

Selenium bij prostaatkanker

Wageningse onderzoek legt mogelijke relatie bloot

Door: Willem Koert

Een voeding met voldoende selenium – een sporelement in onder meer vis en noten – kan misschien de prognose van mannen met prostaatkanker verbeteren. Dat suggereert een kleine humane studie, die Wageningse en Nijmeegse onderzoekers onlangs publiceerden in Oncotarget.

“Het idee dat selenium misschien een rol speelt bij het ontstaan van prostaatkanker is niet nieuw”, vertelt Dieuwertje Kok van de afdeling Humane Voeding van de universiteit van Wageningen. “In Nederland liet de groep van Piet van den Brandt met epidemiologisch onderzoek zien dat er misschien zo’n verband is, en in de vorige eeuw deed Larry Clark interventiestudies waarin hij studiedeelnemers langdurig supplementen met selenium gaf, en zag dat daardoor hun kans op prostaatkanker afnam.”

Clark (1949-2000) was een arts en epidemioloog. In de jaren tachtig van de vorige eeuw was hij een pleitvechter voor de theorie dat selenium een belangrijke rol speelt bij de preventie van kanker. Selenium is een vitaal onderdeel van ontgiftende enzymen als de glutathionperoxidases en sommige thioredoxinreductases. Die enzymen neutraliseren in cellen agressieve verbindingen, en voorkomen dat die erfelijk materiaal beschadigen waardoor gezonde cellen kunnen veranderen in kankercellen. En omdat in grote delen van de wereld de voeding

minder selenium bevat dan voedingswetenschappers optimaal achten, vermoedde Clark dat het verhogen van de seleniuminname de kans op kanker zou kunnen verkleinen.

In de jaren tachtig van de vorige eeuw zette Clark, die verbonden was aan University of Arizona College of Medicine, de Nutritional Prevention of Cancer-studie op, waarin hij een groep van dertienhonderd deelnemers jarenlang supplementen met extra selenium (in de vorm van *selenized yeast*) of een placebo gaf. Halverwege de jaren negentig was de NPC-studie afgerond. Voor een deel bevestigden de uitkomsten Clarkes vermoedens – maar voor een deel ook niet. In de groep die dagelijks 200 microgram selenium had geslikt vonden de onderzoekers na afloop een kwart minder vaak kanker dan bij de groep die een placebo had geslikt.¹ Vooral bij mannen leek seleniumsuppletie te beschermen. Bij hen vonden artsen de helft minder gevallen van prostaatkanker dan bij de mannen in de placebogroep. Het positieve effect van de suppletie beperkte

zich tot mannen die, toen de studie begon, weinig selenium in hun bloed hadden.² De NPC-studie was echter in de eerste plaats opgezet om uit te zoeken of seleniumpuppletie de kans op veelvoorkomende vormen van huidkanker verminderde – en dat was niet het geval.³ Suppletie met selenium verhoogde de kans op sommige vormen van huidkanker zelfs met enkele tientallen procenten. Geïnspireerd door de NPC-studie startte de Amerikaanse overheid in 2001 de SELECT-trial, waarin duizenden mannen zeven jaar achtereenvolgende supplementen slikten met 200 microgram selenium, al of niet samen met 400 eenheden alfa-tocoferol (een vorm van vitamine E). De uitkomst was teleurstellend. Selenium, vitamine E en de combinatie van die twee beschermden niet tegen prostaatkanker.⁴ Een mogelijke verklaring daarvoor is dat veel deelnemers aan de SELECT-studie via hun voeding al veel selenium binnenkregen.

Onderzoek uit Nederland

Ondanks de tegenvallende resultaten van de Select-trial vonden Maastrichtse voedingswetenschappers de uitkomsten van de NPC-trial voldoende aanleiding om in een epidemiologische studie het verband tussen selenium en prostaatkanker bij Nederlandse mannen nog eens onder de loep te nemen.⁵ Net zoals bij de studiedeelnemers in de NC-trial het geval was, is ook in Nederland de inname van selenium aan de lage kant. Volgens de Voedselconsumptiepeiling 2007-2010 van RIVM haalt meer dan de helft van de Nederlanders de aanbevolen inname niet. De Nederlandse Gezondheidsraad stelt dat volwassenen

40-60 microgram selenium per dag zouden moeten binnenkrijgen. De Maastrichtse onderzoekers analyseerden de gegevens van een kleine zestigduizend mannen, die in de periode 1986-2003 zijn vermeld in de Netherlands Cohort Study. Toen die studie in 1986 begon, waren de mannen 55-69 jaar. De mannen die tijdens het project een agressieve vorm van prostaatkanker kregen, bleken significant minder selenium in hun teennagels te hebben dan de mannen die gevrijwaard bleven van prostaatkanker. De concentratie selenium in teennagels geeft een betrouwbare indruk van de seleniumstatus.

U-curve

Voedingswetenschappers vermoeden dat bij een seleniumspiegel van 64 tot 120 microgram selenium per liter bloed de kans op prostaatkanker relatief gering is. De meeste mannen die meededen aan de NPC-trial, en bij wie seleniumpuppletie bescherming bood tegen prostaatkanker, hadden voordat ze hun seleniumpuppletie gingen gebruiken, een lagere seleniumspiegel – maar kwamen, door hun supplement, in de optimale range. Ook in het Maastrichtse onderzoek zaten de meeste mannen onder de 64 microgram selenium per liter. Tegelijkertijd doen de studies ook vermoeden dat bij een seleniumspiegel die boven de optimale range ligt, de kans op prostaatkanker niet verder afneemt. Hij neemt mogelijk zelfs een beetje toe. Bovendien blijkt uit de SELECT-trial dat bij zo'n hoge seleniumspiegel de kans op diabetes type-2 toeneemt. Om die redenen zijn veel voedingswetenschappers geen voorstander van ongecontroleerde seleniumpuppletie.

Hoe?

Het onderzoek dat Dieuwertje Kok en haar collega's in het voorjaar van 2017 publiceerden in *Oncotarget* was geen epidemiologische studie, en ook geen grootschalige trial. Het was een kleine humane studie, waaraan 15 mannen meewerkten.⁶ "De mannen hadden een verhoogde kans op prostaatkanker", vertelt Kok. "Ze hadden symptomen die kunnen wijzen op een voorstadium of een vroeg stadium van prostaatkanker. In het ziekenhuis hadden artsen stukjes weefsel uit hun prostaat weggehaald, en zouden dat enkele weken later nog eens doen. In de tussentijdse periode namen 8 van deze mannen gedurende 5 weken dagelijks een supplement met 300 microgram selenium in de vorm van *selenized yeast*. De overige 7 mannen een placebo."

De supplementen waren overigens afkomstig van het Deense supplementenmaker PharmaNord, maar PharmaNord betaalde de studie niet. Koks onderzoek werd bekostigd door het World Cancer Research Fund (WCRF). Voor en na de toediening van de supplementen of de placebo's bepaalde Kok de activiteit van 18.000 genen in de prostaatcellen met behulp van transcriptomics-technologie. "Toen we de gegevens analyseerden, zagen we dat om te beginnen het seleniumsupplement genen afremde die betrokken zijn

bij ontstekingsreacties. Dat is mogelijk gunstig, want chronische ontstekingen kunnen een rol spelen bij het ontstaan van prostaatkanker."

Het meest enthousiast waren Kok en haar collega's over de ontdekking dat seleniumsuppletie de activiteit genen afremde die epitheelcellen veranderen in mesenchymale cellen. "Epitheelcellen zitten aan elkaar vast, mesenchymcellen niet - en kunnen makkelijker reizen door het lichaam", legt Kok uit. "Bij de ontwikkeling van embryo's en de genezing van wonden is het noodzakelijk dat cellen kunnen reizen, maar als bij volwassen mannen prostaatcellen dat gedrag gaan vertonen, dan is dat minder functioneel. Het zou kunnen betekenen dat prostaatkankercellen zich opmaken om zich te verspreiden. Selenium zou dat proces dan kunnen afremmen." Of dat werkelijk het geval is, weet Kok niet zeker. "Om dat aan te tonen, zul je in een grotere onderzoek mannen langdurig selenium moeten geven – en kijken of ze ook echt minder vaak een uitgezaaide vorm van prostaatkanker krijgen. En daarnaast moeten we ook bekijken wat de effecten van langdurige suppletie op de lange termijn zijn." ∞

Referenties

Voorlichting over leefstijl (pagina 4)

- ∞ Wright SJ, Gibson D, Eden M, Lal S, Todd C, Ness A, Burden S. What are colorectal cancer survivors' preferences for dietary advice? A best-worst discrete choice experiment. *J Cancer Surviv*. 2017 Apr 20. doi: 10.1007/s11764-017-0615-2. [Epub ahead of print].

Stress is geen factor (pagina 6)

- ∞ 1. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Aug;5(8):466-75.
- ∞ 2. Coyne JC, Ranchor AV, Palmer SC. Meta-analysis of stress-related factors in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 May;7(5).
- ∞ 3. Arnaboldi P, Riva S, Crico C, Pravettoni G. A systematic literature review exploring the prevalence of post-traumatic stress disorder and the role played by stress and traumatic stress in breast cancer diagnosis and trajectory. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017 Jul 6;9:473-85.
- ∞ 4. Le CP, Nowell CJ, Kim-Fuchs C, Botteri E, Hiller JG, Ismail H, Pimentel MA, Chai MG, Karnezis T, Rotmensz N, Renne G, Gandini S, Pouton CW, Ferrari D, Möller A, Stacker SA, Sloan EK. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nat Commun*. 2016 Mar 1;7:10634.
- ∞ 5. Heikkinen S, Miettinen J, Pukkala E, Koskenvuo M, Malila N, Pitkaniemi J. Impact of major life events on breast-cancer-specific mortality: A case fatality study on 8000 breast cancer patients. *Cancer Epidemiol*. 2017 Jun;48:62-9.

Partnerrelatie (pagina 8)

- ∞ 1. Merrill RM, Johnson E. Benefits of marriage on relative and conditional relative cancer survival differ between males and females in the USA. *J Cancer Surviv*. 2017 Aug 2. doi: 10.1007/s11764-017-0627-y. [Epub ahead of print].
- ∞ 2. Dasgupta P, Turrell G, Aitken JF, Baade PD. Partner status and survival after cancer: A competing risks analysis. *Cancer Epidemiol*. 2016 Apr;41:16-23.

Selenium bij prostaatkanker (pagina 10)

- ∞ 1. Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF Jr, Slate EH, Fischbach LA, Marshall JR, Clark LC. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Jul;11(7):630-9.
- ∞ 2. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, Marshall JR, Clark LC; Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int*. 2003 May;91(7):608-12.
- ∞ 3. Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Reid ME, Turnbull BW, Wilkins PA, Combs GF Jr, Park HK, Gross EG, Graham GF, Stratton MS, Marshall JR, Clark LC; Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Oct 1;95(19):1477-81.
- ∞ 4. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL Jr, Baker LH, Coltman CA Jr. 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 Jan 7;301(1):39-51.
- ∞ 5. Geybels MS, Verhage BA, van Schooten FJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Advanced prostate cancer risk in relation to toenail selenium levels. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Sep 18;105(18):1394-401.
- ∞ 6. Kok DE, Kiemeny LA, Verhaegh GW, Schalken JA, van Lin EN, Sedelaar JP, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, van 't Veer P, Kampman E, Afman LA. A short-term intervention with selenium affects expression of genes implicated in the epithelial-to-mesenchymal transition in the prostate. *Oncotarget*. 2017 Feb 7;8(6):10565-79.