

Prostatacancer – forekomst og risikofaktorer

Afdelingslæge Klaus Brasso

Rigshospitalet, Urologisk Afdeling D, Abdominalcenteret, og Københavns Amts Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed

Resume

Selv om prostatacancer er blandt de hyppigst forekommende cancerformer hos mænd, findes der endnu kun lidt viden om risikofaktorer for udviklingen af sygdommen. Denne artikel gennemgår udviklingen i prostatacancerincidens, og den nuværende viden om risikofaktorer. Stigningen i incidens synes at aftage, men man må forvente, at prostatacancerincidensen i fremtiden vil nå et nyt og højere niveau på grund af screening. Ud over den øgede prostatacancerisiko, der er forbundet med familiær forekomst, finder man ikke entydige resultater ved undersøgelse af forskellige faktors indflydelse på prostatacancerisikoen. Om end det er sandsynligt, at prostatacancerforekomsten påvirkes af eksterne faktorer, er der endnu ikke identificeret klinisk relevante faktorer, der muliggør primær prævention.

Trods den hyppige forekomst er der mange uafklarede forhold vedrørende prostatacancer (PC), herunder hvilke faktorer der har betydning for udviklingen af klinisk PC. Sammenhængen mellem PC-risiko og provokerende faktorer er genstand for mange undersøgelser.

Metode

Artiklen er baseret på en litteratursøgning i PubMed afsluttet oktober 2006. Der er anvendt søgeordene *prostate cancer, epidemiology, incidence, risk factors* og kombinationer heraf. Hovedvægten er lagt på populationsbaserede undersøgelser.

Prostatacancer – incidens

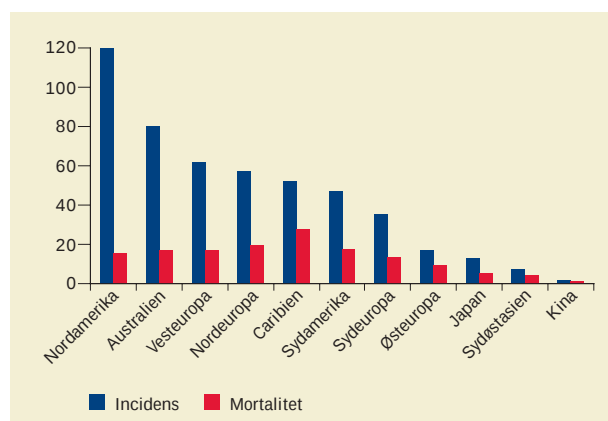
PC-incidensen varierer fra 1,6 til 120 pr. 100.000, højest i USA og Nordvesteuropa, lavest i Asien. Variationen i mortalitet er mindre, nemlig fra en til 28 pr. 100.000 (Figur 1). I autopsistudier kan PC påvises fra 30-års-alderen, og i disse studier genfindes den samme sammenhæng mellem PC-forekomst og alder, som kendes fra klinisk PC. Forekomsten af PC i autopsistudier er uden væsentlig international variation. Histologisk adskiller PC påvist ved autopsi sig ikke fra klinisk PC. Variationen i incidens og det forhold, at incidensen ændres ved migration fra lav- til højriskoområder, tyder på, at PC-risikoen påvirkes af eksterne faktorer.

PC er globalt blandt de hyppigste cancerformer med godt 650.000 nye tilfælde og over 220.000 PC-dødsfald i 2002 [1]. Antallet af nye PC-tilfælde er visse steder steget nærmest eksponentielt. Stigningen kan delvis forklares med øget diagnostisk aktivitet, specielt prostata-specifikt antigen (PSA)-baseret

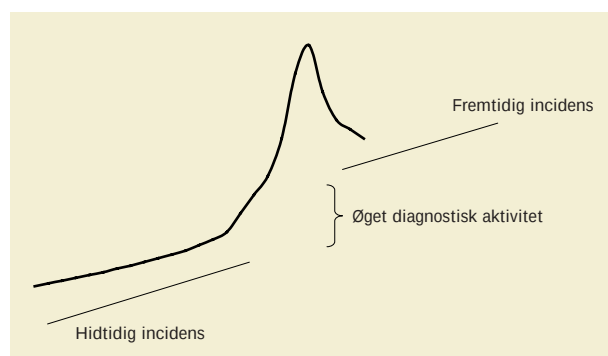
screening. Mere udbredt brug af transuretral resektion af prostata og ændret registreringspraksis kan også være medvirkende. PC-incidensen stiger dog også uden screening [2]. Stigningen i PC-incidens har været næsten konstant, men ved indførelsen af PSA-baseret screening ændredes stigningstakten, og efter nogle år toppede incidensen for igen at falde. Dette er formentlig et udtryk for, at prævalente, men ikkekliniske PC'ere er fundet og faldende tilslutning til screeningsprogrammer. Man må forvente, at PC-incidensen fortsat stiger, men på et højere niveau som udtryk for en lavere tærskel for detektion (Figur 2).

Prostatacancer – benign prostatahypertrofi

Da PC og benign prostatahypertrofi (BPH) udviser fælles træk, har det været diskuteret, om BPH er en risikofaktor for udvikling af PC. Nogle har påvist en øget forekomst af PC hos BPH-patienter, mens andre ikke har fundet nogen sammenhæng. Sammenhængen er i Sverige undersøgt ved kobling af BPH med senere forekomst af PC. Der fandt man en øget



Figur 1. Aldersstandardiserede incidens- og mortalitetsrater for prostatacancer World Standard Population (WSP). Incidens- og mortalitetsrater for prostatacancer, udvalgte regioner, antal/100.000 WSP.



Figur 2. Forventninger til fremtidig incidensudvikling for prostatacancer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

forekomst af PC blandt patienter, der havde fået foretaget transuretral prostataresektion (TURP), og dem, der ikke var behandlet kirurgisk, mens PC-risikoen var lavere hos patienter, der havde fået foretaget transvesikal prostatektomi. Et resultat, der tyder på, at der i udvælgelsen af patienter til de forskellige behandlinger kan være introduceret en bias [3]. I et case-kontrol-studie fandt man en signifikant øget PC-risiko blandt patienter med en BPH-anamnese efter justering for alder, race og familiær disposition. Hvorvidt dette skyldes en øget diagnostisk aktivitet, er uklart [4]. Selv om der er fælles træk mellem BPH og PC, er det ikke påvist, at BPH per se er en risikofaktor for udvikling af PC.

Prostatacancer – vasktomi

En eventuel sammenhæng mellem vasktomi og PC kan skyldes immunologiske reaktioner på grund af spermieantistoffer, ændringer i hormonniveauer eller reduceret sekretion i prostata.

I en metaanalyse fandt *Dennis et al* [5] en signifikant øget PC-risiko efter vasktomi, relativ risiko 1,4. Der var en tendens til øget risiko med længere tid efter vasktomien. I to nye registerstudier har man ikke kunnet påvise en sammenhæng mellem vasktomi og PC-risiko. To næsten identiske amerikanske undersøgelser har vist modstridende resultater, idet mænd fra Maryland havde en signifikant øget PC-risiko, relativ risiko 2,0, mens der i Wayne ikke var nogen sammenhæng. I de hidtidige undersøgelser har man hverken kunnet af- eller bekræfte en sammenhæng mellem PC og vasktomi. Den rapporterede øgede risiko vil ikke ændre livstidsrisikoen for at udvikle PC væsentligt, og det har ikke medført ændringer i vasktomipraksis.

Prostatacancer – seksuelt overførte sygdomme

PC-forekomsten er øget hos mænd med mange seksualpartnere, lav seksuel debutalder og seksuelt overførte infektioner. Enkelte har vist, at humant papillomvirus kan være en risikofaktor for udvikling af PC, men i andre undersøgelser har man ikke påvist en sammenhæng.

I enkelte undersøgelser har man påvist en øget risiko for PC hos patienter med tidligere seksuelt overførte sygdomme eller kronisk prostatitis, hvilket tyder på inflammation som en medvirkende årsag til udvikling af PC. Inflammatoriske forandringer – proliferativ inflammatorisk atrofi – findes ofte i forbindelse med PC. Hypotesen om en inflammatorisk komponent støttes indirekte af, at PC-risikoen er nedsat hos personer, der tager antiinflammatoriske præparater. I andre undersøgelser har man imidlertid ikke kunnet påvise en sammenhæng mellem infektioner og PC-risiko.

For både vasktomi og infektioner som risikofaktorer gælder det, at forskelle i opmærksomhed, diagnostisk aktivitet og patientønske om udredning kan være af afgørende betydning.

Prostatacancer – familiær ophobning og arvelig forekomst

Der skelnes mellem familiær ophobning, der skyldes en til-

fældig kombination af genetik, livsstilsfaktorer og miljøpåvirkninger, og arvelig PC, der karakteriseres ved et eller flere af følgende kriterier: tre eller flere førsteledsslægtninge med PC, tre eller flere på hinanden følgende slægtled med PC eller to søskende med PC diagnosticeret i ung alder. Det anslås, at arvelig PC udgør 5-10% af alle PC-tilfælde. Bortset fra tidlig debutalder adskiller arvelig PC sig ikke fra sporadisk forekommende PC.

Der er sammenhæng mellem antallet af familiemedlemmer med PC og PC-risikoen. Risikoen øges med en faktor 1,7-3,2 ved forekomst af et familiemedlem med PC for at stige mere end en faktor 10 ved > 3 beslægtede med PC. De første resultater tydede på forekomsten af et autosomt dominant gen med høj penetrans lokaliseret til et locus, 1q24-25, på kromosom 1 (HPC1) [6]. Der er senere fundet andre gener med betydning for PC-risikoen, HPCX, HPC2 og PCAP. Ændringer i androgenreceptorens (AR) struktur og affinitet over for androgener er beskrevet. Ændringer i affinitet er af betydning for progression hos en del PC-patienter, der er i kastrationsbehandling, og forskelle i affinitet for androgener kan være medvirkende til forskelle i PC-risikoen. Der er beskrevet raceafhængige forskelle i længden af AR, hvilket kan være medvirkende til de observerede forskelle i PC-forekomsten.

Prostatacancer – hormoner

Normalt niveau af testesteron og dihydrotestesteron (DHT) er nødvendigt for udviklingen af mandlige genitalier og vedligeholdelsen af prostataepitelet. I eksperimentelle undersøgelser kan langvarig tilførsel af testesteron og DHT inducere udvikling af PC. *Ross et al* [7] undersøgte totalt og frit testesteron hos afroamerikanere og hvide og påviste signifikant højere værdier hos afroamerikanere som en mulig forklaring på forskellen i PC-incidens. I senere undersøgelser, der inkluderede japanere, kunne man ikke bekræfte resultaterne. Der blev påvist lavere 5-alfa-reduktase-aktivitet hos japanere som en mulig forklaring på den lave PC-forekomst hos disse. *Gustafsson et al* [8] undersøgte testesteron og DHT hos personer med og uden PC. Der kunne ikke påvises forskelle i testesteronniveau. DHT tenderede til at være lavere hos patienter med avanceret PC. Andre har fundet sammenhæng mellem testesteron- og DHT-niveau og differentieringsgrad, men ingen sammenhæng mellem PC-risiko og koncentrationen af testesteron og DHT efter justering for *sexual hormone-binding globuline*.

Der er betydelige variationer i androgenniveau og et komplekst samspil mellem hæmmende og promoverende faktorer. Det er ikke sikkert, at androgenniveauet på tidspunktet afspejler androgenniveauet på tidspunktet for udviklingen af PC, og tumorbyrden påvirker i sig selv androgenniveauet.

Prostatacancer – alkohol

Alkoholoverforbrug er forbundet med en øget cancerisiko. Alkohol kunne teoretisk reducere forekomsten af PC ved at

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ændre på forholdet mellem østrogener og androgener eller øge forekomsten på grund af ændret levermetabolisme. I to undersøgelser har man påvist en øget forekomst af PC blandt personer med et stort alkoholindtag. I to nyere undersøgelser fra henholdsvis Sverige og USA har man ikke kunnet påvise en sammenhæng mellem alkoholindtag og PC-risiko. Det svenske studie viste en svag sammenhæng mellem lokaliseret PC og alkohol, men ingen sammenhæng mellem alkohol og avanceret PC. I det amerikanske studie var der en øget forekomst af PC hos personer, der havde større alkoholforbrug samlet på få dage. I en metaanalyse fandt man en øget risiko, relativ risiko 1,05. Det var dog kun blandt personer med et dagligt forbrug på > 8 genstande, at forskellen var signifikant, relativ risiko 1,2 [9]. Sammenhængen mellem alkoholindtagelse og PC-risiko er svag og ikke klinisk betydende.

Prostatacancer – rygning

Cadmiumindholdet i tobaksrøg har været mistænkt for at øge PC-risikoen på baggrund af dyreeksperimentelle undersøgelser og in vitro-studier. PC-risikoen er imidlertid ikke øget hos personer, der er erhvervsmæssigt eksponeret for cadmium. Det har været foreslået, at en eventuel øget risiko blandt rygere skulle skyldes ændringer i androgenniveau eller i p53 tumorsuppressorgenet. I enkelte undersøgelser har man fundet en øget PC-risiko blandt rygere og en dosis-respons-sammenhæng. I andre undersøgelser har man enten ikke kunnet påvise en sammenhæng, eller man har fundet, at rygning nedsætter risikoen for PC. Samlet må det konkluderes, at der ikke er nogen eller i det mindste kun en marginal øget risiko for PC hos rygere [10].

Prostatacancer – erhverv

En række undersøgelser har vist en øget risiko for PC hos personer, der arbejder i landbruget. I en metaanalyse [11] er der fundet en signifikant øget risiko, relativ risiko 1,13. Der er internationale forskelle, idet der i europæiske undersøgelser generelt er lavere risikoestimer end i amerikanske. Det har ikke været muligt at identificere de provokerende faktorer, men meget tyder på, at pesticider spiller en rolle.

Skifteholdsarbejde er forbundet med en øget cancerforekomst, muligvis på grund af en påvirkning af melatoninets normale døgnvariation. En mulig sammenhæng mellem PC og natarbejde er vist hos japanske skifteholdsarbejdere.

Prostatacancer – fysisk aktivitet

Flere mekanismer kan forklare en sammenhæng mellem fysisk aktivitet og PC-risiko. Testosteronniveauet hæves ved fysisk aktivitet, men personer, der træner regelmæssigt, har lavere testosteronværdier end ikke fysisk aktive. Der er flere normalvægtige blandt fysisk aktive, og der er rapporteret om en øget PC-risiko ved overvægt. Fysisk aktivitet stimulerer immunsystemet, og en øget immunologisk aktivitet, specielt *natural killer*-celler, kan medføre lavere kræfthypothese. En-

delig kan udendørs fysisk aktivitet med udsættelse for ultraviolet lys reducere PC-risikoen via højere D-vitamin-niveauer. I enkelte studier har man påvist nedsat PC-risiko hos personer, der er fysisk aktive i forbindelse med arbejde eller fritidsaktiviteter, og har fundet en dosis-respons-sammenhæng. I andre har man enten ikke fundet nogen sammenhæng eller har fundet en øget risiko for PC i forbindelse med stor (> 1 time dagligt) fysisk aktivitet. I en metaanalyse fandt man ingen forebyggende effekt [12]. I et nyligt publiceret studie med løbende registrering af fysisk aktivitet kunne man ikke påvise sammenhæng mellem PC-risiko og fysisk aktivitet, dog var meget høj fysisk aktivitet forbundet med en lavere forekomst af avanceret PC [13].

Samlet vurderet er der næppe nogen betydende sammenhæng mellem PC og fysisk aktivitet.

Prostatacancer – højde/vægt og body mass index

Overvægt er forbundet med ændringer i mængden af frit testesteron og højere *insulin-like growth factor-1*, der er associeret med højere PC-risiko [14].

Flere har påvist sammenhæng mellem højde, vægt eller *body mass index* (BMI) og PC-risiko. I en metaanalyse fandt *MacInnis* [15] øget PC-risiko, relativ risiko 1,05 og en tendens til øget risiko med stigende BMI. Sammenhængen var udtalt for avanceret PC, men der var ikke sammenhæng mellem BMI og lokaliseret PC.

BMI over normal er vist at være forbundet med hyppigere PSA-screening, hvilket kan medføre en øget forekomst blandt overvægtige på grund af tilfældigt opdaget PC. PSA-niveauet stiger ikke med stigende BMI, hvilket kan forklare tendensen til mere avanceret PC hos personer med højt BMI.

Prostatacancer – diæt

PC-forekomsten er høj i lande, hvor man har et stort indtag af kød/fedt og mælkeprodukter. Der er flere mulige forklaringer på en sammenhæng mellem indtag af kød og PC-risiko. Højt indtag af kød er ofte forbundet med højt kalorieforbrug og et lavt indtag af frugt og grønt, der kan have en beskyttende effekt. Tilberedningen kan være af betydning, idet stegt kød, der kan indeholde potentielle karcinogener, er forbundet med høj risiko. Kød er en væsentlig kilde til zink, der har betydning for testosteronsyntesen.

I en metaanalyse fandt *Kolonel* [16] en øget PC-risiko med højere dagligt indtag af kød og fedtsyrer, i flertallet af undersøgelserne var sammenhængene dog ikke signifikante.

Der er en sammenhæng mellem mængden af mejeriprodukter og PC-risiko overvejende på grund af calciumindtaget [17]. Betydningen af fedtindholdet i mejeriprodukter er formentligt mindre, idet mælkeprodukter med lavt fedtindhold også er associeret med PC-risiko.

Nogle finder en øget forekomst af PC hos personer med lavt D-vitamin-niveau eller lav udsættelse for sollys.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Ændringer i D-vitamin-receptoren har prognostisk værdi hos patienter med PC, men der er ingen sammenhæng mellem ændringer i receptoren og PC-risiko.

Calcium nedsætter D-vitamin-niveauet. Flere har påvist, at højt indtag af calcium øger PC-risikoen. Risikoen er størst ved indtag af calcium som supplement og ved indtag over det normalt anbefalede. Der er påvist en dosis-respons-sammenhæng mellem calciumindtagelsen og risikoen for avanceret PC (RR: 2,4) ved daglig indtag på to gram eller mere.

Sammenhængen mellem calcium og PC-risiko er opgjort i en metaanalyse, hvori man fandt sammenhæng mellem indtagelse af mælkeprodukter (RR: 1,1) og calcium (RR: 1,4) [18].

I eksperimentelle studier har man påvist, at vitamin A, E og C samt karotinoider kan have en hæmmende effekt på PC. Specielt har der været interesse omkring »fytøstrogener«, stoffer med svag østrogeneffekt og lycopen. Sporstoffer i grøntsager, specielt selen, kan have en betydning for reduktion i forekomsten af PC. Der er iværksat studier, der skal belyse muligheden for prævention med E-vitamin og/eller selen. I enkelte har man påvist, at der kan være en beskyttende effekt ved indtagelse af tomater eller tomatbaserede produkter. Resultater fra et screeningsstudie tyder imidlertid ikke på nogen præventiv effekt af tomater og lycopen [19]. I en undersøgelse, hvori man inddelte de deltagende i en gruppe med højt indtag af frugt, grønt, kylling og fisk og en gruppe med overvejende »vestlig« diæt med et højere indtag af kød, mejeriprodukter og bearbejdede kornprodukter, kunne man ikke finde sammenhæng mellem kostens sammensætning og PC-risiko [20].

Prostatacancer – sammenfatning

De fleste undersøgelser af forskellige risikofaktorer er baseret på indhentning af oplysninger om adfærd/livsstil, tidligere sygdomme m.m., der ligger mange år før PC diagnosticeres. Da PC er langsomt voksende, skal de faktorer, der kan have betydning for udviklingen af klinisk PC, identificeres langt tilbage i tiden. Et forhold, der kan gøre oplysningerne usikre og forklare nogle af de varierende resultater. Derudover kan ændret diagnostisk strategi have betydning for vurderingen af eksterne faktors indflydelse på PC-risikoen. Hvis man antager, at udviklingen fra »latent« PC til en klinisk manifest sygdom er påvirket af eksterne faktorer, vil de ældste undersøgelser – før PSA-screeningens indførelse – primært have omhandlet klinisk PC, mens senere undersøgelser også vil inkludere »latent« PC opdaget i forbindelse med screening. Dette kan medvirke til, at den mulige enten præventive eller promoverende effekt af eksterne faktorer »fortyndes«.

På trods af den meget omfattende litteratur er der – fraset den øgede risiko i forbindelse med arvelig PC – få etablerede risikofaktorer, der samtidig er klinisk betydnende.

Antaget: 10. marts 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Denne artikel er baseret på en litteraturgennemgang, der omfatter flere artikler end anført i referencelisten. En mere uddybende litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Parkin MA, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistic, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Brasso K, Ingimarsdottir I, Thomassen L et al. Prostatacancer i Danmark 1943-2002. *Ugeskr Læger* 2007;169:129-32.
3. Chokkalingam AP, Nyrén O, Johansson JE et al. Prostate carcinoma risk subsequent to diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *Cancer* 2003;98:1727-34.
4. Patel D, Bock CH, Schwartz K et al. Sexually transmitted diseases and other urogenital conditions as risk factors for prostate cancer: a case-control study in Wayne County, Michigan. *Cancer Causes Control* 2005;16:263-73.
5. Dennis LK, Dawson DV, Resnick MI. Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy. *Prostate Cancer Prost Dis* 2002;5:193-203.
6. Xu J. Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Am J Hum Genet* 2000;66:945-57.
7. Ross R, Bernstein L, Judd H et al. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *JNCI* 1996;76:45-8.
8. Gustafsson O, Norming U, Gustafsson S et al. Dihydrotestosterone and testosterone levels in men screened for prostate cancer: a case-control study on a randomised population. *Br J Urol* 1996;77:433-40.
9. Dennis LK. Meta-analysis for combining relative risks of alcohol consumption and prostate cancer. *Prostate* 2000;42:56-66.
10. Malila N, Virtanen MJ, Jarmo V et al. Cancer incidence in a cohort of Finnish male smokers. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:103-7.
11. Van Maele-Fabry G, Willems JL. Occupation related to pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2003;60:634-42.
12. Lee IM, Sesso HD, Chen JJ et al. Does physical activity play a role in the prevention of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:132-7.
13. Patel AV, Rodriguez C, Jacobs EJ et al. Recreational physical activity and prostate cancer in a large cohort of U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:275-9.
14. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C et al. Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346-53.
15. MacInnes RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2006;17:989-1003.
16. Kolonel LN. Fat, meat and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:72-81.
17. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer et al. A prospective study of calcium intake and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:203-10.
18. Xiang G, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a metaanalysis. *JNCI* 2005;97:1768-77.
19. Kirsch VA, Mayne ST, Peters U et al. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:92-8.
20. Wu K, Hu FB, Willett WC et al. Dietary patterns and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:167-71.