

## PROSTAT KANSERİ ÖNLENEBİLİR Mİ? | IS PROSTATE CANCER PREVENTABLE?

**Selenyum ve Vitamin E'nin Prostat Kanseri Riski Üzerine Etkileri**  
Effects of Selenium and Vitamin E on the Risk of Prostate Cancer

Melih Sunay

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, Ankara

## Özet | Abstract

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde son on yıldır en yaygın tanı alan kanser olmuştur. Prostat spesifik antijen (PSA) tabanlı tarama protokolleri ile birlikte prostat kanseri insidansındaki dramatik artış, nispeten stabil kalan ölüm oranları ve tedaviyle ilişkili morbidite hastalıktan korunma yollarının geliştirilmesine olan ilgiyi artırmıştır. Son yıllardaki araştırmalar Selenyum ve E vitaminin, diğer kanserler için büyük ölçekli kanser önleme çalışmalarının birincil ve ikincil analizlerini temel alarak prostat kanserlerinin önlenmesinde umut verici adaylar olduklarını göstermektedir. Selenyum ve E Vitamini Kanseri Önleme Çalışması (SELECT), gruplar arası faz III, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, nüfusa dayalı selenyum ve E vitaminin tek başına ve kombine olarak etkinliğini araştıran bir çalışmadır. Bu makede Selenyum ve Vitamin E'nin prostat kanseri riski üzerine etkileri güncel literatür ışığında gözden geçirildi.

**Anahtar kelimeler:** Prostat kanseri, selenyum, vitamin E

Prostate cancer has been the most common malignancy in men in the United States for the past decade. The dramatic increase in the incidence of prostate cancer associated with prostate-specific antigen (PSA) based screening regimens with relatively stable mortality rates, and treatment-associated morbidity, have aroused interest in developing ways of preventing this disease. Recent research suggests that Selenium and vitamin E are promising candidates for prostate cancer prevention, based primarily on secondary analyses of large-scale chemoprevention trials for other cancers. The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) is an intergroup phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based clinical trial designed to test the efficacy of Selenium and vitamin E alone and in combination in the prevention of prostate cancer. In this article, the Effects of Selenium and Vitamin E on the risk of prostate cancer risk have been reviewed in the light of the current literature.

**Key words:** Prostate cancer, selenium, vitamin E

**Giriş**

Prostat kanserinden ölüm oranı son yıllarda ABD' de azalmakla birlikte, 2008 yılında 186.320 yeni olguyla birlikte en sık görülen epitelyal kanserdir ve halen kanser nedeniyle ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Beyaz ırkta hayat boyu PCa olma riski %16,6 iken, siyah ırkta bu oran %18,1 olarak bildirilmektedir.(1) Prostat spesifik antijen (PSA) kullanılarak yapılan taramalarla birlikte PCa insidansındaki dramatik artış ve tedaviyle ilişkili morbidite, hastalıktan koruma yollarının geliştirilmesine olan ilgiyi artırmıştır. Bu konuyla ilgili çeşitli çalışmalar vardır. Son dönemde diğer kanser çeşitlerinin önlenmesinde Selenyum ve Vitamin E (Vit E) kullanılmasıyla ilgili çalışmalar temel alınarak (2, 3), Selenyum ve Vit E, in PCa'dan korunmada umut verici ajanlar olduğu ileri sürülmektedir. Bu bölümde Selenyum ve Vit E'in PCa'dan korunmada kullanılmasının mantığı ve ilgili çalışmalar gözden geçirilecektir.

**Selenyum ve Vit E Kullanılmasının Mantığı**

Selenyum, insan sağlığı için esansiyel besin olarak bilinen bir eser elementtir. Selenyum en az dört hücre dışı ve hücre içi glutatyon peroksidaz, üç tiroid ve tiroid dışı iodo-

ronin 5 deidonaz, tioredoksin redüktaz ve selenoproteinler için gereklidir. Önerilen günlük diyetle alınması gereken Selenyum miktarı 557 mikrogramdır.(4)

Çeşitli deneysel modellerde Selenyumun tümörigene-sizi inhibe ettiği gösterilmiştir.(5) Yapılan hayvan modeli çalışmalarının üçte ikisinde selenyum eklenmesi ile tümör insidansında düşme gösterilmiştir. Selenyum'un in vitro olarak insan prostat kanser hücrelerinin büyümesini durdurduğu, temel içeriği Selenyum olan selenoproteinlerinin bazı transgenik fare modeli ve insan prostat kanser hücrelerinde baskılandığı ve ayrıca insanlarda oral alınan Selenyum'un selektif olarak prostat dokusu tarafından tutulduğunun gösterilmesi dikkatleri Selenyum üzerine çekmiştir.(6) Anti oksidan etkisi, immün fonksiyonları artırması, apoptosizi indüklemesi, hücre proliferasyonunu inhibe etmesi, karsinojen metabolizmasını değiştirmesi, yüksek Selenyum varlığında metabolitlerinin hücre toksisitesini sağlama ve testosteron üretimini baskılaması gibi Selenyum'un antikanserojenik etkisini açıklamada ileri sürülen çok sayıda potansiyel mekanizma vardır.(7-9) Kanseri önleyici modellerde Selenyumun biyoaktif formu metilselenol kullanılmaktadır.(10)

Epidemiyolojik çalışmalar gastrointestinal ve PCa'ni de içeren bazı kanserler ile Selenyum miktarı arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir.(11) Bazı vaka kontrollü çalışmalarda, yüksek Selenyum oranı bulunan erkeklerin 1/2-2/3 oranında ileri PCa gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir.(12)

Selenyumun PCa'ni önleyebileceğine ilişkin ilk çalışma Clark ve arkadaşları tarafından (2) tıbbi öykülerinde deri kanseri olan 1312 erkek hastada yapılmıştır. Randomize edilerek günlük 200 µg Selenyum verilen hastalar ile plasebo alan hastaların ortalama 4,5 yıllık takipleri sonrasında, Selenyum destekli grupta üçte iki oranında prostat kanser insidansında azalma saptanmıştır. Ayrıca başlangıç Selenyum düzeyi düşük, 65 yaş üstü ve düşük PSA seviyeleri olan hastalarda bu azalma daha anlamlıdır.

### Vitamin E (α-tokoferol)

Vitamin E esansiyel ve yağda eriyebilen vitamin bileşikler ailesinin bir üyesidir. Vit E, hücre membranlarında başlıca antioksidan olarak fonksiyon gösterir. Serbest radikalleri temizler ve lipid peroksidasyonunu, özellikle de karsinogenlerin indüklediği DNA hasarına bağlı biyolojik aktiviteyi inhibe eder.(13) Vit E' in en aktif formu α-tokoferoldür. α-Tokoferol doğada yaygındır, insan dokularında baskındır ve birkaç mekanizma yoluyla kanser gelişimini etkileyebilir. α-Tokoferol hidroksil, süperoksit, lipid peroksil ve nitrojen radikalleri gibi çok reaktif ve genotoksik elektrofillerin antioksidasyonunda güçlü bir potansiyele sahiptir.(13) Bu yolla serbest radikal hasarının biyolojik membranlarda yayılmasını engeller ve karsinogenesizin azalmasını sağlar. Vit E nitrozamin formasyonunu, α-tokoferol de protein kinaz C aktivitesini inhibe ederek düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önlerler.(14, 15) Hormonlar üzerine etkileriyle de hücrel oksidasyonu, proliferasyonu ve immüniteyi arttırdıkları bildirilmiştir.(16)

Prostat, meme, cilt ve akciğer kanserlerini içeren bazı kanser çeşitlerinde Vit E'in kanser büyümesini durdurabildiği ve çeşitli dozlarda kemoterapodik ajanlar verilen farelerde in vivo ve in vitro olarak prostat tümörlerinin büyümesinin Vit E tarafından yavaşlatıldığı bildirilmiştir.(17, 18)

Kolorektal ve akciğer kanserlerinin gelişme riskiyle Vit E miktarı arasında ters orantı olduğuna dair kanıtlar vardır. (19, 20) Ancak serum Vit E ile PCa arasındaki yarar ilişkisi konusunda gözlemsel çalışmalar tutarlı değildir. Bu çalışmalar prostat gelişme riski ile diyetteki Vit E miktarı ve plazma veya serum α-tokoferol konsantrasyonu düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. İnceleme için yeterli sayıda PCa olan birkaç prospektif çalışmanın ikisinde doz-cevap ilişkisi saptanmazken (21, 22), bir çalışmada ise istatistiksel olarak protektif bir anlam bulunmuştur.(23) 2974 hastadan oluşan ve 17 yıldan fazla takip süresi olan bir çalışmada düşük α-tokoferol düzeyi olanlarda yüksek PCa gelişme riski bulunmuştur.(24) Bu çalışmaların hepsi prostat kanserli olgularda tanıdan yıllar önce düşük plazma veya serum Vit

E konsantrasyonları bildirmiştir. Bununla beraber bir vaka kontrollü çalışmada ise Vit E alımı ile PCa gelişme riski arasında bir birliktelik saptanmamıştır.(25)

Geniş skalalı plasebo kontrollü randomize bir çalışma sonucu (α-Tokoferol, β-Karoten Kanser Önleme Çalışması [ATBC]) (3) PCa'ni önlemede Vit E'in rolünü destekleme yönünde bildirilmiştir. Sigara içen, yaşları 50-69 arasında değişen 29133 erkek olgu ortalama 6,1 yıl süreyle takip edilmiş, 246 yeni PCa tanısı konmuş ve bu vakaların 64'ü PCa nedeniyle kaybedilmiş. α-Tokoferol kolunda 99 hasta saptanırken, α-tokoferol almayan çalışma kolunda 147 hasta tespit edilmiş. PCa insidansında %32 oranında istatistiksel anlamlı bir düşme sağladığı belirtilmiştir (p=0,002). PCa'dan ölüm α-tokoferol kolunda %41 oranında daha düşük saptanmış. Çalışmanın sonucu olarak PCa gelişme riskini azaltmada α-tokoferol'un güçlü bir potansiyel yararı olduğu ileri sürülmüştür.

### Selenyum ve Vitamin E Kanser Önleme Çalışması (SELECT) (26)

Selenyum'un, Vitamin E'in veya her ikisinin birlikte prostat ve diğer kanserlerin önlenmesinde etkisini belirlemek için yapılmış, plasebo kontrollü randomize bir çalışmadır. Selenyum, Vit E, Selenyum + Vit E ve plasebo verilen 4 çalışma grubu oluşturulmuş ve olgular gruplara randomize olarak dağıtılmışlardır. Çok merkezli bu çalışmaya 35533 olgu dahil edilmiş, Afro-Amerikalılarda 50 yaş ve üzeri, beyaz Amerikalılarda ise 55 yaş ve üzeri olgular çalışmaya dahil edilmişlerdir. Olgularda serum PSA düzeyi 4 ng/mg veya daha düşük ve parmakla rektal muayenede PCa şüphesi olmaması çalışmaya dahil olma kriterleri olarak belirlenmiştir. Çalışma 2001-2004 yılları arasında başlamış ve takip süresi ise en az 7 ve en çok 12 yıl olarak belirlenmiştir.

Ortalama beş buçuk yıllık takip sonucunda ne selenyumun ne de Vit E'in tek başlarına veya kombine edildiklerinde PCa üzerine anlamlı bir etkilerinin olmadığı saptanmıştır. Vit E grubunda Selenyum+Vit E grubuna göre prostat kanser insidansında istatistiksel olarak anlamsız (p=0,06) bir artış saptanmıştır. Çalışma süresi en az 7 yıl olarak planlanmış olmasına rağmen, bu süreden önce gelen çalışma verileri ışığında ne çalışma ajanlarının yararları ne de çalışmaya ek takip süresi eklemenin potansiyel bir fayda sağlayacağına ait kanıt elde edilememiş ve çalışmaya devam edilmemiştir.

Selenyum'un ve Vit E'in PCa'ni önlemede etkisiz olmalarının nedenleri araştırılmış ve ümit veren önceki çalışmalarla karşılaştırılarak cevap bulunmaya çalışılmıştır. Selenyumla ilgili yapılan ulusal kanser önlenmesi çalışmasında (NPC) (2) olgu sayısı oldukça azdı. Ayrıca NPC çalışmasında olgulara verilen Selenyumlu ürünlerin SELECT çalışmasında verilen oral Selenyumla göre daha aktif olabileceği düşünülmektedir. SELECT çalışmasında olgulara verilen aktif selenyumlu ürünlerinin major bileşeni olan l-selenomethiyonin miktarının, NPC çalışmasına eşit dozda l-selenomethiyonin olması için çift doz selenyumlu ürün

verilmesi gerektiği saptanmıştır. Böyle bir durumda da selenit gibi inorganik aktif selenyum komponenti bir maddenin oluşabileceği, selenitin absorbe edilemeyerek vücutta birikebileceği, prostat kanser hücreleri üzerinde baskılayıcı olan l-selenomethiyoninin yerini alarak uzun dönem kanser korunmasında etkili olunamayacağı bildirilmiştir. Ayrıca NPC çalışmasına bazal selenyum düzeyi düşük olgular dahil edilmiş ve sonuçta bazal selenyum düzeyi düşükçe daha fazla korunma olabileceği bildirilmiştir, ancak SELECT çalışmasında bazal selenyum düzeyleri ile ilgili bir koşul aranmamıştır.

Vitamin E'in SELECT çalışmasında PCa'ni önlemede faydalı bulunmayışının potansiyel nedenlerinin olabileceği bildirilmiştir. SELECT çalışmasında olgulara verilen Vit E dozu 400 IU/d ile ATBC (3) çalışmasına göre 8 kat daha fazla olmasına rağmen, ATBC çalışmasında Vit E kanser korunmasında daha etkili bulunmuştur. Bunun nedeni Lonn ve arkadaşlarının (27) yaptıkları bir çalışmaya dayanılarak verilmeye çalışılmıştır. Eğer dokuda  $\alpha$ -tokoferol düzeyi 50 mg/d sağlanır ise doku proliferasyonunun ve tümör büyümesinin inhibe edilebileceği ancak eğer bu düzeyin üzerini çıkılacak olursa  $\alpha$ -tokoferolün sitokrom p450 ve diğer düzenleyici mekanizmalar üzerinde olumsuz etki yapabileceği ve tümör büyümesi üzerine etkisinin ortadan kaybolabileceği bildirilmiştir. İkinci olarak bazı çalışmalarda (28) sigara kullanan erkeklerde Vit E'in daha protektif olduğu ileri sürülmüştür. Sigara kullanan veya yeni bırakan olgularda ileri PCa gelişme riskinin Vit E ile %71 oranında azaldığı bildirilmiştir. SELECT çalışmasındaki olguların %40'ı sigara kullanıyor veya eski sigara kullanıcısı iken, ATBC çalışmasındaki olguların hepsi sigara kullanıyordu.

Sonuç olarak SELECT çalışması kesin olarak Selenyum, Vit E veya Selenyum+Vit E verilmesinin genel olarak sağlıklı erkeklerde PCa'ni önlemede etkili olmadığını göstermiştir. Bu sonuçlar PCa'dan korunmada yeni ve etkili maddelerin araştırmasını da zorunlu kılmaktadır.

### Kaynaklar

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
- Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA* 1996;276:1957-63.
- Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:440-6.
- National Academy of Sciences. Recommended dietary allowances, 10th edn. Washington: National Academy Press; 1989; pp 217-24.
- Nakamura A, Shirai T, Takahashi S, Ogawa K, Hirose M, Ito N. Lack of modification by naturally occurring antioxidants of 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-initiated rate prostate carcinogenesis. *Cancer Lett.* 1991;58:241-6.
- Calvo A, Xiao N, Kang J, Best CJ, Leiva I, Emmert-Buck MR, et al. Alterations in gene expression profiles during prostate cancer progression: functional correlations to tumorigenicity and down-regulation of selenoprotein-P in mouse and human tumors. *Cancer Res.* 2002;62:5325-35.
- Redman C, Scott JA, Baines AT, Basye JL, Clark LC, Calley C, et al. Inhibitory effect of selenomethionine on the growth of three selected human tumor cell lines. *Cancer Lett.* 1998;125:103-10.
- Shimada T, El-Bayoumy K, Upadhyaya P, Sutter TR, Guengerich FP, Yamazaki H. Inhibition of human cytochrome P450-catalyzed oxidations of xenobiotics and procarcinogens by synthetic organoselenium compounds. *Cancer Res.* 1997;57:4757-64.
- Thompson HJ, Wilson A, Lu J, Singh M, Jiang C, Upadhyay P, et al. Comparison of the effects of an organic and an inorganic form of selenium on a mammary carcinoma cell line. *Carcinogenesis* 1994;15:183-6.
- Ip C, Thompson HJ, Zhu Z, Ganther HE. In vitro and in vivo studies of methylseleninic acid: evidence that a monomethylated selenium metabolite is critical for cancer chemoprevention. *Cancer Res.* 2000;60:2882-6.
- Li JY, Taylor PR, Li B, Dawsey S, Wang GQ, Ershow AG, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1492-8.
- Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1219-24.
- Burton GW, Ingold KU. Autoxidation of biological molecules. I. The antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro. *J Am Chem Soc.* 1981;103:6472.
- Ottino P, Duncan JR. Effect of alpha-tocopherol succinate on free radical and lipid peroxidation levels in BL6 melanoma cells. *Free Radic Biol Med* 1997;22:1145-51.
- Azzi A, Boscoboinik D, Marilley D, Ozer NK, Stauble B, Tasinato A. Vitamin E: a sensor and an information transducer of the cell oxidation state. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:1337-46.
- Traber MG, Packer L. Vitamin E: beyond antioxidant function. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:1501-9.
- Israel K, Sanders BG, Kline K. RRR-alpha-tocopherol succinate inhibits the proliferation of human prostatic tumor cells with defective cell cycle/differentiation pathways. *Nutr Cancer* 1995;24:161-9.
- Sigounas G, Anagnostou A, Steiner M. dl-Alpha-tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells. *Nutr Cancer* 1997;28:30-5.
- Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *Br J Cancer* 1992;66:673-9.
- Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Dresser CM, Slesinski MJ, Cox CS, et al. Intake of vitamins E, C, and A and risk of lung cancer: the NHANES I Epidemiologic Followup Study. *Am J Epidemiol.* 1997;146:231-43.

21. Comstock GW, Helzlsouer KJ, Bush TL. Prediagnostic serum levels of carotenoids and vitamin E as related to subsequent cancer in Washington County, Maryland. *Am J Clin Nutr* 1991;53:260-4.
22. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1981;66:1192-208.
23. Knekt P, Aromaa A, Maatala J, et al. Serum vitamin E and risk of cancer among Finnish men during a 10-year followup. *Am J Epidemiol.* 1988;127:28-41.
24. Hsing AW, Comstock GW, Abbey H, Polk BF. Serologic precursors of cancer; retinol, carotenoids, and tocopherol and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82:941-6.
25. Hartman TJ, Albanes D, Pietinen P, Hartman AM, Rautalahti M, Tangrea JA, et al. The association between baseline vitamin E, selenium, and prostate cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:335-40.
26. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301: 39-51.
27. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, et al. HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:1338-47.
28. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, et al. PLCO Trial. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:245-54.