

Präventionsmassnahmen beim Prostatakarzinom

Viel versprechende Ansätze, fehlende Standards

Das Prostatakarzinom ist weltweit das vierthäufigste Malignom beim Mann. Aufgrund dieser hohen Prävalenz, einer langen Latenzzeit und einer nachweislichen Abhängigkeit von Umweltfaktoren, welche sich auch auf Ernährungsgewohnheiten zurückführen lassen, scheint das Prostatakarzinom ein idealer Kandidat für Präventionsmassnahmen zu sein. In den letzten Jahrzehnten wurden daher eine Vielzahl an Nahrungsbestandteilen, Medikamenten, aber auch Lebensgewohnheiten auf ihren Einfluss bezüglich Entwicklung und Progression des Prostatakarzinoms untersucht.

DANIEL MEYER, DANIEL ENGELER, HANS-PETER SCHMID

Hieraus lassen sich eine Reihe viel versprechender diätetischer Empfehlungen und Verhaltensmassregeln herleiten, welche aber bisher noch keine Standards darstellen. Aufwändige Langzeitstudien verheissen jedoch in naher Zukunft die wissenschaftliche Klärung vieler dieser Empfehlungen.

Die Ausgangslage heute

Für das Prostatakarzinom existieren im Vergleich zu anderen Tumoren eine Vielzahl von nachgewiesenen und vermuteten Risikofaktoren. Ausgehend von der Erkenntnis, dass die Inzidenz des latenten Prostatakarzinoms weltweit gleich ist, die des klinisch manifesten jedoch eine enorme ethnische und geografische Variabilität aufweist, scheinen genetische wie auch Umweltfaktoren eine bedeutende ätiologische Rolle zu spielen (1). Migrationsstudien von asiatischen Einwanderern in den USA belegen überzeugend den ausserordentlichen Einfluss von Ernährungs- und Lebensgewohnheiten auf die Entwicklung des Prostatakarzinoms (siehe *Abbildung 1*).

Diese Eigenschaft macht das Prostatakarzinom neben seiner hohen Prävalenz, seiner langen Latenzzeit und seiner hormonalen Abhängigkeit zum idealen Kandidaten für Präventionsmassnahmen. Prävention beim Prostatakarzinom wird ferner durch anerkannte Früherkennungsuntersuchungen erleichtert, da mit dem Prostata-spezifischen Antigen (PSA) ein sensibler Tumormarker für ein klinisches Monitoring vorhanden ist.

Auf der anderen Seite gestaltet sich der wissen-

schaftliche Beweis solcher präventiver Massnahmen als schwierig und aufwändig. Gerade wegen der langen Latenzzeit sind für prospektive Studien Nachbeobachtungszeiträume von Jahrzehnten notwendig. Bei retrospektiven Studien gestaltet sich die Analyse und Interpretation der Daten aufgrund der vielen äusseren Einflussfaktoren und Interaktionen untersuchter Parameter als schwierig. Dennoch lassen sich heute eine Reihe von Empfehlungen bezüglich diätetischer Massnahmen und Verhaltensregeln geben, welche sich aus den bisher gewonnenen Erkenntnissen herleiten lassen und grösstenteils auch in absehbarer Zeit durch aufwändige Langzeitstudien belegt werden könnten.

Ernährung, diätetische Faktoren Kalorienzufuhr und fettarme Ernährung

Eine erhöhte Kalorienzufuhr und Übergewicht gelten als Risikofaktor für die Entstehung vieler neoplastischer Erkrankungen. Der hierbei vermutete Mechanismus beruht auf einer verstärkten Zellproliferation, bedingt durch die Erhöhung des basalen Metabolismus, des Sympathikotonus und des Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1), welche zu einer erhöhten Mitoserate führen. In einem direkten Vergleich zeigte sich bei einer hohen Kalorienzufuhr ein um 70% erhöhtes Prostatakarzinomrisiko gegenüber dem bei niedriger Kalorienzufuhr der Männer (2). In diesem Zusammenhang spielt die fettreiche Ernährung, vor allem tierischer Fette, sicherlich eine entscheidende Rolle. So lag bei hoher Fettzufuhr das relative Risiko,

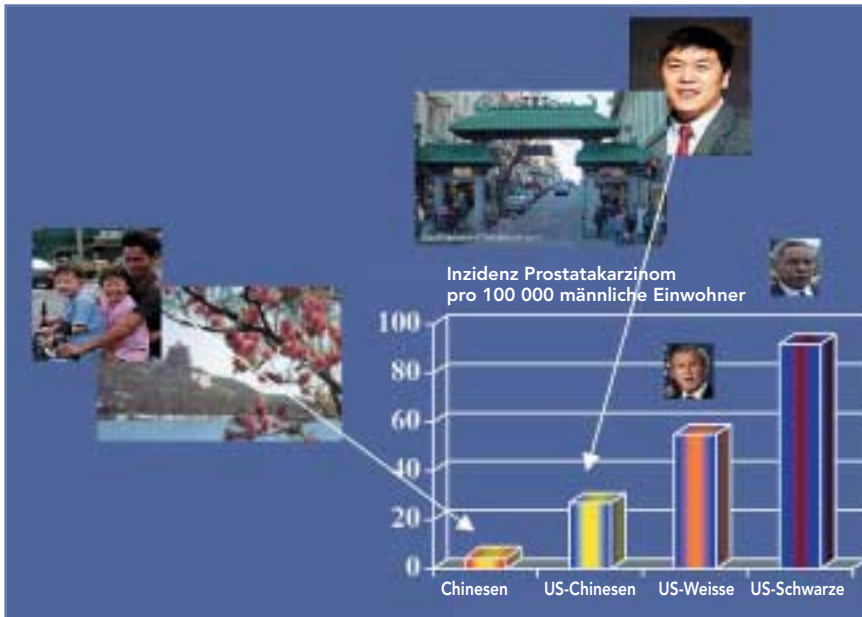


Abbildung 1: Migrationsstudien von asiatischen Einwanderern in den USA belegen den ausserordentlichen Einfluss von Ernährungsgewohnheiten auf die Erkrankungshäufigkeit des Prostatakarzinoms.

	mg/100g
Tomaten (roh)	0,9 - 4,2
Tomaten (gekocht)	3,7 - 4,4
Tomatensauce	7,3 - 18,0
Tomatenpaste	5,4 - 55,5
Tomatensuppe	8,0 - 10,9
Tomatensaft	5,0 - 11,6
Wassermelonen	2,3 - 7,2
Papaya	2,0 - 5,3
Grapefrüchte	0,2 - 3,4

Abbildung 2: Konzentration von Lycopenen in Tomatenprodukten, Wassermelonen, Papaya, Grapefruits. Eine hohe Einnahme von Lycopenen, hoch potente Antioxidanzien, mit der Nahrung wirkt protektiv bei Prostatakarzinom (in der Prophylaxe bei hohem Risiko und auch therapeutisch bei manifestem Karzinom). Tomatenpaste weist interessanterweise die höchste Konzentration auf.

an Prostatakrebs zu erkranken, in mehreren Kohortenstudien mit einer Gesamtzahl von über 100 000 Personen bei 1,8 bis 2,9 (3). Weiter konnte eine Korrelation zwischen dem konsumierten Fettanteil in der Nahrung und dem PSA-Verlauf beim Prostatakarzinom aufgezeigt werden, wobei eine vegetarische Ernährung sogar zu einem leichten PSA-Abfall führte (4). Bezüglich Progression des Prostatakarzinoms besteht bei fettreicher Ernährung ein relatives Risiko von 2,5 bis 3 für Metastasierung und tödlichen Ausgang (5).

Als für das Prostatakarzinom spezifische Wirkmechanismen gelten eine erhöhte Androgensynthese durch gesättigte Fettsäuren (enthalten in rotem Fleisch und Milch) sowie eine Aktivierung der 5 α -Reduktase durch ungesättigte Fettsäuren wie beispielsweise α -Linolensäure, enthalten in rotem Fleisch, Butter und Pflanzenfetten (6).

Lykopene

Lykopene gehören zur Gruppe der Karotenoide und gelten als hoch potente An-

tioxidanzien. Sie sind ausser in Papaya, Grapefruits und Wassermelonen vor allem in Tomaten enthalten, wobei interessanterweise Tomatenpaste die höchste, und rohe Tomaten die niedrigste Konzentration aufweisen (Abbildung 2 [7]). In einer Verlaufsstudie, welche 47 000 Männer einschloss, zeigte sich eine Senkung des relativen Prostatakarzinomrisikos auf 0,66 nach regelmässigem Verzehr von Tomatensosse, auf 0,74 nach entsprechend häufigem Verzehr von rohen Tomaten und auf 0,85 nach regelmässigem Pizzaverzehr. Eine Kohortenstudie von 14 000 Adventisten zeigte eine Senkung auf ein relatives Risiko von 0,60 bei täglichem Verzehr von Tomatenprodukten. Weiterhin konnte bei Patienten mit Prostatakarzinom durch täglichen Tomatenkonsum die Progression um 35% gesenkt werden, wobei hierbei Patienten mit weit fortgeschrittenem Prostatakarzinom am meisten profitierten (8). Als Schutzmechanismus wird neben der antioxidativen Wirkung eine Hemmung der IGF1-Synthese vermutet.

Vitamin E

Das fettlösliche Vitamin E, enthalten in Salat, Kresse, Baumwolle und Hanf, und synthetisch als α -Tocopherol erhältlich, ist ebenfalls ein hoch potentes Antioxidans, welches die Oxidation und Peroxidation von membranösen Phospholipiden hemmt. Durch tägliche Einnahme von 50 mg α -Tocopherol konnte in einer finnischen Studie mit 29 133 Rauchern eine Senkung der Prostatakarzinominzidenz um 32% und der Mortalität um 41% erreicht werden (9). Der protektive Effekt von Vitamin E wurde in vielen weiteren Studien bei Rauchern bestätigt, jedoch konnte bisher kein signifikanter Effekt bei Nichtrauchern nachgewiesen werden.

Selen

Selen, wichtig für eine normale Gesundheit, als Spurenelement enthalten in Brot, Zerealien und über die Nahrungskette in Fisch und Fleisch, ist Bestandteil vieler wichtiger Enzyme und Antioxidanzien. Durch tägliche Gabe von 200 μ g Selen konnte in einer klinischen Doppelblind-Studie mit 974 Männern über einen Zeitraum von viereinhalb Jahren eine Reduktion der Prostatakarzinominzidenz um 50% aufgezeigt wer-

den (10). In einer grossen Fallstudie mit über 30 000 Männern wurde der Selengehalt in Zehennägeln als Richtwert für die langfristige Selenzufuhr bestimmt: Es konnte ein reduziertes Risiko für das fortgeschrittene Prostatakarzinom bei hoher Selenzufuhr festgestellt werden (Odds Ratio = 0,35 [11]).

Phytoöstrogene

Zu den Phytoöstrogenen zählen Flavone (Quercetin) und Isoflavone (Genistein, Daidzein), Bestandteile vor allem in Sojabohnen und Lignane (Enterolactone), enthalten in Zerealien und Linsen. Auffällig ist, dass in Asien ganz erheblich mehr Sojaprodukte als in der westlichen Welt verzehrt werden. Dies lässt vermuten, dass die Phytoöstrogene eine wichtige Rolle bezüglich der geografisch so ungleichen Prostatakarzinominzidenz spielen (Abbildung 3).

Zu ihren vielfältigen diskutierten Wirkungen zählen ihre antiöstrogene Aktivität, die 5 α -Reduktase-Hemmung, die Stimulation des sexhormonbindenden Globulins (SHBG) und die direkte Apoptoseinduktion von Prostata-tumorzellen (12). Trotz des experimentell wiederholt nachgewiesenen antitumoralen Effekts der Phytoöstrogene mangelt es noch an klinischen Daten und epidemiologischen Studien. In einer Arbeit von Hebert, in der unter anderem die Ernährungsgewohnheiten von Männern aus 59 verschiedenen Nationen analysiert wurden, zeigten Sojaprodukte den mit Abstand grössten Einfluss auf eine erniedrigte Prostatakarzinominzidenz (13).

Chemoprävention

5 α -Reduktase-Hemmer

5 α -Reduktase-Hemmer wie Finasterid und Dutasterid, hemmen die Steroid-5 α -Reduktase, ein Enzym, welches Testosteron in das hoch potente Dihydrotestosteron umwandelt, woraus sich der angenommene antitumorale Effekt beim hormonabhängigen Prostatakarzinom erklärt. In einer Multizenterstudie mit 18 882 Männern über 55 Jahre wurde die Wirkung einer täglichen Einnahme von 5 mg Finasterid auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms untersucht. Nach einem Beobachtungszeitraum von sieben Jahren zeigte sich eine Inzidenz von 18,4% gegenüber 24,4% in der Placebo-

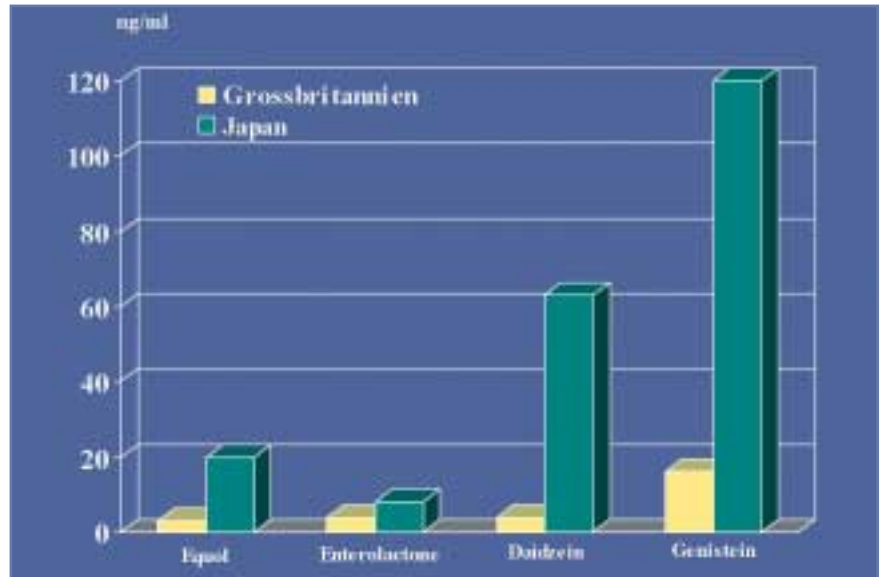


Abbildung 3: Konsum von Phytoöstrogenen mit der Nahrung der Bevölkerung in Grossbritannien und Japan. Ein hoher Konsum scheint vor Prostatakarzinom zu schützen, wie die ungleiche Inzidenz bei Männern in Asien und in westlichen Ländern zeigt.

gruppe, was einer Risikoreduktion um 24,8% entsprach. Jedoch fiel im histologischen Grading der Finasterid-Gruppe ein signifikant gehäuft hoher Gleason-Score von 7 bis 10 auf, sodass die 5 α -Reduktase-Hemmer zur Chemoprävention weiterhin kontrovers diskutiert werden (14).

Statine

Die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Hemmer haben eine nachgewiesene apoptotische Wirkung auf Tumorzellen. In einer Fallstudie mit 302 Männern (100 von ihnen mit neu entdecktem Prostatakarzinom) wurde über einen Zeitraum von sieben Jahren der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen und der Entwicklung eines Prostatakarzinoms untersucht. Es zeigte sich ein signifikant niedrigeres Risiko bei den mit Statinen therapierten Männern (Odds Ratio: 0,38), wobei dieser Effekt bei den Karzinomen mit hohem Gleason-Score von 7 bis 10 noch ausgeprägter war (15).

Acetylsalicylsäure

Die Einnahme von Antiphlogistika, vor allem Acetylsalicylsäure, führte ebenfalls in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien zu einer Reduktion des Krebsrisikos. Grund hierfür scheint am ehesten die Tatsache, dass auch entzündliche Prozesse in einem Organ bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen. Bezogen auf das Prostatakarzinom

konnte in einer Umfrage, welche über 70 000 Männer einschloss, aber nur eine moderate Senkung des Risikos durch tägliche Einnahme von ASS über mehr als fünf Jahre aufgezeigt werden (RR: 0,85) (16).

Körperliche Aktivität

Dem Einfluss der körperlichen Aktivität auf die Entwicklung von Prostatakrebs haben sich die Skandinavier in zwei grossen Kohortenstudien gewidmet. In einer norwegischen Studie mit über 53 000 Männern zeigte sich bei denen, die im Beruf körperlich aktiv sind und leichter sportlicher Freizeitaktivität nachgehen, eine deutlich niedrigere Prostatakarzinominzidenz als bei solchen Männern mit rein sitzender Tätigkeit (RR: 0,61). Bei intensivem Sport war dieser Effekt erwartungsgemäss noch ausgeprägter (RR: 0,45) (17).

Eine schwedische Kohortenstudie mit insgesamt 1 350 000 Männern ergab ein erhöhtes Prostatakarzinomrisiko bei beruflich rein sitzender Tätigkeit (RR: 1,11), allerdings keine erhöhte Mortalität (18). ▲

Dr. med. Daniel Meyer
(Korrespondenzadresse)
Dr. med. Daniel Engeler
Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid
Klinik für Urologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
9007 St. Gallen
E-Mail: daniel.meyer@kssg.ch

Quellen:

1. Yatani R, et al.: Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 1982; 29: 611–616.
2. Rohan TE, et al.: Dietary factors and risk of prostate cancer: a case-control study in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 145–154.
3. Fair WR, et al.: Cancer of prostate: A nutritional disease? *Urology* 1997; 50: 840–848.
4. Ornish D, et al.: Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. *J Urol* 2005; 174: 1065–1069.
5. Fradet Y, et al.: Dietary fat and prostate cancer progression and survival. *Eur Urol* 1999; 35: 388–391.
6. Kelloff GJ, et al.: Chemoprevention of prostate cancer: concepts and strategies. *Eur Urol* 1999; 35: 342–350.
7. Miller EC, et al.: Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 83–93.
8. Giovannucci E: Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 317–331.
9. Heinonen OP, et al.: Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 440–446.
10. Clark LC, et al.: Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998; 81: 730–734.
11. Yoshizawa K, et al.: Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1219–1224.
12. Denis L, et al.: Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999; 35: 377–387.
13. Hebert JR, et al.: Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1637–1647.
14. Thompson IM, et al.: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349: 215–224.
15. Shannon J, et al.: Statins and prostate cancer risk: a case-control study. *Am J Epidemiol*. 2005; 162: 318–325.
16. Jacobs EJ, et al.: A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 975–980.
17. Thune I, Lund E: Physical activity and the risk of prostate and testicular cancer: a cohort study of 53,000 Norwegian men. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 549–556.
18. Norman A, et al.: Occupational physical activity and risk for prostate cancer in a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2002; 86: 70–75.

Merksätze

- ▲ Einzigartig beim Prostatakarzinom ist die weltweit gleiche Inzidenz des latenten Karzinoms und die enorme geografische und ethnische Variabilität des klinisch manifesten Karzinoms.
- ▲ Anhand von Migrationsstudien lässt sich ein ausserordentlicher Einfluss von Ernährungs- und Lebensgewohnheiten auf Entwicklung und Progression des Prostatakarzinoms aufzeigen.
- ▲ Die hohe Prävalenz, die lange Latenzzeit, die hormonale Abhängigkeit und das klinische Monitoring mittels dem Tumormarker PSA macht das Prostatakarzinom zum idealen Kandidaten für Präventionsmassnahmen.
- ▲ Aufgrund unzureichender Datenlage bestehen aktuell noch keine Standards, jedoch können Ernährungsempfehlungen gegeben werden:
 - kalorienreduzierte Kost mit < 10% gesättigter Fettsäuren, Soja- und Tomatenprodukte (allenfalls bei Risikogruppen Nahrungsergänzung durch 200 µg Selen, bei Rauchern zusätzlich 50 mg Vitamin E)
 - körperliche Aktivität senkt das Prostatakarzinomrisiko
 - zur Chemoprävention können derzeit noch keine Empfehlungen ausgesprochen werden.

Fortbildungshinweis

Oncology Update 06 Symposium: Tumorbehandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren

Datum: Donnerstag, 29. Juni 2006

Ort: Zürich Flughafen, Terminal 2
Raum August Euler
8058 Zürich-Flughafen

Zeit: 15.30 bis 19.00 Uhr

Chairmen: Prof. Dr. med. Thomas Cerny, St. Gallen
Prof. Dr. med. Richard Herrmann, Basel

- ▲ Pathophysiologie von Tumoren: die Rolle der Tyrosinkinasen
- ▲ Tyrosinkinase-Inhibitoren: Multi-Target-Ansätze in der Tumorbehandlung
- ▲ Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)
- ▲ Behandlung des Nierenzellkarzinoms (mRCC)
- ▲ Tyrosinkinase-Inhibitoren: quo vadis?

Information/Anmeldung/Programm:

Sonia Fröhlich de Moura
Tel. 044-434 20 20
E-Mail: info@oncologyupdate.ch