

Aus der Klinik für Urologie
des Zentrums für Operative Medizin
Philipps-Universität Marburg
Leiter der Klinik: Prof. Dr. med. R. Hofmann

**Der Einfluss von Risikofaktoren
auf die Entstehung und das Verhalten
von Prostatakarzinomen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Petra Anheuser
geb. Altmann
aus Werdau

Marburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

Dekan: Prof. Dr. med. M.Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. A. Heidenreich

Korreferent: Prof. Dr. med. von Knobloch

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Einleitung	1
1.1	Das Prostatakarzinom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Hormonabhängigkeit	1
1.1.3	Risikofaktoren	2
1.1.4	TNM-Klassifikation	6
1.1.5	Gleason-Score	8
1.2	Übergewicht-BMI	10
2	Problemstellung	12
3	Material und Methoden	14
3.1	Durchführung	14
3.2	Statistik	15
4	Ergebnisse	16
4.1	Alter	16
4.2	Gewicht und Größe	16
4.3	Body-Mass-Index (BMI)	16
4.4	PSA-Wert	18
4.5	Tumorstadium	19
4.6	Lymphknotenstatus	20
4.7	Gleason-Score	21
4.8	Nikotinkonsum	23
4.8.1	Gruppeneinteilung	23
4.8.2	Tumorstadium	24
4.8.3	Lymphknotenstatus	25
4.8.4	Gleason-Score	26
4.9	Diabetes	26
4.9.1	Gruppeneinteilung	26

4.9.2	Tumorstadium	27
4.9.3	Lymphknotenstatus	28
4.9.4	Gleason-Score	28
4.10	ASS/NSAID	30
4.10.1	Gruppeneinteilung	30
4.10.2	Tumorstadium	31
4.10.3	Lymphknotenstatus	31
4.10.4	Gleason-Score	32
5	Diskussion	35
6	Zusammenfassung	47
7	Literaturverzeichnis	50
8	Abkürzungsverzeichnis	68

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom nimmt unter den Malignomerkrankungen des Mannes einen vorderen Platz ein, es stand nach dem Bronchialkarzinom noch vor einigen Jahren an 2. Stelle. Mittlerweile ist es in den westlichen Industrieländern der häufigste Tumor des Mannes und die zweithäufigste Tumorerkrankung mit tumorbedingter Todesfolge [34]. Der Häufigkeitsgipfel der Diagnose eines Prostatakarzinoms findet sich zwischen dem 70. und 75. Lebensjahr, die Inzidenz steigt nach dem 60. Lebensjahr deutlich an, nur ca. 8 % der Prostatakarzinome werden vor dem 60. Lebensjahr diagnostiziert, weniger als 1 % sind es vor dem 40. Lebensjahr. Mehr als 30 % aller Prostatakarzinome befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in einem inkurablen Stadium.

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms ist allerdings weltweit sehr unterschiedlich: So findet man in der asiatischen Bevölkerung eine niedrige Inzidenz von max. 7/100000, in der Bundesrepublik liegt die Rate mit bis zu 29/100000 deutlich höher. Die höchste Inzidenz ist von der schwarzen Bevölkerung aus den USA bekannt [82].

1.1.2 Hormonabhängigkeit

Bereits 1941 wurde von Huggin und Hodges eine Hormonabhängigkeit des Prostatakarzinoms durch Androgene nachgewiesen: Durch den Entzug von Androgenen ist zumindest eine zeitlich begrenzte Kontrolle des Tumorwachstums erzielbar. Auf der anderen Seite bedeutet das: Ohne ausreichende testikuläre Funktion entwickelt sich kein Prostatakarzinom, ein Beispiel ist das Fehlen eines Karzinoms der Prostata bei präpubertal Kastrierten.

Der Hauptanteil (90-95 %) des Serumtestosterons wird in den Leydig-Zellen der Hoden gebildet, lediglich 5-10 % des Testosterons entstammen den Nebennieren.

Die Androgenkonzentration bei Männern verändert sich mit zunehmendem Alter. So findet sich ein Ansteigen der Testosteronwerte während der Pubertät, abnehmende

Konzentrationen zeigen sich mit steigendem Alter [38]. Allerdings ist der Zeitpunkt der Androgenreduktion bisher nicht eindeutig beschrieben. Diverse Untersuchungen deuten auf einen Abfall bereits in der 3. Lebensdekade hin und zeigen einen jährlichen Rückgang um bis zu 1,2 %. Jedoch zeigt sich trotz sinkender Testosteronwerte mit zunehmendem Alter ein steigendes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken.

Dabei war die Ausschaltung der endokrinen Hodenfunktion lange Zeit der Standard in der Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren der Prostata. Die darüber hinaus etablierte Pharmakotherapie zur Androgendeprivation hat längst ihre Gleichwertigkeit bewiesen, trotzdem hat sich damit am Prinzip der Therapie eines nicht kurativ zu behandelnden Prostatakarzinoms wenig geändert.

1.1.3 Risikofaktoren

Ein im Zusammenhang der Epidemiologie bekanntes Phänomen lässt den Schluss auf die Bedeutung und den Einfluss von exogenen Faktoren bei der Entstehung des Prostatakarzinoms zu: Bei Einwanderern aus Regionen mit niedrigem Karzinomrisiko in Regionen mit höherer Inzidenz steigt das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken entsprechend an.

Ein solcher exogener Faktor der Karzinomentstehung scheint das Übergewicht zu sein. Übergewicht als bekannter Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ II, koronare Herzerkrankung (KHK) und pulmonale Erkrankungen [53] hat in den letzten beiden Jahrzehnten eine zunehmende Bedeutung in den westlichen Industrieländern erlangt. So liegt die Prävalenz für das Übergewicht in Europa und den USA bei 10-25 % [117]. Dabei sind zunehmend jüngere Menschen und hierbei vor allem Frauen betroffen [88]. Neben den angeführten Erkrankungen haben verschiedene Studien aber auch eine Assoziation zwischen Übergewicht und hormonabhängigen Karzinomen gefunden. Bewiesen scheint dieser Zusammenhang für das Endometriumkarzinom [112] zu sein, aber auch für kolorektale Karzinome und insbesondere für das postmenopausale Mammakarzinom konnte wiederholt eine positive Korrelation gezeigt werden [10,13,44,81,119]. In einigen Studien fand man für das Mammakarzinom neben der

erhöhten Morbidität auch einen fortgeschritteneren Tumor mit schlechterer Prognose [9,18].

Für das Prostatakarzinom ist die Datenlage nicht eindeutig. Einige Studien konnten keine strenge Korrelation von Übergewicht und Prostatakarzinom finden [28,96,105], in anderen wiederum zeigte sich ein positiver Trend bzw. eine direkte Korrelation von Übergewicht und dem Karzinomrisiko [3,28,29,35,52,57,63,67,86,87,93,97,98,104,109,113-14].

Auch hinsichtlich der Tumoraggressivität und damit der Tumorausdehnung liegen bislang keine übereinstimmenden Ergebnisse vor. Die Tatsache einer vermehrten Tumoraggressivität bei höherem Gewicht ist vom Mammakarzinom bekannt: Übergewicht erhöht das Risiko für eine organüberschreitende Tumorausdehnung und eine geringere Tumordifferenzierung mit schlechterer Prognose [90].

Ob sich beim Prostatakarzinom dieser Zusammenhang von vermehrtem Gewicht und Tumoraggressivität ebenfalls finden lässt, ist bislang unklar, es liegen hierzu keine übereinstimmenden Daten vor. So beschreiben PUMMER et al. in ihrer Studie Übergewicht als unabhängigen Predictor für ein organüberschreitendes Tumorwachstum und PSA-Werten zwischen 10-20 ng/ml [86]. Zu gleichen Ergebnissen kommen AMLING et al. [2] in ihrer Studie. Sie fanden ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein organüberschreitendes Wachstum des PCa mit zunehmendem Gewicht sowie einem höheren Gleason-Score.

Vermutet wird eine veränderte Immunkompetenz bei Adipositas; hierbei sind größere Ressourcen an Steroiden und an Wachstumsfaktoren der Angiogeneese durch das Fettgewebe vorhanden und können entsprechend wirksam werden [13,50, 92].

Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob andere Einflussgrößen, wie z.B. das Alter, in dem das Übergewicht entsteht, oder die Dauer des Übergewichts ausschlaggebende Faktoren sind [36].

Der Konsum von Tabak ist ebenfalls ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung von verschiedenen Karzinomen. Diese Tatsache ist unbestritten für das Urothel- und das Bronchialkarzinom, wird aber auch bei anderen Tumoren, u. a. dem Prostatakarzinom, vermutet. Verantwortlich gemacht werden dabei neben vielfältigen Karzinogenen vor

allem polyzyklische und heterozyklische aromatische Verbindungen. Dieser Theorie werden verschiedene Studien gerecht, die einen positiven Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Prostatakarzinomrisiko bzw. dem Tumorstadium des Prostatakarzinoms zeigen konnten: Unter Berücksichtigung des BMI fand man eine bessere 5-Jahres-ÜLR bei übergewichtigen Nichtrauchern im Vergleich zu übergewichtigen Rauchern bzw. Rauchern ohne Übergewicht [20,96]. Ein ebenfalls größeres Progressionsrisiko für das Prostatakarzinom konnte zudem für Raucher mit Übergewicht gezeigt werden [14,24].

Übergewicht ist assoziiert mit einer Insulinresistenz und Hyperinsulinämie [11], eine Stoffwechselsituation, wie man sie beim Typ II-Diabetes findet. Für diese Gruppe wurde bereits von Giles und Ireland [26] ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom beschrieben.

Durch reduzierte Nahrungsaufnahme lässt sich der Insulinspiegel absenken, umgekehrt zeigt eine vermehrte Aufnahme von Fetten oder Zucker eine zunehmende Insulinresistenz mit einem weiteren Ansteigen der Insulinkonzentration im Serum [7,8]. Ein erhöhter Insulinspiegel bewirkt eine Reduktion des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) im Serum [84], ein Transporteiweiß, das in der Leber unter Östrogeneinfluss gebildet wird und reversibel, allerdings mit hoher Affinität, u. a. das biologisch aktive Testosteron im Serum bindet. Unter dem Einfluss von Corticosteroiden, Androgenen selbst und Wachstumshormonen wird der Spiegel von SHGB im Blut gesenkt [84,99]. Die inverse Korrelation von Insulin und SHGB wurde sowohl für normalgewichtige als auch für übergewichtige Männer nachgewiesen [78].

Bei einer pharmakologischen Reduktion des Insulinspiegels kommt es zum Ansteigen des SHGB und damit zum Absinken des freien, also biologisch aktiven Testosterons im Serum. Bei Männern mit NIDDM ist der SHGB-Spiegel geringer als der in der Kontrollgruppe ohne Diabetes mellitus [46].

Neben der Regulation des SHGB zeigt Insulin selbst eine mitogene Potenz: Es stimuliert die Proliferation von verschiedenen Zelllinien, eingeschlossen der Zellen des PCa [6,47,85]. Außerdem stimuliert Insulin auch selbst die Produktion des insulin-like growth factors 1 und 2 und potenziert somit die wachstumsfördernden Effekte. Zusätzlich ist der IGF-1 an der Regulation des SHBG im Serum beteiligt [32].

Aspirin und andere nichtsteroidale, antiinflammatorisch wirksame Antiphlogistika (NSAID) haben in verschiedenen Studien einen inhibitorischen Effekt auf die Zellproliferation des PCa und damit eine Reduktion des Risikos für ein PCa gezeigt [12,71,76,77,89,95,107]. Eine Reduktion der Metastasierung wird ebenfalls von einigen Autoren beschrieben [59,76,107]. Der Effekt ist u. a. bei kolorektalen Karzinomen beobachtet worden [105].

Postuliert wird hierbei eine Schlüsselfunktion der COX-2, ein Enzym, welches die Umwandlung von Arachidonsäure zu inflammatorisch wirksamen Prostaglandinen katalysiert und das durch Aspirin und andere NSAID gehemmt wird [43,76]. Die Prostaglandine sowie deren Vorläufer, die Arachidonsäure, stimulieren die Zellproliferation des PCa sowohl an tierischen als auch an menschlichen Tumorzelllinien [91,110]. Dabei inhibiert Aspirin, das vor allem blockierend auf die COX-1 wirkt, die COX-2 weniger deutlich als die NSAID, das auf beide Enzyme einen vergleichbaren inhibitorischen Effekt ausübt [108,120].

Die gezeigte Expression der COX-2 im Gewebe des PCa wird jedoch von einzelnen Autoren unterschiedlich bewertet: Während die meisten Autoren diese Expression dem PCa-Gewebe zuordnen [37,48,49,59,102,122], beschreiben ZHA et al. [123] die Expression außerhalb des Tumorgewebes in einigen proliferativ-entzündlich veränderten, atropen Gewebearealen besonders in Assoziation mit Makrophagen.

Insgesamt ist die Datenlage zur Tumorprävention durch NSAID jedoch nicht eindeutig. Einige Studien beschreiben einen signifikanten protektiven Effekt der NSAID, andere Autoren fanden lediglich eine moderate oder sogar fehlende positive Beziehung zwischen NSAID und dem Prostatakarzinomrisiko [54,73,79]. Auch ein möglicher dosisabhängiger Effekt der NSAID bzw. eine Abhängigkeit vom Alter des Patienten wurde in verschiedenen Studien unterschiedlich bewertet. So beschreiben ROBERTS et al. [89] den protektiven Effekt stärker in höherem Alter, dagegen fanden PLATZ et al. [83] diese Korrelation für jüngere PCa-Patienten.

1.1.4 TNM- Klassifikation

In den vorliegenden histologischen Beurteilungen findet die 5. und 6. Auflage der TNM- Klassifikation (1997, 2002) Verwendung:

5. Auflage
Auflage

6.

Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

Tx

T0 kein Anhalt für Primärtumor

T0

T1 klinisch nicht zu erfassender Tumor, da nicht palpabel oder feststellbar durch bildgebende Verfahren

T1

T1a zufälliger histologischer Befund in $\leq 5\%$ des resezierten Gewebes



T1a

T1b zufälliger histologischer Befund in $\geq 5\%$ des resezierten Gewebes



T1b

T1c Tumor durch Stanzbiopsie und hohe PSA-Werte identifiziert



T1c

T2 Tumor ist auf die Prostata begrenzt

T2

5. Auflage


6. Auflage

T2a Tumor begrenzt auf einen Seitenlappen

\leq Hälfte eines Lappens




T2a

	≥ Hälfte eines Lappens		T2b
T2b	Tumor befällt beide Seitenlappen		T2c
T3	Tumorausdehnung über die Prostata hinaus		T3
T3a	extrakapsuläre Ausdehnung des Tumors		T3a
T3b	Samenblaseninfiltration des Tumors		T3b
T4	Tumor fixiert oder infiltriert andere Nachbarstrukturen als Samenblasen (Blasenhals, Sphincter externus, Rectum, Levator-Muskulatur, Beckenwand)		T4




Anmerkung zur 6. Auflage:

T1c: Ein Tumor der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Seitenlappen gefunden wird, aber weder tastbar noch bildgebend sichtbar ist.

T2: Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 (nicht T3) klassifiziert.

N	regionäre Lymphknoten		N
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		Nx
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen		N0
N1	Metastasen in regionären Lymphknoten vorhanden		N1

5. Auflage6. Auflage

M	Fernmetastasen		M
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden		Mx
M0	keine Fernmetastasen		M0
M1:	Fernmetastasen vorhanden		M1
	extraregionärer Lymphknotenbefall		M1a
	Knochenmetastasen		M1b
	andere Manifestation		M1c

Zur Vergleichbarkeit der histologischen Ergebnisse wurde in den Stadien mit Abweichungen zur neuen Klassifikation auf das jeweils übergeordnete Stadium der 6. Auflage zurückgegriffen.

1.1.5 Gleason-Score

Es finden sich insbesondere bei dem am häufigsten vorkommenden azinären Adenokarzinom der Prostata große Unterschiede in Struktur und Zytologie der Gewebe, dementsprechend auch ein unterschiedliches biologisches Verhalten. Zur Erfassung dieser morphologischen Zellkriterien gibt es verschiedene Klassifikationssysteme. Das mittlerweile am weitesten verbreitete und seit Jahren vom College of American Pathologist sowie von der Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology empfohlene System ist das Grading nach Gleason. Dabei erfolgt die Klassifikation des azinären Adenokarzinoms der Prostata (95 % der malignen Prostatatumoren) wie unten angegeben; kleinzellige und undifferenzierte Tumoren werden als G3-4 eingestuft, für seltene Tumoren erfolgt keine Einstufung [124].

<u>Punktzahl</u>	<u>Morphologische Kriterien</u>
1	runde bis ovale gleich große Einzeldrüsen, dicht nebeneinander, scharfe Abgrenzung zur Umgebung
2	weniger uniforme Einzeldrüsen, weniger scharf begrenzt
3a	unregelmäßige Größe und Form der Drüsen, teilweise dicht gelagert, unscharfe Tumorgrenze
b	papilläre oder kribriforme Strukturen, z. T. gangähnliche Gebilde
4a	große und unregelmäßige Epithelformationen durch Drüsenverschmelzung („fused glands“) und verzweigte Drüsen mit Infiltration in die Umgebung
b	Adenokarzinom mit ausgeprägt klarem Zytoplasma, ähnlich einem hellzelligen Adenokarzinom der Niere
5a	scharf begrenzte, runde Epithelhaufen von meist solidem, kribriformem Bau, häufig zentrale Nekrose
b	unregelmäßig begrenzte Formation eines undifferenzierten Karzinoms, identifizierbar gerade noch an Drüsenbildung oder Vakuolen als Adenokarzinom

Die Beurteilung erfolgt durch die Gesamtpunktzahl, die sich wie folgt berechnet:

- einheitlich strukturierte Tumoren: Punkte nach obiger Tabelle x 2
 - unterschiedlich strukturierte Tumoren: Punkte für den überwiegenden Tumorteil (primäres Grading) + Punktzahl für den Anteil, der die zweitgrößte Tumorkomponente ausmacht (sekundäres Grading)
- wenn mehr als zwei unterschiedliche Tumorkomponenten im Präparat vorhanden sind, wird für das sekundäre Grading der Anteil mit den ungünstigsten morphologischen Kriterien verwendet

Die Gesamtpunktzahl des sog. Gleason-Score kann also zwischen 2 und 10 liegen [100].

1.2 Übergewicht- BMI

Übergewicht wird einfach definiert als vermehrte Ansammlung von Fettgewebe im Körper. Die besonders schwere Form des Übergewichts ist die Fettleibigkeit, wobei es in der Literatur keine eindeutige Definition bzw. Trennung beider Begriffe gibt. Am meisten Verwendung findet die Definition von mildem Übergewicht mit 20-40 % Gewicht über der Norm, moderates Übergewicht mit 40-100 % über der Norm, schweres Übergewicht mit > 100 % über Normalgewicht.

Allerdings bleibt bei der einfachen Gewichtsmessung die Körpergröße als entscheidender Faktor unberücksichtigt. Außerdem finden andere Faktoren wie Muskelmasse und Flüssigkeitshaushalt keine Beachtung.

Diesem Umstand wird der Lean Body-Mass-Index (LBM) gerecht. Er berücksichtigt das Alter als Faktor der Muskelmasse:

$$\text{LBM} = 2,447 - 0,09516 \text{ Alter (a)} + 0,1074 \text{ Größe (cm)} + 0,3362 \text{ Gewicht (kg)} / 0,75$$

Voraussetzung bei dieser Bestimmung ist aber ein gleichbleibender Wasserhaushalt, diese Bedingung zur Vergleichbarkeit ist allerdings real nicht gegeben.

Deshalb wird in der Literatur in den meisten Fällen ein Näherungswert verwendet, der Body-Mass-Index (BMI). Dieser berechnet sich wie folgt:

$$\text{BMI} = \text{Gewicht (kg)} / \text{Größe (m)}^2$$

Zur Vergleichbarkeit wurde der BMI von der WHO [99] in folgende Kategorien eingeteilt:

18.5-24.9	Normalgewicht
25-29.9	Übergewicht Grad I
30-39.9	Übergewicht Grad II
≥ 40	Übergewicht Grad III

Zur Definition von „Übergewicht“ und „Fettleibigkeit“ hat man sich auf folgende Einteilung geeinigt [44]:

25-29.9	Übergewicht
≥ 30	Fettleibigkeit

2 Problemstellung

Die Pathogenese des Prostatakarzinoms scheint bisher nur wenig verstanden.

Gut bekannt ist aber, dass Androgene eine bedeutende Rolle in der Regulierung des Wachstums und der Differenzierung von Prostatazellen spielen und ebenso für die Entwicklung und Progression eines PCa notwendig sind [75].

Diese Hormonabhängigkeit des Prostatakarzinoms, die man auch von anderen Tumoren wie dem Endometriumkarzinom oder dem Mammakarzinom kennt, rückte in den vergangenen Jahren wiederholt in den Blickpunkt hinsichtlich der Karzinogenese des Prostatakarzinoms unter dem Gesichtspunkt einer möglichen Prävention. Von Interesse sind dabei u. a. Faktoren, die den Hormonspiegel beeinflussen und somit einen entscheidenden Anteil an der Karzinomentstehung haben, also Risikofaktoren darstellen.

Die bisher veröffentlichten Daten über den Einfluss exogener Faktoren auf die Karzinogenese des Prostatakarzinoms und das Tumorverhalten zeigen unterschiedliche, teilweise gegensätzliche Ergebnisse.

Diese Arbeit untersucht den Einfluss verschiedener Risikofaktoren an Patienten mit einem Prostatakarzinom, die alle einer kurativen radikalen Prostatektomie zugeführt wurden.

Dabei sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Gibt es eine Korrelation zwischen BMI (Übergewicht) und dem Erkrankungsrisiko für ein Prostatakarzinom?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen BMI und dem biologischen Tumorverhalten?
In der Arbeit von PUMMER et al. [86] wurde ein positiver Zusammenhang zwischen Übergewicht und Tumoraggressivität des Prostatakarzinoms gefunden, AMELING et al. [2] beschreiben den BMI als Vorhersagewert für ein organüberschreitendes Tumorwachstum.

3. Erhöht der Konsum von Tabak die Erkrankungsrate an einem Prostatakarzinom und hat der regelmäßige Nikotinkonsum auch Einfluss auf das Tumorverhalten? Verschiedene Arbeiten konnten eine Korrelation zwischen Tabakkonsum und Tumorerkrankung aufzeigen [14,20,24,96], die für das Urothelkarzinom und das Bronchialkarzinom bereits bekannt ist.
4. Ist eine Hyperinsulinämie bzw. eine Insulinresistenz, wie sie bei Übergewichtigen vorhanden ist, mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für ein Prostatakarzinom verbunden? In der vorliegenden Arbeit soll der von GILES und IRELAND [26] beschriebene Zusammenhang anhand der Patienten untersucht werden, die neben der Erkrankung an einem Prostatakarzinom auch an einem Diabetes mellitus erkrankt waren, wobei zwischen den oral medikamentös therapierten Patienten und Patienten mit Insulinpflicht unterschieden werden soll. Gleichzeitig soll die Frage beantwortet werden:
5. Liegt eine erhöhte Tumoraggressivität bei diesen Patienten mit Hyperinsulinämie bzw. Insulinresistenz vor?
6. Außerdem soll der Einfluss verschiedener Medikamente mit Wirkung auf die Prostaglandin- bzw. Steroidsynthese hinsichtlich der Tumorentstehung und Tumoraggressivität untersucht werden.

3 Material und Methoden

3.1 Durchführung

Die vorliegenden Patientendaten wurden retrospektiv durch Akteneinsicht gewonnen. Dabei handelt es sich um Daten aus der Urologischen Klinik der Philipps-Universität Marburg und aus der Urologischen Klinik des St. Josefhospitals in Krefeld-Uerdingen. Ausgewertet wurden Daten von 636 Patienten (Gruppe I), die sich mit dem Befund eines histologisch durch Stanzbiopsie gesicherten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten und zum anderen um 429 Patienten (Gruppe II), die aufgrund einer obstruktiv wirksamen benignen Prostatahyperplasie eine TUR-P erhielten.

Die Gruppe der PCa-Patienten setzt sich zusammen aus 502 Patienten, die zwischen 1997 und 2003 in der Marburger Universitätsklinik alle über einen retropubischen Zugang prostatektomiert wurden und von denen 444 eine simultane pelvine Lymphadenektomie erhielten. Die anderen 134 Patienten wurden im St. Josefhospital Uerdingen zwischen 2000 und 2003 operiert, 118 Patienten über einen perinealen Zugang, von denen erhielten 48 Patienten vorab eine separate laparoskopische pelvine Lymphadenektomie zum Ausschluss einer Lymphknotenmetastasierung. Weitere 12 Patienten wurden retropubisch operiert, davon 5 Patienten mit begleitender Lymphadenektomie. Weitere 4 Patienten wurden operiert über einen transperitonealen, laparoskopischen Zugang, davon 1 Patient wiederum mit gleichzeitiger LK- Entfernung.

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten der PCa-Gruppe ohne Altersbegrenzung, die sich hieraus ergebene Altersspanne wurde auf die BPH-Gruppe übertragen.

Ausschlusskriterien waren in der PCa-Gruppe Zweitmalignome, in der BPH-Gruppe präkanzeröse Läsionen der Prostata sowie inzidentelle Prostatakarzinome und ebenfalls Malignome anderer Organe.

3.2 Statistik

Zur Beurteilung der statistischen Aussagefähigkeit wurden die Ergebnisse als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Zusätzlich wurde zum Vergleich von verbundenen Stichproben der Chi²-Test, der Fisher's-Exact-Test zum Vergleich von nicht verbundenen Stichproben und der Mann-Whitney-Test für nicht normal verteilte Stichproben angewendet. Ein Signifikanzniveau von mindestens $p < 0,05$ musste vorliegen, um die Ergebnisse als statistisch vom Zufall unabhängig anzusehen. Zusätzlich wurden der Kruskal-Wallis-Test und die Spearmannsche Rangkorrelation verwendet.

Um die Übersichtlichkeit zu wahren, wurden die Standardabweichungen jeweils nur im Text angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Alter

PCa-Gruppe: Die Patienten in der Gruppe mit Prostatakarzinom hatten ein mittleres Alter von $65,4 \pm 6,2$ Jahren, wobei der jüngste Patient 46 Jahre und der älteste Patient 78 Jahre alt war. Dabei war die Altersverteilung in beiden Kliniken nahezu identisch, das mittlere Alter der Marburger Gruppe betrug $65,3 \pm 6,4$ Jahre, das der Uerdinger Gruppe $65,8 \pm 5,7$ Jahre.

Kontrollgruppe: Die Patienten der Kontrollgruppe beider Kliniken hatten zum Zeitpunkt der TUR-P ein mittleres Alter von $69,4 \pm 7,6$ Jahren, der jüngste Patient war 42 Jahre, der älteste 89 Jahre alt. Auch hier war die Altersverteilung in beiden Patientengruppen vergleichbar, das mittlere Alter der Marburger Gruppe betrug $66,9 \pm 9,0$ Jahre, das der Uerdinger Gruppe $69,9 \pm 7,3$ Jahre.

4.2 Gewicht/ Größe

PCa-Gruppe: Die Patienten mit Prostatakarzinom wogen zum Zeitpunkt der Operation im Mittel $82,04 \pm 11,0$ kg bei einer durchschnittlichen Größe von $1,75 \pm 0,1$ m.

Die Daten beider Patientengruppen waren auch hier vergleichbar, das mittlere Gewicht der Marburger Gruppe betrug $81,83 \pm 10,7$ kg bei einer mittleren Körpergröße von $1,75 \pm 0,1$ m. Die Patienten der Uerdinger Gruppe wogen im Mittel $82,8 \pm 12,4$ kg, die Körpergröße lag bei $1,75 \pm 0,1$ m.

Kontrollgruppe: In der Kontrollgruppe betrug das Gewicht bei Operation $81,7 \pm 8,7$ kg bei einer durchschnittlichen Patientengröße von $1,75 \pm 0,05$ m.

4.3. BMI

PCa-Gruppe: Der mittlere BMI bei Patienten mit PCa lag bei $26,7 \pm 3,0$ und zeigte damit ein durchschnittlich leicht erhöhtes Gewicht, entsprechend einem

Übergewicht Grad I nach WHO. Die beiden Patientengruppen zeigten hierbei wiederum eine Übereinstimmung, der mittlere BMI der Marburger Gruppe betrug $26,6 \pm 3,2$, der mittlere BMI der Uerdinger Gruppe lag bei $27,0 \pm 3,2$.

Fasst man nun die einzelnen Werte entsprechend der WHO-Einteilung für den BMI in Gruppen zusammen, so ergibt sich folgende Verteilung für die gesamte PCa-Gruppe:

Mit einem BMI bis 24,9 = Gruppe I hatten 177 (27,38 %) Patienten Normalgewicht, ein geringes Übergewicht (Grad I) mit einem BMI von 25 - 29,9 = Gruppe II fand sich bei 374 Patienten (58,8 %). Lediglich 13,36 % der Prostatakarzinomgruppe (85 Patienten) zeigten ein stärkeres Übergewicht (Grad II) entsprechend einem BMI von ≥ 30 . In der gesamten Gruppe fand sich kein Patient mit einem BMI ≥ 40 (WHO Grad III).

Kontrollgruppe: Auch die Patienten der Kontrollgruppe zeigten ein durchschnittlich erhöhtes Gewicht Grad I nach WHO mit einem mittleren BMI von $26,6 \pm 2,5$, wobei sich auch eine Übereinstimmung in beiden Gruppen zeigte: Der mittlere BMI der Marburger Gruppe betrug $26,3 \pm 2,0$, der BMI der Uerdinger Gruppe lag bei $26,7 \pm 2,6$.

Für die einzelnen Gruppen ergibt sich folgende Verteilung: Normalgewicht hatten 136 Patienten (31,7 %), ein Übergewicht Grad I fand sich bei 232 Patienten (54,1 %) und nur 61 Patienten (14,2 %) zeigten ein vermehrtes Übergewicht entsprechend Grad III nach WHO- Einteilung.

Zwischen den Patienten mit Prostatakarzinom und den Patienten der Kontrollgruppe fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der BMI-Verteilung nach unterteilten Gruppen ($p=0,308$). Vergleicht man zusätzlich den BMI beider Patientengruppen, ohne eine Gruppeneinteilung des BMI zu berücksichtigen, zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,614$).

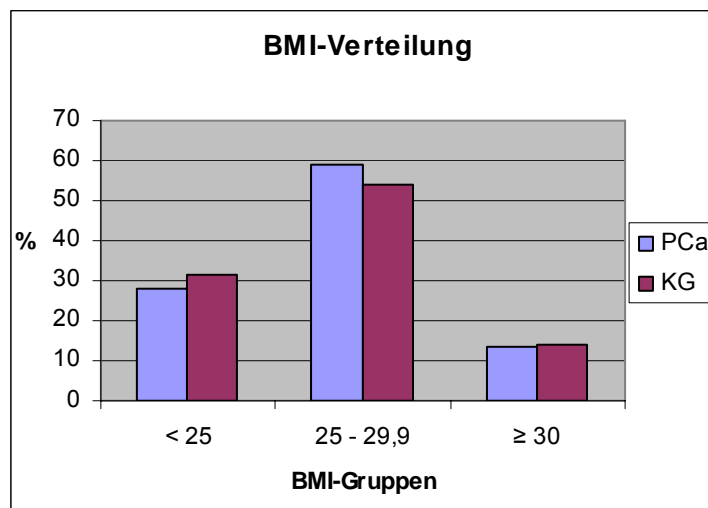


Abb. 4.1: Verteilung des BMI in PCa- und Kontrollgruppe

4.4 PSA-Wert

Hinsichtlich der PSA-Werte zeigte sich in der Gruppe I (Patienten mit Prostatakarzinom), wie zu erwarten ein signifikant höherer Mittelwert gegenüber der Gruppe II (Patienten mit benigner Prostatahyperplasie), ($p < 0,0005$).

Der Mittelwert betrug in der Patientengruppe mit PCa $13,58 \pm 19,06$ ng/ml, der Median lag bei 8,38 ng/ml. In der Kontrollgruppe lag der mittlere Wert bei $6,46 \pm 26,17$ ng/ml, der Median betrug 2,70.

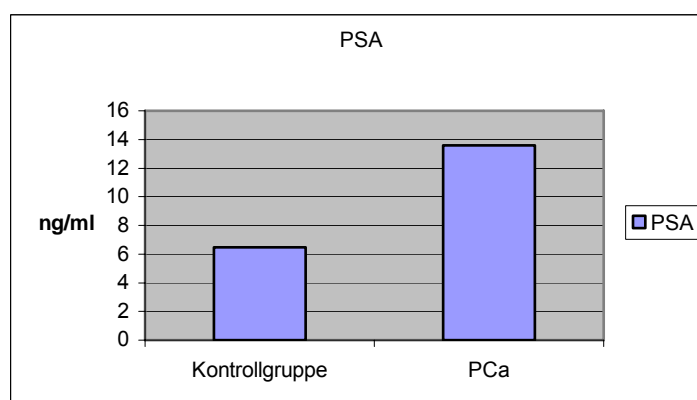


Abb. 4.2: PSA-Wert in PCa- und Kontrollgruppe

4.5 Tumorstadien

Vergleicht man innerhalb der Gruppe der Prostatakarzinompatienten die Verteilung der einzelnen Tumorstadien in den BMI-Gruppen, so zeigt sich folgende Aufteilung:

Bei normalgewichtigen Patienten mit einem BMI unter 25 zeigte sich bei 5 Patienten ein pT1-Tumor, 103 Patienten hatten auch einen organbegrenzten Tumor im Stadium pT2, bei 69 Patienten lag ein organüberschreitendes Wachstum des Tumors vor, wobei bei 63 Patienten ein pT3- und 6 Patienten ein pT4-Tumor vorlag. Das entspricht einem Anteil von 20,8 %, 28,1 %, 28,1 % und 27,3 % der jeweiligen Tumorgruppe.

Die Gruppe der Patienten mit geringem Übergewicht (Grad I nach WHO) hatte einen Anteil von 13 Patienten an pT1-Tumoren, 217 Tumoren waren im Stadium pT2, 132 Tumoren waren zum Zeitpunkt der Operation im Stadium pT3 und 12 Tumoren infiltrierte in Nachbarorgane bzw. die Beckenmuskulatur (pT4). Das entspricht einem Anteil von 54,2 %, 59,3 %, 58,9 % und 54,5 % der jeweiligen Tumorgruppe.

Patienten mit stärkerem Übergewicht (Grad II) und einem BMI von 30 und größer zeigten vergleichbare Verhältnisse der Tumorverteilung in den einzelnen Stadien. So hatten 6 Patienten einen Tumor im Stadium pT1, 46 einen organbegrenzten Tumor im Stadium pT2, bei 29 Patienten lag bereits ein organüberschreitendes Wachstum im Stadium pT3 vor, 4 weitere Patienten hatten einen Tumor im Stadium pT4. Das bedeutet einen Anteil von 25,0 %, 12,6 %, 12,9 % und 18,2 % in der entsprechenden Tumorgruppe.

Die Ergebnisse zeigen keine Korrelation des BMI mit dem Tumorstadium, der vermutete shift hin zu höheren Tumorstadien bei steigendem BMI konnte nicht gezeigt werden ($p=0,860$).

Eine entsprechende Korrelation zwischen beiden Größen liegt auch dann nicht vor, wenn man eine gruppenunabhängige Auswertung des BMI gegen das Tumorstadium vornimmt ($p=0,127$).

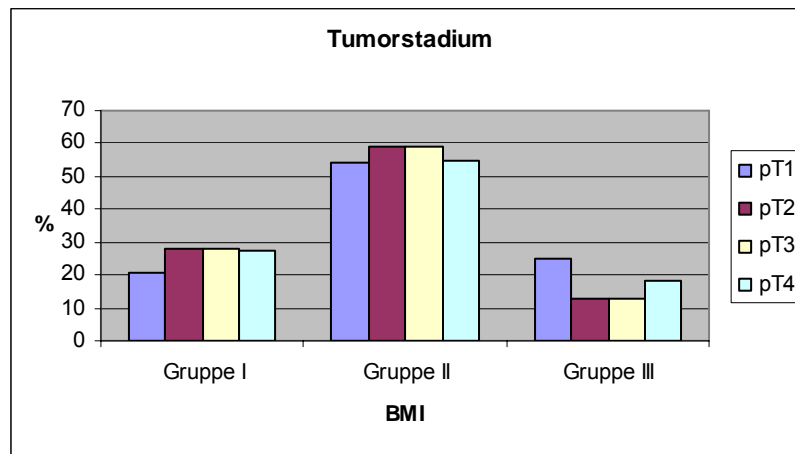


Abb. 4.3: Tumorstadien in Abhängigkeit vom BMI

4.6 Lymphknotenstatus

Auch hinsichtlich des Lymphknotenbefalls findet sich in den einzelnen BMI-Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen Patienten mit Lymphknotenmetastasen und Patienten mit fehlender lymphogener Metastasierung ($p=0,118$).

In der Gruppe mit positivem LK-Status entfallen 30,4 % auf Patienten mit Normalgewicht, 48,2 % auf die Gruppe mit leichtem Übergewicht und 21,4 % auf Patienten mit moderatem Übergewicht.

Patienten ohne Lymphknotenbefall zeigten eine vergleichbare Verteilung in die BMI-Gruppen: 28,2 % gehörten zur Gruppe der Normalgewichtigen, 60,2 % entfielen auf die Gruppe mit leichtem Übergewicht und 11,6 % der Patienten ohne Lymphknotenbefall waren moderat übergewichtig ($BMI \geq 30$).

Vergleicht man zusätzlich die Patienten hinsichtlich ihres Lymphknotenstatus mit dem BMI, ohne hier eine Gruppeneinteilung zu berücksichtigen, findet sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem vermehrtem Gewicht und einer postulierten häufigeren Metastasierung ($p=0,118$).

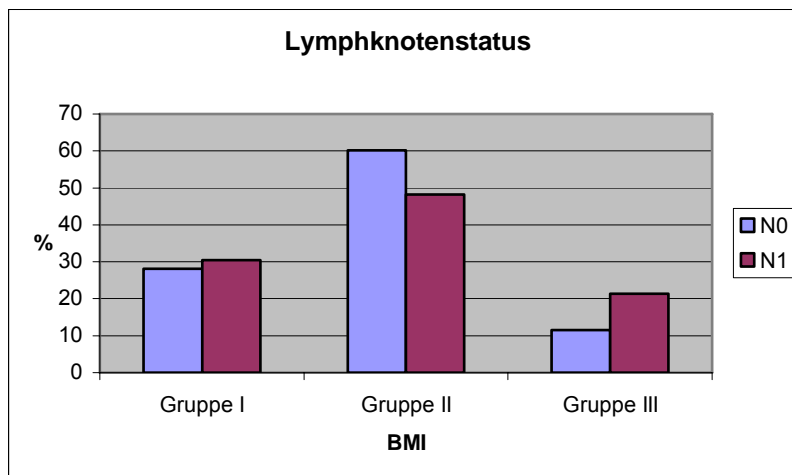


Abb. 4.4: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom BMI

4.7 Gleason-Score

Vergleicht man die Tumorzelldifferenzierung der Prostatakarzinome in den drei BMI-Gruppen, so zeigt sich folgende gleichmäßige Verteilung:

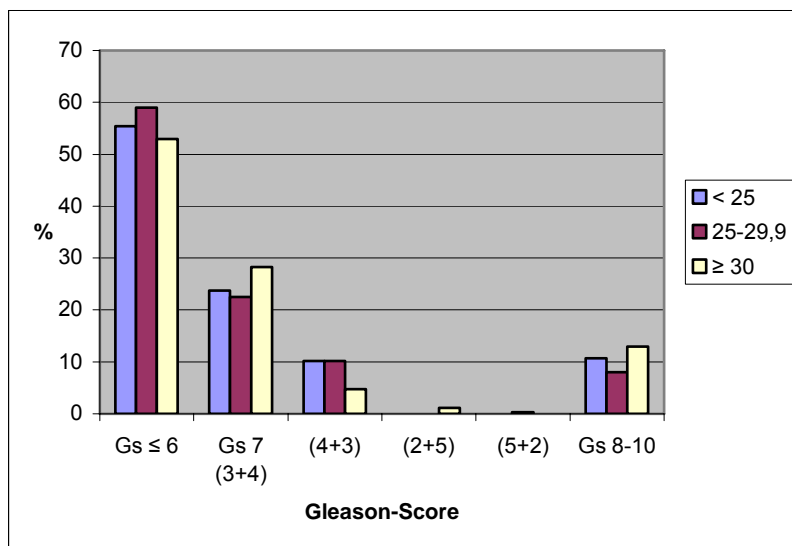


Abb. 4.5: Verteilung des Gleason-Score in Abhängigkeit vom BMI

In der Gruppe der Normalgewichtigen (BMI-Index bis 25) hatten 98 Patienten einen Gleason-Score bis 6 (55,37 %), bei insgesamt 60 Patienten ergab die Summe 7 (33,9 %), wobei 42 Patienten mit der Differenzierung 3+4 in die prognostisch günstigere

Gruppe entfielen, bei 18 Patienten war der schlechter differenzierte Anteil größer (4+3), bei weiteren 19 (10,73 %) Patienten war die Tumorzelldifferenzierung mit einer Summe von 8-10 des Gleason-Score prognostisch schlecht.

In der Patientengruppe mit leichtem Übergewicht zeigte sich eine ähnliche Verteilung: 221 Patienten hatten in der Summe einen Gleason-Score bis 6, entsprechend 59,08 %, 123 Patienten hatten eine Tumordifferenzierung mit der Summe 7 (32,89 %), davon waren 84 Patienten mit der Differenzierung 3+4, bei 38 Patienten überwog der Anteil der schlechteren Differenzierung mit 4+3, ein Patient zeigte einen Tumor mit der Zusammensetzung 5+2. Einen Gleason-Score von 8 bis 10 hatten 30 Patienten, das entspricht einem Anteil von 8,02 % in der Gruppe.

Auch in der Gruppe der Patienten mit stärkerem Übergewicht findet sich eine vergleichbare Verteilung der Zelldifferenzierung: Bei 52,94 % (45) der Patienten lag ein Gleason-Score bis 6 vor, 29 der Patienten (34,12 %) hatten eine Zelldifferenzierung des Tumors mit der Summe 7, dabei hatten 24 einen größeren Tumoranteil mit besserer Differenzierung (3+4), 4 Patienten wiesen umgekehrt im größeren Tumoranteil eine schlechtere Differenzierung auf (4+3), ein Patient zeigte eine Tumorzusammensetzung von 2+5. Weitere 11 Patienten hatten einen prognostisch schlechteren Tumor mit einem Gleason-Score 8-10, das entspricht einem Anteil von 12,94 %.

Es findet sich damit in den einzelnen BMI-Gruppen kein Unterschied in der Zelldifferenzierung der Prostatakarzinome, somit lässt sich an den vorliegenden Daten kein Zusammenhang zwischen Übergewicht und schlechterer Zelldifferenzierung des Prostatakarzinoms herleiten ($p=0,084$).

Tab.. 4.1: Verteilung des Gleason-Score in Abhängigkeit vom BMI (gruppiert)

Gleason	BMI		
	< 25	25 -29,9	≥ 30
1+1	0	1	0
1+2	1	6	1
1+3	0	2	1
2+1	0	6	1
2+2	6	25	4
2+3	25	55	9
2+4	5	5	0
2+5	0	0	1
3+2	12	42	6
3+3	49	78	23
3+4	42	84	24
3+5	3	8	3
4+2	0	1	0
4+3	18	38	4
4+4	7	12	4
4+5	6	6	3
5+2	0	1	0
5+3	2	2	1
5+4	1	1	0
5+5	0	1	0
	177	374	85

4.8 Nikotinkonsum

4.8.1 Gruppenverteilung

In der Gruppe der 636 PCa-Patienten waren 91 Patienten Raucher, das entspricht einem Anteil von 14,3 %. Der durchschnittliche Zigarettenkonsum betrug 14,2 pro Tag, wobei in der Marburger Gruppe durchschnittlich 13,7 Zigaretten pro Tag konsumiert wurden, in der Uerdinger Gruppe waren es 15,7 Zigaretten pro Tag.

75 Patienten der Kontrollgruppe mit insgesamt 429 Patienten rauchten, das entspricht einem Anteil von 17,5 %. Dabei lag der Anteil der Raucher in der Marburger Gruppe mit 22,6 % über dem der Uerdinger Gruppe mit 15,4 %. Die Raucher der Marburger Gruppe konsumierten durchschnittlich 20 Zigaretten pro Tag, die der Uerdinger Gruppe 15,2.

Der Anteil der Raucher in beiden Gruppen zeigte keinen Unterschied ($p=0,169$). Außerdem lässt sich kein Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Zigarettenkonsum in beiden Gruppen herstellen, dies sowohl bei Verwendung der BMI-Gruppierung als auch bei direktem Vergleich mit den BMI-Werten.

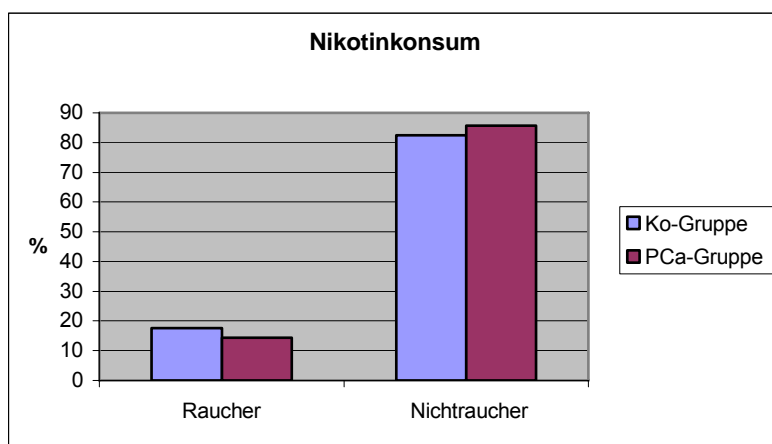


Abb. 4.6: Vergleich des Nikotinkonsums zwischen PCa- und Kontrollgruppe

4.8.2 Tumorstadien

Betrachtet man nun in beiden Gruppen (Raucher/Nichtraucher) die Verteilung der Tumorstadien, so findet sich ein vergleichbarer Anteil:

In der Nichtrauchergruppe haben 4,0 % der Patienten einen Tumor im Stadium pT1, in der Rauchergruppe sind es 2,2 % der Patienten. Einen organbegrenzten Tumor im Stadium pT2 haben 57,2 % der Nichtraucher, bei den Rauchern sind es 59,3 %. Eine identische Verteilung mit 35,2 % in beiden Gruppen findet sich für ein Karzinom im Stadium pT3, ein pT4-Tumor lag bei 3,5 % der Nichtraucher vor, bei den Rauchern war auch hier der Anteil vergleichbar mit 3,3 %.

Tab. 4.2: Tumorstadien in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum

	Nichtraucher		Raucher	
	absolut	%	absolut	%
pT1	22	4	2	2,2
pT2	312	57,2	54	59,3
pT3	192	35,2	32	35,2
pT4	19	3,5	3	3,3
gesamt	545	100	91	100

4.8.3 Lymphknotenstatus

Im Hinblick auf den Lymphknotenbefall findet sich kein Unterschied zwischen der Raucher- und der Nichtrauchergruppe ($p=0,840$, Fisher's Exact Test).

Ein negativer Lymphknotenstatus lag bei 88,5 % der Nichtraucher mit PCa vor, das sind 377 Patienten. In der Gruppe der Raucher hatten 65 Patienten (90,3 %) tumorfreie Lymphknoten.

Ein Lymphknotenbefall zeigte sich bei 11,5 % der Nichtraucher (49 Patienten), in der Gruppe der Raucher lag der Anteil vergleichbar mit 9,7 %, das entspricht 7 Patienten.

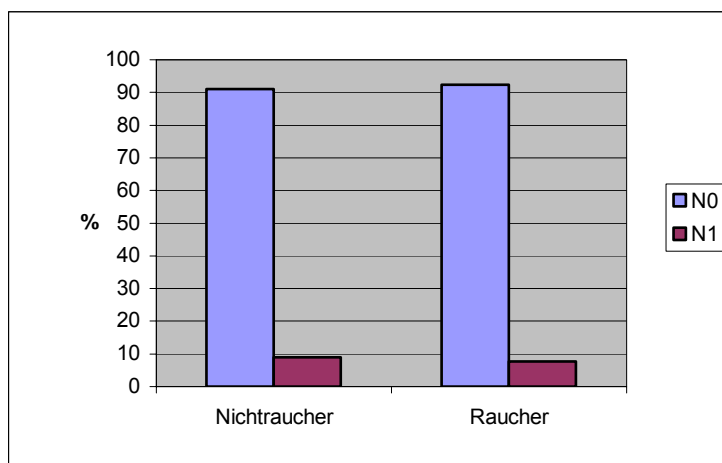


Abb. 4.7: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum

4.8.4 Gleason-Score

Vergleicht man die Verteilung der Gewebedifferenzierung zwischen der Raucher- und der Nichtrauchergruppe, so findet sich folgendes Ergebnis:

Von den 91 Rauchern unter den Patienten mit Prostatakarzinom hatten 58 (63,73 %) einen Gleason-Score bis 6, 19 Patienten (20,88 %) zeigten eine Zelldifferenzierung von 3+4=7, 6 Patienten (6,6 %) wiesen ebenfalls einen Gleason-Score von 7 in der Summe auf, hier allerdings mit dem größeren Anteil der schlechter differenzierten Zellen und 8 Patienten (8,79 %) zeigten eine Summe des Gleason-Score von 8- 10.

In der Gruppe der Nichtraucher mit insgesamt 545 Patienten hatten 306 (56,15 %) eine Summe bis 6 des Gleason-Score, 185 Patienten (33,94 %) wiesen eine Summe von 7 auf, davon waren 131 Patienten mit den Anteilen 3+4 (24,03 %), 54 Patienten (9,91 %) wiederum hatten überwiegend den schlechter differenzierten Anteil (4+3) und 54 Patienten (9,91 %) aus der Nichtrauchergruppe zeigten eine schlechte Tumordifferenzierung mit einer Summe des Gleason-Score von 8-10.

Es findet sich also im direkten Vergleich beider Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Zelldifferenzierung ($p=0,155$, Chi²-Test).

4.9 Diabetes

4.9.1 Gruppenverteilung

Von den insgesamt 429 Patienten der Kontrollgruppe sind 81 Diabetiker, das entspricht einem Anteil von 18,9 %. In der Gruppe mit Prostatakarzinom mit insgesamt 636 Patienten haben 70 (11,0 %) einen bekannten Diabetes. Damit ist der Anteil der Diabetiker in der Kontrollgruppe signifikant höher ($p<0,0005$).

Von den 70 PCa-Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen eines Diabetes mellitus waren 55 Patienten nicht insulinpflichtig, 15 Patienten dagegen waren in der Behandlung ihres Diabetes mellitus insulinabhängig.

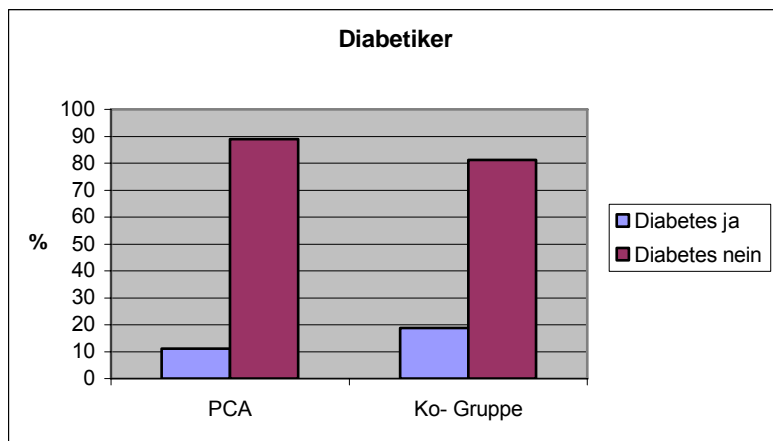


Abb. 4.8: Verteilung der Diabeteserkrankung in PCA- und Kontrollgruppe

4.9.2 Tumorstadien

Vergleicht man in der Gruppe der Prostatakarzinompatienten diejenigen mit Diabetes mellitus mit dem Patientenanteil ohne Diabetes hinsichtlich des Tumorstadiums, so findet folgende Verteilung: Von den PCA-Patienten mit Diabetes mellitus hatten 5 (7,15 %) einen pT1-Tumor, 38 (54,28 %) hatten einen organbegrenzten Tumor im Stadium pT2, bei weiteren 27 Pat. (38,57 %) lag ein pT3-Befund des Tumors vor, es gab keinen Patienten mit einem pT4-Tumor. Im Vergleich dazu zeigte sich bei den PCA-Patienten ohne Diabetes mellitus in 3,89 % (22 Pat.) ein pT1-Stadium, 329 Pat. (58,13 %) hatten einen Tumor im Stadium pT2, bei 195 Pat. (34,45 %) war der Tumor bereits organüberschreitend, 20 Pat. (3,53 %) zeigten einen Tumor mit Infiltration in benachbarte Organe (pT4). Statistisch ergibt sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untergruppen.

Tab. 4.3: Verteilung der Tumorstadien in Abhängigkeit von einer Diabeteserkrankung

Tumorstadium	Diabetes	kein Diabetes
pT1	5	22
pT2	38	329
pT3	27	195
pT4	0	20
ges. Patienten	70	566

4.9.3 Lymphknotenstatus

Hinsichtlich des Lymphknotenbefalls findet sich zwischen beiden Patientenuntergruppen mit und ohne Diabetes mellitus ebenfalls kein signifikanter Unterschied: Von den 498 Patienten mit erhobenem Lymphknotenstatus in der Prostatakarzinomgruppe hatten 57 einen Diabetes mellitus, von diesen Patienten hatten 6 (10,53 %) einen Lymphknotenbefall, bei 51 Patienten (89,47 %) konnte ein metastatischer Befall der Lymphknoten ausgeschlossen werden. Von den Patienten ohne Diabetes mellitus hatten 11,34 % (50 Patienten) einen positiven Lymphknotenstatus, bei 391 Patienten (88,66 %) lag ein pN0-Befund vor.

Von insgesamt 70 Patienten mit Diabetes mellitus in der PCa-Gruppe waren bei 57 Patienten im Rahmen der Prostatektomie regionale Lymphknoten entfernt worden. Von diesen 57 Patienten hatten 44 einen oral-medikamentös therapierten, 13 Patienten einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

In der Gruppe mit NIDDM hatten 38 Pat. (86,4 %) tumorfreie Lymphknoten, 6 Patienten (13,6 %) zeigten ein pN1-Stadium. In der Gruppe mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus hatten alle 13 Patienten tumorfreie Lymphknoten.

Vergleicht man beide Gruppen hinsichtlich der Verteilung des Lymphknotenbefalls, so lässt sich kein signifikanter Unterschied nachweisen ($p=0,319$, Fisher's Exact Test).

4.9.4 Gleason-Score

Beim Vergleich des Gleason-Score lässt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen nachweisen. In der Untergruppe mit Diabetes mellitus hatten 39 Pat. (55,71 %) einen Gleason-Score ≤ 6 , bei Patienten ohne Diabetes waren dies 57,43 % der Patienten (325). Eine Summe von 7 des Gleason-Score lag bei 20 Patienten (28,57 %) mit Diabetes vor, dabei hatten 13 Pat. (18,57 %) die Summanden 3+4, 7 Pat. (10,0 %) mit den Summanden 4+3 mit prognostisch schlechterer Zelldifferenzierung. In der Gruppe ohne Diabetes waren es insgesamt 192 Pat. (33,92 %), die in der Summe einen Gleason-Score von 7 aufzeigten, davon hatten 137 Pat. (57,43 %) die Anteile 3+4, 49 Pat. (8,65 %) hatten mit der Summe 4+3 den größeren Anteil des schlechter differenzierten Gewebes. Jeweils 1 Pat. (0,18 %) in

dieser Untergruppe hatte eine Zusammensetzung des Gleason-Score aus den Summanden 2+5 und 5+2. Bei 49 Patienten (8,65 %) lag ein Gleason-Score mit der Summe ≥ 8 vor.

Tab. 4.4: Gleason-Score in Abhängigkeit von einer Diabeteserkrankung und Insulinpflicht

Gleason	kein Diabetes		Diabetes mellitus	
	Diabetes	Diabetes	NIDDM	IDDM
1+1	0	1	0	0
1+2	2	6	2	0
1+3	0	3	0	0
2+1	3	4	2	1
2+2	4	30	4	0
2+3	8	82	7	1
2+4	0	10	0	0
2+5	0	1	0	0
3+2	7	53	4	3
3+3	15	135	12	3
3+4	13	137	9	4
3+5	2	12	1	1
4+2	0	1	0	0
4+3	7	53	6	1
4+4	7	16	6	1
4+5	1	14	1	0
5+2	0	1	0	0
5+3	1	4	1	0
5+4	0	2	0	0
5+5	0	1	0	0
	70	566	55	15

Die Verteilung hinsichtlich des Gleason-Score zwischen beiden Patientengruppen mit NIDDM und IDDM ist in der Tabelle 4.4 aufgeführt.

In der Gruppe der PCa-Patienten mit NIDDM hatten 56,4 % einen Gleason-Score ≤ 6 , bei 27,2 % der Patienten betrug der Gleason-Score 7, dabei hatten 16,4 % eine Summe aus 3+4, bei 10,8 % war der schlechter differenzierte Zellanteil anteilig mehr vertreten. Einen Gleason-Score ≥ 8 wiesen 16,4 % der Patienten auf.

Bei den Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes lag folgende Verteilung vor: Einen Gleason-Score ≤ 6 hatten 53,4 % der Patienten, bei einem Drittel der Patienten war die

Summe der Zelldifferenzierung 7, davon hatten 26,7 % die Summanden 3+4, bei 6,6 % war der schlechter differenzierte Anteil mit 4+3 größer, eine Summe ≥ 8 zeigten 13,3 % der Patienten.

Ein Unterschied in der Verteilung der Zelldifferenzierung zwischen beiden Gruppen ist dabei nicht zu beobachten ($p=0,833$, χ^2 - Test). Auch unter Beachtung der teilweise kleinen Besetzungen der einzelnen Gruppen zeigten die zusätzlich durchgeführten Berechnungen mit dem Mann-Whitney-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Diabetiker-Gruppen mit PCa ($p= 0,928$).

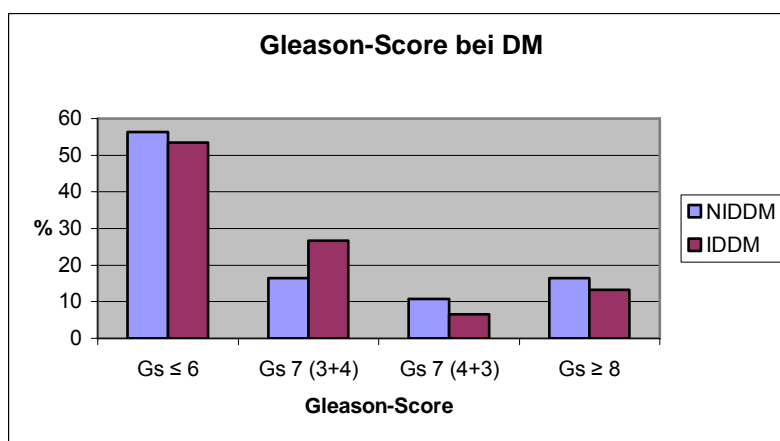


Abb. 4.9: Gleason-Score (gruppiert) in Abhängigkeit von einer Diabeteserkrankung

4.10 ASS/ NSAID

4.10.1 Gruppenverteilung

Von den 636 Patienten mit Prostatakarzinom nahmen 182 (28,6 %) regelmäßig ASS oder NSAR ein, in der Kontrollgruppe waren das 114 (26,6 %) der insgesamt 429 Patienten.

Zwischen beiden Gruppen war kein Verteilungsunterschied vorhanden (Fisher's Exact Test, $p=0,486$).

4.10.2 Tumorstadium

Von den 182 Patienten mit Prostatakarzinom und regelmäßiger Einnahme von ASS oder nichtsteroidalen Antiphlogistika hatten 9 (4,9 %) einen Tumor im Stadium pT1, 103 Patienten (56,6 %) hatten ebenfalls einen organbegrenzten Tumor: Stadium (pT2), bei 66 Patienten (36,3 %) war der Tumor mit dem Stadium pT3 bereits organüberschreitend, weitere 4 Patienten zeigten ein Tumorstadium pT4, das entspricht einem Anteil von 2,2 %.

Vergleichbare Zahlen finden sich in der Gruppe ohne ASS- oder NSAR-Einnahme: 15 Patienten (3,3 %) hatten einen Tumor im Stadium pT1, 263 Patienten (57,9 %) hatten einen pT2- Tumor, bei 158 Patienten (34,8 %) lag bereits ein organüberschreitendes Wachstum des Tumors im Stadium pT3 vor, 18 Patienten hatten einen Tumorbefall im Stadium pT4 (4,0 %).

Ein Unterschied in der Verteilung des pT-Stadiums zwischen den beiden Gruppen der ASS- oder NSAR-Einnahme ist nicht zu beobachten ($p=0,528$, Chi²-Test).

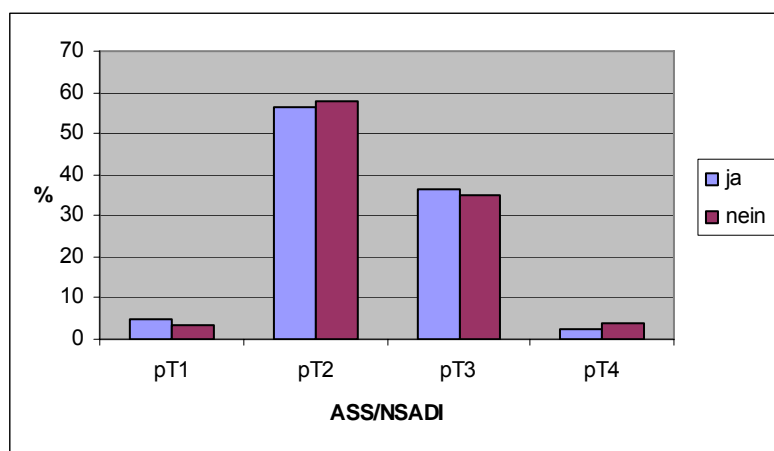


Abb. 4.10: Verteilung der Tumorstadien in Abhängigkeit von der Einnahme ASS/ NSAID

4.10.3. Lymphknotenstatus

In der Gruppe der Prostatakarzinompatienten wurde bei insgesamt 498 Patienten neben der radikalen Prostatektomie auch eine Lymphadenektomie durchgeführt. Von diesen Patienten nahmen 148 regelmäßig ASS oder NSAR ein, 134 aus dieser Untergruppe

hatten einen negativen LK-Status (90,5 %), 14 Patienten zeigten Lymphknotenbefall (9,5 %). In der Untergruppe ohne Einnahme von Acetylsalicylsäure oder NSAR hatten 308 Patienten (88,0 %) einen negativen LK-Status, bei 42 Patienten (12,0%) konnte eine Lymphknotenbeteiligung nachgewiesen werden.

Ein Unterschied in der Verteilung der Gruppen mit ASS- bzw. NSAR-Einnahme im Hinblick auf den Lymphknotenstatus ist nicht zu beobachten ($p=0,443$, Fisher's Exact Test).

Tab. 4.5: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit von der Einnahme ASS/NSAID

LK- Status	ASS/ NSAR		
	ja	nein	gesamt
pN0	134 90,5 %	308 88 %	442
pN1	14 9,5 %	42 12 %	56
gesamt	148 100 %	350 100 %	498

4.10.4 Gleason-Score

Bei den 182 Patienten mit Prostatakarzinom und regelmäßiger Einnahme von ASS bzw. NSAR zeigte sich folgende Verteilung des Gleason-Score:

Insgesamt 106 Patienten (58,24 %) zeigten eine Zelldifferenzierung mit der Summe ≤ 6 , bei 66 Patienten (36,27 %) lag ein Gleason-Score von 7 vor, dabei war der besser differenzierte Tumoranteil bei 47 Patienten größer (3+4), bei 18 Patienten war der schlechter differenzierte Anteil (4+3) anteilig mehr zu finden. 1 Patient zeigte in der Tumordifferenzierung mit 5+2 nahezu entdifferenzierte Zellen als Tumormasse. Einen Gleason-Score ≥ 8 hatten 10 Patienten (5,49 %).

In der Prostatakarzinomgruppe ohne regelmäßige Einnahme von ASS oder NSAR zeigte sich ein ähnliches Ergebnis: Einen Gleason-Score mit der Summe ≤ 6 zeigten 261 Patienten, das entspricht einem Anteil von 57,49 %. Eine Summe von 7 des Gleason-Score hatten insgesamt 144 Patienten (31,72 %), dabei lag bei 103 Patienten der besser

differenzierte Tumoranteil überwiegend vor, bei 40 Patienten trat der schlechter differenzierte Tumoranteil häufiger auf (4+3), 1 Patient hatte eine Zelldifferenzierung von 2+5. Bei weiteren 49 Patienten zeigte sich insgesamt eine deutlich schlechtere Zelldifferenzierung mit einem Gleason-Score ≥ 8 , entsprechend 10,79 % der Patientengruppe, die genaue Aufteilung ist in der Tabelle 4.6 dargestellt.

Tab. 4.6: Gleason-Score in Abhängigkeit von der Einnahme ASS/ NSAID

Gleason	ASS/ NSAR	
	ja	nein
1+1	0	1
1+2	2	6
1+3	2	1
2+1	2	5
2+2	12	23
2+3	25	66
2+4	4	6
2+5	0	1
3+2	24	37
3+3	35	115
3+4	47	103
3+5	1	13
4+2	0	1
4+3	18	40
4+4	5	17
4+5	1	14
5+2	1	0
5+3	3	2
5+4	0	2
5+5	0	1
	182	454

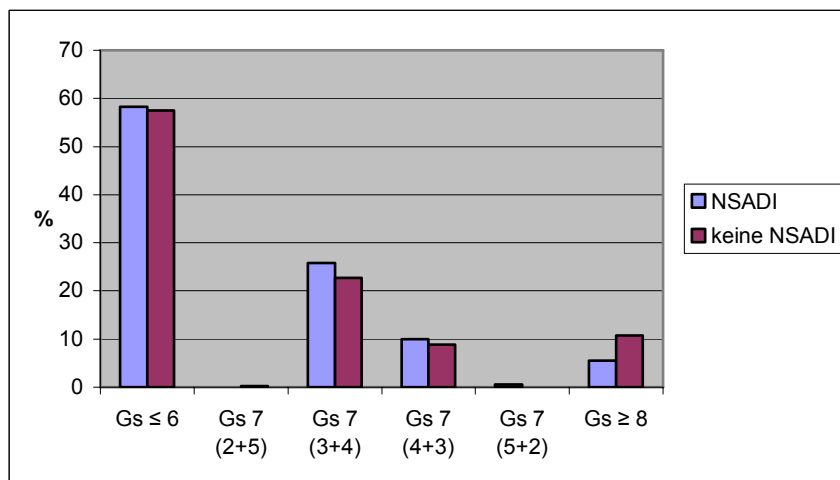


Abb. 4.11: Verteilung des Gleason-Score (gruppiert) in Abhängigkeit von der Einnahme NSAID

Ein Unterschied in der Verteilung des Gleason-Score zwischen den Patientengruppen mit regelmäßiger Einnahme von ASS oder NSAR ist nicht zu beobachten ($p=0,250$, Chi²-Test).

5 Diskussion

Ziel der Arbeit war es, einen möglichen Einfluss von teilweise kontrovers diskutierten Risikofaktoren wie dem Körpergewicht bzw. dem BMI (Body-Mass-Index), metabolischen Erkrankungen und dem Metabolischen Syndrom auf die Karzinogenese des Prostatakarzinoms sowie auf das Tumorverhalten am eigenen Patientengut zu untersuchen.

Bis heute ist weiterhin unklar, welche Mechanismen aus einem latenten und klinisch inapparenten Prostatakarzinom ein klinisch signifikantes Karzinom entstehen lassen bzw. welche Faktoren dafür verantwortlich gemacht werden können.

Der Einfluss des Körpergewichts auf die Entstehung verschiedener Tumoren ist bereits vielfältig untersucht worden, für das Endometriumkarzinom [112], für kolorektale Karzinome und für das postmenopausale Mammakarzinom konnte wiederholt eine positive Korrelation zwischen deutlichem Übergewicht und einer erhöhten Morbidität gezeigt werden [9,10,13,18,44,81,119]. Darüber hinaus war für das Mammakarzinom auch eine Assoziation zwischen Übergewicht und fortgeschrittenerem Tumorstadium mit schlechterer Prognose gezeigt worden [70,71].

Hierbei allerdings gibt es wohl einen entscheidenden Aspekt zu beachten: Studien, die diesen positiven Zusammenhang für das postmenopausale Mammakarzinom gezeigt haben, verwendeten bei ihrer Auswertung das aktuelle Gewicht der Probanden. Greift man dagegen auf das Gewicht in der Jugend zurück, kehrt sich diese Korrelation um: Das Risiko für ein späteres Mammakarzinom scheint bei einer Adipositas in der Jugend bzw. bei jungen Erwachsenen reduziert [45,100].

Eine mögliche Erklärung könnte hierbei der erhöhte Östrogen- und reduzierte Testosteron-Spiegel bei übergewichtigen Jungen sein, der dann zum Tragen kommt, wenn die Prostata besonders empfindlich auf hormonelle Veränderungen reagiert, im Zeitraum der postpubertären Entwicklung [21]. Diese Theorie scheint durch weitere Ergebnisse unterstützt, die den Vorteil eines zugunsten der Östrogene veränderten Hormonhaushaltes beschreiben, der allerdings erst im späteren Leben zum Tragen kommt. Sei dies durch Östrogene selbst, durch übermäßige Alkoholaufnahme oder entsprechende Diät.

Bekannt in diesem Zusammenhang ist der protektive Effekt pflanzlicher Östrogene und Isoflavone, welche für die geringere Rate an Prostatakarzinomen in den asiatischen Ländern verantwortlich gemacht werden [41,64], da diese hier im Zuge der täglichen Ernährung konsumiert werden.

Andererseits bedeuten hohe Konzentrationen von Testosteron, Zugehörigkeit zur Schwarzen Rasse, bei der man wiederum höhere Konzentrationen an Testosteron fand, ein zunehmendes Risiko für ein PCa [19,26,27,51].

Jedoch ist der Einfluss des Testosteronspiegels auf die Entstehung des Prostatakarzinoms bislang weiter unklar: So haben japanische Männer, die bekanntermaßen weltweit das geringste Risiko haben, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, vergleichbare Testosteronspiegel wie Männer der weißen oder schwarzen Rasse. Außerdem sinken die Testosteronspiegel mit zunehmendem Alter, mit zunehmendem Alter steigt jedoch auch das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken.

Betrachtet man unter dem Aspekt des unmittelbar hormonellen Einflusses der Sexualhormone auf die Karzinogenese die Östrogene, so findet sich folgende Situation: Serumöstrogen- und Serumöstradiolspiegel waren bei jungen Männern der schwarzen Rasse erhöht, bei Männern der weißen Rasse niedriger, jedoch im Vergleich zu Asiaten deutlich erhöht. Das spiegelt die weltweite Inzidenz des Prostatakarzinoms wider: Das größte Risiko haben Schwarze in den USA, gefolgt von weißen Männern, das geringste Risiko findet sich bei asiatischen Männern. Trotzdem scheinen Männer mit einer Leberzirrhose, die also einen erhöhten Serumöstrogenspiegel und einen reduzierten Serumtestosteronspiegel aufweisen, seltener an einem Prostatakarzinom zu erkranken.

Einen weiteren Aspekt zeigen Untersuchungen von TARMANN et al. [103], die den Einfluss des sozioökonomischen Status auf das Prostatakarzinom untersuchten und hierbei den bekannten Zusammenhang der schwarzen Rasse mit fortgeschritteneren, aggressiveren Tumoren im früheren Lebensalter nachweisen konnten, gleichzeitig aber auch zeigten, dass Übergewicht in der Gruppe der Schwarzen häufiger zu finden war. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen AMLING et al. [3], die 860 Patienten mit einem Prostatakarzinom zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie hinsichtlich des Tumorverhaltens untersuchten: Männer mit Übergewicht zeigten höhere Werte des

Gleason-Score und hatten häufiger einen organüberschreitenden Befund. Unterstützt wird dieses Resultat durch Daten anderer Studien mit vergleichbaren Ergebnissen: So fanden PUMMER et al. [86] in Ihrer Studie an 525 Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen, dass nur 10% der Männer mit einem BMI von 40, also massivem Übergewicht, einen organbegrenzten Tumor aufwiesen, dagegen 60% der Männer mit einem BMI von 20.

Unterstützt wird der Aspekt durch Untersuchungen zum Mammakarzinom, einem ebenfalls hormonabhängigen Tumor. Auch hier kennt man das Übergewicht als Risikofaktor für fortgeschrittenere Tumoren mit schlechterer Prognose und auch hier fand man eine Zunahme der Erkrankung in der schwarzen Bevölkerung, die die Gruppe mit dem meisten Übergewicht darstellt [39].

Hieraus ergibt sich die Frage einer möglicherweise veränderten Tumorbiologie unter den Bedingungen eines massiven Übergewichts. Hinweise zeigen verschiedene Studien, die eine veränderte Hormonkonstellation unter den Bedingungen eines massiven Übergewichts und deren Auswirkung auf das Tumorverhalten untersuchten: So findet sich bei deutlichem Übergewicht eine Hyperinsulinämie, die wiederum mit einem reduzierten Spiegel an sexualhormonbindendem Globulin assoziiert ist. Daraus ergibt sich ein höherer Spiegel an freiem und damit bioverfügbarem Testosteron. Des Weiteren finden sich ein reduzierter Spiegel von IGF-binding-protein 1 und resultierend ein höherer Spiegel an IGF-1 und Estradiol. Diese Veränderungen bewirken alle eine gesteigerte mitotische Aktivität und eine reduzierte Apoptose [74,106] und könnten ein fortgeschrittenes Tumorstadium oder (Mikro)Metastasen erklären.

Einen ganz anderen Aspekt zum Tumorverhalten bei Übergewicht betrachteten FREELAND et al. [22]: Sie untersuchten an 1106 Männern mit einem PCa, die sich einer radikalen retropubischen Prostatektomie unterzogen hatten, das Tumorstadium und das Tumorrezidivverhalten. Sie konnten zunächst einen höheren Tumorgrad bei Patienten mit deutlichem Übergewicht ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) bestätigen, zusätzlich fand sich eine höhere Rate an positiven Schnitträndern und eine größere Anzahl an Patienten mit einem PSA-Rezidiv in der Gruppe der massiv Übergewichtigen. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen AMLING et al. [2] und MYDLO et al. [69], die neben einem höheren Gleason-Score ebenfalls eine höhere Rate an positiven Schnitträndern in dieser

Patientengruppe beschrieben hatten. Eine mögliche Erklärung dieser erhöhten Rate an positiven Schnitträndern wäre sicherlich als iatrogen bedingt zu erklären: Bei Patienten mit massivem Übergewicht findet sich ein deutlich schwierigerer Operationssitus, dieser macht den Eingriff technisch wesentlich anspruchsvoller. Ob jedoch die erhöhte Rate an positiven Schnitträndern bzw. Kapselverletzungen der Prostata bei der radikalen Exzision die erhöhte Rate eines biochemischen Progresses bei massiv übergewichtigen Patienten ausreichend erklären kann, ist umstritten.

FREELAND et al.[23] untersuchten diesen Aspekt und fanden an 7027 Patienten, die sich einer radikalen retropubischen Prostatektomie unterzogen hatten, eine Rate an Kapselinzisionen von 4,6% in der Gruppe der Normalgewichtigen. In der Gruppe der massiv Übergewichtigen ($\text{BMI} \geq 35$) zeigte sich eine Zunahme der iatrogenen Kapselläsion auf 57 %, auf 30% in der Gruppe mit moderatem/schwerem Übergewicht ($\text{BMI} 30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$). Trotzdem kann die vermehrte Anzahl der positiven Schnittränder bzw. die gesteigerte Zahl einer Kapselläsion nicht allein die Tatsache einer erhöhten Rate an biochemischen Versagern erklären: Die Studie fand ein 4-fach erhöhtes Risiko für einen biochemischen Progress in der Patientengruppe mit einem $\text{BMI} \geq 35$. Vergleichende Daten anderer Studien, die dieses Ergebnis untermauern oder widerlegen könnten, fehlen allerdings. So ist weiterhin unklar, ob tatsächlich eine veränderte Tumorbilologie mit schlechter differenzierten Tumoren die wesentliche Ursache für das vermehrte biochemische Versagen bzw. das Auftreten von Lokalrezidiven nach radikaler Prostatektomie darstellt.

Betrachtet man unter diesem Aspekt das Rezidivverhalten des Prostatakarzinoms bei massiv übergewichtigen Patienten nach permanenter Brachytherapie, so fanden MERRICK et al.[62] unter Berücksichtigung der einzelnen BMI-Gruppen, der verschiedenen Risikofaktoren, einschließlich des Gleason-Score, und der Patienten, die zusätzlich eine externe Radiatio erhalten hatten, keinen signifikanten Unterschied im 8 Jahres-follow up. Als mögliche Erklärung für das Ergebnis wird das gezielte Einbeziehen der periprostatistischen Region sowie der proximalen Samenblasen in das Strahlenfeld diskutiert. Allerdings fehlen auch hier vergleichende Studien.

Die 4 größten Studien zum Thema der Karzinomentstehung des Prostatakarzinoms spiegeln die bisher gefundenen inkonstanten und teilweise widersprüchlichen Ergebnisse wieder:

In der 1997 veröffentlichten Langzeitstudie von ANDERSON et al. [4] wurden 135006 schwedische Arbeiter über einen Zeitraum von 18 Jahren beobachtet. Dabei fand sich eine Korrelation von BMI und Körpergewicht mit dem erhöhten Risiko für eine Erkrankung am Prostatakarzinom (13-17 %) mit zunehmendem Gewicht, allerdings lag eine strengere Korrelation zur Mortalität als zur Inzidenz vor (5 % über alle Kategorien).

Das erhöhte Risiko an einem Prostatakarzinom zu versterben war statistisch signifikant bei Patienten mit Übergewicht (RR=1.40). Weniger deutlich war das Ergebnis unter Verwendung des LBM (Lean Body-Mass-Index) als unter Verwendung des Körperfettanteils, zeigte sich jedoch auch statistisch signifikant (RR=1.28).

In einer niederländischen Studie von SCHUURMANN et al. [96] wurden 58279 Männer im Alter von 55 bis 69 Jahren untersucht. Dabei fand sich eine moderate, wenn auch nicht signifikante Korrelation von BMI und Erkrankungsrisiko für ein Prostatakarzinom im Alter von 20 Jahren (RR=1,33), verglichen mit einem BMI von weniger als 19. Eine weitere Differenzierung in Subgruppen hinsichtlich eines lokalisierten gegenüber einem fortgeschrittenen Tumor konnte keine Assoziation zum BMI bzw. LBM nachweisen.

Die Health Professionals Follow-up Study von GIOVANNUCCI et al. [28] zeigte folgende Resultate: In dieser Studie wurden 47781 Männer untersucht. Von diesen entwickelten 1369 Männer ein Prostatakarzinom.

Es fand sich auch in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Übergewicht und dem Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken, auch war hier keine Korrelation von aggressiveren Tumoren unter Berücksichtigung der Subgruppen eines fortgeschrittenen bzw. metastasierten Karzinoms mit dem Körpergewicht bzw. Übergewicht gegeben.

Allerdings fand sich eine streng inverse Korrelation von Übergewicht im Kindesalter von 5 und 10 Jahren unter Verwendung eines Pictogrammes zum Risiko einer späteren

Erkrankung an einem Prostatakarzinom (RR=0,16). Außerdem hatten junge Männer mit Übergewicht im Alter von 21 Jahren ein geringeres Risiko an einem fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom zu erkranken: BMI ≥ 26 versus < 20 , RR=0,53.

Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Untersuchungen zum Mammakarzinom, auch hier scheint das Übergewicht in der Jugend einen protektiven Effekt zu haben [45,100].

Vermutet wird außerdem eine veränderte Immunkompetenz bei Patienten mit Adipositas, größere Ressourcen an Steroiden und Wachstumsfaktoren der Angiogenenese sind durch das Fettgewebe vorhanden und können wirksam werden [67,68].

In einer Studie zum Lungenkarzinom unter Einnahme von Vitamin E und beta-Carotinen war der sekundäre Endpunkt der Studie die Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms. In dieser Studie von AZIZ et al. [5], genannt die „Alpha-Tocopherol Beta Carotene Trial“ wurde von 579 Fällen mit einem Prostatakarzinom über einen Zeitraum von 11 Jahren berichtet. Dabei hatten Männer in der höchsten BMI-Kategorie mit Übergewicht ein 40 % höheres Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken.

In der Gruppe der Prostatakarzinompatienten war im eigenen Patientengut eine mit der Kontrollgruppe vergleichbare Belegung der BMI-Gruppen vorhanden, auch zeigte sich bei den Patienten mit PCa kein Unterschied in der Tumorausdehnung (pT-Stadium, Lymphknotenbefall) und Tumoraggressivität (Gleason-Score) zwischen den normalgewichtigen Patienten und Patienten mit moderatem oder schwerem Übergewicht. Das Ergebnis deckt sich mit den Untersuchungen der Studien von SCHUURMANN et al. und GIOVANNUCCI et al. [28,96].

Weiterhin bleibt die Frage einer möglichen Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index und dem Risiko einer Erkrankung an einem Prostatakarzinom zu beantworten:

Betrachtet man sich dazu noch einmal die Definition des BMI wird eines deutlich: Es handelt sich hier um eine statische Größe, also um einen errechneten Wert, der lediglich Auskunft über den körperlichen Ist-Zustand des Probanden gibt. Dabei finden allerdings

der Fett- oder Wasseranteil des Körpers keine Berücksichtigung und damit auch nicht der Einfluss möglicher Depots von Steroiden. Auch werden Veränderungen der vorangegangenen Jahre und Jahrzehnte, also dynamische Aspekte nicht berücksichtigt, die allein unter sexualhormonellem Gesichtspunkt positive oder negative Auswirkungen auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms haben können.

Zudem finden Ernährungsfaktoren im BMI keine Berücksichtigung, ein möglicherweise entscheidender Fakt insbesondere im Hinblick auf die (langjährige) Aufnahme von Phytoöstrogenen, deren protektive Wirkung auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms bekannt ist [41,64].

Problematisch in diesem Zusammenhang bleibt auch die Erfassung des Gewichtes: Verschiedene Methoden der Darstellung wurden in klinischen Studien angewendet. Am häufigsten ist sicherlich der BMI, also die Berücksichtigung der Körpergrösse. Aber auch der LBM, die WHR (Waist-to-Hip-Ratio) oder die Messung des Unterhautfettgewebes finden Verwendung. Ein Defizit bleibt jedoch allen gemeinsam: Veränderungen, insbesondere ein rapider Gewichtsverlust oder eine schnelle Gewichtszunahme, werden nicht oder nur unzureichend erfasst und schränken die Aussagekraft der gewonnenen Ergebnisse deutlich ein [66].

Unter diesen Überlegungen bleibt zu diskutieren, inwieweit der BMI eine geeignete Grösse darstellt, das Erkrankungsrisiko maligner Tumoren, insbesondere hormonell abhängiger Tumoren zu erfassen oder ob nicht vielmehr die eigentlichen, vielfältigen Einflussgrössen wie Fettanteil oder Muskelanteil des Körpers in verschiedenen Altersstufen, Ernährungsgewohnheiten bzw. die Zusammensetzung der Nahrung hierüber besser Auskunft geben können. Dies könnte auch die widersprüchlichen Ergebnisse verschiedener Studien hinsichtlich des BMI und einer Tumorerkrankung am Prostatakarzinom erklären.

Der Nikotinkonsum, ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung des Urothel- und Brochialkarzinoms, wird auch als ein Risikofaktor der Karzinogenese des Prostatakarzinoms diskutiert und ist von verschiedenen Arbeitsgruppen in dieser Hinsicht untersucht worden [14,20,24,96]. Verantwortlich gemacht werden dabei neben vielfältigen Karzinogenen vor allem die polyzyklischen und heterozyklischen

aromatischen Verbindungen. Diese Verbindungen werden von der GSTP 1 (Glutathion-S-Transferase 1) inaktiviert. Kommt es nun zur Inaktivierung der GSTP 1, ein nachgewiesenes Phänomen beim Prostatakarzinom [72], so kann man eine ungehinderte Tumorpromotion annehmen. Die Arbeitsgruppen von DANIELL bzw. SCHUURMANN fanden unter Berücksichtigung des BMI eine bessere 5-Jahres ÜLR bei übergewichtigen Nichtrauchern im Vergleich zu übergewichtigen Rauchern bzw. Rauchern ohne Übergewicht [20,96]. Ein ebenfalls größeres Progressionsrisiko für das Prostatakarzinom konnte für Raucher mit Übergewicht gezeigt werden [14,24].

Die Interaktion von BMI und Rauchen könnte u. a. durch den dabei unmittelbar betroffenen Testosteronspiegel erklärt werden: Ein erhöhter BMI zieht einen reduzierten Testosteronspiegel nach sich [117]. Rauchen dagegen scheint den Testosteronspiegel zu erhöhen, mögliche Ursache des gesteigerten Risikos für ein PCa.

Diese Korrelation von Nikotinkonsum und erhöhtem Erkrankungsrisiko für das Prostatakarzinom konnte unsererseits nicht bestätigt werden. Auch konnten wir keinen positiven Zusammenhang zwischen dem Nikotinkonsum und einer vermehrten Tumoraggressivität bestätigen, wie sie von der Arbeitsgruppe [117] beschrieben wurde. Allerdings muss hierbei die Tatsache berücksichtigt werden, dass in der retrospektiven Erfassung unserer Daten keine Angaben zur Dauer des Nikotinkonsums erfassbar waren und dass ein evtl. Nikotinkonsum bei Patienten, die zum Operationszeitpunkt Nichtraucher waren, ebenfalls nicht berücksichtigt werden konnte. Mögliche Veränderungen des Konsumverhaltens insbesondere mittel- oder längerfristig gehen also in die Auswertung nicht ein und stellen eine mögliche Fehlerquelle dar.

Die Ergebnisse hinsichtlich des Tumorstadiums, des Lymphknotenstatus und des Gleason-Score waren bei Rauchern und Nichtrauchern unserer Patienten ohne signifikanten Unterschied. Unter Berücksichtigung der BMI-Gruppen im Patientenkollektiv fanden wir ebenfalls keinen Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern im Hinblick auf Tumorfrequenz und Ausbreitung bzw. Tumoraggressivität. Bei der Bewertung der Ergebnisse sollte man jedoch andere Einflussgrößen im Zusammenhang mit dem Nikotinkonsum berücksichtigen, die letztendlich im Stoffwechsel zum Tragen kommen:

SHGB bindet an Testosteron und führt somit bei einem erhöhten Spiegel zu einer Reduktion des freien und damit bioverfügbaren Testosterons. Andererseits ist bei einer Reduktion des SHGB ein erhöhter Spiegel an freiem Testosteron zu erwarten.

So ist bekannt, dass bei Rauchern ein reduzierter Spiegel an sexualhormonbindendem Globulin (SHGB) vorliegt [117]. Bei Übergewichtigen dagegen ist der SHGB-Spiegel erhöht, was wiederum eine Reduktion des freien, bioverfügbaren Testosterons erklärt. Andererseits wird bei Übergewichtigen gleichzeitig durch einen erhöhten Insulinspiegel eine Reduktion des SHGB hervorgerufen, da Insulin eine Abnahme der SHGB-Konzentration bewirkt [84].

Hier bereits werden multifaktorielle Zusammenhänge der hormonellen Regulation und damit auch die vielfältigen Möglichkeiten der Einflussnahme auf die Karzinomentstehung der Prostata und das Tumorverhalten deutlich. Die exakte Rolle der Hormone und ihre vielfältigen Interaktionen sind bisher nur unzureichend verstanden und bilden sicherlich die Grundlage der diversen Ergebnisse verschiedener Studien.

Die inverse Korrelation von Insulin und SHGB wurde sowohl für normalgewichtige als auch für übergewichtige Männer nachgewiesen [78]:

Bei pharmakologischer Reduktion des Insulinspiegels kommt es zum Ansteigen des SHGB. Bei Männern mit einem NIDDM, also in aller Regel einer bestehenden Insulinresistenz, ist der SHGB-Spiegel geringer als der in der Kontrollgruppe [46]. Neben der Regulation von SHGB zeigt Insulin eine mitogene Potenz: Es stimuliert die Proliferation von verschiedenen Zelllinien, eingeschlossen der Zellen des PCa [6,47,85]. Außerdem stimuliert Insulin auch selbst die Produktion des insulin-like growth factors I und II und potenziert somit die wachstumsfördernden Effekte.

Allerdings finden sich kontroverse Ergebnisse hinsichtlich des Risikos auf ein Prostatakarzinom bei Patienten mit Diabetes mellitus, wo insbesondere bei der nichtinsulinabhängigen Form von einer Hyperinsulinämie im Serum bei bestehender Insulinresistenz ausgegangen werden muss:

So beschreiben einige Autoren, u. a. GIOVANNUCCI, Health Professionals Follow-up-Study [30], ADAMI et al. [1] und WEIDERPASS et al. [111] ein signifikant reduziertes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken bei Patienten mit einem Diabetes mellitus. HENDERSON et al. [40] sowie THOMPSON et al. [103] fanden in ihren Studien lediglich einen positiven Trend. Einen zusätzlichen Aspekt berücksichtigten WILL et al. [116] in ihrer Studie (Cancer Prevention Study) und fanden bei Diabetikern mit einer Erkrankungsdauer von unter 5 Jahren keine positive Assoziation zu einem reduzierten Erkrankungsrisiko, diese zeigte sich erst, wenn der Diabetes mellitus bereits 5 Jahre und länger bestand.

Keinen Zusammenhang zwischen einem bestehenden Diabetes mellitus und einem reduzierten Erkrankungsrisiko für ein Prostatakarzinom konnten die Arbeiten von CHEKOWAY et al. [16] und LA VECCHIA et al. [55] herstellen.

Ein möglicher Erklärungsversuch dieses komplexen metabolischen Geschehens ist ein reduzierter Plasma-Testosteronspiegel der ungebundenen Form bei Vorliegen einer Hyperinsulinämie [2,3,44]. Allerdings gibt es hierbei gegensätzliche Effekte der Hyperinsulinämie zu beachten: Neben der Regulierung des Zellwachstums inhibiert Insulin die Apoptosis in verschiedenen Zellmodellen, Insulin ist außerdem der primäre Regulator des IGFBP-1: Durch die Inhibierung der Bildung steigt der Serum-Spiegel des ungebundenen IGF (insulin-like growth factor) I an. Zusätzlich existieren homologe Strukturen zwischen dem Insulin- und IGF-1-Rezeptor, so dass es hier zu einem cross-over bei der Bindung kommen kann [42].

Der insulin-like growth factor (IGF) steht wiederum im Verdacht der Wachstumsförderung verschiedener Tumorzellen: Prospektive Studien haben eine positive Assoziation des IGF-1-levels und dem Risiko für einen Nichtraucher-assoziierten Tumor wie das Mammakarzinom, kolorektale Karzinome [15] sowie das Prostatakarzinom [17,39,58,61] aufgezeigt.

Im direkten Vergleich von Patienten mit einem Prostatakarzinom und einer Kontrollgruppe konnten auch MANTZOROS et al. und CHAN et al. [15,61] eine signifikant höhere Konzentration von IGF-1 bei Männern mit PCa zeigen. Diese allerdings ist nach Meinung von NAM et al. und SCACCHI et al. lediglich das Ergebnis eines reduzierten Spiegels an IGF-binding protein 1,2 und 3, welche bei

Übergewichtigen selbst reduziert sind und als Folge daraus eine relativ höhere Konzentration an IGF-1 resultiert [70,94].

Zusätzlich ist ein erhöhter Östrogen-Spiegel bei übergewichtigen Männern bekannt, Übergewicht wiederum stellt einen Risikofaktor für die Entstehung eines Diabetes mellitus dar [4]. Möglicherweise liegt hier der entscheidende Unterschied zwischen einer bestehenden Diabeteserkrankung und einem erhöhten Risiko für ein Karzinom des Kolons, der Mamma, des Endometriums, des Pankreas bzw. der Leber [3,28].

Aspirin und anderen NSAID wird von einigen Studien bei regelmäßiger Einnahme ein protektiver Effekt hinsichtlich der Entstehung eines Prostatakarzinoms zugeschrieben [65,76,121], allerdings ist diese Korrelation in den meisten Arbeiten nur tendenziell und nicht signifikant [25,31,33,60].

Die Schlüsselfunktion scheint dabei die Cyclooxygenase-2 zu spielen; sie ist verantwortlich für die Bildung von proinflammatorisch wirksamen Prostaglandinen aus der Arachidonsäure, der Bildung von Cytokinen, vaskulären Wachstumsfaktoren und weiteren Promotoren der Tumorentstehung [101].

Von einigen Autoren wird in diesem Zusammenhang eine höhere Konzentration der COX-2 im Prostatakarzinomgewebe beschrieben, allerdings ist man sich hier über die genaue Lokalisation nicht einig. So beschreiben einige Autoren die Überexpression im Karzinomgewebe selbst, andere in atrophen Arealen mit entzündlichen Prozessen in Assoziation mit Makrophagen [123].

Des Weiteren besteht keine Einigkeit über die Bedeutung der Dosis bzw. der notwendigen Dauer der Einnahme der NSAID, um einen protektiven Effekt zu erzielen. So beschreiben PERRSON et al. [80] einen notwendigen Zeitraum von mindestens 4 Jahren der NSAID-Einnahme, andere Autoren finden keinen Zusammenhang von Kummulativdosis und Protektion [56,59] oder hatten aufgrund der retrospektiv erhobenen Daten aus früheren Jahrzehnten keine Angaben über die Kummulativdosis [83].

Unter Rücksicht auf diesen Fakt ist nur eine eingeschränkte Aussage über den Einfluss der NSAID in unserer Arbeit möglich, da hier lediglich die zum Operationszeitpunkt gegebene Dosis von ASS bzw. von NSAID in die Auswertung eingeht. Insbesondere die Einnahme bis zu einem Jahr vor dem Operationszeitpunkt bleibt unberücksichtigt,

dies ist der Zeitraum, für den nach einer 6 jährigen Einnahme von NSAID noch ein protektiver Effekt von PERRSON et al.[80] beschrieben wird.

Im Zusammenhang der Cox-1- und Cox-2-Inhibierung wurde auch ein eventueller protektiver Effekt von Paracetamol untersucht, die Arbeitsgruppe von Nelson et al. fand eine moderate, nicht statistisch signifikante Beziehung zwischen der Paracetamol-Einnahme und dem reduzierten Risiko für ein PCa, zum gleichen Ergebnis kamen PLATZ et al. [83] in ihrer Arbeit.

Ein anderer Aspekt zur Tumorprävention des PCa unter der Einnahme von Aspirin wurde von LEITZMANN et al. [55] beschrieben: Es zeigte sich ein leichte inverse Korrelation zwischen ASS/NSAID-Einnahme und einem fortgeschrittenem Tumorstadium mit Metastasierung. Am eigenen Patientengut konnten wir diesen Aspekt nicht allerdings nicht nachweisen

6 Zusammenfassung

Exogene Faktoren scheinen bei der Entstehung des Prostatakarzinoms eine bedeutende Rolle zu spielen. Grundlage bietet die Tatsache, dass das Inzidenzrisiko weltweit erheblich variiert und dass Einwanderer aus Regionen mit niedrigem Risiko in Gebiete mit höherem Risiko entsprechend häufiger an einem Prostatakarzinom erkranken.

Auch wenn in der Literatur bisher unterschiedliche, teilweise kontroverse Daten zu verschiedenen Risikofaktoren vorliegen so erhärtet sich doch zunehmend der Verdacht auf den Einfluss exogener Faktoren wie dem Übergewicht und damit verbundenen Veränderungen des Stoffwechsels wie Hyperinsulinämie und Diabetes mellitus Typ II sowie dem Nikotinkonsum, Faktoren, die für andere hormonabhängige Tumoren (Endometriumkarzinom, kolorektale Karzinome, postmenopausales Mammakarzinom) bereits bewiesen sind [10,13,44,105,112,119].

Ziel dieser Arbeit sollte es sein, einzelne Risikofaktoren am eigenen Patientengut zu überprüfen und damit mögliche Angriffspunkte einer Prävention herauszuarbeiten.

Der in zahlreichen Arbeiten gefundene Zusammenhang zwischen Übergewicht und einem damit verbundenen erhöhten Risiko für eine Prostatakarzinomerkrankung [3,28,29,35,52,57,63,67,87,93,97-8,104,109-10,113,115] konnten wir mit unseren Patientendaten nicht nachweisen: In der Patientengruppe mit einem Prostatakarzinom zeigte sich kein Unterschied in der BMI-Verteilung gegenüber der Kontrollgruppe, weder unter Berücksichtigung der einzelnen BMI-Gruppen, noch ohne BMI-Gruppierung. Das entspricht den Ergebnissen der Studien von SCHUURMANN et al. und WHITTEMORE [96,114].

Auch den von ROHRMANN et al. und WHITTEMORE [90,113] beschriebenen Effekt einer gesteigerten Tumoraggressivität des Prostatakarzinoms bei Übergewicht konnten wir in unserer Untersuchung nicht nachweisen. Unter Berücksichtigung der BMI-Gruppierung zeigte sich keine Korrelation zwischen BMI und Tumorstadium ($p=0,860$), auch ohne Rücksicht auf die BMI-Gruppen war kein Zusammenhang ($p=0,127$) zwischen beiden Größen darstellbar. Zu berücksichtigen bleibt dabei allerdings die Tatsache, dass kein Patient in der vorliegenden Gruppe mit PCa einen $BMI \geq 40$ aufwies. Gleiches gilt für die Lymphknotenmetastasierung und den Gleason-Score als Ausdruck der Tumoraggressivität: Unter Rücksicht auf den BMI mit und ohne

Gruppeneinteilung war keine Korrelation zu einem Lymphknotenbefall ($p=0,118$) oder einem erhöhten Gleason-Score ($p=0,084$) zu finden.

Hinsichtlich des Tabakkonsums war von DANIELL, CERHAN und FURUYA et al. [14,20,24] ebenfalls ein fördernder Effekt auf die Entstehung eines PCa beschrieben worden. Zwei der Autoren fanden zusätzlich ein gesteigertes Progressionsrisiko des Prostatakarzinoms unter dem Konsum von Nikotin [14,24]. Die vorliegenden Ergebnisse unserer Studie zeigten zunächst eine Gleichverteilung des Raucheranteils in der Gruppe mit Prostatakarzinom sowie in der Kontrollgruppe: 14,3 % der Patienten mit einem PCA konsumierten durchschnittlich 14,2 Zigaretten pro Tag, 17,5% der Patienten in der Kontrollgruppe waren Raucher mit einem täglichen Konsum von 16,1 Zigaretten ($p=0,169$, Fisher's Exact Test). Im Vergleich zu den Nichtrauchern mit Prostatakarzinom konnten wir keinen Unterschied in der Stadienverteilung des Tumors, des Lymphknotenbefalls und in der Verteilung des Gleason-Score nachweisen und damit dem von CERHAN et al. und FURUYA et al. [14,24] beschriebenen Effekt einer gesteigerten Tumoraggressivität unter Nikotinkonsum nicht bestätigen.

Im Gegensatz zu den beschriebenen Risikofaktoren für ein Prostatakarzinom wird ein protektiver Effekt auf die Tumorentstehung durch Einnahme von ASS und anderen NSAID vermutet: In den vorliegenden Arbeiten [12,71,76-7,88-9,107] zeigte sich eine Risikoreduktion für die Entstehung eines PCa, erklärt durch den inhibitorischen Effekt der NSAID auf die Bildung von Prostaglandinen als Stimulatoren der Zellproliferation [91,110]. Eine zusätzliche Altersabhängigkeit und Abhängigkeit von der Dosis beschrieben PLATZ et al. sowie ROBERTS et al. [83,89]. Weiterhin wird eine Reduktion der Tumoraggressivität vermutet.

Der Nachweis der Tumorprotektion durch NSAID war an unserem eigenen Patientengut nicht zu führen. Zwischen den Patienten mit PCa und Einnahme von ASS oder anderen NSAID (28,6 %) und der Kontrollgruppe (26,6 %) bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,486$, Fisher's Exact Test). Auch hinsichtlich der Tumoraggressivität war durch die Einnahme von NSAID kein Vorteil gegenüber den Prostatakarzinompatienten ohne Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika nachzuweisen. Weder in der Verteilung der Tumorstadien ($p=0,528$, Chi²-Test), noch im Anteil des Lymphknotenbefalls ($p=0,443$, Fisher's Exact Test) und in der Verteilung

des Gleason-Score ($p=0,25$, Chi²-Test) war ein Unterschied bei den Patienten mit Prostatakarzinom durch die Einnahme von NSAID nachzuweisen.

Zusammenfassend können wir am eigenen Patientengut sowohl den Einfluss der genannten Risikofaktoren: Übergewicht, Hyperinsulinämie und Diabetes mellitus sowie den Konsum von Nikotin als auch den protektiven Effekt der NSAID auf die Karzinomentstehung des Prostatakarzinoms nicht bestätigen.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Adami H.O., McLaughlin J., Ekblom A., Berne C., Silverman D., Hacker D., Persson I.
Cancer risk in patients with diabetes mellitus
Cancer Causes Control, 2, 307-14, 1991
- [2] Amling C.L., Kane C.J., Ward J.F., et al.
The impact of obesity on pathologic variables and surgical complications in patients undergoing radical prostatectomy
J Urol 163, 58, 2000
- [3] Amling C.L., Kane J.C., Riffenburgh R.H., Ward J.F., Roberts J.L., Lance R.S., Friedrichs P.A., Moul J.W.
Relationship between obesity and race in predicting adverse pathologic variables in patients undergoing radical prostatectomy
Urology, 58, 23-28, 2001
- [4] Andersson SO., Wolk A., Berstrom R., et al.
Body size and prostate cancer: A 20 year follow-up study among 135,006 Swedish construction workers
J Natl Cancer Inst, 89, 385-389, 1997
- [5] Aziz N.H., Hartmann T., Barrett M., et al.
Weight and prostate cancer in the Alpha- Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Trial
ASCO 19, 647a, 2000
- [6] Bar R.S., Siddle K., Dolash S., Boes M., and Dake B.
Actions of insulin-like growth factors I and II in cultured microvessel endothelial cells from bovine adipose tissue.
Metabolism 37, 714-720

- [7] Barnard R.J., and Youngren J.F.
Regulation of glucose transport in skeletal muscle
FASAB J 6, 3238-3244, 1992
- [8] Barnard R.J., Ugianskis E.J., Martin D.A., and Inkeles S.B.
Role of diet and exercise in the management of hyperinsulinaemie and
associated atherosclerotic risk factor
Am J Cardiol 69, 440-444, 1992
- [9] Benoit R.M., Naslund M.J.
Detection of latent prostate cancer from routine screening: comparison with
breast sreening
Urology, 46, 533-536, 1995
- [10] Bergstrom A., Pisani P., Tenet V., Wolk A., Adami H.-O.
Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe
Int J Cancer, 91, 421-430, 2001, (Erratum, Int J Cancer, 92, 927, 2001)
- [11] Bjorntorp P.
Metabolic implications of body fat distribution
Diabetes care, 14, 1132-1143, 1991
- [12] Bucher C., Jordan P., Nickleit V., Torhorst J., Mihatsch MJ.
Relative risk of malignant tumors in analgesic abusers. Effect of long-
term intake of aspirin.
Clin Nephrol, 51, 67-72, 1999
- [13] Carroll K.
Obesity as a risk factor for certain types of cancer
Lipids, 33, 1055-1059, 1998

- [14] Cerhan J.R., Torner J.C., Lynch C.F., et al.
Association of smoking, body mass and physical activity with risk of prostate cancer in the Iowa 65+Rural Health Study (United States)
Cancer Causes Control, 8, 229-238, 1997
- [15] Chan J.M., Stampfer M.J., Giovannucci E., et al.
Plasma insulin-like growth factor-1 and prostate cancer risk: a prospective study.
Science, 279, 563-566, 1998
- [16] Checkoway H.J., Di Ferdinando G., Hulka B.S., Mikey D.D.
Lifestyle and occupational risk factors for prostate cancer
Prostate, 10, 79-88, 1987
- [17] Coalo A., Marzullo P., Spiezia S., et al.
Effect of growth hormon (GH) and insulin-like growth factor-1 on prostate disease: An ultrasonographic and endocrine study in acromegaly, GH deficiency and healthy subjects
J Clin Endocrinol Metab, 84, 1986-1991, 1999
- [18] Coffey D.S.
Similarities of prostate and breast cancer: Evolution, diet and estrogens
Urology, 57 (Suppl 4a), 31-38, 2001
- [19] Cohen J.H., Kristal A.R., Stanford J.
Fruits and vegetable intakes and prostate cancer risk
JNCI, 92, 61-68, 2000
- [20] Daniell H.W.
A better prognosis for obese men with prostate cancer
J Urol, 155, 220-225, 1996
- [21] Diamandis E.P., Yu H.,

- Does prostate cancer start at puberty?
 J Clin Lab Anal, 10, 468-469, 1996
- [22] Freeland S.J., Aronson W.J., Kane C.J., Presti J.C., Amling C.L., Elashoff D., Terris M.K.
 Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: A report by the Shared Access Regional Cancer Hospital database study group
 J Clin Oncol, 23 (10), 2434-5, author reply 2435, 2005
- [23] Freeland S.J., Grubb K.A., Yiu S.K., Nielsen M.E., Mangold L.A., Isaacs W.B., Epstein J.I., Partin A.W.
 Obesity and capsular incision at the time of open retropubic radical prostatectomy
 J Urol, 174(5), 1798-801, 2005
- [24] Furuya Y., Akimoto S., Akakura K., et al.
 Smoking and obesity in relation to the aetiology and disease progression of prostate cancer in Japan
 Int J Urol, 5, 134-137, 1998
- [25] Garcia-Rodriguez L.A., Lopez-Ridaura R.
 Inverse association between non steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer
 Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 13, 28-39, 2004
- [26] Giles G., Ireland P.
 Diet, nutrition and prostate cancer
 Int J Cancer, 10, 13S-17S, 1997
- [27] Giovannucci E., Ascherio A., Rimm E.B., Stampfer M.J., Colditz G.A., et al.
 Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer

- JNCI, 87, 1767-76, 1995
- [28] Giovannucci E., Rimm EB., Stampfer M.J., et al.
Height, body weight, and risk of prostate cancer
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 6, 557-563, 1997
- [29] Giovannucci E., Rimm E.B., Colditz G.A., et al.
A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer
J Natl Inst, 85, 1571-1579, 1993
- [30] Giovannucci E., Rimm E.B., Colditz G.A., Willet W.C.
Diabetes mellitus and risk of prostate cancer (United States)
Cancer Causes Control, 9, 3-9, 1998
- [31] Gonzalez-Perez A., Garcia Rodriguez L.A., Lopez-Ridaura R.
Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cancer sites other than the
colon and rectum: A meta- analysis
BMC Cancer, 3, 28-39, 2003
- [32] Gray A., Feldmann H.A., Mc Kinlay J.B., and Longcope C.
Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: Results of
the Massachusetts Male Aging Study
J Clin Endocrinol Metab, 73, 1016-1025, 1991
- [33] Gridley G., McLaughlin J.K., Ekblom A., et al.
Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis
J Natl Cancer Inst, 85, 307-11, 1993
- [34] Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T., Thun M.
Cancer statistics
CA Cancer J Clin, 51, 15-36, 2001

- [35] Greenwald P., Damon A., Kirmss V., et al.
Physical and demographic features of men before developing cancer of the prostate
J Natl Cancer Inst, 53, 341-346, 1974
- [36] Gunnell D., Davey Smith G., Holly J., et al.
Leg length and risk of cancer in the Boyd Orr cohort
BMJ, 317, 1350-1351, 1998
- [37] Gupta S., Srivastava M., Ahmad N., Bostwick D.G., Mukhtar H.
Overexpression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma
Prostate, 42, 73-8, 2000
- [38] Handelsmann D.J.
Testosterone and other androgens: physiology, pharmacology and therapeutic use
In: L.J. DeGroot, H.G.Besser, J.L. Jameson, D.L. Loriaux, J.C. Marshall, W.D. Odell, J.T. Potts Jr., and A.H. Rubinstein (eds.)
Endocrinology, 3rd Edition, pp.2351-2355. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995
- [39] Harman S.M., Metter E.J., Blackman M.R., et al.
Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-III and prostate-specific antigen as predictors of clinical prostate cancer
J Clin Endocrinol Metab, 85, 4258-4265, 2000
- [40] Henderson B.E., Bogdanoff E., Gerkins V.R., SooHoo J., Arthur M.
Evaluation of cancer risk factors in a Retirement Community
Cancer Res., 34, 1045-48, 1974
- [41] Herbert J.R., Hurley T.G., Olendzki B.C., et al.
Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality; a cross-national study

- J Natl Cancer Inst, 90, 1637-1647, 1998
- [42] Ho G., Melman A., Liu S.-M., Yu H., Negassa A., Burk R.D., Hsing A.W., Ghavamian R., Chua Jr. S.C.
Polymorphism of the insulin gene is associated with increased prostate cancer risk
Br J Cancer, 88, 263-269, 2003
- [43] Hussain T., Gupta S., Mukhtar H.
Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis
Cancer Lett, 191, 125-35, 2003
- [44] IARC handbooks of cancer prevention., Vol.8
Weight control and physical activity
Lyons, France: International Agency for research on Cancer, 2002
- [45] Johnson F., Wolk A., Pederson N.L., Lichtenstein P., et al.
Obesity and hormon-dependent tumors: cohort and co-twin control studies based on the Swedish twin registry
Int J cancer, 106, 594-599, 2003
- [46] Katsuki A., Sumida Y., Murashima S., Fujii M., Ito K., et al.
Acute and chronic regulation of serum sex hormone-binding globulin levels by plasma insulin concentrations in male non-insulin-dependent diabetes mellitus patients
J Clin Endocrinol Metab, 81, 2515-2519, 1996
- [47] King G.L., and Kahn C.R.
Non-parallel evolution of metabolic and growth-promoting functions of insulin
Nature, 292, 644-646, 1981
- [48] Kirschenbaum A., Klausner A.P., Lee R., et al.

- Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in the human prostate
Urology, 56, 671-6, 2000
- [49] Kirschenbaum A., Liotta D.R., Yao S., et al.
Immunohistochemical localization of cyclooxygenase-1 und -2 in the human fetal
and adult male reproductive tracts
J Clin Endocrinol Metab, 85, 3436-41, 2000
- [50] Kolonel L.N.
Nutrition and prostate cancer
Cancer Causes Control, 7, 83-94, 1996
- [51] Kolonel L.N., Nomura A., Cooney R.
Dietary fat and prostate cancer: current review
JNCI, 91, 414-428, 1999
- [52] Kolonel L.N., Yoshizawa C.N., Hankin J.H., et al.
Diet and prostate cancer: a case control study in Hawaii
Am J Epidemiol, 127: 999-1012, 1988
- [53] Kopelmann P.G.
Obesity is a medical problem
Nature, 404, 635-643, 2000
- [54] Langmann MJ., Cheng K.K., Gilman E.A., Lancashire R.J.
Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case
control study in general practice research database
Cancer Epidemiol Biomark Prev, 7, 869-873, 1998
- [55] LaVecchia C., Negri E., Franceschi S., D'Avanzo B., Boyle P.
A case-control study of diabetes and cancer risk
Br J Cancer, 70, 950-53, 1994

- [56] Leitzmann M.L., Stampfer M.J., Ma J., et al.
Aspirin Use in Relation to Risk of Prostate Cancer
Cancer Epidemiol Biomark Prev, 11, 1108-11, 2002
- [57] Le Marchand L., Kolonel L.N., Wilkens L.R., et al.
Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii.
Epidemiology, 5, 276-282, 1994
- [58] Ma J., Pollak M., Giovannucci E., et al.
Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding protein-3
J Natl Cancer Inst, 91, 620-25, 1999
- [59] Madaan S., Abel P.D., Chaudhary K.S., et al.
Cytoplasmatic induction and overexpression of cyclooxygenase-2 in human prostate cancer: implications for prevention and treatment
BJU Int, 86, 736-41, 2000
- [60] Mahmud S., Franco E., Aprikian A.
Prostate cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review and meta-analysis
Br J Cancer, 90, 93-99, 2004
- [61] Mantzoros C.S., Tzonou A., Signorello L.B., et al.
Insulin-like growth factor-1 in relation to prostate cancer and benign prostate hyperplasia
Br J Cancer, 76, 1115-1158, 1999
- [62] Merrick G.S., Butler W.M., Wallner K.E., Galbreath R.W., Allen Z., Lief J.H., Adamovich

- Influence of body mass index on biochemical outcome after permanent brachytherapy
Urology, 65(1), 95-100, 2005 Jan
- [63] Mills P.K., Beeson W.L., Phillips R.L., et al.
Cohort study of diet, lifestyle and prostate cancer in Adventist men.
Cancer, 64, 1989
- [64] Morton M.S., Turkes A., Denis L., et al.
Can dietary factors influence prostatic disease?
BJU Int, 84, 549-554, 1999
- [65] Moran E.M.
Epidemiological and clinical aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer risks
J Environ Pathol Toxicol Oncol, 21, 193-201, 2002
- [66] Moyad M.A.
Is obesity a risk factor for prostate cancer, and does it even matter? A hypothesis and different perspective
Urology, (Suppl 4A), 59, 41-50
- [67] Mydlo J.H., Kanter J.L., Kral J.G., et al.
The role of obesity and diet in urological carcinogenesis
BJU Int, 84, 225-234, 1999
- [68] Mydlo J.H., Kral J.G., Macchia R.J.
Differences in prostate and adipose tissue basic fibroblast growth factor: an analysis of preliminary results
Urology, 50, 472-478, 1997
- [69] Mydlo J.H., Tieng N.L., Volpe M.A., et al.

- A pilot study analyzing PSA, serum testosterone, lipid profile, body mass index and race in a small sample of patients with and without carcinoma of the prostate
 Prostate Cancer Prostatic Dis, 4, 101-5, 2001
- [70] Nam S.Y., Lee E.J., Kim K.R., et al.
 Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and their relationship to IGF-binding protein-1 (BP-1), IGFBP-2, IGFBP-3, insulin and growth hormone
 Int J Obes, 21, 355-359, 1997
- [71] Nelson J.E., Harris R.E.
 Inverse association of prostate cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): result of case-control study
 Oncol Rep, 7, 169-70, 2000
- [72] Nelson W.G., De Marzo A.M., De Weese T.L.
 The molecular pathogenesis of prostate cancer prevention
 Urology, suppl., 57, 39, 2001
- [73] Neugut A.I., Rosenberg D.J., Ahsan H., Jakobson J.S., Wahid N., Hagan M., Rahman M.I., et al.
 Association between coronary heart disease and cancers of the breast, prostate and colon
 Cancer Epidemiol Biomark Prev, 7, 869-73, 1998
- [74] Ngo N.H., Barnard R.J., Tymchuk C.N., et al.
 Effect of diet and exercise on serum insulin, IGF-1 and IGFBP-1 levels and growth of LNCaP cells in vitro
 Cancer Causes Control, 13, 929-35, 2002
- [75] Nomura A.M., and Kolonel L.N.
 Prostate cancer: a current perspective

- Epidemiol Rev, 13, 200-227, 1991
- [76] Norrish A.E., Jackson R.T., Mc Rae C.U.
Non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer progression
Int J Cancer, 77, 511-5, 1998
- [77] Paganini-Hill A., Chao A., Ross R.K., Henderson B.E.
Aspirin use and chronic disease: a cohort study of the elderly
BMJ (Clin Res Ed), 299, 1247-50, 1989
- [78] Pasquali R., Casimirri F., Iasio R., Mesini P., Boschi S., et al.
Insulin regulates testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations
in adult normal-weight and obese men
J Clin Endocrinol Metab, 80,654-658, 1995
- [79] Perron L., Moore L., Meyer F.
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and prostate cancer
(PC) risk: a population-based case-control study
Am J Epidemiol, 153,100, 2001
- [80] Perron L., Bairati I., Moore L., Meyer F.
Dosage, duration and timing of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk
of prostate cancer
Int J Cancer, 106, 409-415, 2003
- [81] Peto J.
Cancer epidemiology in the last century and the next decade
Nature, 411, 390-395, 2001
- [82] Pienta K.J.
Aetiology, epidemiology and prevention of carcinoma of the prostate
Campbell M.F., Retik A.B., Vaughan E.D. (Eds.) 7th edition

Campbell's Urology, WB Saunders Company, Vol.3, 379-386, 1997

- [83] Platz A.E., Rohrmann S., Pearson J.D., et al.
 Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Prostate Cancer in the
 Baltimore Longitudinal Study of aging
 Can Epidemiol Bio Prev, 14(2), 390-6, 2005
- [84] Plymate S.R., Matej L.A., Jones R.E., and Friedl K.E.
 Inhibition of sex-hormone-binding globulin production in the human hepatoma
 (Hep G2) cell line by insulin and prolactin.
 J Clin Endocrinol Metab, 67,460-464, 1988
- [85] Polychronakos C., Jantly U., Lehoux J.G., and Koutsilieris M.
 Mitogenic effects of insulin and insulin-like growth factors on PA-III rat prostate
 adenocarcinoma cells: characterization of the receptors involved
 Prostate, 19, 313-321, 1991
- [86] Pummer K., Stettner H., Trummer H., et al.
 Body mass index is a predictor for organ confined prostate cancer (abstract)
 J Urol, 163, 183, 2000
- [87] Putnam S.D., Cerhan J.R., Parker A.S., Bianchi G.D., Wallace R.B., Cantor
 K.P., Lynch C.F.
 Lifestyle and anthropometric risk factors for prostate cancer in a cohort of Iowa
 men
 Ann Epidemiol, 10, 361-369, 2000
- [88] Rasmussen F., Johansson M.
 Increase in the prevalence of overweight and obesity from 1995 to 1998 among
 18-years-old males from Sweden
 Acta Paediatr, 89, 888-889, 2000

- [89] Roberts R.O., Jakobson D.J., Girman C.J., Rhodes T., et al.
A Population-based study of daily nonsteroidal anti-inflammatory drugs
use and prostate cancer
Mayo Clin Proc, 77, 219-25, 2002
- [90] Rohrmann S., Roberts W.W., Walsh P.C., Platz E.A.
Family history of prostate cancer and obesity in relation to high-grade disease
and extraprostatic extension in young men with prostate cancer
Prostate, 55, 140-146, 2003
- [91] Rose D.P., Connolly J.M.
Effects of fatty acids and eicosanoid synthesis inhibitors on the growth of two
human prostate cancer cell lines
Prostate, 18, 243-54, 1991
- [92] Ross R.K., Henderson B.E.
Do diet and androgens alter prostate cancer risk via a common etiologic pathway
(editorial)?
J Natl Cancer Inst, 86, 252-4, 1994
- [93] Ross R.K., Shimizu H., Paganini-Hill A., et al.
Case control studies of prostate cancer in blacks and whites in Southern
California
J Natl Cancer Inst, 78, 869-874, 1987
- [94] Scacchi M., Pincelli A.I., Cavagnini F.
Growth hormone in obesity
Int J Obes, 23, 260-271, 1999
- [95] Schreinemachers D.M., Everson R.B.
Aspirin use and lung, colon and breast cancer incidence in a prospective study
Epidemiology, 5, 138-46, 1994

- [96] Schuurmann A.G., Goldbohm R.A., et al.
Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherland Cohort Study
Am J Epidemiol, 151, 541-549, 2000
- [97] Severson R.K., Grove J.S., Nomura A.M., et al.
Body mass and prostate cancer: a prospective study
BMJ, 297, 713-715, 1988
- [98] Shapell S.B., Manning S., Boeglin W.E., et al.
Alterations in lipooxygenase and cyclooxygenase-2 catalytic activity and mRNA expression in prostate carcinoma
Neoplasia, 3, 287-303, 2001
- [99] Stoll B.A.
Do anthropometric measures predict risk of prostate cancer?
Am J Epidemiol, 151, 550-553, 2000
- [100] Tajamul H., Sanjay G., Hasan M.
Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis
Cancer Letters, 2003, 191, 125-135
- [101] Tanji N., Kikugawa T., Yokoyama M.,
Immunohistochemical study of cyclooxygenases in prostatic adenocarcinoma;
relationship to apoptosis and Bcl-2 protein expression
Anticancer Res, 20, 2313-9, 2001
- [102] Tarmann G.J., Kane C.J., Moul J.W., et al.
Impact a socioeconomic status and race on clinical parameters of patients
undergoing radical prostatectomy in an equal access health care system
Urology, 56, 1016-1020, 2000

- [103] Thompson M.M., Garland C., Barrett-Connor E., et al.
Heart disease risk factors, diabetes and prostate cancer in an adult community
Am J Epidemiol, 129, 511-517, 1989
- [104] Thun M.J., Henley S.J., Patrono C.
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic,
pharmacologic and clinical issues
J Natl Cancer Inst, 94, 252-66, 2002
- [105] Thun M.J., Namboodiri M.M., Calle E.E., Flanders W.D., Heath C.W.
Aspirin use and risk of fatal cancer
Cancer Res, 53, 1322-27, 1993
- [106] Tymchuk C.N., Tessler S.B., Aronson W.J., et al.
Effect of diet and exercise on insulin, sex hormone-binding globulin and
prostate-specific antigen
Nutr Cancer, 31, 127-131, 1998
- [107] Vane J.R., Botting R.M.
The mechanism of action of aspirin
Tromb Res, 110, 255-8, 2003
- [108] Walker A.R., Walker B.F., Tsoetsi N.G., et al.
Case-control study of prostate cancer in black patients in Soweto, South Africa
Br J Cancer, 65, 438-441, 1992
- [109] Wechter W.J., Leipold D.D., Murray E.D., et al.
E-7869 (R-Flurbiprofen) inhibits progression of prostate cancer in the
TRAMP mouse
Cancer Res, 60, 2203-2208, 2000

- [110] Weiderpass E., Persson I., Adami H.O., Magnusson C., Lindgren A., Baron J.A.
Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension and risk of
postmenopausal endometrial cancer (Schweden)
Cancer Causes Control, 11, 185-192, 2000
- [111] Weiderpass E., Ye W., Vainio H., Kaaks R., Adami H.
Reduced risk of prostate cancer among patients with diabetes mellitus
Int. J. Cancer, 102, 258-61, 2002
- [112] West D.W., Slattery M.L., Robison L.M., et al.
Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with
special emphasis on aggressive tumors
Cancer Causes Control, 2, 85-94, 1991
- [113] Whittemore A.S., Paffenbarger R.S. Jr, Anderson K., et al.
Early precursors of site-specific cancers in college men and women
J Natl Cancer Inst, 74, 43-51, 1985
- [114] Whittemore A.S., Kolonel L.N., Wu A.H., et al.
Prostate cancer in relation to diet, physical activity and body size in blacks,
whites and Asian in the United States and Canada
J Natl Cancer inst 87, 652-661, 1995
- [115] WHO
Obesity: preventing and managing the global epidemic
WHO Technical Report series 894, Geneva: WHO 2000
- [116] Will J.C., Vinicor F., Calle E.E.
Is diabetes mellitus associated with prostate cancer and survival?
Epidemiology, 10(3), 313-18, 1999
- [117] World Health Organisation

- Physical status: the use and interpretation of anthropometry; report of a WHO Expert Committee
WHO, 854, 1-452, 1995
- [118] World Cancer Research Fund
Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective.
Washington, D.C.: American Institute for Cancer Research, 371-373, 1997
- [119] Wu K.K.
Control of COX-2 and iNOS gene expression by aspirin and salicylate
Thromb Res, 110, 273-6, 2003
- [120] Xu X.C.
COX-2 inhibitors in cancer treatment and prevention, a recent development
Anticancer Drugs, 23, 127-137, 2002
- [121] Yoshimura R., Sano H., Masuda C., et al.
Expression of Cyclooxygenase-2 in prostate carcinoma
Cancer, 89, 589-96, 2000
- [122] Zha S., Gage W.R., Sauvageot J., et al.
Cyclooxygenase-2 is up-regulated in proliferative inflammatory atrophy of the prostate, but not in prostate carcinoma
Cancer Res, 61, 8617-23, 2001
- [123] Zumoff B.
Hormonal abnormalities in obesity
Acta Med Scand Suppl, 723, 152-160, 1998
- [124] Gleason D.F.
Histological grading of prostatic cancer: a perspective.
Human Pathology 23, 273-279, 1998

8 Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter (10^{-2} Meter)
COX-1	Cyclooxygenase 1
COX-2	Cyclooxygenase 2
DM	Diabetes mellitus
IDDM	insulinabhängiger Diabetes mellitus
IGF-1	insulin-like growth factor-1
IGF-2	insulin-like growth factor-2
IGFBP-1	IGF-binding protein-1
kg	Kilogramm (10^3 Gramm)
LBM	Lean Body-Mass-Index
LK	Lymphknoten
ml	Milliliter (10^{-3} Liter)
NIDDM	nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus
NSAID/ NSAR	non-steroidal anti-inflammatory drugs/ nicht-steroidale Antirheumatika
ng	Nanogramm (10^{-9} Gramm)
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
SHGB	sexualhormonbindendes Globulin
ÜLR	Überlebensrate
WHR	waist-to-hip-ratio

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Axel Heidenreich für die Überlassung des Themas meiner Dissertation sowie seine freundschaftliche und kritische Unterstützung und Beratung während der Erfassung und Auswertung der Daten.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. W. Wagner für die Überlassung der Patientendaten seiner Klinik.

Ein herzliches Dankeschön an Frau Monika Laux für die Durchsicht der Arbeit und orthographische Korrektur.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Mann Norbert für seine hervorragende Unterstützung und Motivation während der gesamten Arbeit.