

2. EPIDEMIOLOGI & PRÆVENTION

Forfattere: SF, KB

Revideret: 2 december 2015

Næste revision: 2016

Incidens og mortalitet af prostatacancer

Incidensen af klinisk (~diagnosticeret) prostatacancer (PC) udviser stor geografisk variation med høje incidensrater i Nordamerika, Oceanien og Vesteuropa og markant lavere rater i Asien [1,2]. Incidensen af PC er steget betydeligt gennem de to seneste årtier [2,3]. Stigningen forklares primært med tidligere opsporing via PSA test [3,4]. I Danmark er antallet af registrerede tilfælde af PC mere end fordoblet efter årtusindeskiftet, fra 2067 tilfælde i 2000 til 4279 i 2013 [5]. Mortaliteten har i samme periode stort set været uændret; i 2013 registreredes 1269 dødsfald af PC [6].

Risikofaktorer

Den store internationale variation i incidensen af PC og det forhold, at PC incidensen stiger allerede i første og anden generation ved migration fra lav- til højrisikoområder indikerer, at udviklingen til klinisk manifest sygdom afhænger af eksogene faktorer [7-9]. Alligevel er der kun begrænset viden om ætiologien til PC. Ud over de tre etablerede, men ikke-modificerbare, faktorer alder, familiær disposition, og race, er der en vis evidens for, at antropometriske, infektiøse/inflammatoriske, kost- og livsstilmæssige, hormonelle, miljømæssige, samt erhvervsmæssige faktorer spiller en rolle for udviklingen af PC [8-10]. Nedenstående tabel skitserer potentielle risikofaktorer og evidensgrad, baseret primært på systematiske litteraturgennemgange i de europæiske retningslinjer for PC [11] og i to nylige rapporter [9,10], og sekundært af udvalgte artikler om enkeltfaktorer.

Omkring genetik skelnes mellem familiær ophobning, der skyldes en kombination af genetik, livsstilsfaktorer og miljøpåvirkninger, og overvejende arvelig PC, der er karakteriseret ved en høj penetrans blandt førsteledsslægtninge [9,12]. Det anslås, at arvelig PC udgør ca. 5-10 % af alle PC tilfælde, men er ansvarlig for mere end 40% af tilfældene hos mænd under 55 år [12]. Der er en stærk korrelation mellem antal familiemedlemmer med PC og risikoen for at udvikle sygdommen [9,13]. I de senere år er der demonstreret en lang række genetiske variationer, der disponerer til udvikling af PC [9,13]. Desværre er det hidtil ikke lykkedes at identificere genetiske markører, der muliggør en bred og sikker differentiering af non-aggressiv og aggressiv PC. Kombination af oplysninger om alder, race og familiær disposition udgør således fortsat de dominerende prædiktorer for udvikling af PC.

Der er udført en lang række undersøgelser af kostfaktorer og risiko for PC. Resultaterne af de mange epidemiologiske undersøgelser er dog generelt inkonsistente, og kun få kostfaktorer er klassificeret som potentielle risikofaktorer i en nylig detaljeret gennemgang af den samlede evidens [10].

Prævention

PC er en ideel kandidat for præventive tiltag som følge af sygdommens høje prævalens, typisk lange udviklingstid fra latent til klinisk betydende sygdom, hormonafhængighed, og muligheder for monitorering i form af biomarkører (herunder PSA) og histologiske forstadier [9,11,17]. Migrantundersøgelser underbygger, at der findes livsstils- og miljøfaktorer, der påvirker udviklingen fra latent til klinisk PC, og den omfattende litteratur af ætiologien til PC indikerer, at en række faktorer besidder et præventivt potentiale [8-11] (Tabel 1). For ingen af faktorerne foreligger der imidlertid et evidensgrundlag, der på nuværende tidspunkt udgør et sikkert fundament for videnskabeligt underbyggede råd om prævention.

Resultaterne af formelle randomiserede interventionsundersøgelser har generelt været skuffende [9,10,18,19]. SELECT studiet af selen og vitamin E kosttilskud blev stoppet før det planlagte tidspunkt, idet interim-analyser ikke viste præventive effekter [20], men derimod pegede på en øget PC risiko blandt deltagerne med højest samlet vitamin E indtagelse [21]. Senest er der i undersøgelser af multifaktoriel eksponering fundet en vis evidens for, at en kost med lavt fedtindtag, høj indtagelse af frugt og grønt og begrænset indtag af kød og mælkeprodukter beskytter imod udvikling af PC [22].

Tablet. Risikofaktorer for udvikling af prostatacancer

Etablerede risikofaktorer	Alder Race Genetik/arv
Faktorer med overbevisende evidens for relation til udvikling af prostatacancer	Overvægt (aggressiv PC) Højde
Faktorer med sandsynlig relation til udvikling af prostatacancer	Høj indtagelse af mælkeprodukter og/eller calcium Metabolisk syndrom (herunder forhøjet "insulin-like-growth factor" (IGF)-1) Kronisk inflammatoriske tilstande[14] Lav fysisk aktivitet Lav vitamin E status Lav selen status
Faktorer med mulig, men uafklaret, relation til udvikling af prostatacancer	Lav vitamin D status, lav UV eksponering, stegning/grilning af kød, samlet lav indtagelse af frugt og grønt, vasketomi[15], alkohol, tobak, androgener (herunder substitutionsbehandling med testosteron[16]), visse erhverv (landbrug og natarbejde)
Faktorer med begrænset eller ingen relation til udvikling af prostatacancer (som enkeltfaktorer)	Kostfibre, kartofler, ikke-stivelse grøntsager, frugt, bælgfrugter, forarbejdet kød, rødt kød, fjerkræ, fisk, æg, totalfedt, mættet fedt, monoumættede fedtsyrer, flerumættede fedtsyrer, polyumættede fedtsyrer, planteolier, sukker, sukkerholdige føde- og drikkevarer, kaffe, te, kulhydrat, protein, vitamin A, retinol, alpha-karoten, beta-karoten, lycopren, folat, thiamin, riboflavin, niacin, vitamin C, vitamin E tilskud, gamma-tocopherol, multivitaminer, selentilskud, jern, fosfor, calcium tilskud, zinc, energiforbrug, vegetarkost, høj BMI (for ikke-aggressiv PC), fødselsvægt, energiindtagelse
Andre, uafklarede	Alopecia androgenica, ioniserende stråling (herunder CT scanning), cadmiumeksponering

En række hyppigt anvendte lægemidler, herunder aspirin, statiner, og 5-alfa-reduktase hæmmere, synes at beskytte mod udvikling og progression af PC [9]. Der er udført to store randomiserede præventionsstudier af 5-alfa-reduktase hæmmerne finasterid og dutasterid [23,24]. I begge studier fandtes en ca. 25% reduktion af biopsiverificeret PC, men tillige en statistisk signifikant øget risiko for aggressiv PC, defineret som PC med høj Gleason score (8-10). I en nylig opfølgning af finasterid-studiet fandtes identisk mortalitet blandt mændene i de oprindelige finasterid- og placebo-grupper (15-års total overlevelse, hhv. 78,0% and 78,2 %) [25]. På nuværende tidspunkt foreligger der således ikke evidens for nedsat mortalitet af PC ved behandling

med 5-alfa-reduktase hæmmere. Aspirin synes at være mere lovende som prævention mod PC, idet epidemiologiske undersøgelser peger på en mindre (omkring 10%), men konsistent, reduktion i PC risiko ved regelmæssig brug af aspirin over en 5-10 årig periode [26].

RESUME

Incidensen af prostatacancer er steget markant i Danmark i løbet af de sidste 15 år, primært som følge af usystematisk PSA screening, og sygdommen er nu (bortset fra hudcancer) den hyppigste cancer hos danske mænd. Mortaliteten har været uændret i samme periode. Der er kun begrænset viden om ætiologien til prostatacancer, og de få etablerede risikofaktorer – alder, race og genetisk disposition – er ikke modificerbare. Epidemiologiske undersøgelser indikerer dog en vigtig betydning af livsstils- og miljøfaktorer, og særlig er overvægt blevet associeret med en øget risiko for aggressiv prostatacancer. Der er endvidere en vis evidens for, at en samlet kost bestående af en høj indtagelse af frugt og grønt og et begrænset indtag af kød og mælkeprodukter har en beskyttende effekt imod udvikling af prostatacancer. Behandling med 5-alfa-reduktase hæmmerne finasterid og dutasterid reducerer incidensen af prostatacancer, men det er uvist, om disse midler besidder et behandlingsmæssigt potentiale i forhold til prostatacancer. Blandt andre lægemidler med et muligt kemopræventivt potentiale synes særlig aspirin at besidde et lovende potentiale.

[Link til EAU-Guideline kan ske her.](#)

Referencer

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 87-108.
- [2] Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; 61(6): 1079-92.
- [3] Outzen M, Brasso K, Martinussen N, Christensen J, Tjonneland A, Friis S, Olsen A. Prostate cancer in Denmark 1978-2009--trends in incidence and mortality. *Acta Oncol* 2013; 52(4): 831-6.
- [4] Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol* 2012; 30(2): 195-200.
- [5] Statens Serum Institut. Cancerregisteret 2013. Statens Serum Institut: København, 2014.
<http://www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Sundhedsdata%20og%20it/NSF/Registre%20og%20kliniske%20databaser/Registre/Cancerregisteret/Cancerregisteret%202013.ashx>
- [6] Statens Serum Institut. Dødsårsagsregisteret. Statens Serum Institut: København, 2014.
<http://www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Sundhedsdata%20og%20it/NSF/Registre%20og%20kliniske%20databaser/Registre/Dødsårsagsregisteret/D%20C3%B8ds%20C3%A5rsagsregisteret%202013.ashx>
- [7] Moradi T, Delfino RJ, Bergstrom SR, Yu ES, Adami HO, Yuen J. Cancer risk among Scandinavian immigrants in the US and Scandinavian residents compared with US whites, 1973-89. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7(2): 117-25.
- [8] Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6(2): 87-95.
- [9] Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): e484-e492.
- [10] World Cancer Research Fund International. Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer. Continuous Update Program. World Cancer Research Fund International: London, 2015.
- [11] European Association of Urology. Prostate Cancer. EAU Guidelines 2015 edition. European Association of Urology: Bern, Switzerland, 2015. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf>
- [12] Colloca G, Venturino A. The evolving role of familial history for prostate cancer. *Acta Oncol* 2011; 50(1): 14-

24.

- [13] Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Al Olama AA et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol* 2014; 11(1): 18-31.
- [14] De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(4): 256-69.
- [15] Siddiqui MM, Wilson KM, Epstein MM, Rider JR, Martin NE, Stampfer MJ et al. Vasectomy and risk of aggressive prostate cancer: a 24-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3033-8.
- [16] Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol* 2015; 193(1): 80-6.
- [17] Fitzpatrick JM, Schulman C, Zlotta AR, Schroder FH. Prostate cancer: a serious disease suitable for prevention. *BJU Int* 2009; 103(7): 864-70.
- [18] Ma RW, Chapman K. A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *J Hum Nutr Diet* 2009; 22(3): 187-99.
- [19] Colli JL, Amling CL. Chemoprevention of prostate cancer: what can be recommended to patients? *Curr Urol Rep* 2009; 10(3): 165-71.
- [20] 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(1): 39-51.
- [21] Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306(14): 1549-56.
- [22] Arab L, Su J, Steck SE, Ang A, Fontham ET, Bensen JT, Mohler JL. Adherence to World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research lifestyle recommendations reduces prostate cancer aggressiveness among African and Caucasian Americans. *Nutr Cancer* 2013; 65(5): 633-43.
- [23] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(3): 215-24.
- [24] Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(13): 1192-202.
- [25] Thompson IM, Jr., Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med* 2013; 369(7): 603-10.
- [26] Liu Y, Chen JQ, Xie L, Wang J, Li T, He Y et al. Effect of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostate cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2014; 12: 55.