

# Arv og øvrige dispositioner til pro



Af professor  
Michael Borre,  
Aarhus Universitetsho-  
spital Skejby

Fotos: Jørgen Jørgensen

Grundlæggende er alle kræftformer genetisk betingede. Den uhæmmede cellevækst der kendetegner kræft skyldes fejl i cellens arvemateriale (DNA). I forbindelse med cellernes delingsproces opstår der dagligt hos os alle tusindevis af DNA-fejl. I de fleste tilfælde kan cellen selv rette sine egne fejl, men når reparationer mislykkes kan alvorlige sygdomme - herunder kræft - udvikle sig.

**N**ogle blivende DNA skader opstår pludseligt og er således ikke arvelige, mens andre DNA-fejl går i arv fra generation til generation. Selv medfødte DNA-fejl vil ikke nødvendigvis forårsage sygdom. Faktisk medfører de fleste kræftgener ikke i sig selv kræft, uden de bliver hjulpet på vej af yderligere sundhedsskadelig påvirkning såsom udsættelse for stråling eller giftstoffer.



DNA molekyle (udsnit)

Selvom prostatakraft er den mest almindelige form for kræft hos mænd, har det taget lang tid at erkende, at arvelighed spiller en så vigtig rolle i dets opståen. Aktuelt forsøger man at afdække de præcise genetiske defekter, der prædisponerer til prostatakraft.

På sigt vil det være af stor betydning at kunne identificere disse mænd tidligt, således at man kan forhindre alvorlig sygdom hos dem og deres slægtninge. Selvom fordelene ved generel PSA screening ikke er bevist og frarådes, anbefales mænd med en påvist arvelig disposition til prostatakraft, at lade sig teste 5-10 år tidligere end familiemedlemmers sygdomsdebut.

Herudover kan mænd med en familiærbetinget øget risiko også via livsstilsændringer forsøge at forhindre det arvelige gen for prostatakraft i at blive aktiveret.

## Arvens betydning

Der er ingen tvivl om, at prostatakraft i specielt ung alder ophobes i bestemte familier. Mistanken rejstes allerede for over 60 år siden, men sammenhængen blev først endeligt påvist i begyndelsen af 1970'erne. Siden da har en lang række undersøgelser bekræftet dette.

Den mest veletablerede undersøgelsesmetode hertil kræver, at mænd med prostatakraft og deres familier undersøges for hvor mange af de pårørende der også har sygdommen. Samtidigt undersøges familier med et tilsvarende antal alderssammenlignelige mænd uden prostatakraft. Ved at sammenligne forekomsten af prostatakraft blandt de pårørende til kræftpatienter med de raske mænds familier, kan en såkaldt relativ risiko beregnes.



Er hyppigheden af prostatakraft fx dobbelt så stor hos mænd med familiærdisposition, sammenlignet med familier uden prostatakrafttilfælde, vil den relative risiko være 2,0. Med andre ord ville et tilfælde af prostatakraft i familien fordoble en mands risiko for selv at udvikle sygdommen.

Selv om man i de mange undersøgelser er enige om, at slægtskab med prostatakraft ramte, øger familiens generelle risiko, er man meget uenige om, hvor stor denne risiko i virkeligheden er.

En af forklaringerne herpå er, at prostatakraft rammer i næsten alle familier og ofte ikke medfører alvorlig sygdom og død. Risikoen er derfor størst i familier, hvor historien afslører, at nære slægtninge med sygdommen har udviklet en alvorlig form for prostatakraft, at flere familiemedlemmer rammes samt at sygdom-

# Prostatakræft



'Slægtstræ'

men konstateres i relativ ung alder - dvs. før 60 års alderen.

I tilfælde af at far eller bror diagnosticeres med prostatakræft,

øges ens risiko for selv at udvikle sygdommen 2-3 gange, sammenlignet med mænd uden en sådan familiehistorie. Drejer det sig om prostatakræft blandt bedstefædre, onkler eller fætre er risikoen mindre udtalt.

## Miljø

Familier deler mere og andet end gener. De udsættes typisk også for de samme miljøpåvirkninger. Man har beslægtede spise- og motionsvaner, ensartet uddannelsesniveau og tilhører samme socialklasse. Hvis en familie er disponeret for at udvikle prostatakræft, kan grunden hertil i virkeligheden ligeså godt skyldes livsstilspåvirkninger som familiens gener.

I Skandinavien råder vi over meget detaljerede personregistre. Hvad vi foretager os registreres så at sige fra vugge til grav. Vi råder således over helt unikke tvillingeregistre, med persondata på både én- og tveæggede

tvillinger. Desuden indeholder registret oplysninger om, hvorvidt tvillingerne opvoksede i samme hjem eller de blev adskilt tidligt i livet.

Ved at sammenligne forekomsten af kræft, har man været i stand til at beregne den relative betydning af arvelige og miljømæssige faktorer for udvikling af en række forskellige kræfttyper.

Arvelighed fandtes kun at yde et mindre bidrag til udvikling af de fleste kræftformer. Prostata-, bryst- og tarmkræft var dog undtagelser. I disse sygdomme syntes arvelighed at spille en større rolle. Man udregnede at omkring 40% af risikoen for at udvikle prostatakræft afhænger af nedavede faktorer, mens tallet var lidt lavere for bryst- og tarmkræft.

## Andre kræftformer

Det synes således klart, at en familiehistorie med prostatakræft øger en mands risiko for at udvikle sygdommen - men medfører en familiehistorie med andre kræftsygdomme også en øget risiko for at udvikle prostatakræft?

Ja - i nogle tilfælde. Sammenhængen menes stærkest i forhold til brystkræft. I en stor amerikansk undersøgelse fulgte man næste en halv millioner mænd, som ved undersøgelsens start var uden kræftsygdom. I løbet af knapt 20 år døde lidt over 3.000 mænd af prostatakræft.

Blandt mænd uden familiær disposition til prostatakræft var risikoen for at dø af prostatakræft størst i familier, hvor slægtninge havde brystkræft. Den samlede risiko var dog meget beskeden. Også her fandtes risikoen størst hos mænd som udviklede prostatakræft yngre end 65 år og

## Familiær disposition og risikoen for prostatakræft

Familiehistorie	Relativ risiko	Livstidsrisiko %
Ingen prostatakræft	—	8
Far diagnosticeret efter 60 årsalderen	1,5	12
En bror diagnosticeret efter 60 årsalderen	2,0	15
Far diagnosticeret før 60 årsalderen	2,5	20
En bror diagnosticeret før 60 årsalderen	3,0	25
2 familiemedlemmer med prostatakræft	4,0	30
3 eller flere familiemedlemmer med prostatakræft	5,0	40

Relativ risiko = stigning i risikoen i forhold til mænd uden familiehistorie med prostatakræft

Livstidsrisiko = samlet risiko for at udvikle prostatakræft i løbet af en mands liv

hvis pårørende fik diagnosticeret brystkræft før 50 års alderen.

### Hvilke gener?

Hvert enkelt menneskecelle har mere end 30.000 forskellige gener og kun ganske få bidrager til udvikling af prostatakræft. Det første af disse gener blev påvist for snart 20 år siden.

HPC1-genet er placeret på kromosom nummer 1 og menes at være ansvarlig for omkring 3% af alle tilfælde prostatakræft. Siden er HPC2 påvist på kromosom nummer 17. HPC2 er anslået at medføre ca. 4 % af prostatakræfttilfælde. Brystkræftgenerne BRCA1 og BRCA2 synes også at spille en rolle for udvikling af prostatakræft.

Da ingen enkelt genetisk fejl synes at have hovedansvaret for udvikling af prostatakræft, er det meget sandsynligt, at mange gener deler dette ansvar. Siden har det vist sig, at op mod 40 små medfødte og hyppigt fore-

komme ændringer (SNP) i arvemassen hver i sær kan øge livstidsrisikoen for udvikling af prostatakræft.

Forandringerne kan påvises i bl.a. blodet og indgår aktuelt sammen med oplysninger om familiehistorien i et dansk eksperiment studie (MOLPROS) af mænd, som hos egen læge ønsker sig testet med PSA eller mænd med forhøjet PSA, som på den urologiske afdeling har fået påvist normale prostata-nåleprøver.

### Livsstil

Der er en meget stor global forskel på risiko for udvikling af prostatakræft. Blandt asiatiske mænd er risikoen således yderst lille - indtil de flytter til vesten. Herefter er risikoen hos næste generation stort set den samme som hos vesterlændingene.

Så selv om arvelighed er af stor betydning for udvikling af specielt prostatakræft, synes livs-

stilsfaktorer at udgøre en endnu mere væsentlig årsag.

Skønt ingen livsstilsændringer endnu er påvist at have effekt på udvikling af prostatakræft, anbefales specielt mænd med en nedarvet forøget risiko for sygdommen at efterleve de generelt sunde leveregler. Ernæring og fysisk aktivitet er afgørende elementer heri.

### Ernæring

Det tyder på, at en stor indtagelse af kød, fedt, mælkeprodukter samt mange raffinerede kulhydrater, som fx sukker og lyst brød øger risikoen for udvikling af prostatakræft.

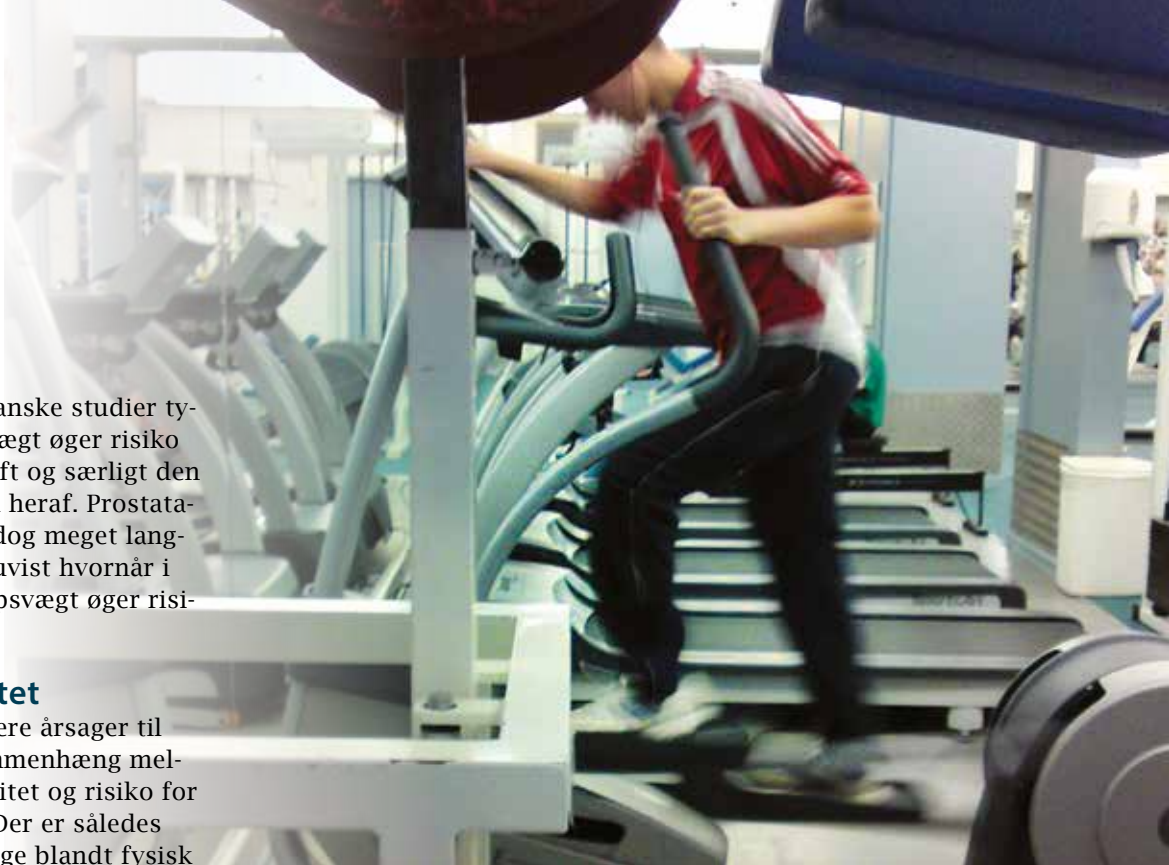
Sådan resultater skal tolkes varsomt, da årsagen kan være, at spises der mange raffinerede kulhydrater, så spises der formentlig også færre sundere grove fødevarer som rugbrød og havregryn samt mindre frugt og grønt. Det samme gør sig gældende ved en stor indtagelse af kød og fedtstof. Flere studier har vist en øget risiko for udvikling af prostatakræft ved en stor indtagelse af mælk og mælkeprodukter. Mælkens indhold af kalk (calcium) kan være årsagen.

Et moderat forbrug af mælkeprodukter skønnes ikke at påvirke sygdommen. Omvendt menes en stor indtagelse af fødevarer med særlige plantestoffer fra fx kål og fytoøstrogener fra fuldkorn at nedsætte risikoen for udvikling af prostatakræft.

Et lavt indhold af D-vitamin i kosten synes ligesom en stor daglig indtagelse af alkohol at øge risikoen for prostatakræft. Mht. andre næringsstoffer er data for usikre til, at der kan rådgives herom.

### Grøntsager





Specielt amerikanske studier tyder på, at overvægt øger risiko for prostatakræft og særligt den aggressive form heraf. Prostatakræft udvikles dog meget langsomt og det er uvist hvornår i livet en høj kropsvægt øger risikoen for kræft.

### Fysisk aktivitet

Der kan være flere årsager til en eventuel sammenhæng mellem fysisk aktivitet og risiko for prostatakræft. Der er således færre overvægtige blandt fysisk aktive, og overvægt mistænkes at have indflydelse på udvikling af prostatakræft.

Ved fysisk aktivitet påvirkes immunsystemet i positiv retning og derved reduceres risikoen for kræft generelt. Resultaterne af videnskabelige undersøgelser er desværre ikke enige om den fysiske aktivitets betydning som forebyggelse af prostatakræft.

Men – da man ved fysisk aktivitet bevarer muskelmassen, kondition, normal kropsvægt

og livskvalitet, anbefales fysisk aktivitet også selv om sammenhængen til prostatakræft endnu ikke er bevist.

### Hold styr på stamtræet - men bevar perspektivet

Prostatakræft bekymrer efterhånden de fleste mænd - uanset deres slægtshistorie. Netop derfor er det vigtigt, at forholde sig virkelighedsnært og realistisk hertil og huske på, at kun 4 af hver 100 danske mænd faktisk dør af sygdommen.

### Konditionstræning

Prostatakræft er blot ét eksempel på en sygdom, der ophobes i familier. Forhøjet blodtryk, blodprop i hjertet, slagtilfælde, anden kræft, fedme og sukkersyge er eksempler på andre sådanne sygdomme.

Og selvfølgelig vil ikke alle mænd i en berørt familie udvikle sygdommen, og hver enkelt mand kan tage skridt til at forbedre sine odds. Derfor er det vigtigt for dig at se på dit stamtræ, holde styr på grenene – de syge såvel som de raske.

### De danske anbefalinger for anvendelse af PSA hos mænd uden prostatakræft

På grund af en dokumenteret stor overdiagnosticering og overbehandling af patienter med prostatakræft kan systematisk PSA screening for sygdommen med den eksisterende viden ikke anbefales.

Det anbefales at mænd med to eller flere nære slægtninge med tidlig opstået prostatakræft årligt får foretaget PSA måling og fingerundersøgelse af prostata påbegyndt ved 50-årsalderen, dog senest 5 til 10 år før den tidligste debutalder for prostatakræft i familien.