

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Prostatakarzinom - Epidemiologie
in Österreich, Risikofaktoren
Pathologie, hormonelle Regulation
und Tumorbologie**

Vutuc C, Haidinger G

Madersbacher S, Berger I, Culig Z

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2010; 17 (Sonderheft

2) (Ausgabe für Österreich), 12-20

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Prostatakarzinom – Epidemiologie in Österreich, Risikofaktoren, Pathologie, hormonelle Regulation und Tumorbilogie

C. Vutuc¹, G. Haidinger¹, S. Madersbacher², I. Berger², Z. Culig³

■ A. Epidemiologie in Österreich

Einführung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist in Österreich die zweithäufigste krebserkrankung bedingte Todesursache (2007: 1066 Todesfälle; Mortalität 24,5/100.000) und das häufigste Malignom (2004: 5416 Fälle; Inzidenz 115,3/100.000) bei Männern. Wie in zahlreichen anderen Ländern beobachtet wurde, hat die Inzidenz des PCa über die vergangenen Jahrzehnte zugenommen. Dies ist hauptsächlich auf die Früherkennung des PCa bei asymptomatischen Männern zurückzuführen [1–4], welche durch den Nachweis des prostataspezifischen Antigens (PSA) ermöglicht wurde. In Österreich wird der PSA-Test seit den 1990er-Jahren eingesetzt. Hier wird er nicht für ein Screening der Allgemeinbevölkerung empfohlen, sondern opportunistisch eingesetzt. Auf internationaler Ebene wird der Einsatz von PSA-Screenings immer noch kontrovers diskutiert. Die diesbezüglichen Resultate aus laufenden klinischen Untersuchungen bleiben abzuwarten [5–7].

Inzidenz, Mortalität und Tumorstadien

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, stieg die altersstandardisierte Inzidenz seit 1983 signifikant an ($p < 0,01$) (1983–2004: + 130,6 %). Der stärkste Anstieg ist ab 1991 zu verzeichnen (1991–2004: + 87,8 %); seit dem Jahr 2000 flacht diese Tendenz wieder ab. Die altersstandardisierten Mortalitätsraten stiegen 1983–1991 um 26 % ($p < 0,01$) an, um dann nach einer mehr oder weniger stabilen Phase seit 2000 wieder signifikant um 25 % abzufallen ($p < 0,05$).

Aus der ¹Abteilung für Epidemiologie, Zentrum für Public Health, Medizinische Universität Wien;

²Abteilung für Urologie und Andrologie, Donauespital – SMZ Ost Wien; ³Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Innsbruck

Die Inzidenzraten nach Altersgruppen (50–59, 60–69 und 70–79 Jahre) für alle Krankheitsstadien bzw. zum Zeitpunkt der Diagnose sind zusammen mit den altersstandardisierten Mortalitätsraten in Tabelle 1 aufgezeigt. Die altersspezifische Inzidenzrate aller Tumorstadien stieg zwischen 1991 und 2004 signifikant an ($p < 0,01$). Dasselbe gilt für lokalisierte Erkrankungsformen resp. nichtklassifizierbare Tumoren, wohingegen bei fortgeschrittenen Erkrankungsformen in dieser Zeitperiode ein signifikanter Rückgang zu verzeichnen war ($p < 0,01$). Auch die Mortalität nahm in allen Altersgruppen zwischen 1991 und 2006 signifikant ab ($p < 0,05$).

Der Einfluss des PSA-Nachweises auf die Inzidenz des PCa lässt sich durch die beobachteten, stadienspezifischen Tendenzen erhärten. Seit Einführung des PSA-Tests stieg die altersspezifische Inzidenz lokaler bzw. regionaler Tumorstadien in den Altersgruppen 50–59 und 60–69 Jahre rapide an. In der Altersgruppe der 70–79-Jährigen ist dieser Anstieg weniger ausgeprägt; dort

sinkt die Inzidenz seit dem Jahre 2000 wieder.

Die Krankheitsdauer lokaler PCa, welche bei asymptomatischen Patienten mittels eines PSA-Tests erkannt wurden, ist im Vergleich zu einer fortgeschrittenen Erkrankung (Vorlaufzeit) länger. Eine Trendänderung sollte deshalb bei der Inzidenz fortgeschrittener Erkrankungen schneller erfolgen als für frühe Stadien. In allen 3 Altersgruppen ist es tatsächlich so, dass die Inzidenz fortgeschrittener Stadien seit 1989 abnimmt, während sie bei lokalisierten Erkrankungsformen immer noch ansteigt [2]. Der kontinuierliche Anstieg der Inzidenz von nichtklassifizierbaren Tumoren beginnt in der gleichen Zeitperiode. Dies lässt sich möglicherweise damit erklären, dass aufgrund von PSA-Screenings asymptomatische Fälle unter aufmerksamer Beobachtung (Watchful Waiting) entdeckt werden konnten.

Prävalenz von opportunistischem Screening

Ein Screening zur Früherfassung von PCa mittels „Digital rectal examination“

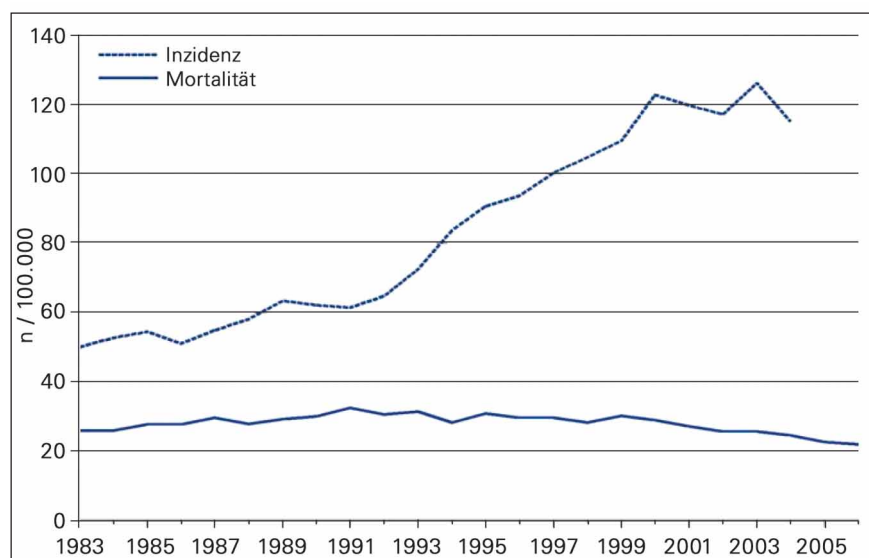


Abbildung 1: Altersangepasste Inzidenz von Prostatakarzinomen und entsprechende Mortalitätsrate für Österreich

(DRE; digitale rektale Palpation) wird in Österreich seit Mitte der 1970er-Jahre kostenlos im Rahmen von allgemeinen Gesundheitschecks angeboten. Der PSA-Test, welcher seit den 1990er-Jahren verfügbar ist, wird zurzeit nicht für Allgemeinuntersuchungen empfohlen. Er ist jedoch ein anerkanntes Verfahren, welches Männern im Alter von 50–70 Jahren zur Verfügung steht bzw. vom Arzt bei Routineuntersuchungen aufgrund eines positiven DRE-Resultats empfohlen wird. Ein PSA-Test kann sowohl durch die untersuchte Person selbst, als auch auf Anraten des Arztes beantragt werden. In diesem Fall müssen die Kosten jedoch von der untersuchten Person übernommen werden [1–3].

Die Häufigkeit von PSA-Screenings bzw. auf Verlangen der Patienten durchgeführte Tests im Alter von 40–79 Jahren ist aus Tabelle 2 ersichtlich [3]. 56 % aller Befragten haben in ihrem Leben mindestens ein PCa-Screening durchlaufen. Bei 43 % wurde lediglich eine DRE durchgeführt, während bei 57 % zusätzlich ein PSA-Test zur Anwendung kam. Aufgrund von PSA-Screenings stieg die Zahl radikaler Prostatektomien mit Lymphonodektomien (RPE) von 1648 im Jahr 1996 (erstmalig verfügbare Daten) um 84 % auf 3024 im Jahr 2005 (Peak im Jahr 2004 mit 3200 RPE) [8] an.

Tabelle 1: Prostatakarzinom, Inzidenz insgesamt und nach Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose sowie Mortalität in ausgewählten Altersgruppen, Österreich 1991 und 2004/2006 (prozentuale Veränderung 1991– 2004/2006)

	Inzidenz					
	Altersgruppen					
	50–59		60–69		70–79	
	n	/100.000	n	/100.000	n	/100.000
Alle Stadien						
1991	103	24,2	622	186,3	881	517,5
2004	839	176,0	2116	522,9	1719	699,1
<i>Prozentuale Veränderung</i>		627**		181**		35**
Lokalisiert/regional						
1991	64	15,1	426	127,6	568	333,6
2004	726	152,3	1758	434,4	1179	479,5
<i>Prozentuale Veränderung</i>		908**		240**		44**
Fortgeschritten						
1991	19	4,5	93	27,9	118	69,3
2004	15	3,1	49	12,1	61	24,8
<i>Prozentuale Veränderung</i>		-31**		-57**		-64**
Stadium unbekannt						
1991	13	3,1	73	21,9	112	65,8
2004	94	19,7	286	70,7	401	163,1
<i>Prozentuale Veränderung</i>		535**		223**		148**
Mortalität						
1991	40	9,4	166	49,7	446	262,0
2006	23	4,6	149	35,5	372	154,2
<i>Prozentuale Veränderung</i>		-51		-29		-41

** p < 0,01; * p < 0,05

Obwohl häufiger vom Urologen durchgeführt (Tab. 3), werden 20 % aller und rund 31 % der PSA-Tests in der Altersgruppe von 40–49 Jahren von einem Allgemeinpraktiker oder Internisten veranlasst. Dies könnte bedeuten, dass Allgemeinpraktiker und Internisten zunehmend im Rahmen der empfohlenen jährlichen Gesundheitschecks das PSA bestimmen, sei dies auf Verlangen des

Patienten oder aber bei einer auffälligen DRE. Dieses Vorgehen birgt das Risiko einer Verschiebung des erwarteten weiteren Anstiegs von opportunistischen PSA-Screenings in die Praxis von Nichtspezialisten. Eine solche Tendenz muss vor allem in Zeiten von wenig stringenten Empfehlungen in Bezug auf PSA-Tests kritisch beobachtet werden [9].

Tabelle 2: Prävalenz (%) der Inanspruchnahme eines Screenings mittels digital-rektaler Untersuchung (DRU) und PSA-Test, nach Altersgruppen und der Anzahl durchgeführter Untersuchungen, Österreich 2005 (mod. nach [3]).

Häufigkeit aller Screeningtypen						
Altersgruppe	Untersuchungen insgesamt		Anzahl der Untersuchungen % (95%-CI) ^a			
	n	% (95%-CI)	1	2–3	4+	unspezifisch
40–49	75	46,2 (36,2–56,3)	21,7 (15,6–27,7)	15,7 (9,7–21,7)	7,7 (3,8–11,6)	1,2 (0–4,0)
50–59	86	56,1 (43,9–68,2)	19,0 (9,1–29,0)	17,9 (13,9–21,9)	16,1 (9,6–22,6)	2,7 (0–6,6)
60–69	83	68,8 (62,3–75,3)	18,3 (12,9–23,7)	25,2 (19,7–30,7)	23,8 (15,7–31,9)	1,5 (0–4,2)
70–79	35	55,5 (43,7–67,3)	11,7 (1,7–21,7)	10,4 (3,1–17,5)	31,8 (15,5–48,1)	1,7 (0–6,0)
alle	279	55,8 (48,7–63,1)	18,4 (15,1–22,5)	17,9 (15,2–20,8)	17,4 (11,2–23,2)	2,0 (0–4,7)
Häufigkeit: nur DRE						
40–49	39	23,8 (14,3–33,6)	12,7 (5,1–20,5)	5,5 (3,1–7,9)	5,3 (3,3–7,8)	0
50–59	39	24,9 (14,8–35,1)	9,2 (0,6–17,8)	7,0 (2,0–12,0)	6,8 (0,4–13,2)	1,9 (0–4,5)
60–69	34	28,1 (18,0–38,2)	12,6 (6,6–18,6)	8,8 (4,9–12,8)	5,1 (0–11,2)	1,5 (0–4,2)
70–79	8	12,1 (0–24,8)	3,8 (0–10,1)	2,6 (0–8,1)	4,1 (0–10,9)	1,7 (0–6,0)
alle	120	24,0 (17,0–30,4)	10,6 (5,5–15,5)	6,5 (3,4–8,9)	5,7 (2,4–8,9)	1,2 (0–2,4)
Häufigkeit: DRE und PSA-Test						
40–49	36	22,3 (16,3–26,2)	8,9 (6,0–11,8)	9,1 (5,5–12,6)	2,2 (0–4,8)	1,2 (0–4,0)
50–59	47	30,1 (15,8–44,5)	8,8 (2,9–14,6)	10,8 (4,7–17,0)	9,4 (3,6–15,2)	1,1 (0–3,9)
60–69	49	40,7 (31,6–49,9)	5,7 (1,0–10,4)	16,4 (9,4–23,6)	18,7 (13,7–23,7)	0
70–79	27	40,9 (17,8–63,9)	5,5 (0–11,1)	7,7 (0–15,6)	27,7 (6,7–48,7)	0
alle	159	31,8 (24,8–37,4)	7,7 (5,1–10,1)	11,4 (7,3–15,1)	11,7 (6,2–17,0)	0,8 (0–2,5)

^a 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 3: Häufigkeit von Screening-Untersuchungen durch den Urologen oder Allgemeinpraktiker bzw. Internisten, Österreich 2005 (mod. nach [3]).

Alle Screeningtypen			
Altersgruppen	n	Urologe % (95%-CI) ^a	Allgemeinpraktiker oder Internist % (95%-CI) ^a
40–49	75	64,1 (46,1–82,19)	35,9 (17,9–53,9)
50–59	86	74,2 (62,6–85,9)	25,8 (14,1–37,4)
60–69	83	80,1 (74,1–86,2)	19,9 (13,8–25,9)
70–79	35	86,9 (75,5–98,3)	13,2 (1,7–24,5)
alle	279	74,8 (66,9–82,8)	25,2 (17,2–33,1)
nur DRE			
40–49	39	60,5 (42,6–78,4)	39,5 (21,6–57,4)
50–59	38	69,3 (48,1–90,5)	30,7 (9,6–51,9)
60–69	34	74,0 (58,8–89,2)	26,0 (10,8–41,2)
70–79	8	70,3 (21,6–100)	29,7 (0–78,4)
alle	120	67,6 (52,7–82,6)	32,4 (17,4–47,3)
DRE und PSA-Test			
40–49	35	69,5 (44,7–94,3)	30,5 (5,7–55,3)
50–59	47	77,3 (64,2–90,4)	22,7 (9,6–35,9)
60–69	49	84,2 (70,6–97,7)	15,8 (2,3–29,4)
70–79	27	90,3 (78,8–100)	9,7 (0–21,2)
alle	159	80,0 (71,5–88,6)	20,0 (11,4–28,6)

^a 95%-Konfidenzintervall

Ätiologie

Die Ätiologie des PCa ist noch nicht umfassend erforscht. Epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang mit Exposition und Ernährung der Betroffenen. Es wird vermutet, dass Nahrungsmittel, die Lycopene oder Selenium enthalten (bzw. die Substanz selbst) vor einem PCa schützen. Nahrungsmittel, die Kalzium enthalten, bilden eine mögliche Ursache für das PCa. Es ist unwahrscheinlich, dass Beta-Karotin (in Nahrungsmitteln oder Supplementen) eine substantielle Wirkung auf ein mögliches Risiko dieses Malignoms hat [10]. Eine Exposition gegenüber Diesel bzw. Dieseldämpfen erhöht aller Wahrscheinlichkeit nach jedoch das Risiko, an einem PCa zu erkranken [11].

Molekularepidemiologie

Die Untersuchung von Gensequenzen durch molekularbiologische Diagnoseverfahren lässt weitere Informationen zum Krebsrisiko (und zu neuen therapeutischen Ansätzen in der Zukunft) erwarten. Bis anhin haben Polymorphismen des Glutathion-S-Transferase-Enzymsystems (GSTP1, GSTM1 und GSTT1) und des Cytochrom-P-450c17-Enzymsystems (CYP17) aufgezeigt, dass innerhalb des GST-Systems GSTP1 am ehesten das Risiko für PCa beeinflussen könnte (–76 % im Vergleich zur Wildform). Ältere Männer waren einem

erhöhten Risiko unterworfen, wenn sie im CYP17 einen A2/A2-Polymorphismus aufwiesen [12, 13]. Die ersten Resultate aus diesen molekularepidemiologischen Studien bilden allerdings noch nicht die Grundlage für genetische Screenings der Allgemeinbevölkerung.

Schlussfolgerung

PSA-Tests haben in Österreich die Inzidenz des PCa ansteigen lassen, gefolgt von einem leichten Abfall der Mortalitätsrate. Aufgrund der durchgeführten PSA-Screenings kann die Situation in Österreich als endemisch opportunistisches Screening [2, 3] interpretiert werden. Nichtsdestotrotz wird ein PSA-Screening immer noch kontrovers diskutiert und abschließende Resultate entsprechender klinischer Untersuchungen bleiben in den nächsten Jahren abzuwarten [5–7]. In jüngster Vergangenheit haben Studien die PSA-Werte, die zurzeit als normal angesehen werden, hinterfragt, und damit auch die Bedeutung eines entsprechenden Resultats eines PSA-Screenings [14, 15]. In einer kürzlich publizierten Arbeit kommt eine Forschungsgruppe der Universität Stanford zum Schluss, dass PSA-Tests keine neuen Fälle von Karzinomen erkennen ließen, sondern lediglich Millionen Männer der US-Biopsy-List [9] anfügten.

In Bezug auf die signifikante Reduktion der Mortalität in den entsprechenden Alterszielgruppen, die in Österreich bereits beobachtet werden konnte, muss angemerkt werden, dass dieses Ergebnis mit einem gewaltigen Anstieg der Inzidenz einhergeht. Es ist in keiner Weise erwiesen, ob ein Malignom in allen Fällen als klinische Erkrankung (Morbidität) manifest geworden wäre, wenn es nicht daraufhin getestet worden wäre bzw. ob – falls zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund von Symptomen entdeckt – das PCa zum Tod geführt hätte. Die Reduktion der Mortalität wurde folglich durch ein enormes Maß an Überdiagnostizierungen erreicht. Dies stellt nicht nur eine große Belastung für den Betroffenen selbst dar, sondern auch ein gewichtiges Problem für das Gesundheitswesen in Bezug auf Morbidisierung und Kosten. Ärzte, die das PSA bei asymptomatischen Männern nachweisen lassen, sollten sich dessen bewusst sein. Aus unserer Sicht muss die Bedeutung einer Beratung einmal mehr hervorgehoben werden.

B. Risikofaktoren

Einleitung

Obwohl die exakten Ursachen für Initiation und Progression des PCa weitgehend unbekannt sind, existieren eine Reihe von Hinweisen, dass genetische Faktoren, Umwelteinflüsse und Ernährung eine wesentliche Rolle spielen. Klassische und molekular-epidemiologische Studien haben eine Reihe möglicher Risikofaktoren identifiziert, die im folgenden Kapitel zusammengefasst sind. Auf die Rolle der Androgene sowie einer chronischen Infektion wird in separaten Kapiteln eingegangen.

Familiäre Faktoren

Seit > 50 Jahren ist die familiäre Häufung des PCa bekannt [16]. Das Risiko, an einem PCa zu erkranken, steigt mit der Anzahl der erkrankten Familienmitglieder und deren Alter zum Erkrankungszeitpunkt nahezu linear an (Tab. 4) [16].

Das PCa kann in 3 Phänotypen unterteilt werden: *sporadisch*: PCa-Fall bei negativer Familienanamnese; *familiär*: PCa-Fall bei einem oder mehr betroffenen Familienmitgliedern; *hereditär*:

Subtyp des familiären PCa mit 3 oder mehr betroffenen Familienmitgliedern. Obwohl die meisten PCa-Fälle eine polygene Ursache haben, scheint auch der hereditäre Subtyp zu existieren: etwa 85 % aller PCa sind sporadisch, die restlichen 15 % hereditär bzw. familiär.

Übergewicht

Übergewicht und PCa sind in westlichen Industriestaaten endemisch [17, 18]. Obwohl ältere Studien über diesen Zusammenhang inkonklusiv waren, zeigte eine Reihe rezenter Untersuchungen, dass Übergewicht mit einem reduzierten Risiko für nichtaggressive Tumoren, aber mit einem höheren Risiko für aggressive Tumoren assoziiert ist [17, 18]. Diese Beobachtungen sind u. a. auch auf einen möglichen Detektionsbias (geringere PSA-Werte, größere Prostatavolumina) zurückzuführen. Abgesehen von einem möglichen Detektionsbias existieren multiple biologische Erklärungsansätze für den möglichen Zusammenhang zwischen Übergewicht und PCa, wie höhere Östradiol-, Insulin-, IGF-1- und Leptinspiegel sowie erniedrigtes freies Testosteron und Adiponectin [17]. Leptine, nur um ein Beispiel zu nennen, stimulieren *in vitro* die Proliferation der androgenunabhängigen PCa-Zelllinien DU145 und PC-3. Darüber hinaus induzieren Leptine die Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors, des Fibroblastenwachstumsfaktors und der Zellmigration.

Vitamin D und Vitamin D-Rezeptor

Vitamin D ist als essenzielles Vitamin ein Mitglied der Steroidhormon-Superfamilie [18–21]. Das Interesse an Vitamin D als Risikofaktor für das PCa fußt auf mehreren epidemiologischen Beobachtungen: (i) Männer, die in nördlichen Breitengraden mit weniger Sonneneinstrahlung leben, haben eine höhere PCa-Mortalität; (ii) Afro-Amerikaner, deren Melanin in der Haut die UV-Strahlung blockiert und damit die Aktivierung von Vitamin D hemmt, weisen weltweit die höchste PCa-Inzidenz auf; (iii) eine Diät reich an Kalzium, welche die Vitamin D-Spiegel senkt, ist mit einem höheren PCa-Risiko assoziiert; (iv) Japaner, deren Diät durch den hohen Fischanteil reich an Vitamin D ist, haben ein geringeres PCa-Risiko. Darüberhinaus zeigen experimentelle

Tabelle 4: Familiäres Risiko beim PCa (mod. nach [16]).

Familienanamnese	Relatives Risiko	Absolutes Risiko [%]
Keine	1	8 %
Vater oder Bruder betroffen	2	15 %
Vater oder Bruder betroffen < 60 Jahre	3	20 %
Vater und Bruder betroffen < 60 Jahre	4	30 %
Hereditäres PCa	5	35–45 %

Daten, dass PCa-Zellen den Vitamin D-Rezeptor exprimieren und dass Vitamin D einen antiproliferativen Effekt auf PCa-Zellen hat. In einer Vielzahl von Studien konnte jedoch ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Vitamin D-Serumspiegeln und PCa-Risiko nicht hergestellt werden. Als mögliche Ursache für die z. T. widersprüchlichen Ergebnisse wurden Varianten (genetische Polymorphismen) im Vitamin D-Rezeptor postuliert.

Sexuelle Aktivität

Es wurde suggeriert, dass eine erhöhte sexuelle Aktivität die Prostata vermehrt infektiösen Substanzen wie Viren aussetzt und damit zur Kanzerogenese beiträgt. In einer Reihe von Studien wurde das PCa-Risiko zur Anzahl der Geschlechtsverkehre und der verschiedenen Geschlechtspartner, den Zeitpunkt der ersten sexuellen Aktivität u. ä. korreliert. In diesen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen der sexuellen Aktivität und dem PCa-Risiko reproduzierbar nachgewiesen werden.

Vasektomie

Der mögliche Zusammenhang zwischen Vasektomie und PCa-Risiko wurde erstmals 1993 in 2 großen Kohortenstudien postuliert [22]. In einer rezenten Metaanalyse fand sich eine Risikoratio von 1,4 [22]. Die jüngste diesbezügliche Untersuchung konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen Vasektomie und PCa-Risiko nachweisen [22]. Die pathophysiologischen Mechanismen für diese inkonsistenten Zusammenhänge sind unklar. Möglicherweise ist ein fraglich erhöhtes Risiko auch nur Ausdruck eines Selektionsbias, da Männer nach Vasektomie häufiger urologische Nachkontrollen aufsuchen.

Rauchen

In einer Reihe von Fall-Kontroll- und Kohortenstudien konnte kein Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und

PCa-Risiko reproduzierbar nachgewiesen werden.

Ernährung

Das PCa wird häufig als Erkrankung westlicher Industriestaaten beschrieben. Die Ernährungsweise in den westlichen Ländern ist gekennzeichnet durch einen hohen Gehalt an tierischen Fetten und Proteinen und einen geringeren Anteil an Ballaststoffen [18–21]. Dies steht im Gegensatz zu der asiatischen Ernährung, die arm an tierischen Fetten und reich an Früchten und Gemüse und somit u. a. auch ein logisches Erklärungsmodell für die geringere PCa-Inzidenz in den fernöstlichen Ländern ist [18–21].

Fettkonsum

PCa-Inzidenz und Mortalität weisen weltweit eine enge Korrelation zum Fettkonsum, insbesondere von ungesättigten Fettsäuren auf [18–21]. Eine hohe Fettzufuhr stimuliert die Proliferation von PCa-Zellen *in vitro* und *in vivo*. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass eine fettfreie Diät das Wachstum des androgenabhängigen Dunning-Tumors verringern kann. Die verfügbaren klinischen Studien basieren auf Fallkontroll- oder Kohortenstudien. Der Großteil dieser Studien zeigte eine positive Korrelation zwischen dem Fettkonsum und dem PCa-Risiko mit einer Odds Ratio von 1,3–3,4. Während die Aufnahme tierischer Fette mit einem erhöhten Risiko für ein PCa assoziiert ist, konnten mehrere Fall-Kontroll-Studien zeigen, dass Fettsäuren aus Fischöl einen protektiven Effekt aufweisen.

Phytoöstrogene

Die in Japan traditionelle Ernährungsweise enthält zahlreiche Phytoöstrogene mit biologischer Aktivität. Phytoöstrogene (Isoflavonoide, Flavonoide, Lignane) finden sich in verschiedenen Gemüsen und Getreidefrüchten, v. a. in Soja, Äpfeln, Roggen, Zwiebeln und

Teeblättern. Phytoöstrogene besitzen eine Reihe von biologischen Eigenschaften: Bindung an den Östrogenrezeptor, Induktion der SHBG-Synthese, Inhibition von steroidmetabolisierenden Enzymen etc. Der protektive Effekt einer pflanzlichen Ernährung wurde u. a. in einer sehr großen, > 17 Jahre laufenden japanischen Fall-Kontroll-Studie an > 250.000 Männern untersucht [18–21]. Die Aufnahme von Gemüse mit > 600 mg Karotin/100 g ging mit einer geringeren Krebsinzidenz einher. Im Nordosten Finnlands wird eine sehr rogenhaltige Ernährungsweise gelebt, in dieser Gegend ist die PCa-Inzidenz deutlich erniedrigt. Diese Beobachtungen werden durch experimentelle Daten unterstützt, dass z. B. der Dunning-Tumor R3327 bei einer rogen- oder sojahaltigen Diät deutlich langsamer wächst als in der Kontrollgruppe [18–21]. Urin- und Plasmaspiegel von Isoflavonoiden sind bei japanischen und chinesischen Männern im Vergleich zu Amerikanern um das 30–100-Fache erhöht [18–21].

Vitamin E

Getreide enthält neben verschiedenen Lignanvorstufen und anderen phenolischen Bestandteilen Vitamin E, welches einen inhibitorischen Effekt auf die PCa-Entstehung haben soll [18–21]. In einer Untersuchung an 3000 Männern mit einem sehr langen Follow-up (17 Jahre) korrelierten erniedrigte Vitamin E-Plasmaspiegel mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines invasiven PCa. Eine prospektiv-randomisierte Untersuchung (Vitamin A, E, A und E, Placebo) an 29.000 männlichen Rauchern über einen Zeitraum von 6 Jahren zeigte – als unerwarteten Nebenbefund – in der Vitamin E-Gruppe eine um 34 % verringerte PCa-Inzidenz. Für Vitamin A war dieser Zusammenhang nicht nachweisbar.

Selen

Mehrere Studien suggerieren einen protektiven Effekt von Selen. So weisen Männer mit niedrigen Selen-Serumspiegeln ein doppelt so hohes Erkrankungsrisiko auf. In einer Studie mit > 1300 Patienten mit malignen Hauterkrankungen zeigte sich, dass die Gabe von Selen mit einer erniedrigten PCa-Inzidenz (63 % Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo) vergesellschaftet war [23].

Schlussfolgerung

Epidemiologische Daten weisen auf einen Zusammenhang zwischen Ernährung, gewissen Umweltfaktoren und dem PCa-Risiko hin. Männer, die ein erhöhtes PCa-Risiko aufweisen (positive Familienanamnese, PIN, negative Biopsie etc.), sollten auf diesen Zusammenhang hingewiesen werden. Die Rolle von Selen und Vitamin E wird erst durch die SELECT-Studie konklusiv geklärt werden [24].

■ C. Chronische Inflammation und Karzinogenese der Prostata

Immunbiologie der chronischen Inflammation der Prostata

Ab dem 25. Lebensjahr infiltrieren chronisch aktivierte Leukozyten in zunehmendem Maße das Prostatagewebe und führen zu einer lokalen chronischen Entzündung, die zumeist symptomlos bleibt, aber nahezu alle Männer ab dem 50. Lebensjahr betrifft [25, 26]. Daten zur chronischen Inflammation der alternden Prostata liegen v. a. für die benigne Prostatahyperplasie, aber kaum für das PCa vor. Eine Schlüsselrolle nehmen chronisch aktivierte CD4⁺ T-Zellrezeptor- α/β -Helfer-T-Lymphozyten ein [27, 28], welche insbesondere durch die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-15 (IL-15 [29]) und Interferon- γ (IFN- γ) [28] permanent in die Prostata rekrutiert werden. Allein die T-Zellen nehmen von 7 Zellen/mm² in der normalen adulten Prostata von jungen Männern auf fast 200 Zellen/mm² in Geweben von Patienten mit benigner Prostatahyperplasie zu. Mit der Zunahme von prostatainfiltrierenden T-Zellen steigt auch die Produktion einer Reihe von T-zellabhängigen Zytokinen wie IL-2, IFN- γ und TGF- β . Diese stimulieren das Wachstum von prostatistischen Stroma- und Epithelzellen [28]. Ob sich die Leukozyteninfiltration zwischen Übergangs- und peripherer Zone, wo die überwiegende Zahl der PCa lokalisiert ist, unterscheidet, ist derzeit noch Gegenstand von Untersuchungen. In PCa-Präparaten bestehen CD4⁺ prostatainfiltrierende T-Lymphozyten überwiegend aus IFN- γ -produzierenden Th1-Zellen und nicht wie bisher angenommen aus T-Lymphozyten vom Th2-Typ [30].

Auch eine signifikante Anzahl von Th17-Zellen findet sich in der peripheren Zone. T-Zellen vom Th17-Typ entwickeln sich unter dem Einfluss von TGF- β und IL-6. Beide Zytokine sind bekanntermaßen mit Tumorwachstum assoziiert. IL-17 wird im PCa-Gewebe massiv überexprimiert und erhöht die Produktion von IL-6 und IL-8 um ein Vielfaches [31]. Insbesondere IL-6 ist ein bekannter autokriner Wachstumsfaktor. IL-17 erhöht aber auch die Expression von Cyclooxygenase 2 (COX-2), und COX-2-positive Epithelzellen haben einen hohen Proliferationsindex.

Miller et al. konnten zeigen, dass die Anzahl immunsuppressiver CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Treg-Zellen beim klinisch lokalisierten PCa signifikant erhöht ist [32].

Mögliche Ursachen der chronischen Inflammation der Prostata

Infektion

Ebenso ungeklärt ist der primäre Ausgangspunkt der chronischen Inflammation der Prostata. Ein systematisches Screening nach infektiologischen Ursachen der chronischen Entzündung der Prostata hat bisher zu keinen signifikanten Ergebnissen geführt. Die meisten zu dieser Frage durchgeführten Studien sind älteren Datums, haben jeweils nur wenige Organismengruppen untersucht und weisen erhebliche methodische Mängel auf [25]. Allerdings hat eine rezente, methodisch aufwändige Studie eine unerwartet hohe Prävalenz von Trichomonaden im Prostata(karzinom)gewebe von alten Männern nachgewiesen [33]. Die Prävalenz der Trichomonadeninfektion korrelierte mit der Anzahl der periglandulären B-Lymphozyten.

Die meisten Studien zeigen ein erhöhtes relatives PCa-Risiko bei bestimmten venerischen Vorerkrankungen und klinischer Prostatitis [34, 35]. Eine andere Studie kann diesen Zusammenhang nur bei jungen PCa-Patienten nachweisen. Für einen Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung und Karzinom spricht das Faktum, dass die Einnahme von antiinflammatorisch wirksamen Medikamenten wie Aspirin das PCa-Risiko um 15–20 % absenken kann [36–38].

Urinreflux, chemisches und physikalisches Trauma

Die chemische Irritation durch Urinreflux kann die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine induzieren, insbesondere, wenn es sich um kristalline Harnsäure aus toten Zellen oder toxische chemische Substanzen handelt [39, 40]. Die Daten zu Corpora amylacea als primäre Initiatoren eines Entzündungsprozesses sind widersprüchlich [41].

Östrogene

Insbesondere Studien aus Tierexperimenten deuten auf eine durch Östrogen induzierte autoimmune Komponente der chronischen Prostatitis hin [42]. Östrogene beeinflussen auch die protektive Aktivität der Glutathion-S-Transferase auf die Produktion von freien Radikalen [43].

Autoimmunität

Eine wesentliche Beteiligung autoimmunologischer Vorgänge an der Entstehung der chronischen Entzündung der Prostata ist unbestritten. Selbst die spezifische Erkennung prostatitischer Sekretionsprodukte durch autoreaktive T-Lymphozyten [44, 45] ist bereits belegt. Ursache ist das Fehlen der physiologischen Immuntoleranz, die auf die späte Expression Androgen-induzierter Antigene im Laufe der Pubertät zurückzuführen ist. Ein Verlust der Barrierefunktion durch chronische Epithelschäden führt zur Freisetzung von aggressiven Prostatasenzymen wie dem PSA, die zu einer primären Immunantwort führen.

Proinflammatorische Gene und PCa-Risiko

Epidemiologische Untersuchungen identifizierten eine Reihe möglicher Allele verschiedener immunologisch relevanter Gene als Risikofaktoren des PCa. Inaktivierende Mutationen (E265X and M11) der Ribonuclease L (RNASEL) und des Macrophage Scavenger Receptor 1 (MSR1) [46] wurden gehäuft bei Patienten mit PCa nachgewiesen. Diese Assoziation ist aber immer nur für bestimmte Bevölkerungsgruppen relevant. Fall-Kontroll-Studien der Cancer Prostate Sweden Study (CAPS) identifizierten weitere inflammationsassoziierte Gene, deren allelische Varianten mit einem erhöhten PCa-Risiko verbunden

waren: MIC1, Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL1RN) und Mitglieder der TLR- (Toll-like receptor-) Familie. Andererseits scheinen die antiinflammatorischen CCR5Δ32-Allele ein Resistenzfaktor gegen das PCa zu sein [47]. Letztlich fehlt aber ein schlüssiger Beweis, ob Varianten von Genen, die bei der chronischen Inflammation eine Rolle spielen, mit einem erhöhten PCa-Risiko assoziiert sind.

Inflammation als frühe präneoplastische Läsion

Die typische epitheliale Läsion, die im Rahmen einer chronischen Leukozyteninfiltration auftritt, ist die fokale Atrophie. Da manche Epithelzellen dieser Läsionen eine erhöhte Proliferations-tendenz aufweisen, werden diese Veränderungen unter dem Terminus „proliferative inflammatorische Atrophie“ (PIA) zusammengefasst [48, 49]. Die PIA soll eine Vorläuferläsion der prostatitischen intraepithelialen Läsion und des PCa darstellen. Für eine zentrale Rolle der PIA in der Karzinomentstehung spricht u. a. die Niederregulierung von Tumorsuppressorgenen, wie sie typischerweise beim PCa gefunden wird (NKX3.1, CDKN1B) [50].

Die heterogene Expression von Glutathion-S-Transferase (GSTP1) und COX-2 auf sekretorischen Zellen zeugt von einer stressinduzierten Zellantwort. Als Antwort auf das vermehrte Auftreten von inflammatorischen Oxidantien kann die chronische Inflammation als frühe präneoplastische die regenerative Proliferation von Prostataepithelzellen induzieren. Die Methylierung und damit der Verlust der protektiven Funktion von GSTP1 soll den Übergang der chronischen Entzündung zur PIN und zum PCa erleichtern [51].

Zusammenfassung

Neuere Studien weisen auf einen kausalen Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung der Prostata und Entstehung des PCa hin. Die Ursache der chronischen Entzündung und der genaue Mechanismus, der zur malignen Entartung von Prostataepithelzellen führt, ist aber noch ungeklärt.

■ D. Hormonelle Regulation und Tumorbiologie

Einführung

Hormonelle Abhängigkeit des PCa ist seit den 1940er-Jahren bekannt. Die Arbeiten von Huggins und Hodges sind die Grundlage für die Therapie, die heutzutage in der Klinik angewendet wird. Die Effekte von Androgenen, Testosteron und Dihydrotestosteron werden durch die Stimulation des Androgenrezeptors vermittelt. Der Androgenrezeptor besteht aus der N-terminalen Region, DNA- und Ligandenbindenden Domäne und wird in den meisten PCa exprimiert. Andere Steroide wie Östrogene und Peptidhormone sind ebenfalls an der Regulation von Proliferation, Apoptose, Angiogenese und Differenzierung beteiligt.

Androgene, Androgenrezeptor und antiandrogene Therapie

Dihydrotestosteron bindet mit hoher Affinität an den Androgenrezeptor. Androgene bewirken in kleinen Dosen die Stimulation der Proliferation und in höheren Konzentrationen führen sie zur Differenzierung. Geringe Konzentrationen von Androgen bewirken die Induktion der Expression von Zyklus-abhängigen Kinasen und Zyklinen [52]. Aus diesem Grund wird die Proliferation von PCa-Zelllinien als biphasisch bezeichnet. Kallikreine und das prostata-spezifische Antigen werden von Androgenen konzentrationsabhängig induziert. Androgene Ablation durch Orchietomie wird noch immer als „Gold-Standard“ bezüglich Effizienz der Therapie betrachtet. Die Absenkung der Serumkonzentration von Testosteron bei PCa-Patienten konnte auch durch Gabe von Analoga von „Luteinizing Hormone Releasing Hormone“ erreicht werden. Nichtsteroidale Antiandrogene, Hydroxyflutamid und Bicalutamid, die als Monotherapie verwendet werden, binden den Androgenrezeptor mit der geringen Affinität. Der Androgenrezeptor wird im therapierefraktären Karzinom als auch in metastatischen Läsionen exprimiert [53]. Der Verlust der Expression des Androgenrezeptors in einigen Tumorzelllinien könnte durch die Methylierung des Promoters erklärt werden [54]. Es wurden mehrere Mechanismen, die den Androgenrezeptor betreffen und für den Misserfolg der Therapie verantwortlich sind, beschrieben: (1)

Androgenrezeptorüberexpression aufgrund der Amplifikation des Androgenrezeptorgens oder erhöhten Proteininstabilität [55], (2) Androgenrezeptormutationen, die besonders beim fortgeschrittenen PCa eine Rolle spielen [56], (3) Liganden-unabhängige Aktivierung des Androgenrezeptors [57], und (4) erhöhte Expression bzw. Aktivität von Androgenrezeptorkoaktivatoren [58]. Die Amplifikation vom Androgenrezeptorgen ist in ca. 1/3 von Patienten mit dem therapieresistenten PCa beschrieben worden. Die Mutationen des Androgenrezeptors können zur erhöhten Aktivierung des Androgenrezeptors durch nicht-androgene Steroide und Antiandrogene führen. Diese Aktivierung des mutierten Rezeptors kann für die Stimulation des Tumorwachstums durch Antiandrogene verantwortlich sein. Liganden-unabhängige Aktivierung des Androgenrezeptors durch Onkogen ErbB2 führt zur Tumorprogression [59]. Der Androgenrezeptor kann auch liganden-unabhängig durch Interleukin-6 aktiviert werden [60]. Durch Androgenrezeptorstimulation durch Interleukin-6 wird die Expression von PSA erhöht. Die Koaktivatoren, deren Expression beim PCa erhöht ist, sind p300, CBP, TIF-1, SRC-1, SRC-3 und einige andere [61]. Antiandrogene Therapie könnte zum Anstieg der Expression von einigen Koaktivatoren führen, wie für p300 oder CBP beschrieben wurde. Einige Koaktivatoren wirken zusätzlich unabhängig vom Androgenrezeptor und verstärken die Effekte von antiapoptotischen Wachstumsfaktoren. So wird das Überleben von androgenrezeptornegativen Tumorzellen wie PC-3 vom SRC-3-Koaktivator und Insulin-Wachstumsfaktor-I stimuliert [62].

Androgen-abhängige Tumorzelllinien

PCa-Zelllinien, deren Wachstum vom Androgen induziert wird, sind LNCaP, LAPC-4 und MDA PCa 2b (Tab. 5). Nur LAPC-4-Zellen exprimieren den Wildtyp Androgenrezeptor. LNCaP-

Zellen exprimieren den mutierten Androgenrezeptor, dessen Aktivität von anderen Hormonen, v. a. Östrogenen, Progesteron und Hydroxyflutamid, induziert wird [63]. Der mutierte Androgenrezeptor in LAPC-4-Zellen wird durch Glukokortikoide stimuliert [64]. Das Wachstum von androgenabhängigen Zellen *in vivo* wird von Faktoren, die Fibroblasten sezernieren, unterstützt. Androgenrezeptornegative Tumorzellen wie z. B. PC-3 oder DU-145 wachsen *in vivo* auch ohne Ko-Inokulation von Fibroblasten. Diverse Sublinien von LNCaP-Zellen wurden *in vitro* und *in vivo* entwickelt. Diese Sublinien sind v. a. für die Langzeit- oder intermittierende Androgenablation relevant. Es kommt in diesen Sublinien zu einer Überexpression und erhöhten Sensitivität des Androgenrezeptors [65].

Östrogene und Östrogenrezeptoren beim PCa

Östrogene können 2 Rezeptoren in der Prostata stimulieren: Östrogenrezeptor- α oder - β . Östrogenrezeptor- α wird vor allem in stromalen Zellen exprimiert [66]. Der Östrogenrezeptor- β wird beim PCa unterschiedlich exprimiert. Obwohl einige Tumoren aufgrund der Promoterhypermethylierung die Expression des Rezeptors verlieren, wurde beobachtet, dass der Rezeptor in Tumoren von Patienten nach der Therapie wieder exprimiert wird. Der Östrogenrezeptor- β könnte daher unterschiedliche, vom Stadium abhängige Funktionen beim PCa haben.

Regulation des PCa durch Peptidhormone

Wachstumsfaktoren wie der epidermale oder der transformierende Wachstumsfaktor- α bewirken die Proliferation von PCa-Zellen. Der Onkogen ErbB2, dessen Struktur dem Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor ähnlich ist, ist beim PCa im Allgemeinen nicht überexprimiert. Eine wichtige Rolle bei der Wachstumsregulation hat der transformierende Wachstumsfaktor- β . Die-

ses Peptid inhibiert das Wachstum von Prostatazellen in der Kultur, es kommt jedoch zu einer Stimulation des Tumorstwachstums *in vivo* [67]. Diese Unterschiede werden durch die Stimulation der Angiogenese und Inhibition der Tumorantwort erklärt. Die Peptide der Insulin-Wachstumsfaktorgruppe wirken hier als antiapoptotische Proteine. Das Wachstum von Prostatazellen wird auch von proinflammatorischen Zytokinen, Interleukinen, reguliert. Es sind hauptsächlich die Effekte von Interleukin-6, -11 und -8 beschrieben worden. Interleukin-6 ist ein multifunktionelles Zytokin, welches entweder die Proliferation inhibiert oder antiapoptotisch wirkt. Interleukin-6 und dessen Rezeptor sind im humanen Prostatagewebe exprimiert. Dieses Zytokin könnte die Signaltransduktionswege von Janus Kinasen/“Signal transducers and activators of transcription“-Faktoren, Mitogen-aktivierten Proteinkinasen, und Phosphatidylinositol-3-Kinasen aktivieren. Interleukin-6 und weitere Zytokine aus dieser Gruppe können ebenfalls die Angiogenese stimulieren. Ein wichtiger angiogenetischer Wachstumsfaktor ist der vasculäre endotheliale Wachstumsfaktor, der von Androgenen oder Interleukin-6 induziert wird [68]. Weiters wird die Angiogenese als auch die Proliferation durch Wachstumsfaktoren der Fibroblasten reguliert.

Es werden beim humanen PCa *in vivo* die Aktivierung von Signalwegen von Mitogen-aktivierten Proteinkinasen bzw. Akt beschrieben [69, 70]. Die erhöhte Phosphorylierung von diesen Kinasen wurde vor allem in therapieresistenten Tumoren beschrieben.

Schlussfolgerung

Die Regulation des Wachstums des PCa ist multifaktoriell. Es ist bekannt, dass Peptid- und Steroidhormone manche Signalwege gemeinsam aktivieren können. Diese synergistische Aktivierung des Androgenrezeptors ist größtenteils für die Regulation der zellulären Proliferation oder Apoptose während der geringen androgenen Stimulation wichtig. Die Behandlung mit Antiandrogenen führt zur Entwicklung der Resistenz, entweder durch die Stimulation des hypersensitiven Androgenrezeptors oder durch die Induktion von Mutationen. Die Inhibition der Expression des Androgenrezeptors

Tabelle 5: PCa-Zelllinien, die in der Forschung verwendet werden

Zelllinie	Androgen-sensitiv	Androgenrezeptor	Läsion
LNCaP	ja	Mutiert	Lymphknotenmetastase
PC-3	nein	Nicht vorhanden	Knochen-Metastase
DU-145	nein	Nicht vorhanden	ZNS-Metastase
MDA PCa 2b	ja	Mutiert	Knochenmetastase
LAPC-4	ja	Wildtyp	Prostata

könnte auch durch chemopräventive Substanzen erreicht werden. Verringerte Expression des Androgenrezeptors führt zur Inhibition der Proliferation von PCa-Zellen. Eine experimentelle Therapie, wie die Expression von anderen Wachstumsfaktoren, die beim PCa überexprimiert werden, ist in manchen experimentellen Modellen erprobt worden.

Literatur:

1. Vutuc C, Waldhoer T, Madersbacher S, Micksche M, Haidinger G. Prostate cancer in Austria: impact of prostate-specific antigen test on incidence and mortality. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 425–8.

2. Vutuc C, Schernhammer ES, Haidinger G, Waldhoer T. Prostate cancer and prostate specific antigen (PSA) screening in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 457–61.

3. Vutuc C, Waldhoer T, Sevelka P, Micksche M, Haidinger G. Self-reported prostate cancer screening in Austria. *J Med Screening* 2006; 13: 148–51.

4. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Pelzer A, Bektic J, Oberaigner W, Schennach H, Schäfer G, Frauscher F, Boniol M, Severi G, Robertson C, Boyle P. Tyrol prostate cancer demonstration project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU International* 2008; 101: 809–16.

5. Neal DF, Leung HY, Powell PH, et al. Unanswered questions in screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2000, 36: 1316–21.

6. de Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Cioatto S, Denis L, et al. Large scale randomized prostate cancer screening trials: programme performance in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer* 2002; 97: 237–44.

7. Concato J, Well CK, Horowitz RJ, Penson D, Fincke G, Berlowitz DR, et al. The effectiveness of screening for prostate cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 38–43.

8. Haidinger G, Madersbacher S, Schatzl G, Vutuc C. Radical prostatectomies in Austria, 1997–2004. *BMC Research Notes*, accepted.

9. Stamey TA, Calwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostatic cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004; 172: 1297–301.

10. World Cancer Research Fund – American Institute of Cancer Research Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007; 305.

11. Seidler A, Heiskel H, Bickeboller R, et al. Association between diesel exposure at work and prostate cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 486–94.

12. Gsur A, Haidinger G, Hinteregger S, Bernhofer G, Schatzl G, Madersbacher S, Marberger M, Vutuc C, Micksche M. Polymorphisms of glutathione-S-transferase genes and prostate-cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 95: 152–5.

13. Gsur A, Bernhofer G, Hinteregger S, Haidinger G, Schatzl G, Madersbacher S, Marberger M, Vutuc C, Micksche M. Polymorphism in the CYP17 gene is associated with prostate cancer risk. *Int J Cancer* 2000; 87: 434–7.

14. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LG, Ford LG, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239–46.

15. Antonor JA, Han M, Roehl KA, Nadler RB, Catalona WJ. Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J Urol* 2004; 172: 90–3.

16. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002; 168: 906–13.

17. Buschemeyer WC 3rd, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implication. *Eur Urol* 2007; 52: 331–43.

18. Dagnelie PC, Schuurman AG, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Diet, anthropometric measures and prostate cancer risk: a review of prospective cohort and intervention studies. *BJU Int* 2004; 93: 1139–50.

19. Hammerer P, Graefen M, Steuber T, Huland H. Chemoprävention des Prostatakarzinoms. *Urologe [A]* 2000; 39: 304–8.

20. Schmitz-Dräger BJ, Savov O, Fischer C, Ebert T, Altwein J. Ernährung und Prostatakrebs. *Urologe [B]* 2002; 42: 289–92.

21. Demark-Wahnefried W, Moyad MM. Dietary intervention in the management of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 168–74.

22. Holt SK, Salinas CA, Stanford JL. Vasectomy and the risk of prostate cancer. *J Urol* 2008; 180: 2565–7.

23. Clark LC, Combs Jr GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Lesher Jr JL, Park HK, Sanders Jr BB, Smith CL, Taylor JR for the Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Effects of Selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled clinical trial. *JAMA* 1996; 276: 1957–63.

24. Klein EC, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, Coltman C. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. *J Urol* 2001; 166: 1311–5.

25. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol* 2007; 51: 1202–16.

26. Theyer G, Kramer G, Assmann I, Sherwood E, Preinfalk W, Marberger M, Zechner O, Steiner GE. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest* 1992; 66: 96–107.

27. Steiner G, Gessl A, Kramer G, Schöllhammer A, Förster O, Marberger M. Phenotype and function of peripheral and prostatic lymphocytes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994; 151: 480–4.

28. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, Stix U, Haitel A, Knerer B, Gessl A, Lee C, Marberger M. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate* 2002; 52: 43–58.

29. Handisurya A, Steiner GE, Stix U, Ecker RC, Pfaffeneder-Mantai S, Langer D, Kramer G, Memaran-Dagdar N, Marberger M. Differential expression of interleukin-15, a pro-inflammatory cytokine and T-cell growth factor, and its receptor in human prostate. *Prostate* 2001; 49: 251–62.

30. Stanos KS, Bruno TC, Maris CH, Xu L, Thoburn CJ, DeMarzo A, Meeker AK, Isaacs WB, Drake CG. Phenotypic analysis of prostate-infiltrating lymphocytes reveals Th17 and Treg skewing. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3254–61.

31. Steiner GE, Newman ME, Paik D, Stix U, Memaran-Dagda N, Lee C, Marberger MJ. Expression and function of pro-inflammatory interleukin IL-17 and IL-17 receptor in normal, benign hyperplastic, and malignant prostate. *Prostate* 2003; 56: 171–82.

32. Miller AM, Lundberg K, Ozenci V, Banham AM, Hellström M, Egevad L, Pisa P. CD4⁺CD25^{high} cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients. *J Immunol* 2006; 177: 7398–405.

33. Mitteregger D, Aberle W, Makrithistis M, Walochnik J, Brozek W, Marberger M, Kramer G. High detection rate of intraprostatic trichomonads correlates with immune response in obstructive benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol Suppl* 2009; 8: 207.

34. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002; 60: 78–83.

35. Sarma AV, McLaughlin JC, Wallner LP, Dunn RL, Cooney KA, Schottenfeld D, Montie JE, Wei JT. Sexual behavior, sexually transmitted diseases and prostatitis: the risk of prostate cancer in black men. *J Urol* 2006; 176: 1108–13.

36. Platz EA, Rohrmann S, Pearson JD, Corrada MM, Watson DJ, DeMarzo Am, Laudis PK, Metter EJ, Carter HB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of prostate cancer in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 390–6.

37. Mahmud S, Franco E, Aprikian A. Prostate cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2004; 90: 93–9.

38. Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, Connell CJ, Hewley SJ, Calle EE, Thun MJ. A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 975–80.

39. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237–41.

40. DeMarzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 256–69.

41. Cristol DS, Emmett JL. Incidence of coincident prostatic calculi, prostatic hyperplasia and carcinoma of prostate gland. *JAMA* 1944; 124: 646–52.

42. Naslund MJ, Strandberg JD, Coffey DS. The role of androgens and estrogens in the pathogenesis of experimental nonbacterial prostatitis. *J Urol* 1998; 140: 1049–53.

43. Coffey DS. Similarities of prostate and breast cancer: evolution, diet and estrogens. *Urology* 2001; 57 (Suppl 1): S31–S8.

44. Klyushnenkova EN, Ponniah S, Rodriguez A, Kodak J, Mann DL, Langerman A, Nishimura MI, Alexander RB. CD4 and CD8 T-lymphocyte recognition of prostate specific antigen in granulomatous prostatitis. *J Immunother* 2004; 27: 136–46.

45. Klyushnenkova EN, Link J, Oberle WT, Kodak J, Rich C, Vandenberk AA, Alexander RB. Identification of HLA-DRB1*1501-restricted T-cell epitopes from prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2853–61.

46. Xu J, Zheng SL, Komiya A, Mychaleckyj JC, Isaacs SD, Hu JJ, Sterling D, Lange EM, Hawkins GA, Turner A, Ewing CM, Faith DA, Johnson JR, Suzuki H, Bujnovsky P, Wiley KE, DeMarzo AM, Bova GS, Chang B, Hall MC, McCullough DL, Partin AW, Kassabian VS, Carpten JD, Bailey-Wilson JE, Trent JM, Ohar J, Bleecker ER, Walsh PC, Isaacs WB, Meyers DA. Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nature Genet* 2002; 32: 321–5.

47. Balistreri CR, Carruba G, Calabro M, Campisi I, Di Carlo D, Lio D, Colonna-Romano G, Candore G, Caruso C. CCR5 proinflammatory allele in prostate cancer risk. Steroid enzymes and cancer. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1155: 289–92.

48. DeMarzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999; 155: 1985–92.

49. van Leenders GJ, Gage WR, Hicks JL, van Balken B, Aalders TW, Schalken JA, DeMarzo AM. Intermediate cells in human prostate epithelium are enriched in proliferative inflammatory atrophy. *Am J Pathol* 2003; 162: 1529–37.

50. Bethel CR, Faith D, Li X, Guan B, Hicks JL, Lan F, Jenkins RB, Bieberich Y, DeMarzo AM. Decreased NKX3.1 protein expression in focal prostatic atrophy, prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: association with Gleason score and chromosome 8p deletion. *Cancer Res* 2006; 66: 10683–90.

51. Palapattu GS, Sutcliffe PJ, Bastain PJ, Platz EA. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis* 2004; 26: 1170–81.

52. Lu S, Tsai SY, Tsai MJ. Regulation of androgen-dependent prostatic cancer cell growth: Androgen regulation of CDK2, CDK4, and CKI p16 genes. *Cancer Res* 1997; 57: 4511–6.

53. Hobisch A, Culig Z, Radmayr C, Bartsch G, Klocker H, Hittmair A. Distant metastases from prostatic carcinoma express androgen receptor protein. *Cancer Res* 1995; 55: 3068–72.

54. Kinoshita H, Shi Y, Sandefur C, Meisner LF, Chang C, Choon A, Reznikoff CR, Bova GS, Friedl A, Jarrard DF. Methylation of the androgen receptor minimal promoter silences transcription in human prostate cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 3623–30.

55. Visakorpi T, Hyytiäinen E, Koivisto P, Tanner M, Keinänen R, Palmberg C, Palotie A, Tammela T, Isola J, Kallioniemi OP. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995; 9: 401–6.

56. Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Cato AC, Hittmair A, Radmayr C, Eberle J, Bartsch G, Klocker H. Mutant androgen receptor detected in an advanced-stage prostatic carcinoma is activated by adrenal androgens and progesterone. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 1541–50.

57. Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Radmayr C, Trapman J, Hittmair A, Bartsch G, Klocker H. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Res* 1994; 54: 5474–8.

58. Gnanaprasadam VJ, Leung HY, Pulimood AS, Neal DE, Robson CN. Expression of RAC3, a steroid hormone receptor coactivator in prostate cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 1928–36.

59. Craft N, Shostak Y, Carey M, Sawyers CL. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nat Med* 1999; 5: 280–5.

60. Hobisch A, Eder IE, Putz T, Horninger W, Bartsch G, Klocker H, Culig Z. Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res* 1998; 58: 4640–5.

61. Culig Z, Steiner H, Bartsch G, Hobisch A. Mechanisms of endocrine therapy-responsive and -unresponsive prostate tumors. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 229–44.

62. Yan J, Yu CT, Ozen M, Ittmann M, Tsai SY, Tsai MJ. Steroid receptor coactivator-3 and activator protein-1 coordinately regu-

late the transcription of components of the insulin-like growth factor/AKT signaling pathway. *Cancer Res* 2006; 66: 11039–46.

63. Veldscholte J, Ris-Stalpers C, Kuiper GG, Jenster G, Berrevoets C, Claessen E, van Rooij HC, Trapman J, Brinkmann AO, Mulder E. A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 534–40.

64. Zhao XY, Malloy PJ, Krishnan AV, Swami S, Navone NM, Peehl DM, Feldman D. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med* 2000; 6: 703–6.

65. Culig Z, Hoffmann J, Erdel M, Eder IE, Hobisch A, Hittmair A, Bartsch G, Utermann G, Schneider MR, Parczyk K, Klocker H. Switch from antagonist to agonist of the androgen receptor blocker bicalutamide is associated with prostate tumour progression in a new model system. *Br J Cancer* 1999; 81: 242–51.

66. Zhu X, Leav I, Leung YK, Wu M, Liu Q, Gao Y, McNeal JE, Ho SM. Dynamic regulation of estrogen receptor-beta expression by DNA methylation during prostate cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 2004; 164: 2003–12.

67. Steiner MS, Barrack ER. Transforming growth factor-beta 1 overproduction in prostate cancer: effects on growth in vivo and in vitro. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 15–25.

68. Joseph IB, Nelson JB, Denmeade SR, Isaacs JT. Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2507–11.

69. Gioeli D, Mandell JW, Petroni GR, Frierson HF Jr, Weber MJ. Activation of mitogen-activated protein kinase associated with prostate cancer progression. *Cancer Res* 1999; 59: 279–84.

70. Bedolla R, Pihoda TJ, Kreisberg JI, Malik SN, Krishnegowda NK, Troyer DA, Ghosh PM. Determining risk of biochemical recurrence in prostate cancer by immunohistochemical detection

of of PTEN expression and Akt activation. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3860–7.

Korrespondenzadresse:

*Prof. Dr. Christian Vutuc
Abteilung für Epidemiologie
Zentrum für Public Health
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Borschkegasse 8a
E-Mail:
christian.vutuc@meduniwien.ac.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)