk kost innehållande växtöstrogener minskar densamma. I the Health Professionals Follow-up Study, en prospektiv kohortstudie med 51 529 män, såg man att högt totalt »



*En stor konsumtion av fisk, särskilt fet fisk, har visat sig ha ett samband med minskad risk för prostatacancer. Fiskar, Rebecca Lagercrantz, olja på duk.*

» fettintag, intag av animalt fett och konsumtion av rött kött var kopplat till en ökad risk för prostatacancer.

Animalt fett minskar mängderna av vissa hormoner i blodet, något som kan bidra till canceruppkomst. Konsumtion av stora mängder av mättat fett ökar bildningen av IGF-1 något som bidrar till det metabola syndromet.

En stor konsumtion av fisk, särskilt fet fisk, har visat sig ha ett samband med minskad risk för prostatacancer. I en nyligen gjord svensk tvillingstudie hade män som aldrig eller sällan åt fisk en tydlig ökning av risken för dödlig prostatacancer jämfört med män som ofta åt fisk. Marina fettsyror, särskilt EPA och DHA, har i många försök visat sig hämma växt av bröstcancer och prostatacancer celler in vitro och minska tillväxten av dessa tumörer i djurexperiment (Terry et al 2001a; 2001b; 2003). Om ett högt intag av dessa fettsyror skyddar mot utveckling av andra hormonberoende cancerformer är oklart. En bakomliggande mekanism kan vara att omega-3-fettsyror hämmar bildningen av inflammatoriska prostaglandiner och leukotriener. Det finns också stöd för att DHA genom att stimulera PPAR-gamma, kan ha ytterligare antiinflammatorisk effekt och cancerskyddande effekt. Trots många positiva epidemiologiska studier är det hela fortfarande oklart. De flesta studier har inte visat ett samband mellan fiskkonsumtion eller intag av marina fettsyror och risken för hormonrelaterade cancerformer. Framtida studier kommer särskilt att titta

på effekten av speciella omega-3-fettsyror som EPA och DHA och på

*“Cancer uppstår genom kombinerade effekter av miljöfaktorer och ärftliga sårbarhetsfaktorer”*

effekten av kvoten mellan omega-6- och omega-3-fettsyror på uppkomst av prostatacancer. Denna vinkling har hittills inte närmare studerats. Flera studier har visat att det är omega-3-fettsyror EPA och DHA som kan ha den skyddande effekten.

Ett mycket högt intag av moder-substansen i omega-3-serien, alfa-linolensyra, har i flera studier visat sig öka risken för prostatacancer (Greenwald et al 2001; De Stefani et al 2000; Giovannucci et al 1992). De män som hade det högsta intaget av alfa-linolensyra hade närmare 400 gånger större risk att utveckla prostatacancer jämfört med män med det lägsta intaget. Flera studier har visat att omvandlingen av alfa-linolensyra till EPA och DHA är mycket begränsat och ligger i storleksordningen 0.2-1 procent (Pawlosky et al 2001). Det är dock plats för en viss försiktighet vid tolkningen av dessa resultat. Attar-Bashi och medarbetare (2004) har gått igenom litteraturen om sambandet mellan alfa-linolensyra och prostatacancer. Sex studier har rapporterat ett positivt samband mellan högt intag, plasmanivåer och halten i röda blodkroppar av denna fettsyra och prostatacancer. Fem andra studier har antingen rapporterat inget samband eller ett negativt samband. En begränsning i de 11 studierna är att man antar att kostintaget av alfa-linolensyra är positivt relate-

rat till nivåerna av fettsyran i prostatakörteln. Metodfel i beräkningen av alfa-linolensyra i kosten, plasma och röda blodkroppar kan också inverka. Man sammanfattar att det behövs mycket mer forskning innan man

säkert kan uttala sig om alfa-linolensyrans effekt. Det är möjligt att kostintaget av denna fettsyra kan vara en markör på intaget av andra näringsämnen. Oomen och medarbetare i Zutphen Elderly Study (2001) har rapporterat att intaget av alfa-linolensyra var starkt korrelerat till intaget av transfettsyror.

### **Glykemiskt index och glykemisk belastning och risken för prostatacancer**

En fallkontrollstudie undersökte sambandet mellan glykemiskt index (GI) och glykemisk belastning (GL) och risken för prostatacancer i 4 italienska områden (Augustin et al 2004). I studien ingick 1 204 män med histologiskt bekräftad cancer och 1 352 friska kontroller alla i åldern 46-74 år. Jämfört med den lägsta femtedelen (kvintilen) av GI var risken för prostatacancer för de följande GI-kvartilerna 1,23, 1,24, 1,47 och 1,57 respektive. För ökande GL sågs motsvarande riskökning.

### **Korsblommiga grönsaker kan ha intressanta cancerskyddande effekter**

Volym 9 av IARC Handbooks of Cancer Prevention (WHO 2004) har gått igenom intressanta cancerskyddande komponenter i korsblommiga grönsaker samt kritiskt granskat alla studier som berör dessa grönsa-

kers inverkan på cancer (se nedan!). Korsblommiga grönsaker (familjen Cruciferae och genus Brassica), som bland annat broccoli, brysselkål, blomkål och vitkål, innehåller så kallade glukosinolater och isotiocyanider som hämmar uppkomst av cancer. Broccolins sulforafan och indol-3-carbinol (I3C) och brysselkåls daidzein hör till de starkast cancerskyddande ämnena som man känner till från växtriket. Sulforafan i broccoli förstörs dock starkt vid uppvärmning och broccolin skall därför förtäras rå. Helst skall fem dagars broccoligroddar användas (Fahy et al 1997). Dessa innehåller 100 gånger mer sulforafan per viktsenhet än mogen broccoli. Däremot skall brysselkål ätas kokt för att man skall frigöra det skyddande daidzeinet. Forskningen kring korsblommiga växters viktiga effekter har gjorts av ledande cancerforskare och är publicerade i tunga medicinska tidskrifter. Stimulering av enzymssystem som kan avgifta främmande toxiska substanser, så kallade fas 2-avgiftnings-enzymerna med bland annat ökning av antioxidanten glutation (GSH), utgör ett viktigt försvar mot potentiellt cancerframkallande ämnen. Ämnen i korsblommiga grönsaker, som sulforafan, indol-3-carbinol och daidzein, är effektiva stimulerare av dessa mekanismer. Detta anses vara den viktigaste bakomliggande skyddande mekanismen för dessa ämnen. Ämnen i broccoli och brysselkål stimulerar också till programmerad celledöd (apoptos). Det har visats att mycket av den skyddande effekten sker genom aktivering av promotorn till Antioxidant-Responsiva Element (ARE) (Finley 2003). Volym 9 av IARC Handbooks of Cancer Prevention (WHO 2004) har kritiskt

granskat alla studier som berör korsblommiga grönsakers inverkan på cancer. Då det gäller prostatacancer finns det 3 kohortstudier och 4 fallkontrollstudier. I kohortstudierna fann man ingen säker skyddande effekt. I 2 av 4 fallkontrollstudier såg man en skyddande effekt. I en av dessa var sambandet starkare för avancerad cancersjukdom i prostata. Det finns dock många studier över positiv effekt av nämnda ämnen på humana cancerlinjer och i djurförsök. I en aktuell artikel (Sarkar et al 2004) rapporteras att indol-3-carbinol och dess metabolit DIM starkt uppreglerar uttrycket av fas I- och fas II-enzymerna något som betyder ökad kapacitet för avgiftning och hämning av cancerframkallande ämnen. Man har också visat att dessa ämnen framkallar stopp i cellcykeln och apoptos av prostatacancer-celler. Sammanfattningsvis säger forskarna att deras studier visar att det finns mycket starkt stöd för att indol-3-carbinol och DIM har gynnsamma effekter vid behandling av prostatacancer.

### **Vitamin E, särskilt gamma-tokoferol, kan ha skyddande effekt mot prostatacancer.**

I en prospektiv studie studerades sambandet av antioxidanter i blodet och risken att utveckla prostatacancer (Huang et al 2003). Man använde sig av utgångsvärden för antioxidanter i två fallkontrollstudier med 9 804 och 10 456 manliga deltagare i CLUE I och CLUE II. I CLUE II såg man ett starkt omvänt samband mellan gamma-tokoferol och risk för prostatacancer. I dessa studier kunde man inte bekräfta den ofta påvisade skyddande effekten av lykopen mot prostatacancer. En stor preventions-

studie, SELECT (the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial), genomförs just nu av National Cancer Institute. Den vill undersöka om selen och/eller vitamin E (alfa-tokoferol) kan skydda mot prostatacancer. Det finns stöd för att naturligt vitamin E (alfa-, beta-, gamma- och delta-tokoferol) och gamma-tokoferol har bättre effekt än enbart alfa-tokoferol.

### **Skyddar vitamin D mot prostatacancer?**

Vitamin D och dess ämnesomsättningsprodukter är bäst kända för effekter på kalcium- och benmetabolismen. Epidemiologiska studier har dock föreslagit att risken för prostatacancer är ökad vid minskad bildning av vitamin D (Stewart et al 2004). Minskad syntes av vitamin D i huden p.g.a. låg solexponering och solande kan bidra till ökad risk för prostatacancer hos vita och även hos afroamerikaner. Asiater, som har mycket låg förekomst av sådan cancer, har ett högt intag av vitamin D via konsumtion av fisk och skaldjur. Vitamin D är viktig för cellproliferation och celldifferentiering. Studier på cellinjer har visat att vitaminet kan hämma androgenens verkan på prostatacancer-cellernas tillväxt. Studier in vitro och in vivo har visat att den aktiva formen av vitaminet, 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25D) hämmar celledelningen hos cancer-celler från många vävnader, inklusive prostata. Den bakomliggande mekanismen är ännu något oklar men 1,25D minskar celltillväxt i prostatacancer-celler via en rad vägar inklusive stopp på cellcykeln, framkallande av apoptos (programmerad celledöd) och ändrad aktivering av signalering från olika tillväxtfakto- »



» rer. Vitamin 1,25D kan in vivo framkalla hyperkalcemi, något som begränsar användningen. Man har nu börjat undersöka om 1,25D-analoger kan användas terapeutiskt.

### **Selen kan ha en mycket viktig skyddande effekt**

Den första stora prospektiva observationsstudien från 1998 visade på sambandet mellan selenbrist och risk för avancerad prostatacancer. Sedan dess har det kommit 7 prospektiva epidemiologiska studier av selenstatus och prostatacancer med närmare 2 000 deltagare. I studierna ingick befolkningar med lågt, måttligt och högt selenstatus. Alla studier utom en fann en skyddande effekt av högre plasmakoncentrationer av selen. Ett lågt selen var också kopplat till andra cancerformer och sjukdomar. Det starkaste argumentet för selenets skyddande effekt kommer från den randomiserade, placebo-kontrollerade Nutritional Prevention of Cancer (NPC) Trial (Duffield-Lillico et al 2003) där man gav 200 mikrogram selen eller placebo per dag. Man såg i studien en 49 procentig minskning av prostatacancer hos dem som fått selen. Efter denna studie, epidemiologiska studier och en randomiserad kinesisk preventionsstudie med selen startade en mycket viktig och välde signerad studie, SELECT (Klein et al 2003), där effekten av selen och/eller vitamin E på risken för prostatacancer hos 23 400 personer undersöks. Denna mycket viktiga studie kommer att publiceras inom några år. I en viktig prospektiv studie (Li et al 2004) ingick 586 personer med diagnostiserad prostatacancer och 577 kontrollpersoner ingående i Physicians' Health Study. Det fanns blodprover med mätning av selenhalten när alla deltagarna var friska. Man studerade

sambandet mellan nivån av selen i plasma och risken för prostatacancer. Utgångsvärdet för selen i plasma var omvänt relaterat till risken att utveckla prostatacancer med en minskad risk på 48 procent hos den femtedel med det högsta selenvärdet. På Karolinska Institutet i Stockholm pågår intressanta studier på inverkan av höga doser av selen på prostatacancer. Selen har effekt genom att på ett positivt sätt påverka oxidativ stress, DNA-reparation, inflammation, apoptos, cellproliferation, omsättningen av karcinogener, testosteronbildning, angiogenes, fettmetabolism och immunfunktion (Taylor et al 2004).

### **Lignaner från linfrön**

Lignaner är östrogenliknande föreningar från växtriket (fytoöstrogener) som både har östrogen- och antiöstrogenaktivitet. Kliniska interventionsstudier och experimentella studier med lignanrika dieter antyder att lignaner kan ha en hämmande effekt för uppkomst av prostatacancer. Få studier har dock visat att renade lignaner har sådan effekt. I en transgen prostataadenokarcinom-modell såg man att intag av 5 procent linfrö hämmade växt och progression av tumören (Lin X et al 2002). I en aktuell svensk studie (Bylund et al 2005) undersöktes effekten av en växtlignan, 7-hydroxymatairesionol (HMR), på human LNCaP-prostatacancer celler som transplanterats till möss utan tymus. Möss som behandlades med HMR hade mindre tumörvolym, lägre tillväxt av tumören, lägre cellproliferationsindex och mer apoptos än kontrollerna. HMR metaboliseras i kroppen till enterolakton. Linfrön är en mycket rik källa till lignaner. I en pilotstudie undersöktes effekten av en kost till vilken linfrö tillsatts (Demark-Wahnefried et al 2001).

Man såg signifikant minskning av testosteronet och fri-androgenindex och även förändringar i tumörbiologi som lägre cellproliferation och ökad apoptos. I en annan studie studerades effekten av linfrö, 5 procent, på human prostatacancer i en transgen musmodell. Man såg starkt signifikanta effekter i linfrögruppen på cellproliferation och apoptos. Lignaner har visat sig hämma enzymer som är viktiga för uppkomst av godartad prostataförstoring och prostatacancer som 5 $\alpha$ -reduktas, 17 $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenas och aromatas. Lignaner stimulerar bildningen i levern av SHBG (Sex Hormone Binding Globuline). De är också starka antioxidanter. I ett relativt nytt standardiserat linfröpreparat kallat LinumLife ingår lignaner, fettsyror och fibrer. LinumLife är den mest koncentrerade källan till lignaner och den innehåller 10-30 gånger så mycket lignan som konventionell linfrö. Den dominerande lignanen i LinumLife är secoisolariciresinol diglucoside (SDG).

### **Mejeriprodukter och rött kött**

Både ekologiska och epidemiologiska studier har ganska genomgående visat att ett högt intag av mejeriprodukter ökar risken för prostatacancer (Chan et al 2001; Tseng et al 2005). I National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort såg man att fjärdedelen av män med det högsta intaget av mejeriprodukter hade 2.2 gångers ökad risk för prostatacancer jämfört med den fjärdedel med det lägsta intaget. Man tror att risken ökar genom en kalciumrelaterad väg. Hög konsumtion av rött kött har också kopplats till ökad risk (Hayes et al 1999). I the Health Professionals Follow-up Study, en prospektiv kohortstudie med 51 529

# Medicinsk

*axess*

**Varför inte  
skaffa en  
prenumeration  
du också?**

**Ring 0651 767688 och hör om vilka erbjudanden  
som gäller just nu, eller ta en titt på vår hemsida!**

[www.medicinskaxess.se](http://www.medicinskaxess.se)



män, såg man att samband mellan hög konsumtion av rött kött och en ökad risk för prostatacancer. Nivån av konsumtion av rött kött var också kopplad till ökad risk för prostatacancer i Physicians' Health Study (Chan et al 2001) och i en stor kohortstudie från Hawaii. Vilken komponent i rött kött som kan ligga bakom sambanden är okänt. När kött kokas vid hög temperatur eller grillas bildas heterocykliska aromatiska aminer och polycykliska aromatiska hydrokarbonkarcinogener. En sådan heterocyklisk aminkarcinogen, 2-amino-1-metyl-6-fenylimidazolpyridin (PhIP), orsakar prostatacancer hos råttor.

### **Rökning, alkoholförtäring och kaffe/te**

Rökning medför ökad risk för många typer av cancer men man har inte kunnat påvisa ett säkert samband med prostatacancer. Detta gäller också för hög alkoholförtäring. I en studie med 753 män med nyligen diagnosticerad prostatacancer och 703 friska kontroller i åldern 40-64 år visades dock att män som drack ett glas rött vin per dag minskade risken för den mest aggressiva canceren med 40 procent (Schoonen et al 2005). Man antar att innehållet av antioxidanter i vinet, f.f.a. resveratrol, ligger bakom den skyddande effekten. Resveratrol framkallar förändringar i genexpressioner för androgenaxeln som PSA och AR (Androgen Receptor) och i regleringen av celcykeln. Man har inte funnit några säkra samband med kaffedrickande och man har inte heller funnit att svart te har någon skyddande effekt. En studie visar att hög konsumtion av svart te snarare ökar risken för prostatacancer. En stor studie i Japan visade att grönt te fördröjde uppkomsten av cancer med 3,2 och 7,3 år hos män respektive kvin-

nor och minskade den relativa cancerrisken med omkring 50 procent hos både män och kvinnor.

### **Sexuell aktivitet och könssjukdomar**

Sambandet mellan sexuell aktivitet och prostatacancer har länge varit omdiskuterat. En meta-analys (Den- nis et al 2002) fann stöd för ett sådant samband i de flesta undersökningar. En studie har dock visat att de flesta ejakulationsfrekvenser inte hade något samband med prostatacancer (Leitzmann et al 2004). Sambandet med venerisk sjukdom är också klart och konsistent. En kubansk studie (Fernandez et al 2004) visade att en infektiös faktor relaterad till sexuell aktivitet kunde vara kopplad till uppkomst av prostatacancer. Riskökningen var 1,7 gånger. Man har frågat sig om inte prostatacancer ibland kan vara en följd av kronisk prostatinflammation (Correa P 2005). Hög sexuell aktivitet ökar risken för könssjukdomar. Man vet dock inte vilka könssjukdomar eller kombinationer av dem som skulle kunna ligga bakom. De starkaste sambanden gäller gonorré men även syfilis och könsherpes är misstänkta. Den bakomliggande mekanismen skulle kunna vara att dessa könssjukdomar leder till kronisk inflammation i prostatakörteln. Kronisk prostatit kan vara tyst men är ibland en orsak till förhöjda PSA-värden.

### **Prostatacancer och fysisk aktivitet**

Hög fysisk aktivitet har föreslagits vara en modifierbar riskfaktor för prostatacancer genom sin potentiella effekt på cirkulerande hormoner som testosteron och insulin. En viktig faktor som ökar risken för prostatacancer är blodnivån av IGF-1.

Detta ämne kan vara en viktig länk mellan den västerländska stillastående livsstilen och prostatacancer. Konsumtion av stora mängder av mättat fett ökar också bildningen av IGF-1. Epidemiologiska studier har dock visat på varierande samband mellan fysisk aktivitet och prostatacancer. Fyra av 18 observationsstudier har visat att fysisk aktivitet kan minska risken medan majoriteten inte visat på en sådan effekt. En stor amerikansk kohortstudie undersökte effekten av fysisk aktivitet på risken för prostatacancer (Patel et al 2005). Bland 72 174 män som var cancerfria vid studiens start utvecklade 5 503 personer prostatacancer. Man fann ingen minskad risk för prostatacancer hos de män som hade den högsta fysiska aktiviteten jämfört med män utan sådan aktivitet. Intressant var dock att förekomsten av aggressiv prostatacancer var 31% lägre hos personer med hög fysisk aktivitet jämfört med dem utan fysisk aktivitet. I en stor mycket aktuell prospektiv studie (Giovannucci et al 2005) undersöktes inverkan av fysisk aktivitet på risken för prostatacancer inklusive dödlig prostatacancer hos 47.620 män. Under en uppföljningstid på 14 år fann man 2.892 nya fall inklusive 482 avancerade fall av vilka 280 var dödliga. För prostatacancer totalt fann man inget samband med olika nivåer av fysisk aktivitet. För män över 65 år fann man dock att kraftig fysisk aktivitet var kopplad till en 67 procentig lägre risk för avancerad cancer och 74 procentig lägre risk för dödlig prostatacancer.

### **Sammanfattning**

Kunskapen om orsakerna till prostatacancer är ännu bristfällig och det finns för närvarande inga säkerställda riskfaktorer som är tillgängliga för



» intervention (Socialstyrelsen. State of the art). Epidemiologiska studier, studier på prostatacancer celler och experimentdjur och teoretiska fakta ger dock stöd för åtgärder som är värda att prova:

- Självfallet kan man inte minska ner den ärftliga biten av orsaken. Man kan ju inte välja sina föräldrar. Ärftligheten samverkar dock med många livs- och miljöfaktorer där många av dessa är möjliga att påverka. Aktuell forskning har visat att kost- och miljöfaktorer i regel är viktigare än ärftliga faktorer vid uppkomst av cancer.

- Eftersom man sett ett samband mellan det metabola syndromet och uppkomst av godartad prostataförstoring och prostatacancer kan det löna sig att minska förekomsten av de komponenter som ingår i detta syndrom. Bland dessa åtgärder märks viktnedgång, sänkning av förhöjda skadliga blodfetter, sänkning av förhöjt blodtryck och regelbunden fysisk aktivitet.

- Låg konsumtion av mättade fettsyror, transfettsyror och kolesterol och möjligen lågt kaloriintag förefaller minska risken. Högt intag av omega-3-fettsyrorna EPA och DHA är kopplat till minskad risk. Däre-

mot finns som nämnts tveksamheter om högt intag av omega-3-fettsyran alfa-linolensyra (De Stefani et al 2000; Attar-Bashi et al. 2004).

- Intag av födoämnen med lågt GI och låg glykemisk belastning (GL) ger minskad risk för prostatacancer.

- Intag av sojaprodukter har också visat sig kunna minska risken. I Asiatiska länder med högt sojaintag är förekomsten av prostatacancer låg (Messina et al 2003).

- Högt intag av uppvärmda tomatprodukter som tomatsoppa, tomatketchup, pastasås och pizzasås bidrar till ett skydd mot prostatacancer.

- Hög konsumtion av rå broccoli (gärna 5 dagars broccoligröddar), brysselkål (uppvärmt), blomkål och vitkål kan också troligen skydda.

- Högt intag av naturligt vitamin E och vitamin D.

- Högt intag av selen är en av de åtgärder som har starkast stöd.

- Lågt intag av mejeriprodukter och rött kött.

- Hög fysisk aktivitet och sexuell aktivitet kan minska risken för avancerad och dödlig prostatacancer.

- Ej röka. Undvik hög alkoholkonsumtion.

Ett nytt kosttillskott kallat Prostalyk håller på att testas. Det innehåller

en rad av de ämnen som är bra för prostatan. De substanser som ingår i Prostalyk är följande:

Lykopen, selen, indol-3-carbinol (I3C), linfrölgånner (Linum Life), naturligt vitamin E (alfa-, beta-, gamma- och delta-tokoferol), och vitamin D3. Doseringen är 1 tablett morgon och kväll. Preparatet beräknas komma ut i hälsofackhandeln i juni 2005. Det har också visats att många av de ämnen som är bra för prostatakörteln också är bra för bröstkörteln. Ett liknande preparat för kvinnor, Glandolyk, kommer därför att lanseras inom kort.

Komplett referenslista finns på: [www.medicinskaxess.se](http://www.medicinskaxess.se)



**Olle Haglund**

Medicine doktor  
[olle@medhag.com](mailto:olle@medhag.com)