

ROLE VÝŽIVY PŘI VZNIKU A PRŮBĚHU ONEMOCNĚNÍ KARCINOMEM PROSTATY

MUDr. Marek Schmidt, FEBU, doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc., doc. MUDr. Ivan Kawaciuk, CSc.,
MUDr. Štěpán Veselý, Ph.D., MUDr. Matuš Chocholatý

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější maligní onemocnění amerických a evropských mužů. Výrazné rozdíly v incidenci mezi západní a asijskou populací nelze vysvětlit pouze dědičností a geografickými vlivy. Mezi důležité faktory, které se podílejí na manifestaci latentního karcinomu a jeho progresi, patří bezesporu i stravovací návyky a různé potravinové složky. Článek uvádí souhrnný přehled aktuálních poznatků o roli jednotlivých složek stravy, které se určitým způsobem podílejí na etiologii tohoto onemocnění.

Klíčová slova: karcinom prostaty, mikrokarcinom, výživa, potravinové složky.

NUTRITION FACTORS IN ETIOPATHOGENESIS OF PROSTATE CANCER

Prostate cancer is one of the most often malignities in american and european males. Significant differences of incidence between western and asian population can not be explained with heredity and geographical circumstances. Victual habit and various food components are important factors having an impact on prostate cancer expression and progression. Article comprises summary of current informations about various food components which have influence in prostate cancer etiology.

Key words: prostate cancer, microcarcinoma, nutrition, food components.

Urolog. pro Praxi, 2007;8(4): 167–169

Karcinom prostaty má mezi onkologickými onemocněními jednu z nejvyšších incidencí, která narůstá od roku 1995 cca o 2 % ročně. Přestože mortalita na toto onemocnění od roku 1994 klesá asi o 4 % ročně, je dosud druhou nejvyšší mezi nádorovými onemocněními.

Incidence karcinomu prostaty je srovnatelná u Američanů a Evropanů (10–15 %). U Asiátů je ale významně nižší. Asijské imigranti do USA však mají zvýšené riziko vzniku karcinomu prostaty již v 1. a 2. generaci. Incidence je 3–9× vyšší než u mužů v jejich původních zemích (22, 24). Tyto údaje nasvědčují tomu, že zdaleka nejen genetické faktory, ale i vlivy okolního prostředí stojí za vznikem onemocnění karcinodem prostaty. Zkoumání autoptických materiálů u mužů zemřelých na jiná onemocnění vykazuje vysokou prevalenci okrsků mikrokarcinomu prostaty. K výskytu mikrokarcinomu dochází již okolo 30. roku věku a u 50letých mužů jsou přítomny již v 30 %. Procento výskytu je celosvětově téměř stejné a není prokázána souvislost s rasou nebo geografickou lokalitou (7, 21, 26, 28). Tyto práce podporují hypotézu, že strava může být jedním z faktorů, které se podílejí na přechodu mikrokarcinomu z latentního na klinicky manifestní.

Vliv výživy na vznik nádorů byl poprvé zmíněn již v první polovině 20. století a jako pravděpodobný rizikový faktor etiologie je zvažována až u 35 % nádorových onemocnění (17, 25). Role výživy je, v porovnání s ostatními etiologickými agens, určitým způsobem výlučná. Je nezbytnou podmínkou existence jedince a přináší jak riziková agens, tak i projektivní látky. Její finální efekt je, v souvislosti

s řadou dalších faktorů, výsledkem křehké individuální rovnováhy. Výživové faktory, které hrají roli při vzniku nádorových onemocnění, lze dělit podle toho zda se jedná o prokázanou nebo pravděpodobnou kauzální asociaci nebo jiný etiologický vztah. Jednotlivé nutriční faktory můžeme podle jejich účinku na vznik nádorů členit do skupin, které zahrnují energii a související faktory, dále základní nutriční složky, komplexnější složky ve formě potravin a nápojů a technologické faktory, jako je zpracování, skladování a příprava potravy (3). Míra, jakou se výživové faktory podílejí na etiopatogenezi jednotlivých nádorových onemocnění, se výrazně liší. Relativně nejvyšší je u nádorových onemocnění gastrointestinálního traktu (až 75 %). U karcinomu prostaty je podíl relativně nízký (10–20 %) (27).

Maso

Některé studie dokládají, že vysoká konzumace zejména červeného masa může zvyšovat riziko vzniku karcinomu prostaty až o 30 %. Dvojnásobné riziko platí pro karcinom lokálně pokročilý a metastazující (6, 13, 18, 20, 23, 26). Jako pravděpodobná příčina se nabízí vysoký obsah tuků v červeném masu a uzeninách. V asijských zemích s nízkým výskytem karcinomu prostaty je příjem tuků ve stravě mnohem nižší než v zemích s vysokou incidencí. Některé studie tuto závislost statisticky prokázaly (9). Experimentální studie na zvířatech prokázaly inhibici růstu karcinomu prostaty nízkotučnou dietou (5). Další práce prokázaly lipidy stimulovanou proliferaci buněk karcinomu prostaty in vitro nebo karcinogenní efekt metabo-

litů lipidů (kyselina linolová). Přestože mnoho epidemiologických a biologických studií podporuje hypotézu zvýšeného rizika karcinomu prostaty při dietě s vysokým obsahem tuků, přesný mechanismus účinku a charakteristiky dietních opatření nejsou dosud definovatelné.

Mléko

Mléko a jeho deriváty zřejmě určitým způsobem ovlivňují riziko karcinomu prostaty. Mechanizmy účinku nejsou známy, ale některé studie prokazují souvislost mezi konzumací mléčných produktů a pokročilejšími karcinomy prostaty. Vápník je podle některých studií spojován se zvýšeným rizikem karcinomu prostaty. Mechanismus účinku je však nejasný. Zřejmě snižuje produkci vitamínu D s následnou buněčnou proliferací.

U pacientů s vysokým příjmem kalcia (> 2 g/den) bylo zjištěno až 5násobné riziko vzniku metastazujícího karcinomu prostaty ve srovnání s pacienty konzumujícími méně než 0,5 g kalcia denně (10). Vysoká konzumace mléka je spojena s vyšší koncentrací IGF-I (insulin-like growth factor I), která je spojena s vyšší incidencí karcinomu prostaty (15, 22).

Selen

Selen je stopový prvek nacházející se především v rybách a obilovinách. Podílí se na ochraně buněčných membrán a DNA před oxidací. U mužů s vysokým obsahem selenu v nehtech a plazmě klesá riziko vzniku karcinomu prostaty o 50–60 % (12, 29). U mužů, kterým bylo podáváno 200 µg selenu denně pod dobu 4,5 roku, došlo k poklesu incidence karcinomu prostaty až o 63 % (4).

Vitaminy

Podle některých prací mohou vitaminy bránit vzniku karcinomu prostaty. Některé práce tyto hypotézy podporují, ale klinické studie hodnotící efekt suplementace vitaminy dosud nejsou k dispozici. Vitaminy A a D indukují diferenciaci buněk karcinomu prostaty, inhibují jejich proliferaci, růst a jejich vyšší sérové hodnoty mohou podle některých prací snižovat riziko vzniku karcinomu prostaty (8). Zvýšený příjem retinolu v potravě je spojován se snížením rizika. Deficit vitamínu D zvyšuje riziko karcinomu prostaty, ale při studiích bylo zjištěno, že maximální tolerovaná dávka je nižší než terapeutická.

Preventivní působení vitamínu C jako antioxidantního činitele, které bylo popsáno u karcinomu GIT, prsu a močového měchýře, nebylo v případě karcinomu prostaty prokázáno.

Několik randomizovaných, placebem kontrolovaných studií prokázalo pozitivní efekt vitamínu E na snížení incidence karcinomu prostaty především u kuřáků. Pacienti, kteří užívali 50 mg vitamínu E (alfa-tokoferolu), měli nižší incidenci i mortalitu na karcinom prostaty o 30–40 %. Dále bylo popsáno i snížení rizika metastazujícího karcinomu prostaty (19). Vitamin E je antioxidant chránící buněčnou membránu před volnými radikály. In vitro byl prokázán proapoptotický a antiproliferativní účinek na buňky karcinomu prostaty (11). Extrakt z avokáda s vysokým obsahem tokoferolu a karotenoidů navozuje inhibici růstu androgen dependentních i independentních buněk karcinomu in vitro.

Souvislost mezi karcinomem prostaty a sérovou hladinou kyseliny listové, vitamínu B6, B12 a homocysteinem nebyla prokázána.

Fytoestrogeny

Fytoestrogeny se vyskytují především v sóji, která patří mezi základní potraviny ve východní Asii. Konzumace sóji, především během adolescence a puberty, může snížit riziko vzniku karcinomu prostaty. V pozdějším životě její konzumace tento efekt ztrácí. Hlavní roli pravděpodobně hrají izoflavonoidy (daidzen a genistein), které jsou v sóji ve vysoké koncentraci. Jsou to přirozené inhibitory tyrozinkinázových receptorů. Jejich denní příjem a plazmatické hladiny jsou u Asiátů výrazně vyšší než u Evropanů (1). Bylo prokázáno inhibice kancerogeneze u zvířat a in vitro inhibiční efekt izoflavonoidů na růst nádorových buněk.

Lignany (vláknina) mají antikarcinogenní efekt podobný estrogenu a jejich konzumace může snižovat riziko karcinomu prostaty.

Lycopeny

Lycopeny se nacházejí v zelenině (rajčata, luštěniny) a mají antioxidantní účinek. Dieta bohatá na zeleninu a především rajčata podle některých prací

snižuje riziko vzniku karcinomu prostaty o 20–30 %. Mechanismus působení není příliš jasný. Zřejmě chrání epitelální buňky před reaktivními oxidy, vznikajícími při chronickém zánětu a blokuje IGF buněčnou proliferaci a fosforylaci tyrozinu. Zajímavé je, že některé studie protektivní účinek rajčatové šťávy vyvracejí. Ten je zřejmě podmíněn tepelným zpracováním (např. kečup).

Byl popsán případ pacienta s hormonálně refrakterním CaP u kterého došlo po 2 měsících užívání vysokých dávek lycopenu k dlouhodobému poklesu PSA a zmenšení kostních metastáz (15).

Potravinové doplňky

Zelený čaj může mít potenciálně protektivní účinek. Obsahuje polyfenoly (epigallocatechin-3-galát), které mají antioxidantní účinky, indukují apoptózu androgen dependentních i nondependentních buněk a inhibují aktivitu ornitindekarboxylázy (enzym asociovaný s proliferací buněk CaP).

Zinek je prvek asociovaný s imunosupresí. Při výživě bohaté na zinek je udáváno zvýšené riziko benigní hyperplazie prostaty. Podobný účinek při karcinomu prostaty ale nebyl prokázán.

Koenzym Q10 je komplex vitamínů B, C, stopových prvků, kyseliny mevalonové a aminokyselin. Byl prokázán jeho určitý efekt u pacientů s lokalizovaným karcinomem spojený se snížením hladiny PSA, ale efekt u nemocných s pokročilým karcinomem prostaty nebyl žádný.

IP-6 (inositolhexafosfát) je obsažen v kukuřici, fazolích a bílém chlebu. Snižuje riziko vzniku karcinomu prostaty a inhibuje buněčný růst.

PC-SPES je směs 8 rostlin (např. lékořice), z nichž některé mají estrogenní aktivitu a snižují plazmatické koncentrace testosteronu. Byl prokázán signifikantní pokles PSA u pacientů s hormonálně dependentním CaP, kteří užívali 9 kapslí denně. Cena je však vysoká (cca 500 \$/měsíc) a vyskytly se významné nežádoucí účinky (gynekomastie, oběhové potíže, poruchy koagulace). Neexistuje však dlouhodobá studie prokazující její účinek, v roce 2001 byl preparát stažen z trhu pro vysoký obsah warfarinu a estrogenů. V současné době je zkoumána možnost jeho použití při terapii druhé linie hormonálně refrakterního karcinomu prostaty (2).

Inhibice růstu karcinomu prostaty pomocí potravinových doplňků (lyzin, prolin, arginin, kyselina askorbová a zelený čaj) byla experimentálně zjištěna u myši. Byl prokázán pokles vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a matrixové metaloproteinázy (MMP-9).

Skupiny potravin

a riziko karcinomu prostaty

Obecná doporučení hovoří o nejméně 5 denních porcích ovoce a zeleniny. Souhrnná fakta však ne-

dokazují, že by toto množství mělo vliv na snížení rizika karcinomu prostaty a celková spotřeba ovoce a zeleniny není spojena se změnami rizika jeho výskytu (27).

Ovoce a zelenina obsahují mnoho látek, jejichž protektivní efekt byl alespoň částečně prokázán. Kromě již zmíněných lycopenu, vitamínů a izoflavonoidů jsou to polyfenoly, indol-3-carbinol a izotiokináty. Jejich potenciálně protektivní účinek je založen především na antioxidantních vlastnostech, proapoptotickém, antiproliferativním, antiangiogenním a antimetastatickém působení. Laboratorně byla potvrzena antiproliferační a estrogenní aktivita resveratrolu, obsaženého v červeném víně.

Extrakt hroznových zrn (GSE) v pokusech na myších prokázal antiproliferativní, proapoptotický a antiangiogenní účinek u hormonálně refrakterního karcinomu. Určitý inhibiční potenciál vykazuje i česnek. Naopak protektivní účinek brusinek, hub a žraločích chrupavky nebyl prokázán.

V proběhlé „case-control“ studii v Itálii v letech 1991–2002 byla zkoumána výživa 1294 pacientů mladších 75 let s histologicky potvrzeným karcinomem prostaty. Nejvyšší riziko představovala vysoká konzumace mléčných výrobků a chleba. Naopak nejnižší riziko bylo spojené s konzumací polévek a tepelně upravené zeleniny. Neexistuje však přesvědčivá asociace mezi specifickými potravinami a karcinomem prostaty, pouze vyšší riziko pro mléčné výrobky a protektivita pro zeleninu (2).

Dosud není jasné, zda změna stravovacích návyků nebo užívání potravinových doplňků po diagnostikování karcinomu prostaty mohou mít vliv na průběh onemocnění. Některé práce připouštějí zpomalení progresu karcinomu prostaty nižšího Gleasonova skóre v počátečních stádiích. Zvýšená konzumace zeleniny, ryb nebo veganská strava s nízkým obsahem sacharidů a tuků se může stát obecným doporučením u vybraných pacientů.

Závěr

Výsledky nejnovějších studií potvrzují hypotézu, že výživa hraje významnou roli při manifestaci karcinomu prostaty a rozvoji onemocnění. Přestože byl prokázán protektivní efekt některých látek nebo potravinových složek, dosud tyto závěry nebyly

Tabulka 1. Rizikové faktory

Potenciálně snižují riziko	Potenciálně zvyšují riziko
fytoestrogeny, izoflavonoidy, lignany	maso
vitaminy A,D,E	mléko, mléčné výrobky
lykopeny	vápník
selen	zinek
zelený čaj	
koenzym Q10	

dostatečně potvrzeny randomizovanými studiemi a mechanismus účinku a dávka nebyly jednoznačně stanoveny. Možnosti testování různých nutričních složek a jejich preventivního efektu spočívají

v aplikaci jedné potenciálně protektivní látky nebo v kombinaci více složek. Především rizikové pacienti s pozitivní rodinnou anamnezou karcinomu prostaty by mohli z výsledků probíhajících studií profitovat.

MUDr. Marek Schmidt, FEBU

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, Praha 5 150 06

e-mail: mschmidt@centrum.cz

Literatura

- Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. *Lancet* 1993; 13: 1209–1210.
- Bosetti C, Talamini R, Montella M, Negri E, Conti E, Franceschi S, La Vecchia C. Retinol, carotenoids and the risk of prostate cancer: a case-control study from Italy. *Int J Cancer*. 2004 Nov 20; 112 (4): 689–92.
- Brázdová Z, Fiala J. Výživa a nádory uropoetického a urogenitálního ústrojí. *Urol list* 2004; 3: 15–18.
- Clark LC, Dalkin B, Krongrad A et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998; 81: 730–734.
- Clinton SK, Mulloy AL, Li SP, Manigian HJ, Visek WJ. Dietary fat and protein intake differ in modulation of prostate tumor growth, prolactin secretion and metabolism, and prostate gland prolactin binding capacity in rats. *J Nutr* 1997; 127: 225–237.
- Cross AJ, Peters U, Kirsh VA et al. A prospective study of meat mutagenes and prostate cancer risk. *Cancer Res* 2005; 65: 11779–11784.
- Dhom G. Epidemiologic aspects of latent and clinically manifest carcinoma of the prostate. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983; 106: 210–218.
- Gann PH, Ma J, Hennekens C, Hollis BW, Haddad JG, Stampfer MJ. Circulating vitamin D metabolites in relation to subsequent development of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 212–216.
- Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1571–1579.
- Giovanucci E, Rimm EB, Wolk A et al. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 442–447.
- Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 440–446.
- Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ et al. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 2018–2023.
- Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO et al. Dairy products, calcium, phosphorus, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 559–566.
- Larsson SC, Wolk K, Brismar K et al. Association of diet with serum insulin-like growth factor I in middle aged and elderly men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1163–1167.
- Matlaga BR, Hall MC, Stindt D, Torti FM. Response of hormone refractory prostate cancer to lycopene. *J Urol* 2001; 166: 613.
- Oh WK, Kanthoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK, Bok R, Smith MR, Bubley GJ, Rosen RT, DiPaola RS, Small EJ. Prospective, multicentre, randomized phase II trial of the herbal supplement PC-SPES and diethylbesterol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3705–3712.
- Orr IM. Oral cancer in betel nut chewers in Travancore: its aetiology, pathology and treatment. *Lancet* 1933; i: 575–580.
- Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Pub* 1992; 120: 45–173.
- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 5–27.
- Renahan AG, Zwahlen M, Minder C et al. Insulin-like growth factor (IGF-I), IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363: 1346–1353.
- Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150: 379–385.
- Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack (tm). Cancers of the prostate and the breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63: 963–966.
- Sonn GA, Aronson W, Litwin MS. Impact of diet on prostate cancer: a review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 304–310.
- Stellman SD, Wang QS. Cancer mortality in Chinese migrants to New York City. Comparison with Chinese in Tianjin and with United States-born whites. *Cancer* 1994; 73: 1270–1275.
- Stocks P. Cancer incidence in North Wales and Liverpool region in relation to habits and environment. *British Empire Cancer Campaign 35th. Ann Report* 1933; (Suppl to Part 2): 1–127.
- Wolk A. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. *Acta Oncol* 2005; 44: 277–281.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Food, nutrition and prevention of cancer: a global perspective. Washington D.C.: WCR/AICR 1997.
- Yatani R, Chisuga I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 1982; 29: 611–616.
- Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1219–1224.