



••• prostatacancer

Studie visar samband mellan
assisterad befruktning och **risk för**



Män som söker sjukvård för barnlöshet och assisterad befruktning visade sig ha högre risk för prostatacancer än de som har blivit pappor på naturlig väg. Det skriver **Yvonne Lundberg Giwercman**, professor i experimentell patologi med inriktning mot cancer vid Lunds universitet i en gedigen genomgång av kunskapsläget på området. Tillsammans med professor **Aleksander Giwercman**, Reproduktionsmedicinskt centrum i Lund, redogör hon för en ny studie där forskarna velat jämföra risken för att utveckla prostatacancer hos tre grupper: de som blir föräldrar genom IVF- respektive ICSI-assisterad befruktning och de som får barn genom naturlig befruktning.

prostatacancer

Enligt en definition från WHO, Världshälsoorganisationen, betyder infertilitet en oförmåga att uppnå graviditet och barn efter ett års oskyddat samlag. (<https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>). Epidemiologiska studier har indikerat, att 15–20 procent av alla par i reproduktiv ålder har infertilitetsproblem, vilket betyder att infertilitet är lika vanligt som till exempel cancer eller diabetes. Bland infertila par finns underkategorier som relaterar till störningar i reproduktionsfunktionen hos endast den ena parten, men för många par består barnlösheten av en kombination av både manliga och kvinnliga faktorer. I minst 50 procent av alla infertilitetsfall räknar man dock med att den manliga partnern har nedsatt fertilitet, vilket medför, att 8–10 procent av alla män har störd reproduktionsfunktion.

DEFEKT TESTIKELFUNKTION

Fundamentalt vid utredning av manlig reproduktionsfunktion är att göra en analys av sädesvätskan. Denna analys inkluderar: ejakulatvolym, spermiekoncentration, totalt antal spermier samt spermiernas rörlighet och morfologi (normalt eller avvikande utseende). Även om man har normal spermakvalitet är det dock ingen garanti för fertilitet och vice versa – män med onormal spermakvalitet kan också stundom bli pappor; i synnerhet om testosteron, FSH (follikelstimulerande hormon), LH (luteiniserande hormon) och SHBG (sex-hormonbindande globulin) ligger inom referensintervallet.

I de flesta fall beror manlig fertilitetsrubbing på defekt testikelfunktion, som i sin tur leder till minskad spermieproduktion och försämrad

Fig 1A och B

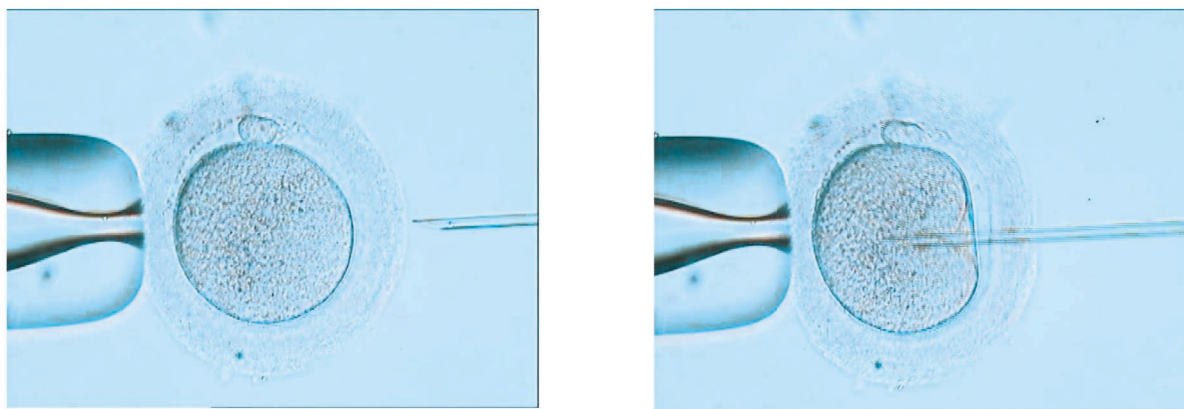


Fig 1. Intracytoplasmisk spermieinjektion (Reproduktionsmedicinskt Centrum, Skånes universitetssjukhus Malmö).

spermierörlighet och -morfologi. Dessa män har ofta atrofiska testiklar och höga nivåer av hypofyshormonerna FSH och LH samt låg eller något nedsatt testosteronkoncentration i cirkulationen.

Det är ovanligare att minskad spermieproduktion beror på en störning i hypofysen eller i hypotalamus eller ett stopp i sädesledarna. Andra sällsynta orsaker är autoimmunitet med antikroppar mot de egna spermerna, ejakulations- och erektionsstörningar eller onormal funktion av sädesblåsorna eller prostata.

BAKGRUNDSKUNSKAP SAKNAS

Sedan 1978, då det första provrörsbarnet föddes, har många par som tidigare inte kunnat bli föräldrar, med hjälp av modern teknologi kunnat bilda familj. Trots glädjande resultat har denna utveckling inte bidragit så mycket till bättre förståelse av de underliggande biologiska processer som orsakar infertilitet, utan mest varit symtomatisk behandling. Endast i undantagsfall kan man erbjuda ofrivilligt barnlösa en orsakrelaterad behandling och av den anledningen har också utredningsprogrammet förenklats till att innehålla endast det som behövs för att optimera möjligheterna för en lyckad provrörsbefruktnings. Gällande män handlar det oftast om en spermaanalys som kan ge svar på om det finns spermier för in vitro-befruktnings av de ägg som aspireras från kvinnans äggstockar. Därefter bedöms vilken av de tillgängliga

provrörsbefruktningsmetoderna som har störst chans att lyckas.

Fler och fler barn blir idag till genom provrörsbefruktnings eller, som det mer tekniskt kallas, assisterad befruktning¹. Man räknar med, att nästan 4 procent av alla barn i Sverige blivit till med hjälp av assisterad befruktning, vilket motsvarar ungefär ett barn i varje skolklass.

Provrörsbefruktningsmetoderna inkluderar två olika tekniker: in vitro-fertilisering (IVF) och intracytoplasmisk spermieinjektion (ICSI). Vid IVF, som oftast används vid till exempel endometriosis eller äggledarskador hos kvinnan, får spermier befrukta ett ägg utanför kroppen i en petriskål och det befruktade ägget läggs efter några dagar tillbaka i livmodern. Vid ICSI befruktas ägget genom att en spermie injiceras in i ägget (figur 1) och efter några dagar läggs det befruktade ägget tillbaka i livmodern. I Sverige och många andra länder används ICSI framför allt om mannen har mycket låg spermieproduktion eller spermier med avsevärt nedsatt rörlighet. Denna metod är också den enda möjligheten till faderskap för män som helt saknar spermier i sädesvätskan, men hos vilka gameter kirurgiskt kan hämtas från testikeln eller bitestikeln.

SAMBAND MED ANDRA SJUKDOMAR?

De flesta män som söker sjukvård på grund av infertilitet är i åldersgruppen 30–40 år. Endast en liten andel av dessa män känner sig sjuka, men kan ofta

tycka att det är psykiskt påfrestande att de inte lyckas bli fäder på naturlig väg. Det finns också en hel del nya studier som indikerar att det förutom faderskapsproblematiken också finns andra framtida orosmoment. Dessa män har till exempel kortare förväntad livslängd än de som inte fått en infertilitetsdiagnos, oavsett om man har lyckats bli pappa eller ej², vilket indikerar att det inte endast är de psykosociala faktorerna som hänger ihop med barnlösheten, utan att det också finns något biologiskt underliggande, som senare leder till ökad dödlighet. Denna hypotes stämmer väl överens med, att det också finns en länk mellan grad av dålig spermakvalitet och risk att dö i förtid.

Varför är det så? Tittar man på sjukdomspanoramata är de vanligaste folksjukdomarna som till exempel metabolt syndrom, diabetes och hjärtkärlsjukdomar mer frekventa och debuterar i yngre ålder hos infertila män jämfört med män i den allmänna befolkningen. I en studie på 200 män med låg spermiekoncentration och infertilitetsproblem fann vi att infertila män i jämförelse med åldersmatchade kontroller hade 5 gånger högre odds-ratio för tidiga biokemiska tecken på metabolt syndrom och högre risk för låg benäthet³. Denna risk var mest distinkt hos män som dessutom hade låga serumnivåer av testosteron. Cirka en tredjedel av alla män med fertilitetsproblem och nedsatt spermiekvalitet har tecken på testosteronbrist⁴, men det är för tidigt att dra slutsatser om det är testosteronbrist

som orsakar högre sjuklighet eller om lågt testosteron är en konsekvens av de sjukdomar som är associerade med infertilitet.

Ibland kan också infertiliteten bero på den behandling som används mot någon annan sjukdom. Det är till exempel välkänt att cancerbehandling kan påverka fertiliteten negativt och nedfrysning av spermier från cancerpatienter är därför numera vedertagen klinisk rutin. Det är sedan många år tillbaka också känt att män med dålig spermie kvalitet har en ökad risk för testikelcancer, vilket är den vanligaste onkologiska diagnosen hos män i åldersgruppen 20–40 år. Idag botas mer än 95 procent av dessa män, men det finns alltså stora fördelar med att diagnostisera cancer tidigt, när sjukdomen fortfarande utgörs av cancerförstadiet (Germ Cell Neoplasia in Situ) och innan den övergår till tumörstadium. En enkel ultraljudsscanning av testiklarna, till exempel i samband med en infertilitetsutredning, kan identifiera de män som har så kallade mikroförkalkningar i testiklarna och därmed ökad risk för cancerförstadiet. Diagnosen kan sedan verifieras genom en histologisk undersökning av en testikelbiopsi.

Trots att kopplingen mellan manlig infertilitet och andra både icke maligna och maligna sjukdomar har dokumenterats i flera studier, finns ännu ingen förklaring till detta samband. En del epidemiologiska studier indikerar, att det kan vara faktorer som redan under fostertiden påverkar manliga foster och senare i livet manifesterar sig som dålig spermie kvalitet och risker för andra besvär, men dessa samband har ännu inte säkerställts.

PROSTATA-CANCER – DETTA VET VI

För en sjukdom så vanlig som prostatacancer, är jämförelsevis lite känt om dess orsak. De enda obestridda epidemiologiska faktorerna hittills är ålder, familjär ärftlighet och etnicitet⁵. Ålder är en av de starkaste faktorerna för prostatacancer, eftersom sjukdomen är ovanlig hos män som är yngre än 50 år; därefter stiger risken kraftigt. Familjär prostatacancer är en stark riskfaktor med den högsta risken för män med släktingar som fått prostatacancer ti-

digt i livet samt de med flera drabbade släktingar. Etnicitet verkar också vara en faktor att räkna med. I USA och Karibien är andelen drabbade högst bland män med afrikanskt påbrå, vilket indikerar en genetisk predisposition för sjukdomen⁶, men även om afrikanskt ursprung är en stark riskfaktor för prostatacancer, finns det dock skillnader mellan män med afrikanskt ursprung, men olika hemländer, vilket indikerar att också andra faktorer spelar en roll för sjukdomsutveckling, som till exem-

eftersom såväl incidens som mortalitet kan vara underrapporterat i vissa länder beroende på bristande screening, begränsad populationsbaserad registerdata, underdiagnostisering eller helt enkelt brist på sjukvård. Å andra sidan kan prostatacancer också överdiagnostiseras i länder med screeningprogram, eftersom sjukdomen ofta är subklinisk, icke livshotande och identifierad enbart genom prostataspecifikt antigen-testning (PSA).

” Trots att kopplingen mellan manlig infertilitet och andra både icke maligna och maligna sjukdomar har dokumenterats i flera studier, finns ännu ingen förklaring till detta samband.

pel diet och socioekonomisk status. Gällande dessa riskfaktorer vet man inte mycket, förutom vad gäller obesitas och metabolt syndrom som är associerade med flera olika cancerformer⁷. Detta samband är dock omdebatterat, eftersom viktminskning med hjälp av gastric bypass-operation inte hade någon påverkan på cancerincidensen hos män⁸.

Globalt är prostatacancerincidensen 7.1 procent och 3.8 procent dör av sjukdomen⁹, vilket gör prostatacancer till en av de vanligaste cancerrelaterade dödsorsakerna hos män. Det är också den oftast diagnostiserade cancer hos män i 105 av 185 länder i världen; i synnerhet i Nord- respektive Sydamerika, Nord- och Västeuropa, Australien/ Nya Zeeland, och i stora delar av Afrika söder om Sahara, där den är ett växande problem. Världshälsoorganisationens och FNs samarbetsorganisation International Agency for Research on Cancer beräknar en mer än 100-procentig ökning av prostatacancerrelaterad död i Afrika de närmaste två decennierna; från cirka 28 000 dödsfall på grund av prostatacancer år 2010 till cirka 57 000 år 2030¹⁰.

Det faktiska antalet fall av prostatacancer är emellertid svårt att beräkna

ANDROGENER OCH PROSTATA-CANCER

Det är välkänt att androgener – testosteron och 5 -dihydrotestosteron (DHT) – spelar en avgörande roll för normal prostatautveckling och funktion livet ut. Individer med inaktiverande androgenreceptor-mutationer (AR) och som därför är androgenokänsliga, saknar normal prostatautveckling¹¹. Tidig prostatacancer är också en androgenberoende sjukdom som kräver androgener för att utvecklas och växa. Kirurgisk eller kemisk kastration med antiandrogener, agonister eller antagonist till gonadotropin-frisättande hormon (GnRH) är därför fundamentalt i behandlingen av prostatacancer. Eftersom PSA regleras av androgener, kan serum PSA användas som markör för behandlingsutfallet; PSA förväntas sjunka som svar på behandlingen¹².

Över tid ändrar tumören dessvärre status och utvecklas till ett androgenberoende metastaserande tillstånd, vilket är obotligt. När så sker, stiger PSA igen. Även om de underliggande orsakerna till denna transformation är okända och den tid som övergången till obotligt stadium tar är mycket individuell, antas androgener på något vis spela en roll. Detta kan antingen ske genom att tumören själv utsöndrar androgen¹³,

ökad mängd AR¹⁴, nya AR-mutationer som leder till ökad androgenkänslighet eller promiskuös ligandbinding, varvid tumörens AR binder till allt möjligt annat än bara androgener¹⁵.

Det är dock debatterat huruvida höga androgennivåer faktiskt ökar risken för prostatacancer eller om tumören, när den väl bildats, utnyttjar androgener för tillväxt. Det senare antagandet stöds av det faktum att trots att androgennivåerna sjunker med tilltagande ålder, stiger prostatacancer-risken. Dessutom vet man, att män med Klinefelter syndrom (47,XXY) och därmed medfödd hypogonadism har mycket låg risk för prostatacancer, med bara två fall funna bland 3 518 Klinefeltermän¹⁶. Vidare fann man i en nyligen publicerad studie omfattande mer än 3 000 män och 20 års uppföljningstid, inget bevis för att högt testosteron skulle leda till prostatacancer, snarare det motsatta – de med högst testosteronkoncentrationer verkade vara skyddade från sjukdomen¹⁷. En meta-analys inkluderande 18 prospektiva studier fann heller inte något bevis för att högt serum-testosteron skulle medföra ökad risk för prostatacancer¹⁸ och hos män med redan etablerad sjukdom var serum-testosteron snarare lågt hos män med avancerad eller metastaserad sjukdom än hos män med mindre avancerad cancer¹⁹. Detta samband skulle dock kunna bero på att sjukdomen i sig själv ger en testikelinsufficiens snarare än faktisk androgenstatus.

FERTILITET SOM MARKÖR FÖR ANDROGENPÅVERKAN

Eftersom tidiga testosteronvärden oftast inte är kända hos äldre män med prostatacancer och serum-testosteron är svårt att länka till koncentrationen i prostatakörteln¹⁹⁻²¹, har man använt fertilitetsstatus i reproduktiv ålder som markör för långtidsverkande androgenpåverkan på prostatavävnaden. Resultaten är emellertid motsägande. Medan några studier visat ökad risk för prostatacancer hos infertila män som kommit till fertilitetskliniker för fertilitetsutredningar^{23, 24}, har andra studier inte funnit något samband mellan faderskap och prostatacancer²⁵⁻²⁷.

Två tidigare europeiska registerstudier visade att barnlösa män hade lägre

prostatacancer-risk än de som fått minst ett biologiskt barn. Den första studien var en stor svensk registerstudie omfattande fler än 50 000 män²⁸, medan den andra var en dansk liknande studie²⁹. Samma slutsats drogs från en prospektiv amerikansk studie³⁰ samt från en meta-analys i vilken 10 individuella studier analyserades hopräknat³¹. En svaghet i samtliga dessa studier var dock att man på grund av att de var registerstudier inte kunde veta något om önskan att över huvud taget ha barn, orsaker till barnlösheten, den kvinnliga partners fertilitet, eller andra orsaker och sjukdomar. Därför genomfördes senare en populationsbaserad fall-kontrollstudie baserad på mer än 12 000 män, av vilka 661 var diagnostiserade med prostatacancer medan 661 åldersmatchande kontroller inte hade sjukdomen³². Alla män undersöktes och fertilitetsrelaterad information samlades in via en enkät. Studien visade, när de som aldrig velat ha barn utesluts, att ofrivilligt barnlösa män hade 50 procent lägre risk för prostatacancer än de som fått minst ett biologiskt barn. Justering för livsstilsfaktorer, allvarliga urogenitala eller systemiska sjukdomar eller för den kvinnliga partners infertilitet påverkade inte resultatet. Detta tolkades som att normal testikelfunktion krävs för att prostatacancer ska utvecklas. För att kunna svara på frågeformuläret var uppenbarligen endast levande män inkluderade i nämnda studie. De var alla över 60 år, vilket betyder, att de med tidigt debuterande prostatacancer, som också ofta är av en aggressivare typ, kunde ha avlidit innan studien genomfördes.

SAMBANDEN – SÅ SER DE UT

Att resultaten från olika studier är motsägelsefulla är inte något ovanligt fenomen. Vad gäller studier av eventuella samband mellan infertilitet och prostatacancer-risk finns hel del metodologiska problem som gör att man kan komma fram till olika resultat. Om man tar alla barnlösa män så är en del av dessa män barnlösa för att de inte har en kvinnlig partner eller för att någon av parterna inte vill ha barn. Denna grupp är dock ganska heterogen, eftersom barnlösheten kan bero på störningar i såväl det manliga som det kvinnliga re-

produktionssystemet. Man räknar dock med att cirka 75 procent av dessa män vill, men har inte förmågan att åstadkomma en graviditet. Man skulle kunna tro att problemet kan undgås genom att undersöka spermakvaliteten, vilket också oftast sker, men dessa analyser är dessvärre inte entydiga. Spermieparametrar såsom koncentration och totalantal kan variera såväl intraindividuell, hos samme man från dag till dag, som mellan olika laboratorier. Dessutom kan även män med dålig spermakvalitet bli pappor om partnern är högfertil. Det är därför svårt att estimera hur mycket av den ofrivilliga barnlösheten som egentligen beror på den manlige parten.

Ett annat problem är prostatacancerdiagnostiseringen. Medan de mest aggressiva tumörerna, ofta de som uppstår relativt tidigt i livet, nästan alltid diagnostiseras och representerar den sjukdomsform för vilken tidig diagnos har störst betydelse för patientens överlevnad, gäller det för en stor del av de mer latent cancer, att de inte i någon större utsträckning påverkar livslängden. Huruvida de över huvud taget upptäcks eller inte beror i hög grad på PSA-testning. Ett tredje metodologiskt problem är, som tidigare nämnts, selectionen av den åldersgrupp hos vilken samband mellan infertilitet och prostatacancer-risk ska studeras. Väljer man en äldre åldersgrupp av män, 60 år eller äldre, finns det en risk att man inte kan inkludera de män som avlidit före 60 års ålder på grund av aggressiv prostatacancer eller i samband med andra sjukdomar eller olyckor. Dessa problem undviker man visserligen om man baserar sina studier på yngre män, men då behövs lång uppföljningstid för att deltagarna ska ha hunnit utveckla manifest prostatacancer.

BAKGRUNDEN TILL STUDIEN

Med utgångspunkt i ovan nämnda metodologiska svårigheter, ville vi ha en studiedesign som skulle tillåta oss att överföra våra resultat till en konkret klinisk situation.

Vi ställde oss därför följande frågor:

1. Har män som är i behov av infertilitetsbehandling ökad risk för prostatacancer?

2. Är det någon skillnad avseende prostatacancerrisk mellan män som får barn på naturlig väg och dem som genomgår IVF eller ICSI?

För att kunna undersöka om de som blivit pappor genom ICSI eller IVF hade större risk för prostatacancer än de som blivit fäder naturligt använde vi nationella registerdata för att få ett tillräckligt stort underlag. Hypotesen var att ICSI-pappornas spermieparametrar och förmåga till naturlig befruktning skulle vara sämre än hos dem som genomgått IVF och att IVF-papporna i sin tur skulle ha lägre möjlighet för faderskap än de som fått barn på naturlig väg. Tanken var att jämföra dessa grupper gällande incidens, ålder vid diagnos och cancers aggressivitet. Detta skulle kunna vara viktig information i uppföljningen av män med fertilitetsproblem.

alla cancerdiagnoser och i det närmaste alla prostatacancerdiagnoser. Att rapportera fertilitetsbehandlingar är också lagstadgat, vilket medför att så gott som alla fäder som genomgått assisterad befruktning av något slag från och med 2007 finns registrerade i Q_IVF. För tidigare hämtades information från det Medicinska födelseregistret. Data på dem som gått igenom intrauterin insemination, vilket är tämligen ovanligt i Sverige, samlades inte in. Således är det endast konventionell IVF samt ICSI som behandlats i vår studie. Eftersom ICSI infördes som metod så sent som 1992 finns praktiskt taget alla barn i Sverige som blivit till genom ICSI registrerade i de nationella registren och är därmed också inkluderade i denna studie.

För att inte räkna in samme man flera gånger användes bara data på det först födda barnet och dess far, vilket

tamid, goserelin, histrelin, leuprorelin, megestrol, nilutamid eller triptorelin. Antiandrogener används framför allt vid behandling av långt gången eller spridd prostatacancer. Vi använde därför förskrivning av ovan nämnda antiandrogen som indikation på avancerad prostatacancer.

De 336 ICSI-fäder, 212 IVF-fäder och 7 495 kontroller som någon gång fått testosteron förskrivet, uteslöts vid en sensitivitetsanalys, eftersom testosteronbehandling skulle kunna påverka risken för prostatacancer. I en likartad analys uteslöts också fäder som någon gång haft någon form av cancer och därmed cancerbehandlats, vilket i sig självt kan påverka fertiliteten negativt.

I den statistiska analysen grupperade vi papporna beroende på hur barnen blivit till: ICSI, IVF eller naturligt (kontrollgrupp). Med hjälp av Cox-regressionsanalys beräknades en så kallad oddskvot (hazard ratio, HR), i vilken justering för pappans ålder vid barnets födelse gjordes. Fäderna följdes upp från barnets konception till prostatacancerdiagnos, död eller slutet på uppföljningstiden (31 december 2014). Konceptionsdatum beräknades genom att ta hänsyn till gestationstiden, vilken hämtades ur födelseregistret. För att ta hänsyn till eventuella skillnader i socioekonomiska faktorer, justerade vi för fädernas utbildningsår (<10 år, 11–14 år, ≥15 år).

Vi gjorde också en trendanalys gällande graden av infertilitet och prostatacancer, där ICSI-papporna antogs ha sämsta förutsättningarna för faderskap, IVF-papporna näst bäst och de som fått barn på naturlig väg, de bästa förutsättningarna.

Alla analyser genomfördes i programmet SPSS version 25 och R version 3.5.0. Alla analyser var dubbelsidiga och $p < 0.05$ antogs som statistiskt signifikant.

SAMLADE RESULTAT

Av de 1 181 490 fäder som ingick i studien hade 20 618 (1.7%) behandlats med IVF och 14 882 (1.3%) med ICSI under studieperioden³³. Merparten, 1 145 990 män (97.0%) hade blivit fäder på naturlig väg. Dessa män var i genomsnitt 4 år yngre (32.5 år) än de som fått barn genom assisterad be-

” Att resultaten från olika studier är motsägelsefulla är inte något ovanligt fenomen. Vad gäller studier av eventuella samband mellan infertilitet och prostatacancerrisk finns hel del metodologiska problem som gör att man kan komma fram till olika resultat.

METOD SOM ANVÄNDES

För att genomföra projektet använde vi oss av data från det Medicinska födelseregistret och från Multigenerationsregistret gällande alla levande födda barn i Sverige under perioden 1994–2014 samt deras pappor (2 108 569 män). De fäder som saknade personnummer uteslöts och de återstående far-barn-paren länkades till det Nationella kvalitetsregistret för assisterad befruktning (Q_IVF). Från Cancerregistret, Utbildningsregistret och från Dödsorsaksregistret hämtades information gällande prostatacancerdiagnoser, pappornas utbildning respektive eventuella dödsdatum. Att rapportera till Cancerregistret är påbjudet i svensk lag vilket gör att detta register täcker cirka 96 procent av

resulterade i att totalt 1 181 490 barn och samma antal fäder ingick i studien. Prostatacancer definierades enligt den internationella klassifikationen av sjukdomar ICD-7 (international classification of diseases, 7th revision). Deltagare som var yngre än 55 år vid diagnos bedömdes ha tidig prostatacancer. Denna åldersgräns rättade sig efter europeiska associationen för urologi riktlinjer 2019 (EAU, European Association of Urology).

Genom att använda läkemedelsregistret, vilket upprättades 2005, identifierades det första datum som de i studien ingående männen fått något av följande antiandrogen förskrivet: abirateronacetat, buserelinacetat, cyproteronacetat, degarelix, enzaflutamid, flu-

fruktning (36.6 respektive 36.9 år). I kontrollgruppen fick 3 244 (0.28%) prostatacancer, medan 77 (0.37%) av IVF-papporna och 63 (0.42%) av ICSI-papporna fick sjukdomen. När de utesluts som haft prostatacancer före konception, var 3 216 (2.28%), 76 (0.37%) respektive 54 (0.36%) registrerade som prostatacancerfall. Debutåldern var för ICSI-papporna i genomsnitt 55 år; de var yngst vid diagnostillfället, i genomsnitt 2 år yngre än kontrollerna. Riskförhållandet (hazard ratio) för prostatacancer var högre i både ICSI-gruppen (1.64, 95% konfidensintervall 1.25-2.15, $p < 0.001$) och IVF-gruppen (1.33, 1.06-1.66, $p = 0.02$) jämfört med kontrollerna. Båda grupperna hade också ökad risk för tidig prostatacancer jämfört med kontrollerna (1.86, 1.25-2.77, $p = 0.002$ för ICSI och 1.51, 1.09-2.08, $p = 0.01$ för IVF).

När de män som diagnostiserats med någon form av cancer innan konception utesluts, hade ICSI-papporna fortfarande högre risk att få prostatacancer jämfört med kontrollerna (1.70, 1.29-2.22, $p = 0.001$; figur 2) och i synnerhet tidig cancer (1.92, 1.29-2.86, $p = 0.001$). Motsvarande mönster för IVF-papporna var likartat; 1.30, 1.03-1.64, $p = 0.02$ för cancer och 1.45, 1.04-2.02, $p = 0.03$ för tidig prostatacancer.

Trendanalysen gällande graden av infertilitet och prostatacancer visade att oddsen var högre för dem som genomgått assisterad befruktning för faderskap jämfört med dem som inte behövt det (OR naturlig, IVF, ICSI 1.29, 95% konfidensintervall: 1.15 - 1.45; $p < 0.001$). Vad gäller tidig prostatacancer var tendensen densamma (OR naturlig, IVF, ICSI 1.14, 95% konfidensintervall: 1.18 - 1.66, $p < 0.001$).

De ICSI-behandlade männen hade också flest förskrivningar av androgenhämmande preparat (19.2%) jämfört med kontrollerna (13.0%) och IVF-behandlade (11.8%). Det fanns inga tecken på att män som genomgått assisterad befruktning skulle haft beskedligare, mer lågradig prostatacancer, än de som fått barn på naturlig väg (OR 1.91, 0.94-3.88, $P = 0.07$ för ICSI och OR 0.99, 0.47-2.10, $p = 0.98$ för IVF). Att exkludera dem som fått testostersonsubstitution påverkade inte resultatet nämnvärt.

Fig 2

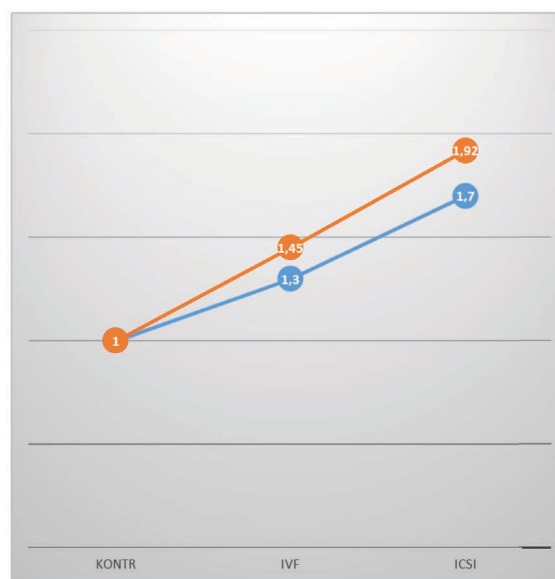


Fig 2. Riskförhållande för prostatacancer (blå linje) samt för tidig prostatacancer (orange linje).

STYRKOR OCH SVAGHETER

Den stora styrkan med de register vi har i Sverige är att de är i det närmaste heltäckande och tillförlitliga vilket för vår del inneburit tillgång till ett stort dataset och relativt lång uppföljningstid med upp till 20 år som mest. En svaghet i relation till vår studie är att inga uppgifter finns i registren gällande män som aldrig lyckats bli pappor och förblivit ofrivilligt barnlösa hela livet. De svårast infertila, med mest påtalad testikelinsufficiens, kan således ha missats. Om den trend vi sett går att generalisera till att också gälla helt barnlösa män borde de löpa allra störst risk att också få prostatacancer, vilket stämmer väl överens med de studier som visat att män med dåliga spermieparametrar har hög prostatacancer risk. Uppgifter om vilka som dött av prostatacancer innan de haft chansen att bli pappor saknades också, men om man betänker att medelåldern hos de som fått IVF eller ICSI var cirka 37 år respektive drygt 32 år för de som fått barn på naturlig väg, borde effekten av den faktorn vara mycket liten.

Vi hade heller inte tillgång till mannens serum-PSA-koncentrationer. Den informationen hade varit värdefull, ef-

tersom man då kunnat uttala sig om huruvida infertila män, tack vare att de står i kontakt med sjukvården, får bättre uppföljning än andra män och därför också oftare diagnostiseras med andra sjukdomar eller inte. Det som starkt talar emot detta är dels att ICSI-männen fått nästan dubbelt så mycket androgenhämmande behandling som kontrollerna, vilket indikerar att de behandlats mot prostatacancer, och dels trendanalysen som visade att graden av infertilitet i sig själv är en riskfaktor för prostatacancer, snarare än behandlingen, eftersom både IVF- och ICSI-papporna genomgick infertilitetsbehandling.

KLINISKA IMPLIKATIONER

Huvudfyndet var att män som måste genomgå assisterad befruktning för att kunna bli fäder har påfallande hög risk för prostatacancer; 60 procent högre för ICSI-män och 30 procent för IVF-män jämfört med kontrollgruppen och att risken var som högst hos yngre män, inte äldre än 55 år och bestod även efter exkludering av dem som fått potentiellt gonadotoxisk behandling på grund av någon typ av cancer före konception.

Bland läkare har det länge varit känt att prostatacancer hos relativt unga patienter är förenat med dålig prognos, detta redan innan man började PSA-testa män. Det är också tämligen välkänt att män med infertilitetsproblem också har risk för andra sjukdomar. Trots detta finns idag inom sjukvården inget screeningprogram eller rutinmässiga undersökningar av män liknande de som kvinnor genomgår till exempel i samband med förskrivning av hormonella kontraceptionsmedel eller vid graviditeter. Eftersom så många som 7–8 procent av alla män har fertilitetsproblem representerar de en relativt stor grupp som kan ha nytta av förebyggande åtgärder. Det är därför viktigt att man vid konsultation av infertila par inte bara begränsar sig till bedömning av spermakvaliteten. Enkla undersökningar såsom ultraljudscanning av tes-

handling med testosteron av män i den ålderskategorin. Gällande yngre infertila män eller män utan påvisbar testosteronbrist är det svårare att kategoriskt rekommendera PSA-testning. Det finns klara fördelar med tidig upptäckt av aggressiv prostatacancer, som ofta drabbar yngre individer, men samtidigt bör man också ta den psykiska belastning ett högt PSA-värde kan innebära för en ung individ och riskerna med överdiagnostisering av latent cancer i beaktande. Det är därför angeläget att fler studier gällande prostatacancer hos yngre män genomförs innan PSA-testning kan föreslås som klinisk rutin. Man bör också undersöka om män som på grund av en testikeldefekt inte alls har någon spermieproduktion och därmed ingen möjlighet för biologiskt faderskap, också har en ökad risk för prostatacancer.

” Att två så vanliga sjukdomar som infertilitet och prostatacancer är förknippade med varandra gör det utomordentligt angeläget att intensifiera forskningen gällande detta samband, det vill säga att våra resultat konfirmeras i en annan studie och att också underliggande orsaker klargörs.

tiklarna, mätning av längd och vikt för beräkning av BMI (body mass index), blodtrycksmätning, analys av könshormonnivåer, blodfetter och metabola parametrar kan underlätta identifieringen av män med ökad risk för testikelcancer, testosteronbrist eller metabola och kardiovaskulära sjukdomar. För dessa tillstånd finns bra och beprövade behandlingar.

Man kan med utgångspunkt i de fynd vi beskriver i denna artikel fråga sig om ett PSA-test också bör ingå i rutinundersökningen av infertila män? De patienter som är över 40–45 år gamla och som också har testosteronbrist PSA-testas redan rutinmässigt eftersom det utgör en standardundersökning inför eventuell substitutionsbe-

FRAMTIDA FORSKNINGSBEHOV

Att två så vanliga sjukdomar som infertilitet och prostatacancer är förknippade med varandra gör det utomordentligt angeläget att intensifiera forskningen gällande detta samband, det vill säga att våra resultat konfirmeras i en annan studie och att också underliggande orsaker klargörs. Skulle man få kännedom om de biologiska mekanismer som förbinder dessa tillstånd vore också möjligheterna för bättre framtida förebyggande åtgärder större, såväl mot infertilitet som mot prostatacancer. Ur klinisk synvinkel är det också viktigt att svara på frågan om hur aggressiva prostatatumörer som utvecklas hos män med fertilitetsproblem är och vilka fördelar tidig diagnostik skulle inne-

bära. Vidare bör man hålla i minnet att ICSI som metod endast funnits sedan 1990-talet. För att kunna säga något om prostatacancer hos äldre män som genomgått assisterad befruktning och i synnerhet ICSI, krävs således längre uppföljning än den vi kunde göra i vår studie.

Fotnot: Studien finansierades med medel från Cancerfonden (CAN 2017/392); ALF (F2014/354), Allmänna sjukhusets i Malmö Stiftelse för bekämpande av cancer och Prostatacancerförbundet.

REFERENSER

1. European IVFMCfESoHR, Embryology, Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2016;31(8):1638-52.
2. Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E. Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. Am J Epidemiol. 2009;170(5):559-65.
3. Bobjer J, Bogefors K, Isaksson S, Leijonhufvud I, Akesson K, Giwercman YL, et al. High prevalence of hypogonadism and associated impaired metabolic and bone mineral status in subfertile men. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;85(2):189-95.
4. Bobjer J, Naumovska M, Giwercman YL, Giwercman A. High prevalence of androgen deficiency and abnormal lipid profile in infertile men with non-obstructive azoospermia. Int J Androl. 2012;35(5):688-94.
5. Wong MC, Goggins WB, Wang HH, Fung FD, Leung C, Wong SY, et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. Eur Urol. 2016;70(5):862-74.
6. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL, Bunker CH, Cheng I, Cooney K, et al. Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent. Prostate Cancer. 2013;2013:560857.
7. Byers T, Sedjo RL. Body fatness as a cause of cancer: epidemiologic clues to biologic mechanisms. Endocr Relat Cancer. 2015;22(3):R125-34.

8. Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(12):1063-72.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
10. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2018.
11. Tan MH, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong EL. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(1):3-23.
12. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317(15):909-16.
13. Cai C, Balk SP. Intratumoral androgen biosynthesis in prostate cancer pathogenesis and response to therapy. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(5):R175-82.
14. Ruizeveld de Winter JA, Janssen PJ, Sledens HM, Verleun-Mooijman MC, Trapman J, Brinkmann AO, et al. Androgen receptor status in localized and locally progressive hormone refractory human prostate cancer. *Am J Pathol.* 1994;144(4):735-46.
15. Monge A, Jagla M, Lapouge G, Sasorith S, Cruchant M, Wurtz JM, et al. Unfaithfulness and promiscuity of a mutant androgen receptor in a hormone-refractory prostate cancer. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(4):487-97.
16. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, Group UKCC. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(16):1204-10.
17. Bentmar Holgersson M, Malm J, Lundberg Giwercman Y. Serum Testosterone Levels in Early Prediction of Prostate Cancer Risk. *Eur Urol.* 2017;71(6):992-4.
18. Endogenous H, Prostate Cancer Collaborative G, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(3):170-83.
19. Ribeiro M, Ruff P, Falkson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *American journal of clinical oncology.* 1997;20(6):605-8.
20. Heracek J, Hampf R, Hill M, Starka L, Sachova J, Kuncova J, et al. Tissue and serum levels of principal androgens in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Steroids.* 2007;72(4):375-80.
21. Marks LS, Mostaghel EA, Nelson PS. Prostate tissue androgens: history and current clinical relevance. *Urology.* 2008;72(2):247-54.
22. Nishiyama T, Ikarashi T, Hashimoto Y, Suzuki K, Takahashi K. Association between the dihydrotestosterone level in the prostate and prostate cancer aggressiveness using the Gleason score. *J Urol.* 2006;176(4 Pt 1):1387-91.
23. Rosenblatt KA, Wicklund KG, Stanford JL. Sexual factors and the risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 2001;153(12):1152-8.
24. Walsh TJ, Schembri M, Turek PJ, Chan JM, Carroll PR, Smith JF, et al. Increased risk of high-grade prostate cancer among infertile men. *Cancer.* 2010;116(9):2140-7.
25. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Sakkortsak A, Purdham J, Darlington G. Medical history, sexual, and maturational factors and prostate cancer risk. *Ann Epidemiol.* 2004;14(9):655-62.
26. Cox B, Sneyd MJ, Paul C, Skegg DC. Risk factors for prostate cancer: A national case-control study. *Int J Cancer.* 2006;119(7):1690-4.
27. Negri E, Talamini R, Bosetti C, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C. Risk of prostate cancer in men who are childless. *Int J Cancer.* 2006;118(3):786-7; author reply 8.
28. Giwercman A, Richiardi L, Kaijser M, Ekblom A, Akre O. Reduced risk of prostate cancer in men who are childless as compared to those who have fathered a child: a population based case-control study. *Int J Cancer.* 2005;115(6):994-7.
29. Jorgensen KT, Pedersen BV, Johansen C, Frisch M. Fatherhood status and prostate cancer risk. *Cancer.* 2008;112(4):919-23.
30. Eisenberg ML, Park Y, Brinton LA, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Fatherhood and incident prostate cancer in a prospective US cohort. *Int J Epidemiol.* 2011;40(2):480-7.
31. Mao Y, Xu X, Zheng X, Xie L. Reduced risk of prostate cancer in childless men as compared to fathers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:19210.
32. Ruhayel Y, Giwercman A, Ulmert D, Rylander L, Bjartell A, Manjer J, et al. Male infertility and prostate cancer risk: a nested case-control study. *Cancer Causes Control.* 2010;21(10):1635-43.
33. Al-Jebari Y, Elenkov A, Wirestrand E, Schutz I, Giwercman A, Lundberg Giwercman Y. Risk of prostate cancer for men fathering through assisted reproduction: nationwide population based register study. *BMJ.* 2019;366:l5214.

YVONNE LUNDBERG GIWERCMAN, PROFESSOR VID LUNDS UNIVERSITET, INSTITUTIONEN FÖR TRANSLATIONELL MEDICIN, YVONNE.LUNDBERG_GIWERCMAN@MED.LU.SE



ALEKSANDER GIWERCMAN, ÖVERLÄKARE VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, MALMÖ OCH PROFESSOR VID LUNDS UNIVERSITET, ALEKSANDER.GIWERCMAN@MED.LU.SE

