

Risk of prostate cancer in patients with Parkinson's disease

Wanesa Góralczyk^{1*}, Monika Borowiecka¹, Eryk Mikos¹, Karol Kanon¹

¹Medical University of Lublin

*Corresponding author e-mail: wanesagoralczyk@gmail.com

Wanesa Góralczyk; ORCID: 0000-0001-5804-2869

Monika Borowiecka; ORCID: 0000-0003-2612-7838

Eryk Mikos; ORCID: 0000-0003-0507-2882

Karol Kanon; ORCID: 0000-0001-6705-1302

Abstract

Introduction: In recent years, an association between Parkinson's disease and cancer has been reported with many clinical and epidemiological studies, encouraging the investigation of a potential common pathogenic pathway connected with both diseases. However, association between neurogenesis, medical treatment of Parkinson's disease and occurrence of prostate cancer (PCA) is still being discussed.

Brief description of the state of knowledge: There were carried out population-based case-control researches that checked the connection between Parkinson's disease and the risk of prostate cancer in Western (Canada, USA, UK, Denmark, Sweden, Israel) and Asian (Taiwan) populations. Studies revealed that Parkinson's disease had significant association with

reduced risk of prostate cancer in most of studied populations (Western) and increased in Asian population.

Conclusions: Most of researches proved that Parkinson's disease was associated with reduction of risk of prostate cancer, which decreased with increasing duration of Parkinson's disease. The relationship between those conditions in Asian population needs to be checked in the future.

Key words: Parkinson's disease, prostate cancer

WPROWADZENIE

Choroba Parkinsona (PD) to neurodegeneracyjne, progresywne schorzenie, związane z selektywną utratą neuronów należących do istoty czarnej śródmózgowia. PD występuje u około 1% dorosłych powyżej 60 roku życia, częściej u mężczyzn. [1,2] Za patofizjologiczną utratę lub zwyrodnienie dopaminergicznych neuronów odpowiada gromadzenie się ciałek Lewiego - nieprawidłowych agregatów białka α -synekliny [3] Na skutek zmniejszenia ilości neuronów, które syntetyzują dopaminę, osłabiają się funkcje motoryczne pacjentów. [4] Objawami motorycznymi, na podstawie których podejrzewa się występowanie u pacjenta PD są sztywność, bradykinezja i drżenie spoczynkowe. [5] Obecnie w leczeniu PD korzysta się z: lewodopy, agonistów dopaminy, inhibitorów oksydazy monoaminy typu B, inhibitorów katecholo-O-metylo transferazy lub leków antycholinergicznymi. Substancje te zwiększają stężenie dopaminy lub stymulują bezpośrednio jej receptory. [3]

W ostatnich latach w coraz większej liczbie badań epidemiologicznych i klinicznych opisano związek między PD i występowaniem nowotworów [6]. Zauważono, że wskaźniki zachorowań na raka są niższe u pacjentów z chorobą Parkinsona niż w populacji ogólnej, a PD ma odmienne powiązania z ryzykiem wystąpienia poszczególnych nowotworów [7]. Jednak nadal związek pomiędzy PD, a rakiem gruczołu krokowego wywołuje wiele kontrowersji. W 2015r. zostały opublikowane wyniki badań wykazujące brak związku między PD a rakiem prostaty. Jednak wnioski te pozostawiają wątpliwości ze względu na ograniczoną liczbę badań, stosunkowo niewielką liczebność próby, i powielenie populacji w niektórych zawartych w nich badaniach. [8] Niektóre artykuły wskazują, że u osób z PD może występować zwiększone ryzyko zachorowania na raka prostaty [11], inne nie stwierdzają znaczącego negatywnego związku między nimi [12,13], jednak większość badań donosi, że pacjenci z PD mają zmniejszone ryzyko zachorowania na raka prostaty [9,10,24]. Przedstawiono potencjalne dowody na związek PD z rakiem prostaty. Najczęściej stosowanymi lekami w terapii przeciwko PD są: lewodopa, agoniści dopaminy i leki antycholinergiczne [3], które wpływają na aktywność neuroprzekaźników. Istnieje prawdopodobieństwo, że te działania mogą wpływać na występowanie nowotworów. Obecność rozbieżności w szacunkach dotyczących związku pomiędzy PD, a ryzykiem zachorowania na raka prostaty spowodowana jest zróżnicowaną charakterystyką pacjentów (pochodzenie etniczne, czas rozpoznania PD, czas i sposób leczenia choroby). [24]

STAN WIEDZY

W bazach danych można odnaleźć ponad 385 badań przeprowadzonych po 2002r. poruszających tematykę oceny zależności ryzyka obecności raka gruczołu krokowego od występowania u pacjenta choroby Parkinsona. Natomiast po odrzuceniu badań: dublujących się, przeprowadzanych na tej samej populacji, pozbawionych istotnych wyników lub bez kompletnych wyników do analizy pozostało kilkanaście prac, 1 dotycząca populacji azjatyckiej (Tajwan), pozostałe dotyczące populacji zachodnich (Kanada, USA, Wielka Brytania, Dania, Szwecja, Izrael). Sumarycznie badania te obejmowały ponad 346 tys. pacjentów. [9-23]

Zbiorcze ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego u pacjentów z PD w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej wyniosło 0,88 [24], co wykazało, że pacjenci z PD mieli mniejsze ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego w porównaniu z osobami niechorującymi na PD. Co więcej, badania wykazały zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka gruczołu krokowego podczas progresji choroby Parkinsona. Dodatkowo, w zależności od czasu rozpoznania raka prostaty, podzielono badania na "przed PD" i "po PD" (w zachodniej populacji). Wynik wskazał odwrotną zależność między PD, a ryzykiem wystąpienia raka prostaty w grupie "po PD"-względne ryzyko(RR): 0,77, natomiast zależności tej nie udało się znaleźć w grupie "przed PD"-RR: 1,03. [24]

Niska zapadalność na raka gruczołu krokowego może odzwierciedlać ewentualną tendencyjność w rozpoznawaniu raka po PD, co może być częściowo spowodowane zmniejszeniem liczby badań przesiewowych w kierunku raka prostaty [25]. Mogło to doprowadzić do potencjalnego późniejszego zmniejszenia wykrywalności raka gruczołu krokowego, szczególnie w przypadku choroby o niższym stopniu zaawansowania wśród pacjentów z PD [7,16,25].

Wiadomo, że choroba Parkinsona charakteryzuje się neurodegeneracją w obszarze istoty czarnej śródmózgowia oraz związana jest z obecnością ciałek Lewiego, jednak jej etiologia nie jest na ten moment dokładnie poznana. [1,2,3] Pomimo, że PD predysponuje do prowadzenia komórek do degeneracji, a rak do nadmiernej proliferacji, badania epidemiologiczne wykazały, że wskaźniki zachorowalności na większość nowotworów są niższe u pacjentów z PD niż u osób z grupy kontrolnej [7,24]. Zbiorcze wyniki we wszystkich populacjach wskazały, że u pacjentów z PD nie występuje istotne ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego. Choroba Parkinsona jest związana z obniżonym ryzykiem raka gruczołu krokowego w populacji zachodniej, natomiast w populacji azjatyckiej stwierdzono zwiększone ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego. Rozbieżność ta może wynikać z różnic w uwarunkowaniach genetycznych [26] i środowiskowych [27], co może wpływać na patogenezę chorób. Dodatkowo analizie poddane zostało tylko jedno badanie populacji azjatyckiej [11], w związku z czym uzasadnione jest ponowne wykonanie badań dotyczących koneksji między chorobą Parkinsona a ryzykiem wystąpienia raka gruczołu krokowego w tej populacji w przyszłości. Natomiast przyczynami negatywnego związku między PD, a rakiem gruczołu krokowego w zachodnich populacjach mogą być różne podstawowe cechy tych dwóch chorób (PD działa neurodegeneracyjnie, natomiast rak prostaty charakteryzuje się

niekontrolowaną proliferacją komórek i upośledzeniem apoptozy) lub farmakologiczne leczenie PD, które ma wpływ na neuroprzekazniki.

PODSUMOWANIE

Wyniki badań wskazują, że występowanie choroby Parkinsona jest związane ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na raka prostaty w populacji zachodniej (Kanada, USA, Wielka Brytania, Dania, Szwecja, Izrael), które zmniejsza się wraz ze zwiększającym się czasem trwania choroby Parkinsona. Natomiast uzasadnione są dalsze badania w kierunku oceny zależności między obecnością PD u pacjenta, a ryzykiem pojawienia się raka gruczołu krokowego w populacji azjatyckiej oraz pomiędzy określonymi metodami leczenia choroby Parkinsona a ryzykiem wystąpienia raka gruczołu krokowego.

Bibliografia:

- [1] Rajput AH. Frequency and cause of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 1992 Feb;19(1 Suppl):103-7. PMID: 1571854.
- [2] Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003 Jun 1;157(11):1015-22. doi: 10.1093/aje/kwg068. PMID: 12777365.
- [3] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25904081.
- [4] Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed).* 2014 Jan 1;6:65-74. doi: 10.2741/s415. PMID: 24389262.
- [5] Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, Kulisevsky J, Oertel W, Poewe W, Reese JP, Relja M, Ruzicka E, Schrag A, Seppi K, Taba P, Vidailhet M. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):16-34. doi: 10.1111/ene.12022. Erratum in: *Eur J Neurol.* 2013 Feb;20(2):406. PMID: 23279440.
- [6] D'Amelio M, Ragonese P, Sconzo G, Aridon P, Savettieri G. Parkinson's disease and cancer: insights for pathogenesis from epidemiology . *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Feb;1155:324-34. doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03681.x. PMID: 19250224.
- [7] Bajaj A, Driver JA, Schernhammer ES. Parkinson's disease and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2010 May;21(5):697-707. doi: 10.1007/s10552-009-9497-6. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20054708.
- [8] Wang T. The link between Parkinson's disease and breast and prostate cancers: A meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2015;125(12):895-903. doi: 10.3109/00207454.2014.986265. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25387067.
- [9] Jespersen CG, Nørgaard M, Borre M. Parkinson's disease and risk of prostate cancer: A Danish population-based case-control study, 1995-2010. *Cancer Epidemiol.* 2016 Dec;45:157-161. doi: 10.1016/j.canep.2016.11.002. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27838564.
- [10] Freedman DM, Wu J, Chen H, Engels EA, Enewold LR, Freedman ND, Goedert JJ, Kuncel RW, Gail MH, Pfeiffer RM. Associations between cancer and Parkinson's disease

- in U.S. elderly adults. *Int J Epidemiol*. 2016 Jun;45(3):741-51. doi: 10.1093/ije/dyw016. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26989123; PMCID: PMC5841885.
- [11] Lin PY, Chang SN, Hsiao TH, Huang BT, Lin CH, Yang PC. Association Between Parkinson Disease and Risk of Cancer in Taiwan. *JAMA Oncol*. 2015 Aug;1(5):633-40. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1752. PMID: 26181771.
- [12] Ong EL, Goldacre R, Goldacre M. Differential risks of cancer types in people with Parkinson's disease: a national record-linkage study. *Eur J Cancer*. 2014 Sep;50(14):2456-62. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.018. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25065294.
- [13] Peretz C, Gurel R, Rozani V, Gurevich T, El-Ad B, Tsamir J, Giladi N. Cancer incidence among Parkinson's disease patients in a 10-yrs time-window around disease onset: A large-scale cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jul;28:68-72. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.04.028. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27161827.
- [14] Guttman M, Slaughter PM, Theriault ME, DeBoer DP, Naylor CD. Parkinsonism in Ontario: comorbidity associated with hospitalization in a large cohort. *Mov Disord*. 2004 Jan;19(1):49-53. doi: 10.1002/mds.10648. PMID: 14743360.
- [15] Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT Jr, Swanson PD, Checkoway H. Diabetes, smoking, and other medical conditions in relation to Parkinson's disease risk. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006 Apr;12(3):185-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2005.09.004. Epub 2005 Dec 20. PMID: 16364673.
- [16] Driver JA, Logroscino G, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T. A prospective cohort study of cancer incidence following the diagnosis of Parkinson's disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Jun;16(6):1260-5. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0038. PMID: 17548694.
- [17] Fois AF, Wotton CJ, Yeates D, Turner MR, Goldacre MJ. Cancer in patients with motor neuron disease, multiple sclerosis and Parkinson's disease: record linkage studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Feb;81(2):215-21. doi: 10.1136/jnnp.2009.175463. Epub 2009 Sep 2. PMID: 19726405.
- [18] Lo RY, Tanner CM, Van Den Eeden SK, Albers KB, Leimpeter AD, Nelson LM. Comorbid cancer in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Sep 15;25(12):1809-17. doi: 10.1002/mds.23246. PMID: 20669266.
- [19] Becker C, Brobert GP, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Cancer risk in association with Parkinson disease: a population-based study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Mar;16(3):186-90. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.11.005. Epub 2009 Nov 28. PMID: 19945903.
- [20] Wirdefeldt K, Weibull CE, Chen H, Kamel F, Lundholm C, Fang F, Ye W. Parkinson's disease and cancer: A register-based family study. *Am J Epidemiol*. 2014 Jan 1;179(1):85-94. doi: 10.1093/aje/kwt232. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24142916; PMCID: PMC3864714.
- [21] Tacik P, Curry S, Fujioka S, Strongosky A, Uitti RJ, van Gerpen JA, Diehl NN, Heckman MG, Wszolek ZK. Cancer in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Oct;31:28-33. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.06.014. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27372241; PMCID: PMC5048511.
- [22] Elbaz A, Peterson BJ, Yang P, Van Gerpen JA, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, Rocca WA. Nonfatal cancer preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Epidemiology*. 2002 Mar;13(2):157-64. doi: 10.1097/00001648-200203000-00010. PMID: 11880756.
- [23] Rughjerg K, Friis S, Lassen CF, Ritz B, Olsen JH. Malignant melanoma, breast cancer and other cancers in patients with Parkinson's disease. *Int J Cancer*. 2012 Oct 15;131(8):1904-11. doi: 10.1002/ijc.27443. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22278152; PMCID: PMC3636769.

- [24] Chen C, Zheng H, Hu Z. Association between Parkinson's disease and risk of prostate cancer in different populations: An updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Oct 18;7(1):13449. doi: 10.1038/s41598-017-13834-x. PMID: 29044216; PMCID: PMC5647429.
- [25] Major JM, Dong D, Cunningham F, By K, Hur K, Shih DC, Jiang R, Podskalny GD, Wei X, Pinheiro S, Bird ST, Keeton S, Graham DJ. Entacapone and prostate cancer in Parkinson's disease patients: A large Veterans Affairs healthcare system study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Aug;53:46-52. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.035. Epub 2018 May 5. PMID: 29759929
- [26] Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jan;2(1):a008888. doi: 10.1101/cshperspect.a008888. PMID: 22315721; PMCID: PMC3253033.
- [27] Barnhill LM, Bronstein JM. Pesticides and Parkinson's disease: is it in your genes? *Neurodegener Dis Manag.* 2014;4(3):197-200. doi: 10.2217/nmt.14.18. PMID: 25095814.