

Epidemiology and possible etiology of prostate cancer



**Radostina Georgieva,
MD
prof. Chavdar Slavov,
DM**

Clinic of Urology,
University Hospital
„Queen Joanna –
ISUL“, Sofia, Bulgaria

Prostate cancer is the most frequent cancer diagnosis in Bulgarian men and the second most frequent cancer worldwide. It is the third leading cause of cancer-related death in men over 50 years of age. Prostate cancer incidence and mortality rates are strongly related to age with the highest incidence seen in elderly men. Because of its sparse clinical presentation in its early „organ confined stages“ diagnosis relies solely on PSA testing and urological checkups. The etiology of prostate cancer remains mostly unknown compared to other prevalent diseases. Risk factors such as advanced age, ethnicity and family history are considered to be most probable. Contemporary studies show that up to 42% of prostate cancer risk is due to genetic factors. Defining a specific genetic predisposition would help early detection of endangered individuals. Expression and epigenetic changes in prostate cancer are potential diagnostic and prognostic biomarkers – the core of future diagnostic precision and personalized medicine. Epidemiological data indicate a predominant role for lifestyle factors in the development of prostate cancer. Due to the diseases' slow progression lifestyle modification may represent a reasonable way to hinder prostate cancer development and limit its overall mortality rate. Although data concerning the role of specific lifestyle factors promoting prostate cancer development have often been contradictory, most of the studies show a diet rich in fruits, vegetables, and anti-oxidant micronutrients, and poor in saturated fats and red meats, may significantly decrease risks of cancer development. A better understanding of prostate cancer etiology opens up new opportunities for prostate cancer prevention.

keywords:

prostate, cancer, PSA,
etiology, prevention

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И ВЪЗМОЖНА ЕТИОЛОГИЯ НА РАКА НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА



**г-р Радостина
Георгиева, чл. кор.
проф. г-р Чавдар
Славов, гмн**

Клиника по урология
и андрология, УМБАЛ
„Царица Йоанна-
ИСУЛ“, гр. София

Ключови думи:

простата,
карцином, PSA,
етиология,
превенция

Ракът на простатата е най-често диагностицираният рак при българските мъже и вторият по честота в световен мащаб. Той е третата водеща причина за смърт от неопластични заболявания при мъже над 50-годишна възраст. Честотата и смъртността от рак на простатата са тясно свързани с възрастта, като най-високата честота се наблюдава в напреднала възраст (>65 години). Поради слабото си клинично представяне в ранния му „орган ограничен стадий“ диагнозата се поставя единствено чрез рутинно тестване на PSA и годишни урологични прегледи. Етиологията на рака на простатата все още не е напълно изяснена. Към настоящия момент за доказани рискови фактори се считат напреднала възраст, етническа принадлежност, генетични фактори и фамилна анамнеза. Съвременните проучвания показват, че до 42% от случаите се дължат на генетични фактори. Определенето на специфична генетична предразположеност би помогнало за ранното откриване на застрашени индивиди. Експресията и епигенетичните промени при рак на простатата са потенциални диагностични и прогностични биомаркери. Те са в основата на възможностите за диагностичната прецизност и персонализирана медицина. Епидемиологичните данни показват преобладаваща роля на факторите на живот в канцерогенезата.



Поради бавната прогресия на заболяването модификацията на начина на живот може да представлява валиден начин за понижаване на честотата и ограничаване на общата му смъртност. Въпреки че данните относно ролята на специфични фактори от начина на живот често са противоречиви, повечето проучвания демонстрират, че диета, богата на плодове, зеленчуци и антиоксидантни микроелементи и бедна на наситени мазнини и червени меса, може значително да намали риска от развитие на болестта. По-доброто разбиране на етиологията на рака на простатата отваря нови възможности за превенцията му.

Ракът на простатата е второто по честота диагностицирано злокачествено заболяване (след белодробен карцином) при мъжете. Честотата и смъртността корелират с увеличаването на възрастта, като средната възраст към момента на диагнозата е 66 години. Диетата и физическата активност играят важна роля при развитието и прогресията на заболяването. Ролята на диетичните фактори си проличава от наблюдаваните различия в честотата на разпространение в световен мащаб.

Въпреки откриването на заболяването в средата на 19^{ми} век епидемиологията му остава променлива величина, а етиологията все още не е напълно изяснена.

Честота

Коефициентът на заболеваемост от рак на простатата варира в различните региони и популации. По данни на GLOBOCAN през 2018 г. в целия свят са регистрирани 1 266 106 нови случая на ПК или 7.1% от всички ви-

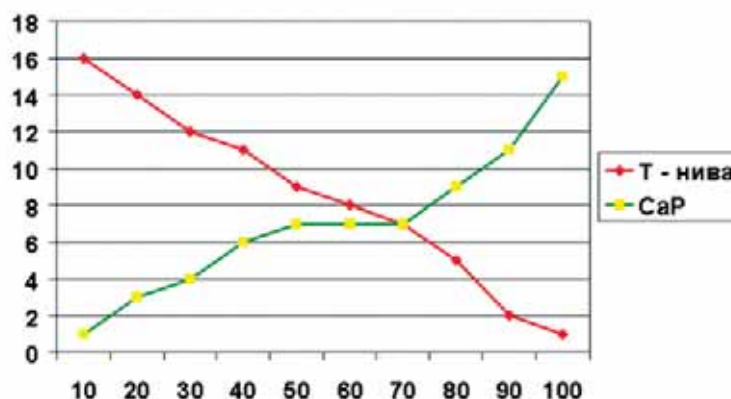
дове рак при мъжете^[1]. Процентът на разпространение е най-висок в Океания (79.1 на 100 000 души) и Северна Америка (73.7), следван от Европа (62.1). За България честотата е 9.3 на 100 000 по данни от 2015 г. Африка и Азия имат проценти на заболеваемост, по-ниски от тези в развитите страни (съответно 26.6 и 11.5). Разликите в заболеваемостта са близо 190 пъти по-големи между населението с най-висок (Гваделупа, 189.1) и населението с най-нисък процент (Бутан, 1.0). Причината за тези отклонения не

таблица 1

ЧЕСТОТА НА РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ ПО ВЪЗРАСТ	
Пог 50 год.	1 на 350
Между 50 и 59 год.	1 на 52
Между 60 и 69 год.	1 на 19
Наг 70 год.	1 на 11

таблица 2

ПРОМОТИРАЩИ И ПРОТЕКТИРАЩИ КАНЦЕРОГЕНЕЗАТА ХРАНИ И ЕЛЕМЕНТИ		
	Промотира	Протектира
Червено месо ^[12]	+	
Наситени животински мазнини ^[13]	+	
Калций (млечни продукти и гобавки) ^[14]	+	
Зеленчуци ^[15]		+
Соя и зелен чай ^[16]		+
Алкохол (над 15 г концентрат на ген)	+	
Витамин Д ^[17]		+
Селен		+
Витамин В12 и фолат	+	



Фигура 1:
Отношението между нивата на тестостерон и честотата на простатен карцином

е напълно ясна. Разликите могат да бъдат обяснени с разпространението на ПСА тестването. В Европа ракът на простатата е най-често диагностицираният рак сред мъже-

те, представляващ 24% от всички нови ракови заболявания през 2018 г., като около 450 000 нови случая са диагностицирани през 2018 г. В САЩ ракът на простатата е вторият

най-често срещан рак, представляващ 9.5% от всички нови случаи (164 690 нови случая на рак на простатата), регистрирани през 2018 г. Според някои съвременни проучвания около 20-40% от случаите на рак на простатата в САЩ и Европа може да се дължат на свръхдиагностика, дължаща се на по-разпространено PSA тестване^[2].

Разпространението на рака на простатата силно варира между различните расови групи. В САЩ най-ниската честота се наблюдава при американски индианци (46.9) и азиатци (52.4), следвани от бялата раса (93.9). Най-високата честота на заболяемост е наблюдавана при афро-американските мъже (157.6)^[3]. Това огромно несъответствие е свързано както със социално-икономическите условия, така и с биологичните фактори. Например, смята се, че афро-американците получават по-ниско качество здравно обслужване и следователно е по-малко вероятно да се подложат на PSA скрининг. От друга страна, значително по-високи нива на PSA са наблюдавани при чернокожи мъже, със или без рак на простатата в сравнение с белите. Няколко проучвания предполагат, че генетичната предрасположеност може да играе роля. Афро-американските мъже имат по-често срещаните варианти на хромозома 8q24, за които е доказано, че са свързани с повишен риск от рак на простатата. Някои проучвания показват също, че афро-американците имат висока степен на вариации в гените, потискащи туморния растеж и които регулират апоптозата на клетките. Освен това, афро-американските мъже проявяват по-агресивна форма на заболяването, която също е свързана с генетични и биологич-

ни различия, въпреки че липсата на адекватен скрининг и своевременно лечение също не е изключено.

Смъртност

Международните статистики относно смъртност от ПК варират значително в световен мащаб. През 2018 г. най-високата смъртност е регистрирана в Южна и Централна Африка (26.8 до 19.5 на 100 000), Южна Америка (14 на 100 000), Източна и Централна Европа (13.5 на 100 000), Централна Америка (10.7 на 100 000 души), следвана от Австралия и Нова Зеландия (10.2) и Западна Европа (10.1)^[2]. Най-ниският процент е отчетен в страните от Азия (Централна, 3.3; Източна, 4.7; и Югоизточна, 5.4) и Северна Африка (5.8). Смъртността от простатен карцином в България е най-висока в областите Хасково, Враца, Варна, София област и Перник: над 16/100 000, по-висока от средната за Източна Европа. Смъртността от рак на простатата нараства с възрастта и почти 55% от всички смъртни случаи настъпват след 65-годишна възраст.

Тенденции

Очаква се увеличаване на заболеваемостта от рак на простатата в световен мащаб с 1 017 712 нови случая (+79.7% цялостна промяна) до 2040 г. Най-голямо увеличаване на честотата на ПК ще бъде регистрирана в Африка (+120.6%), следвана от Южна Америка и Карибите (+101.1%) и Азия (100.9%). Най-ниско увеличаване на честотата ще бъде регистрирана в Европа (+30.1%). Това увеличение на заболеваемостта изглежда е свързано с тенденциите за увеличаване

продължителността на живот. Тенденциите за увеличаване на заболеваемост в развиващите се страни вероятно се дължат на подобрения достъп до медицинска помощ, както и увеличаване на докладваните случаи. Фактът, че честотата на заболяемостта нараства в регионите, в които тестовете за PSA не се използват рутинно предполага, че този феномен отразява промяна на начина на живот по подобие на западните страни, включително затлъстяването, физическата неактивност и хранителните фактори^[4]. В България резкият скок в честотата на разпространение от 2010 г. насам се дължи до голяма степен от въвеждането на PSA скрининг при мъже над 50-годишна възраст.

Етиология и рисков фактори

Етиологията на ПК е обект на множество съвременни проучвания. Доказани рискови фактори са възрастта, генетичната предиспозиция и наличието на фамилна обремененост. Ролята на диетата, физическата активност и факторите на средата става все по-актуална.

Възраст

Честотата на рака на простатата нараства с възрастта. Въпреки че само 1 на 350 мъже на възраст под 50 години ще бъде диагностициран с рак на простатата, честотата на заболяемост нараства до 1 на всеки 52 мъже на възраст от 50 до 59 години (Табл. 1).

Честотата на заболяемост е близо 60% при мъже на възраст над 65 години^[5]. Ракът на простатата е най-често диагностицираното

злокачествено заболяване сред възрастните мъже. В действителност, все по-голям брой мъже са диагностицирани поради увеличаване на продължителността на живота и все по-широко застъпления PSA скрининг. Установено е, че рискът се увеличава най-вече след 50-годишна възраст при бели мъже, които нямат фамилна анамнеза за рак на простатата, и след 40-годишна възраст при чернокожи или мъже с фамилна анамнеза за тази неоплазма. Счита се, че 60% от мъжете над 80-годишна възраст имат хистологични белези на ПК при аутопсия.

Фамилна обремененост и генетична предиспозиция

Над 20% от мъжете с ПК съобщават за случаи на заболяването в семейството^[6]. Това може да се дължи както на общи генетични фактори, така и на сходен начин на живот. В последните години откритията на големите геномни асоциативни проучвания (GWAS) показват, че до 42% от риска за рак на простатната жлеза се дължи на генетичните фактори.

В рамките на пансвобовния проект PRACTICAL, със силно застъпено българско участие (водежи изследователи – чл. кор. проф. д-р Чавдар Славов и проф. д-р Р. Кънева), са открити над 150 локуса в множество хромозоми, които допринасят за развитието на ПК^[7]. Резултатите от проекта са представени в над 78 научни публикации, в т.ч. седем в "Nature Genetics". Най-често срещаната мутация засяга BRCA2 гените, които са отговорни за рака на гърдата и при двата пола^[8]. Идентифицираните полиморфни варианти обясняват между 33 и 50% от фамилния риск за развитие на рак на простат-

ната жлеза. Откритите нови локуси и кандидат варианти за простатен карцином показват повишен релативен риск (5.71; 95%) сравнен с популационния риск^[9]. Дефинирането на конкретната генетична предиспозиция би спомогнало за ранното откриване на застрашените индивиди. Експресионните и епигенетични промени при рака на простатната жлеза са потенциални диагностични и прогностични биомаркери. Те са в основата на прецизираната и персонализирана медицина.

Диета

Начинът на хранене има неоспоримо значение за появата и развитието на множество онкологични заболявания, в това число и рака на простатната жлеза. Най-красноречиви са проучванията върху емигранти от страни с нисък риск (напр. Китай) в такива с висок риск (САЩ)^[10]. С възприемане на „западната“ диета се увеличава и вероятността за развитие на заболяването. Влиянието на някои основни хранителни групи, напитки и добавки са представени в Табл. 2. Затлъстяването и липсата на физическа активност са асоциирани не само с по-висока честотата, но и с по-лоша прогноза^[11].

Полови хормони

Въпреки отдавна установената роля на андрогените върху растежа на простатните клетки, някои съвременни проучвания отбелязват ниски стойности на тестостерон при пациенти с ПК (Фиг. 1). Следователно влиянието на други хормони (естроген), както и на инсулин, витамин Д и др. трябва да бъдат разгледани^[18].

Простатит и полово-предавани инфекции

Развитието на простатит може да се дължи на множество фактори, вкл. инфекции, травми, рефлукс на урина и др.^[19]. Всяко хронично гъбично водно развитие на пролиферативна възпалителна атрофия, която сама по себе си е предпоставка за развитие на простатна интраепителна неоплазия (PIN), доказан канцероген.

Извод

Простатният карцином е заболяване без ясна етиология, но с ясна зависимост от възрастовата група. Тенденциите за увеличаване на очакваната продължителност на живот поставя необходимостта за ранна диагностика преди първите клинични прояви на болестта. Изследването на PSA и ректалното туширане остават за сега единствени методи за ранен скрининг. Познаването на актуалната статистика относно разпространението, заедно със задълбочено познаване на етиологията и рисковите фактори, са незаменими инструменти в първичната профилактика на болестта. ■

Книгопис:

1. 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. doi: 10.3322/caac.21492
2. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(6):374–383
3. Kheirandish P, Chingwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer*. 2011;105(4):481–485. doi:10.1038/

- bjc.2011.273.
6. Baade PD, Youlten DR, Krnjacic LJ. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(2):171–184. doi: 10.1002/mnfr.200700511
7. HOWLADER, N., et al. SEER cancer statistics review, 1975–2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2016, 19.
8. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 2004;101(10 Suppl):2371–2490.
9. AL OLAMA, Ali Amin, et al. Risk analysis of prostate cancer in PRACTICAL, a multinational consortium, using 25 known prostate cancer susceptibility loci. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2015, 24.7: 1121–1129.
10. STONE, Louise. The IMPACT of BRCA2 in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, 2019, 16.11: 639–639.
11. SCHUMACHER, Fredrick R., et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nature genetics*, 2018, 50.7: 928.
12. Gallagher RP, Fleshner N. Prostate cancer: 3. Individual risk factors. *CMAJ*. 1998;159(7):807–813
13. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2000;85(1):60–67. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(20000101)85:1<60::AID-IJC11>3.0.CO;2-B
14. GIOVANNUCCI, Edward, et al. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow up study. *International journal of cancer*, 2007, 121.7: 1571–1578.
15. ARONSON, William J., et al. Growth inhibitory effect of low fat diet on prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer. *The Journal of urology*, 2010, 183.1: 345–350.
16. VENKATESWARAN, Vasundara; KLOTZ, Laurence H. Diet and prostate cancer: mechanisms of action and implications for chemoprevention. *Nature Reviews Urology*, 2010, 7.8: 442
17. Pauwels EK. The protective effect of the Mediterranean diet: focus on cancer and cardiovascular risk. *Med Princ Pract*. 2011;20(2):103–111
18. JOSEPH, Michael A., et al. Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione S-transferases M1 and T1, and prostate cancer risk. *Nutrition and cancer*, 2004, 50.2: 206–213.
19. HANDAYANI, Renita, et al. Soy isoflavones alter expression of genes associated with cancer progression, including interleukin-8, in androgen-independent PC-3 human prostate cancer cells. *The Journal of nutrition*, 2006, 136.1: 75–82.
20. GRANT, William B.; PEIRIS, Alan N. Differences in vitamin D status may account for unexplained disparities in cancer survival rates between African and white Americans. *Dermato-endocrinology*, 2012, 4.2: 85–94.
21. MICHAUD, Jason E.; BILLUPS, Kevin L.; PARTIN, Alan W. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *Therapeutic advances in urology*, 2015, 7.6: 378–387.
22. Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, Isaacs WB, et al. Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology*. 2003;62(5 Suppl 1):55–62. doi:10.1016/j.urology.2003.09.053.