

Biologi og behandlingsmuligheter ved utvikling av prostatakrefte

Sammendrag

Bakgrunn. Det finnes i dag omfattende dokumentasjon på at miljø- og livsstilsfaktorer, i tillegg til velkjente risikofaktorer som testosteronnivå og alder, har betydning for utvikling av prostatakrefte.

Metode. I denne oversiktsartikkelen oppsummerer vi hva man i dag vet om utvikling av prostatakrefte. Artikkelen er basert på egne publiserte forskningsresultater og relevante artikler funnet ved søk i databasene Medline og PubMed.

Resultater. Under utvikling av prostatakrefte observerer man regelmessig forandringene i flere metabolske systemer. Disse metabolske forandringene kan kanskje påvirkes ved målrettet behandling, for å snu, stoppe, eller forsinke utviklingen. Etniske forskjeller i forekomsten indikerer at genetiske faktorer har betydning. Forbedrede surrogatmarkører i tillegg til prostata-spesifikt antigen er nødvendig for korrekt behandlingsstart og for å overvåke effekt av behandling.

Fortolkning. Prostatakrefte kan behandles tidlig i forløpet, forutsatt at det etableres pålitelige markører for sykdomsutvikling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Wolfgang Lilleby
wolfgang.lilleby@klinmed.uio.no

Jon Sudbø

Sophie D. Fosså

Avdeling for medikamentell onkologi
og stråleterapi
Radiumhospitalet
0310 Oslo

Ny molekylærbiologisk innsikt har vist at mange krefttyper bare delvis kan forklares ved genetiske forandringer, og at eksponering for ulike miljøfaktorer/diett i minst like stor grad forklarer forekomsten. Selv om man kjenner til svært få spesifikke mutasjoner som årsak til kreft, er det ut fra statistiske modeller anvendt på tvillingstudier anslått at 30 % av alle krefttilfeller kan forklares ut fra medfødte genetiske faktorer (1), mens 35 % av diettmessige forhold, og 35 % av miljømessig eksponering (2). Dette innebærer at ikke-forhåndsbestemte faktorer må ha en stor betydning ved kreftutvikling. Derfor bør vi også kunne påvirke vår egen mottakelighet for de fleste krefttyper.

Denne artikkelen gir en oversikt over de viktigste faktorene vi i dag kjenner til ved utvikling av prostatakrefte, og hvordan denne viten kan brukes til forebygging og behandling av sykdommen.

Generell epidemiologi

Forekomsten av prostatakrefte har vist en jevn økning, med 2 891 nye tilfeller registrert i Norge i 2001 (3). Økende forventet levealder i befolkningen gjør at forekomsten fortsatt vil øke med om lag 40 % frem mot år 2020 (4, 5). Internasjonalt er prostatakrefte den fremste årsak til kreftrelatert dødelighet hos menn (6). Den store variasjonen i klinisk forløp av denne sykdommen gjør det vanskelig å forutsi prognosen til ett enkelt individ (7–9). Latent prostatakrefte, uten symptomer, er vanlig, og viser en aldersavhengig forekomst: Fra obduksjonsmateriale vet man at om lag 30 % av 50-årige, og 80 % av 90-årige menn har små kreftlesjoner i prostata (10). Hos de fleste vil altså tilstedeværelse av prostatakrefte ikke medføre klinisk sykdom som krever behandling. Hos noen vil det imidlertid oppstå sykdom med et klinisk aggressivt forløp, mens man hos andre ser en langsom utvikling uten at sykdommen vil være årsak til dødelighet. Testosteron er nødvendig for vekst og differensiering av prostatakjertler, og økt testosteronnivå bidrar til utvikling av prostatakrefte. Det illustreres ved at evnukker og menn med redusert syntese av testosteron ikke får prostatakrefte. Somatiske mutasjoner i genet for 5-alfareduktase 2 gir økte nivåer av testosteron, som anses som en risikofaktor for utvikling av prostatakrefte. I familier med økt forekomst, er det funnet mutasjoner i gener som til vanlig bidrar til cellenes forsvar mot infeksjoner. Cellene med defekt i reparasjonsmekanismene er utsatt for økt oksidativ

stress. I forbindelse med infeksjoner kan en slik svikt i reparasjonsevnen av skadet DNA føre til kreftutvikling.

Epidemiologiske faktorer ved prostatakrefte

Demografiske forhold

Afroamerikanere i USA har høyest forekomst av prostatakrefte (137 per 100 000 per år), mens sykdommen rammer asiatiske menn mye sjeldnere (Kina, åtte per 100 000 per år) (6). Man har forsøkt å forklare den høye forekomsten hos afroamerikanere med at de har et høyere serum-testosteronnivå enn andre grupper, selv om dette sannsynligvis ikke er hele forklaringen (11). Migrasjonsstudier viser for eksempel en økning i risikoen for prostatakrefte på 50 % hos menn som har flyttet fra Japan til USA (6, 12). Dette tyder på at miljøfaktorer, i tillegg til arvelige faktorer, i vesentlig grad er med på å bestemme forekomsten av prostatakrefte.

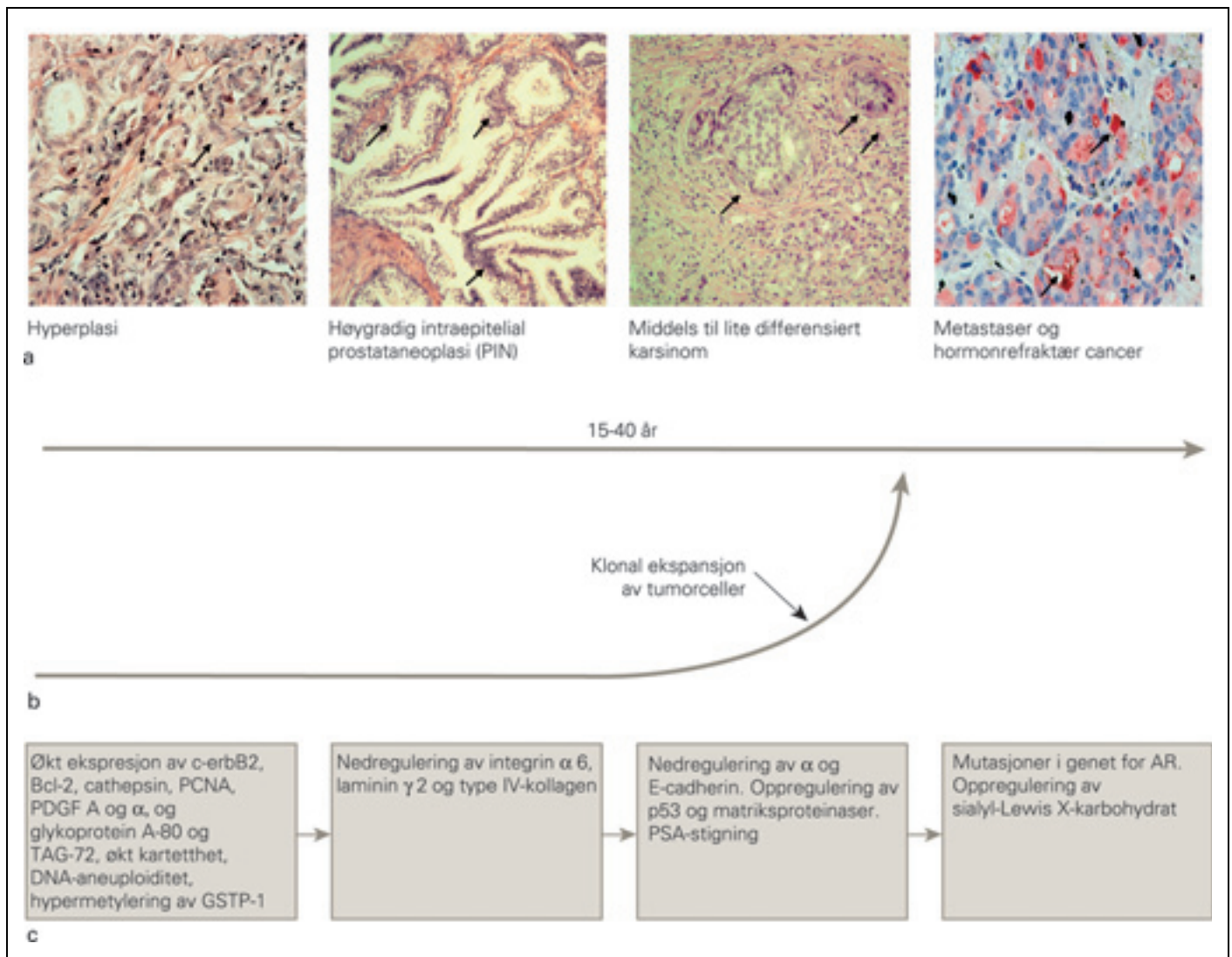
Endogene arvelige faktorer ved prostatakrefte

Ut fra tvillingstudier fra de nordiske land er det rapportert konkordans for prostatakrefte hos monozygote tvillinger på 40 % (1), med en tidobling av risikoen hos monozygote tvillinger dersom en av dem får sykdommen. Tilsvarende har man for dizygote tvillinger sett 10 % konkordans og en dobling av risikoen. Slike studier indikerer indirekte at prostatakrefte – og andre kreftformer – er relatert til gener med høy prevalens og penetrans i befolkningen. Selv om kreft i prostata opptrer dominant i enkelte familier, er det ingen spesifikke enkeltgener eller sett av genmutasjoner som i dag entydig kan knyttes til utviklingen av denne krefttypen. Dette viser at det er store mangler i vår kunnskap



Hovedbudskap

- Prostatakrefte er den hyppigste solide svulst hos menn i den vestlige verden
- Ny tumorbiologisk viten gir mulighet for intervensjon mot premaligne tilstander med kjemoprevensjon
- Slik behandling kan tilbys utvalgte pasienter med økt risiko for prostatakrefte
- Det er behov for bedre biologiske markører for tidlig utvikling av prostatakrefte



Figur 1 Patologiske og molekylære forandringer man i dag tror er de viktigste ved utvikling av prostatakreft. a) Histologiske forandringer under utvikling av prostatakreft, fra hyperplastiske forandringer til metastatisk og hormonrefraktær cancer. b) Fra et lite antall cellekloner som øker langsomt tidlig i kreftutviklingen, vil etter hvert antall cellekloner øke eksponentielt. Det er oftest på den bratte delen av kurven at man klinisk erkjenner sykdom. Med den økte genetiske kompleksiteten følger også økt biologisk variasjon i lesjonene i prostata. c) Det er en opphopning av molekylære forandringer ved overgang fra godartede histologiske forandringer (hyperplasi) til intraepitelial prostataneoplasia (Prostate Intraepithelial Neoplasia, PIN), noe som indikerer at dette er en viktig biologisk terskel å overskride. Oppregulering av origosakkaridet sialyl-Lewis X ser ut til å være assosiert med hormonrefraktær, aggressiv kreft. Intraepitelial prostataneoplasia regnes ut fra denne modellen å være et forstadium til prostatakreft. Merk at PSA-stigning kommer sent i forløpet av sykdommen, og det er omstridt hvorvidt prostataspesifikt antigen kan brukes til å påvise intraepitelial prostataneoplasia. Tidsaksen på figuren starter ved 40 års alder

om arvelige faktorer ved sykdommen. I internasjonale epidemiologiske studier (ACTANE), hvor også norske forskere har bidratt, har man undersøkt høyrisikofamilier ved hjelp av koblingsanalyser (indirekte genetisk diagnostikk) (13). Den foreløpige konklusjonen er at man ikke har kunnet identifisere nedarvede enkeltgener som er årsak til utviklingen, og at arvelig prostatakreft sannsynligvis er et resultat av defekter i flere gener med lav penetrans.

Endogene faktorer/ hormonelle aspekter

Androgen hemning ved bruk av luteniserende hormon-frigjørende hormon (LHRH)-analoger, gir en subjektiv effekt hos 80 % av menn med prostatakreft. Androgenreseptor har en viktig funksjon for utvikling av pro-

statakreft, og i tidlige faser av kreftsykdommen har luminal kjertelceller i prostata steroidreseptorer. Imidlertid observerer man regelmessig at over tid vil hormonet behandlet metastatisk prostatakreft gi hormonsensitivitet, med opphevet effekt av LHRH-analoger. Dette er sannsynligvis relatert til nedregulering av steroidreseptorer i prostatavev under langvarig hormonell behandling (14).

Nylig ble det vist at østrogener kan formidle sin aktivitet gjennom to forskjellige østrogenreseptorer (ER), ERα og ERβ (15). Ved nedregulering av testosteron øker mengden østrogenreseptorer tilsvarende (16). Disse reseptorene er viktige i forbindelse med reparasjoner av DNA-skade som kan oppstå ved oksidativt stress, slik man ser ved svulstutvikling (17).

Eksogene faktorer/kosthold

Den finske Alpha-Tocopherol-Beta-Carotene (ATBC)-studien viste en reduksjon i dødelighet på 41 % etter median 6,1 års oppfølging for prostatakreft hvis pasienten fikk alfatokoferol (forstadium til vitamin E) alene, derimot økte forekomsten i kombinasjon med betakaroten eller med kun betakaroten (18, 19). En annen stor studie viste gunstig innvirkning på forekomst av prostatakreft hos personer som ble gitt selen for å forebygge hudkreft (20). Som et resultat av dette er man nå i gang med en stor randomisert studie i USA for å se på selenets mulige gunstige effekt på forekomsten av prostatakreft. Gjennom denne studien vil det også bygges opp en omfattende biobank som i kommende år vil kunne brukes til å gi ny innsikt i biologien ved utvikling av prostatakreft (21–23).

Mye tyder på at en kombinasjon av umettede og mettede fettsyrer, spesielt i stekt kjøtt, kan fremkalle prostatakreft. Det er observert at menn med sykdommen har økt aktivitet av alfametylacylCoA-enzymet (AMACR), som er involvert i fettsyremetabolismen. Økt aktivitet av enzymet kan føre til økt frigjøring av oksygenradikaler, noe som kan gi DNA-skader. Man har imidlertid ikke kunnet vise at økt fettinntak øker forekomsten av prostatakreft (24). Menn med vegetarisk kosthold har halvert risiko. Mat med fytøstrogene i form av lykopener (som finnes i ketchup) kan redusere prostatakreft. Lykopen absorberes bedre fra tarmen i oljeblanding og kan ikke metaboliseres til vitamin A i cellene. Lykopener hemmer enzymet cyklooksygenase-2 (COX-2).

Vitamin D er viktig for celleproliferasjon og differensiering. Vitaminet kan hemme androgenets virkning på cellevekst som er vist i cellelinjer. Risiko for sykdommen kan også ligge i redusert vitamin D-syntese i huden, hos hvite menn pga. alder og mindre soleksposering, hos afroamerikanere i USA pga. mindre soleksposering eller lite soling. Kosthold hos asiater er basert på rikelig vitamin D via sjømat. Det er beskrevet en sammenheng mellom lave frekvens av prostatakreft og høyt inntak av umettede fettsyreforbindelser i kostholdet (25).

Selv om seksualvaner ble undersøkt med henblikk på sykdommen, er resultatene usikre. Det ble nylig beskrevet en invers relasjon mellom ejakulasjonsfrekvensen i 20–30-årsalderen og prostatakreft (26) mens andre ikke kunne bekrefte slike funn (27).

Markører for utvikling av prostatakreft

Kronisk inflammasjon

Det finnes holdepunkter for å tro at kronisk inflammasjon kan være en medvirkende årsak ved utvikling av prostatakreft. For flere krefttyper er det vist at slikt økt oksidativ stress endrer metabolismen i celler på ulike måter. Blant annet ser man endringer i tumorsuppressorgenet p53 og økt tendens til invasivitet. I tillegg ser man økt forekomst av frie radikaler, som normalt fjernes av detoksifiseringssystemer, som glutathion-S-transferase (GSTP1). Slike detoksifiseringssystemer vil imidlertid ikke lenger være aktive når DNA er metylert, slik man ofte ser ved prostatakreft.

Særlig høygradige preneoplastiske intraepiteliale forandringer (PIN) i prostatakjertelen relateres til prostatakreft (fig 1). Preneoplastiske intraepiteliale forandringer anses som forstadium til prostatakreft. I likhet med karsinomceller finnes slike høygradige forandringer perifer i prostatakjertelen. Slike lesjoner viser økt celledeling, immunreaktivitet mot cytokeratin, lektinbindende egenskaper og tap av blodgruppeantigener. Rundt dem ser man kroniske atrofiske og inflammatoriske områder som uttrykk for økt oksidativ påkjenning på cellene. Alt dette peker mot at høygradige preneoplastiske

intraepiteliale forandringer kan oppfattes som histologisk mellomtrinn i utviklingen til prostatakreft.

Cyklooksygenase-2

Cyklooksygenase-2 (COX-2) er vanligvis ikke uttrykt i normalt vev, men oppreguleres i forbindelse med patologiske prosesser, som betennelse og utvikling av flere typer ondartede svulster. Cyklooksygenase-2 er det hastighetsbestemmende enzymet i syntesen av prostaglandiner. Prostaglandiner antas å være viktige i patogenesen ved kreft på grunn av økende effekter på celledeling, karyndanning, immunsystemet og apoptose. Selektive hemmere av COX-2 (coxiber) kan derfor være aktuelle til kjemopreventiv behandling av flere krefttyper for eksempel tykktarmskreft eller brystkreft (28).

Risikoidentifisering

Prostata spesifikt antigen (PSA)

Kallikrein-liknende protease (PSA), ble først beskrevet i 1971 og senere fremstilt fra prostatavev. Forhøyede PSA-verdier i serum kan indikere ondartet sykdom i prostata. PSA-ekspresjon reguleres via aktivering av androgen reseptor (AR). Prostata spesifikt antigen er blitt brukt som surrogatmarkør i screening, behandling og oppfølging av prostatakreft. Foreløpig er sammenhengen mellom økt risiko for klinisk relevant prostatakreft og PSA-verdier i serum ikke fullstendig klarlagt. Fordi PSA øker relativt sent i utviklingen av prostatakreft (29), er det ønskelig med mer sensitive biomarkører for påvisning av tidlig klinisk relevant prostatakreft (fig 1).

Kjemoprevensjon – tidlig intervensjon

Ved kjemoprevensjon menes bruk av systemisk virkende substanser for å forhindre, forsinke, eller snu kreftutvikling. Ved kjemoprevensjon er man derfor opptatt av kreftutvikling som en kontinuerlig prosess, fra tidlige klonale cellforandringer frem til invasiv kreftsykdom. Intraepiteliale neoplasier representerer de første klinisk målbare manifestasjoner i denne kreftutviklingsprosessen, eksempelvis i form av polypper i tykktarm, hvite flekker i munnslimhinne (30), duktalt carcinoma in situ i bryst, eller intraepiteliale forandringer i prostata. Forekomsten av slike forstadielesjoner gir en mulighet til intervensjon før man får invasiv kreft. For eksempel er latenstiden til prostatakreft anslått til 30–40 år. Mange av disse forstadielesjonene vil imidlertid ha et lite aggressivt forløp, og vil ikke kreve noen form for intervensjon. For å redusere overdiagnostisering og overbehandling har man derfor forsøkt å finne frem til pålitelige molekyler markører som angir risiko for senere kreftutvikling (28).

Prospektive studier

Det ble nylig publisert data fra Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) en randomisert,

placebokontrollert, prospektiv studie hvor man undersøker hvilken evne finasteride, en 5-alfareduktasehemmer, har til å redusere risiko for prostatakreft. Det er rapportert en nærmest 25 % nedgang i frekvens av sykdommen i behandlingsarmen. Det er likevel sannsynlig at denne studien vil gi en økt innsikt i utviklingen av prostatakreft, og blant annet ser man allerede økt andel av aggressiv histologi (Gleason-skåre > 7) i behandlingsarmen.

Mye av forklaringen på karsinogenese av prostatakreft ligger i sammenspiillet av antioksidanter i kostholdet og matlaging. Selenium og Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) kan gi oss mer informasjon om disse forholdene. Studien er en dobbeltblind randomisert, placebokontrollert, populasjonsbasert prospektiv studie hvor man undersøker evnen til sporstoffet selen og vitamin E, enten brukt alene eller i kombinasjon, til å forhindre utviklingen av prostatakreft. Man tror at selen forhindrer kreft ved å virke som antioksidant, forsterkning av immunapparatets funksjoner, ved å indusere apoptose, hemme celledeling, endre metabolismen av mulige karsinogene substanser, og ved hemning av testosteronproduksjon.

Konklusjon

Det er behov for mer følsomme tester som kan identifisere personer som vil kunne ha nytte av kjemopreventiv behandling for å forhindre eller bremse utviklingen av prostatakreft. Slike tester burde gjøre bruk av molekylærbiologisk og genetisk kunnskap vi i dag har om prostatakreft og prognose. Menn med økt slektsbelastning for prostatakreft er antakelig mest egnet som testpopulasjon for å etablere strategier for kjemopreventive tiltak.

Oppgitte interessekonflikter: Jon Sudbø har mottatt eller mottar økonomisk støtte fra Pfizer, Wyeth og National Cancer Institute, USA.

Litteratur

1. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78–85.
2. Young RC, Wilson CM. Cancer prevention: past, present, and future. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 11–6.
3. www.kreftregisteret.no (27.9.2004).
4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33–64, 1.
5. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS et al. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 2003; 170 (suppl): 21–7.
6. Greenlee RT, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7–33.
7. Sudbø J, Marcello R, Reith A. New algorithms based on the Voronoi Diagram applied in a pilot study on normal mucosa and carcinomas. *Anal Cell Pathol* 2000; 21: 71–86.
8. Danielsen HE, Kildal W, Sudbø J. Digital bildebehandling i patologifaget – eksemplifisert som cancer prostatae. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 479–88.

>>>

9. Lilleby W, Torlakovic G, Torlakovic E et al. Prognostic significance of histologic grading in patients with prostate carcinoma who are assessed by the Gleason and World Health Organization grading systems in needle biopsies obtained prior to radiotherapy. *Cancer* 2001; 92: 311–9.
10. Sheldon CA, Williams RD, Fraley EE. Incidental carcinoma of the prostate: a review of the literature and critical reappraisal of classification. *J Urol* 1980; 124: 626–31.
11. Reynolds T. Study seeks to clarify genetic basis of prostate cancer in African Americans. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1356–7.
12. Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM et al. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 281–6.
13. Results of a genome-wide linkage analysis in prostate cancer families ascertained through the ACTANE consortium. *Prostate* 2003; 57: 270–9.
14. Culig Z, Hobisch A, Bartsch G et al. Androgen receptor – an update of mechanisms of action in prostate cancer. *Urol Res* 2000; 28: 211–9.
15. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 5925–30.
16. Leav I, Lau KM, Adams JY et al. Comparative studies of the estrogen receptors beta and alpha and the androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma. *Am J Pathol* 2001; 159: 79–92.
17. Ashcroft GS, Dodsworth J, van Boxtel E et al. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat Med* 1997; 3: 1209–15.
18. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145–9.
19. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150–5.
20. Clark LC, Combs GF jr., Turnbull BW 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.
21. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM et al. SELECT: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Urol Oncol* 2003; 21: 59–65.
22. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM et al. SELECT: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial: rationale and design. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000; 3: 145–51.
23. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM et al. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *J Urol* 2001; 166: 1311–5.
24. Spentzos D, Mantzoros C, Regan MM et al. Minimal effect of a low-fat/high soy diet for asymptomatic, hormonally naive prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3282–7.
25. Qiao S, Tuohimaa P. The role of long-chain fatty-acid-CoA ligase 3 in vitamin D(3) and androgen control of prostate cancer LNCaP cell growth. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319: 358–68.
26. Giles GG, Severi G, English DR et al. Sexual factors and prostate cancer. *BJU Int* 2003; 92: 211–6.
27. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 2004; 291: 1578–86.
28. O'Shaughnessy JA, Kelloff GJ, Gordon GB et al. Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: an important target for accelerated new agent development. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 314–46.
29. Stamey TA, Caldwell MC, Fan Z et al. Genetic profiling of Gleason grade 4/5 prostate cancer: which is the best prostatic control tissue? *J Urol* 2003; 170: 2263–8.
30. Sudbø J, Ristimäki A, Sondresen JE et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in high-risk premalignant oral lesions. *Oral Oncol* 2003; 39: 497–505.