

Vorwort

Ein weit verbreiteter Irrtum liegt in der Annahme, Krebs sei ein unvermeidbares Schicksal. Richtig ist, dass jeder Mensch ein persönliches Erkrankungsrisiko trägt, das er bis zu einem gewissen Grad selbst beeinflussen kann.

Anliegen dieses Buches ist es, auf die verschiedenen Erkrankungsgefahren für Prostatakrebs hinzuweisen, da je nach individuellem Risiko unterschiedliche Präventionsmaßnahmen notwendig sind. Es richtet sich an vermeintlich Gesunde und deren Angehörige, die sich über die Möglichkeiten einer Vorbeugung informieren wollen. Ziel ist es, den einzelnen zu einer eigenen Kalkulation anzuregen, damit er die Entscheidung zu Vorbeugung und Vorsorge-Früherkennung autonom treffen kann.

Oft werden in den Medien Krebs verhütende Maßnahmen empfohlen, deren Wirksamkeit man durchaus kontrovers beurteilen kann. Einige sind sinnvoll, andere nutzlos, manche sogar gefährlich. Einige werden von den Krankenkassen bezahlt, für andere muss man selbst aufkommen. Sie alle werden hier aufgeführt.

Gerade medizinischen Laien fällt es häufig schwer, sinnvolle von zweifelhaften und vorwiegend kommerziell bestimmten Angeboten zu unterscheiden. Dieses Buch soll auch helfen, die Notwendigkeit der so genannten „Individuellen Gesundheitsleistungen (IGel.)“ richtig einzuschätzen. Es soll eine Entscheidungshilfe sein, ob, und wenn ja, welche vorbeugende Maßnahme angebracht ist.

Untersuchungen zur Früherkennung, mit dem Ziel einer Heilung versprechenden Therapie, standen bislang im Zentrum der Vorsorge. Ob sie die Sterblichkeit tatsächlich beeinflussen, wird aber kontrovers beurteilt. Es gibt wichtige Argumente von Skeptikern, die ihre Wertigkeit in Frage stellen und Maßnahmen zur Vermeidung von Prostatakrebs für wichtiger halten. Argumente „für und wider die gesetzliche Prostatakrebsvorsorge“ werden eingehend behandelt. Sie sollen den Leser anregen, sich eine eigene Meinung zu bilden.

Die derzeitigen Untersuchungsmöglichkeiten zur Abklärung bei Krebsverdacht werden erwähnt und kommentiert. Methoden, die noch vor Jahren zum „Goldstandard“ zählten, sind heute überholt. Manche Aktionen gelten nicht nur als überflüssig, sondern auch als

Argumente „für und wider die gesetzliche Prostatakrebsvorsorge“ werden eingehend behandelt

irreführend und riskant. Das Buch soll auch vor sinnlosen Untersuchungen bewahren.

Die Beschäftigung mit dem individuellen Risiko und den Vorbeugemöglichkeiten dient der eigenen Gesundheitskompetenz. Mit diesem Buch sollen aber auch Menschen aus Bereichen des Gesundheitswesens, der Sozialversicherungen, einschließlich Ärzten, angesprochen werden, die ebenso wie der Autor der Ansicht sind, dass zur Betreuung auch die Aufklärung vor und Verhütung von Krankheiten gehören. Nicht zuletzt soll das Buch eine Aufforderung an die Kosten- und Leistungsträger der Gesundheit sein, über Prioritäten in der Herausforderung der Karzinomdiagnostik, Therapie und Rehabilitation nachzudenken. Das Buch sieht die Chancen primär in der Krebsvorbeugung und einer Risiko adaptierten Krebsfrüherkennung.

Einleitung

Krebs galt noch vor 100 Jahren als eine eher seltene Krankheit, die lediglich einen geringen Prozentsatz der Bevölkerung betraf. Um 1900 schätzte man in Europa die Gefahr an Krebs zu erkranken, als eher gering ein. Heutzutage ist die Krankheit hingegen so weit verbreitet, dass fast jeder einen Verwandten hat, der an ihr leidet oder gelitten hat. Krebserkrankungen stellen keine Ausnahme mehr dar, sie sind praktisch zur Regel geworden. Dies trifft besonders auf Prostatakrebs zu, der im hohen Alter sehr häufig ist. Laut Statistik sind bei 70 bis 80 % der über siebzig Jahre alten Männer Krebsherde in der Prostata feststellbar. Glücklicherweise ist die Geschwulst nicht in jedem Fall aggressiv, führt auch im weiteren Verlauf nicht regelmäßig zu Beschwerden oder zum Tod. Meist handelt es sich um latente Tumore, die im Volksmund „schlafende“ Karzinome genannt werden. Gemäß der Statistik haben weniger als 10 % der Erkrankten Beschwerden, „nicht einmal“ 3 % sterben an dem Karzinom. Die meisten sterben „mit dem Karzinom“, d. h. nicht durch den Tumor, sondern an einer anderen Ursache.

In **Kapitel I** werden Ursachen und Risiken genannt: Warum erkrankt der eine, verläuft bei ihm die Erkrankung bösartig, ja führt möglicherweise zum Tode, während der andere verschont bleibt oder sich der „Krebs“ bei ihm harmlos verhält und nicht zu einer aggressiven, behandlungsbedürftigen Geschwulst anwächst.

Risiken zu erkennen und sich entsprechend gesundheitsfördernd zu verhalten, ist das Hauptanliegen der Prävention. Wer sein eigenes Risiko kennt, kann gezielt etwas tun. Viele überschätzen ihr Risiko, andere unterschätzen es. Sind die Risiken hoch, müssen Präventionsmaßnahmen besonders ernst genommen werden. Wer aber kein Risiko hat, dem nutzen strenge Vorsorge- und Vorbeugungsmaßnahmen wenig, ja, sie schränken seine Lebensqualität ein.

Ausführlich wird in **Kapitel II** auf Möglichkeiten eingegangen, durch eigenes Verhalten zur Vorbeugung beizutragen. Hierzu gibt es zwei Hauptstrategien: die der Krebsfrüherkennung (Krebsvorsorgeuntersuchungen) und jene der Verhütung von Erkrankungsrisiken. Dass es aktive Vorbeugemaßnahmen gibt und sie das Erkrankungsrisiko signifikant reduzieren, wurde bislang weitgehend ignoriert. Der Schwerpunkt bei der Prävention lag fast ausschließlich auf der Vorsorge-Früherkennung. Hier werden nun Erkenntnisse

Laut Statistik sind bei 70 bis 80 % der über siebzig Jahre alten Männer Krebsherde in der Prostata feststellbar

Sind die Risiken hoch, müssen Präventionsmaßnahmen besonders ernst genommen werden

Das Abtasten der Prostata
vom Darm her und die
Bestimmung des PSA-Spiegels
im Blut hat eine wesentlich
geringere Aussagekraft als
man früher annahm

aus zahlreichen Studien kommentiert, die sich mit Vorsichtsmaßnahmen zur Verhütung von Prostatakrebs befasst haben. Sie zeigen eindeutig, dass das Erkrankungsrisiko reduziert werden kann. Auch gibt es Erfolg versprechende Medikamente.

Kapitel III befasst sich mit der Krebsfrüherkennung. Krebsvorsorge-Früherkennungsuntersuchungen sind von Untersuchungen zur Abklärung bei einem Krebsverdacht zu unterscheiden. Letztere sind wesentlich detaillierter und aufwändiger als Untersuchungen im Rahmen der gesetzlichen Prostatakrebsvorsorge. Methoden, die noch vor Jahren zum „Goldstandard“ zählten, gelten heute als überholt. So hat das Abtasten der Prostata vom Darm her und die Bestimmung des PSA-Spiegels im Blut eine wesentlich geringere Aussagekraft als man früher annahm; darüber hinaus können diese „Früherkennungsmethoden“ aufgrund der häufig falsch positiven und kontrollbedürftigen Befunde die Lebensqualität erheblich einschränken. Es gibt sensitivere und spezifischere Untersuchungsmöglichkeiten. Sie haben aber auch Nachteile und sind nicht immer sinnvoll.

In **Kapitel IV** geht es um die gesetzlichen Prostatakrebs-Vorsorgeuntersuchungen, auch Screening-Untersuchungen genannt. Die bislang allgemein propagierte Vorsorge-Früherkennung ist in der bisherigen Form korrekturbedürftig. Sie ist zu eng und grobmaschig, und wird den unterschiedlichen Erkrankungsrisiken nicht gerecht. Sie sollte stärker risikoorientiert sein. Für ihre Wahrnehmung spricht die Beobachtung, dass seit ihrer Einführung die Sterblichkeit an Prostatakrebs abgenommen hat. Es gibt aber zahlreiche Kritiken und berechtigte Verbesserungsvorschläge, so die Fokussierung der Früherkennung auf Risikogruppen. Sie bietet die Chance, nicht nur die Effizienz, sondern auch das Kosten-Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Krebsfrüherkennung zu verbessern. Argumente von Befürwortern und Kritikern der gesetzlichen Krebsvorsorge-Früherkennungsuntersuchungen werden in diesem Kapitel zusammengefasst. Liegt kein relevantes Risiko vor, bringen die Vorsorgeuntersuchungen in der bisherigen Form mehr Nachteile als Nutzen.

Kapitel V befasst sich mit der Gefahr falscher Befunde (sowohl falsch positiver als auch falsch negativer) bei Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung sowie mit den Auswirkungen einer Überdiagnostik. Die hiervon ausgehenden Gefahren werden unterschätzt. Als negative Auswirkung ist besonders die Gefahr der „Übertherapie“ zu erwähnen. Sie ist bei der Prostatakarzinomvorsorge-Früherkennung besonders groß. Bei einer risikoadaptierten Früherkennung mit spezifischeren Untersuchungsmethoden würde die Gefahr reduziert.

Unklar ist, ob alle in der Vorsorge festgestellten Tumore behandelt werden müssen oder eine Überwachung ausreicht. Vor- und Nachteile der „aktiven Überwachung“ werden hier kommentiert.

„Prostatakrebs“ ist ein weitläufiger Begriff. Darunter werden verschiedene Karzinomerkrankungen im Prostatagewebe mit unterschiedlicher Bösartigkeit, Herkunft und Verhaltensweise verstanden. Einige Karzinome neigen kaum zu Wachstum und Ausbreitung, andere sind sehr aggressiv, bilden frühzeitig Metastasen in Knochen und anderen Organen. Die Wahrscheinlichkeit hierfür lässt sich mit feingeweblichen, immunologischen und molekulargenetischen Untersuchungsmethoden teilweise vorhersagen.

Je nach Gewebeform und Aggressivität bedürfen die Tumore verschiedener Therapien und wahrscheinlich auch anderer Präventionsmaßnahmen, zumindest einer unterschiedlichen Gewichtung. Ebenso wie es keine, gegen alle Karzinome pauschal wirksame Therapie gibt, existiert auch keine all umfassend wirksame Krebsprävention. Die Differenzierung, die in der Therapie inzwischen selbstverständlich geworden ist, gilt auch für die Prävention. Viele Missverständnisse erklären sich mit der Pauschalisierung des Begriffs „Prostatakrebs“. Es gibt jedoch einige Risiken und Vorsorgemaßnahmen, die allen Tumorformen zu Eigen sind.

Was versteht man unter Krebsvorstufen, latenten oder schlafenden Prostatakarzinomen?

Mit den heutigen, immer empfindlicheren Untersuchungsverfahren gelingt es, Prostatakrebs schon in einem sehr frühen Stadium zu entdecken, wobei die Übergänge von Krebsvorstufen (inflammatorische Atrophie, prostatistische intraepitheliale Neoplasien, HGPINs) zu Früh- und latenten Karzinomen bzw. Mikrokarzinomen fließend

- Latente Prostatakarzinome
- Schlafende Prostatakarzinome
- Okkulte Prostatakarzinome
- Stumme Prostatakarzinome
- Mikrofokale Prostatakarzinome
- Indolente Prostatakarzinome
- Insignifikante Prostatakarzinome
- Frühkarzinome
- Minimale Prostatakarzinome
- Low-Risk-Prostatakarzinome
- Low-Volume-Prostatakarzinome
- HGPIN's (?)

Synonyme für die bei Vorsorge-Früherkennungsuntersuchungen entdeckten „Frühkarzinome“

sind. Die einen setzen atypische Zellansammlungen noch mit Krebsvorstufen gleich, die anderen behandeln sie schon wie Karzinome, die radikal zu beseitigen sind. Allen gemeinsam ist, dass sie keinerlei Beschwerden bereiten, sich aber zu aggressiven Tumoren entwickeln können, weshalb sie auch als schlafende Karzinome bezeichnet werden.

Was versteht man unter Krebsprävention?

Unter Krebsprävention (auch Krebsvorbeugung, Krebsprophylaxe oder Krebsvermeidung genannt) versteht man Maßnahmen und Verhaltensregeln, die die Entstehung von Krebserkrankungen verhindern oder zumindest die Wahrscheinlichkeit für eine solche Erkrankung herabsetzen.

Zur Krebsprävention zählt man auch die Krebsvorsorge (auch Krebsfrüherkennung genannt). Deren Ziel ist die möglichst frühzeitige Erkennung einer Krebserkrankung, um so die Erfolgsmöglichkeit einer Behandlung zu erhöhen.

Präventionsonkologen unterscheiden bei ihrem Vorgehen drei Formen der Prävention, nämlich die primäre, die sekundäre und die tertiäre.

Die drei Präventionsstrategien

- Die **primäre Prävention** umfasst alle spezifischen Aktivitäten, die die Entstehung von Krebsvorstufen und Karzinomen verhindern sollen.
- Die **Sekundärprävention** umfasst alle Maßnahmen zur Entdeckung symptomloser früher Krebsstadien.
- Die **Tertiärprävention** umfasst alle Maßnahmen, die eine Wiedererkrankung und/oder Verschlimmerung der Erkrankung sowie eine Verschlechterung der Lebensqualität verhüten sollen (Krebsnachsorge).

Worum geht es in der Präventionsforschung?

Warum einige Menschen an Prostatakrebs erkranken, andere hingegen bis ins hohe Alter gesund bleiben, ist Gegenstand der Präventionsforschung. Nicht nur die Entstehungsrisiken sind zu ermitteln, es geht auch um die Frage, wieso sich einige Tumore und Tumorstufen lange ruhig verhalten, andere hingegen rasch wachsen und bösartig werden. Die Erkenntnisse hierzu stammen maßgeblich aus der Krebsepidemiologie.

Nach wie vor gibt es in der Prostatakrebsprävention mehr Hypothesen als – auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhende – Erklärungen; jedoch weiß man heute wesentlich besser, welche Einflüsse zur Krebsentstehung führen, welche Verhaltensweisen das Wachstum begünstigen, wie man Erkrankungsrisiken vermeiden

Heute weiß man wesentlich besser, welche Einflüsse zur Krebsentstehung führen, welche Verhaltensweisen das Wachstum begünstigen, wie man Erkrankungsrisiken vermeiden kann und wer Präventionsmaßnahmen besonders ernst nehmen sollte

kann und wer Präventionsmaßnahmen besonders ernst nehmen sollte.

Es besteht allgemeine Übereinstimmung, dass es sich bei den meisten Prostatatumoren um ein multifaktorielles, d. h. durch viele Ursachen bestimmtes, aber nur selten monokausales Krankheitsgeschehen handelt. In der Regel müssen mehrere Risikofaktoren zu verschiedenen Zeiten und in unterschiedlichen Schritten zusammentreffen, damit es schließlich zum Ausbruch einer Krebserkrankung kommt. Manche Risikofaktoren sind dominanter als andere.

Was geschieht bei der primären Prävention (aktive Vorbeugung)?

Die verschiedenen Erkrankungsrisiken zu erkennen, sie in ihrer Bedeutung für die Gesundheit einzuschätzen, zu reduzieren bzw. ganz zu vermeiden, ist das Anliegen der (primären) Krebsprävention.

Ihr Ziel ist die Verhinderung der Erkrankung vor dem Wirksamwerden der Krankheitsursachen. Typische primäre Präventionsmaßnahmen sind Impfungen oder das Ausschalten von Risikofaktoren wie die Entfernung von Krebsvorstufen in der Prostata. Die Berücksichtigung bestimmter Verhaltensweisen zählt ebenfalls zur primären Prävention, wenn sie mit dem Ziel durchgeführt werden, den Übergang von Krebsvorstufen zu invasiven und aggressiven Karzinomen zu verhindern.

So manche „Dogmen“ zur Krebsvermeidung mussten dank späterer Studien neuen Erkenntnissen weichen; andere, schon seit langem geäußerte Vermutungen und Empfehlungen wurden hingegen bestätigt. Insgesamt gibt es vermehrt Hinweise dafür, dass sich eine Prostatakrebserkrankung verhindern lässt, zumindest aber ihre Bösartigkeit beeinflussbar ist.

Leider hat die primäre Krebsprävention – wenn überhaupt – nur eine sehr schwache Lobby. Sie weckt in der Öffentlichkeit weniger Aufmerksamkeit als die Therapie und die Krebsfrüherkennung. Dies liegt daran, dass ihre Erfolge häufig erst langfristig erkennbar sind. Politiker, Krankenkassen und leider auch die meisten Patienten denken eher kurzfristig, schieben unpopuläre, langfristig aber notwendige und auch sozioökonomisch sinnvolle Maßnahmen hinaus. Sekundäre Präventionsmaßnahmen, also die Vorsorge-Früherkennung, haben deshalb eine einflussreichere Lobby, weil sie momentan einsehbare und reproduzierbare Ergebnisse zeigen sowie ein Gewinn bringender Wirtschaftsfaktor im Gesundheitswesen sind.

Insgesamt gibt es vermehrt Hinweise dafür, dass sich eine Prostatakrebserkrankung verhindern lässt, zumindest aber ihre Bösartigkeit beeinflussbar ist

Was geschieht bei der sekundären Prävention?

Zur Prävention gehören auch Krebsvorsorgeuntersuchungen. Ihr Ziel ist die Krebsfrüherkennung bei vermeintlich **Gesunden**, da man annimmt, dass die Chancen der Heilung umso größer sind, je früher ein Tumor erkannt und behandelt wird. Diese sekundären Präventionsschritte werden auch Screening-Maßnahmen genannt. Sie sind nicht unumstritten. So gibt es Skeptiker, ja auch Kritiker, des in Deutschland praktizierten Prostatakrebs-Vorsorgeprogramms. Einige Kritiken sind durchaus berechtigt, sollten jedoch nicht mit einer pauschalen Ablehnung gleichgesetzt werden.

„Prostatakrebs-Screening-Untersuchungen“ sind weniger umfangreich, nicht so spezifisch und sensitiv wie die bei einem Krebsverdacht notwendigen Maßnahmen. Vor- und Nachteile der derzeit bei Krebsverdacht zur Verfügung stehenden Untersuchungen werden in Kapitel III ausführlich kommentiert. Es zeigt sich, dass bei einem Krebsverdacht ein individuelles, auf die jeweilige Situation des einzelnen Menschen abgestimmtes, diagnostisches Vorgehen notwendig ist!

Was geschieht bei der tertiären Prävention?

Zur tertiären Prävention zählt man jene Handlungsanweisungen, die die Überlebenszeit und die Lebensqualität nach abgeschlossener Krebstherapie verbessern sollen. Ein Krankheitsrückfall (Rezidiv) sowie negative physische und psychische Auswirkungen sollen durch sie verhindert werden. Maßnahmen der tertiären Prävention sind nicht Gegenstand dieses Buches. Sie sind sehr komplex und lassen sich nicht auf wenigen Seiten zusammenfassen (diesbezüglich wird auf weitere Publikationen verwiesen, z. B. Delbrück, H: Prostatakrebs, Rat und Hilfe für Betroffenen und Angehörige, 6. Aufl., Stuttgart 2011).

Risiken und Einflüsse

Kapitel I

Prostatakrebs ist ein Paradebeispiel für eine multikausale Erkrankung, denn es müssen zahlreiche Faktoren zusammentreffen, bevor er lebensbedrohlich wird. Meist handelt es sich um mehr oder minder dominante Einflüsse, die mit einer genetischen Prädisposition, einer bestimmten Lebensweise und/oder Umwelteinflüssen im Zusammenhang stehen. In der Gesamtheit ergibt die Summe der einzelnen Risikofaktoren ein Risikoprofil. „Risikofaktoren“ ermittelt man durch die Beobachtung einer größeren Anzahl von Probanden unter der Bevölkerung, weshalb sie, auf das einzelne Individuum bezogen, unscharf sind.

Die Feststellung möglicher Risikofaktoren wird u. a. dadurch kompliziert, dass wir nicht wissen, welche Vorlaufzeit Prostatakrebs bis zur Diagnose hat. Viele Experten gehen davon aus, dass die Vorlaufzeit wesentlich länger ist als früher angenommen, und sich, je nach Risikoeinflüssen, verkürzt oder verlängert.

Wer sein eigenes Gefahrenpotential kennt, kann gezielter Präventionsmaßnahmen ergreifen, denn diese sollten bei hohem Risiko anders aussehen als bei mittlerem oder geringem. Einige der im Folgenden erwähnten Erkrankungsrisiken lassen sich verhindern, zumindest abmildern; andere sind nicht oder nur teilweise beeinflussbar. Selten entscheidet ein einzelner Einflussfaktor allein über die Gefahr; mehrheitlich ist es die Gesamtheit der Faktoren. Das Fehlen von Risikofaktoren bedeutet nicht, dass man vor Krebs automatisch sicher ist. Andererseits gibt es immer wieder Menschen, die trotz aller Risiken nicht erkranken. Sie sind allerdings die Ausnahme.

Was versteht man unter den Bezeichnungen „Relatives Risiko“ und „Relativer Schutzfaktor“?

Das „Relative Risiko“ (RR) ist verwandt mit der Odds Ratio. Wenn die Wahrscheinlichkeit zu erkranken gering ist, sind Odds Ratio und Relatives Risiko ungefähr gleich.

*Gesicherte und vermutete
Risiken für eine invasive
Prostatakreberkrankung*

- Fortgeschrittenes Alter (gesichert)
- Erbliche Veranlagung, Träger von BRCA1/2-Mutationen (gesichert)
- Häufiges Vorkommen in der Verwandtschaft (gesichert)
- Starkes Übergewicht, BMI >30 (gesichert)
- Körperlänge (gesichert)
- Chronische Entzündungen der Prostata (gesichert)
- Hochkalorische und fettreiche Ernährung (gesichert)
- Immunologische Risiken und Einflüsse, chronische Infektionen (gesichert)
- Hormonelle Einflüsse (gesichert)
- Hochdosiertes Vitamin E (gesichert)
- Ethnische Herkunft (gesichert)
- Medikamentöse und strahlenbedingte (iatrogene) Risiken (vermutet)
- Vor- und Begleiterkrankungen (vermutet)
- Einflüsse von Lebensgewohnheiten, Lifestyle (gesichert)
- Umwelteinflüsse, Risiken am Arbeitsplatz (vermutet)
- Rauchen (vermutet)
- Alkohol (nicht gesichert)
- Psychologische Einflüsse und Risiken (nicht gesichert)

Unter Relativem Risiko versteht man den Risikounterschied zwischen Personen, die einem bestimmten Einfluss (etwa krebsförderndem Rauchen oder einer Bestimmung des PSA-Spiegels im Blut) ausgesetzt oder nicht ausgesetzt sind. Wenn das RR größer als 1 ist, geht man davon aus, dass der betrachtete Faktor das Krebsrisiko erhöht. Ist er kleiner, reduziert sich die Gefahr; er ist also ein Schutzfaktor.

Beispiel Risikofaktor: Ein RR von 1,98 bei Diabetes Typ 2 bedeutet, dass das Prostatakrebsrisiko, also die „globale“ Wahrscheinlichkeit, irgendwann an Prostatakrebs zu erkranken, fast doppelt so hoch liegt wie bei Patienten ohne Diabetes.

Beispiel Schutzfaktor: Ein RR von 0,49 bedeutet, dass das Prostatakrebsrisiko derjenigen Personen mit diesem „Schutzfaktor“ um etwa die Hälfte verringert ist (im Vergleich zur Normalbevölkerung). Der betrachtete Faktor schützt also. Wenn RR gleich 1 wäre, würde die Erkrankungswahrscheinlichkeit nicht beeinflusst, d. h. der betrachtete Faktor kann mit Prostatakrebs nicht in Verbindung gebracht werden.

Was versteht man unter Odds Ratio?

Man kann „Odds“ mit „Chancen“ und „Odds Ratio“ mit „relative Chancen“ übersetzen, in der deutschen Sprache hat sich eher der englische Begriff eingebürgert.

Die Odds Ratio ist ein Maß für die Stärke des Unterschieds zwischen zwei Gruppen, z. B. zwischen einer Gruppe mit Männern die rauchen und einer mit solchen, die nicht rauchen. Die Odds Ratio setzt einfach die Odds der beiden Gruppen zueinander ins Verhältnis. Eine O. R. von 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied gibt. Ist die O. R. >1 , sind die Odds der ersten Gruppe größer; ist sie <1 , sind sie kleiner als jene der zweiten Gruppe.

Wie groß ist die Erkrankungsgefahr, je nach Verursachung?

Man geht zunehmend davon aus, dass die Vorlaufzeit lange währt und mehrere Einflüsse zusammentreffen müssen, damit ein Karzinom entsteht.

In der Regel bedarf es des Zusammentreffens verschiedener Umwelteinflüsse und angeborener Krebsgene sowie fehlerhafter Reparaturgene, damit es zu einem Krankheitsausbruch kommt. Insofern ist es schwierig, den einzelnen Risikofaktoren ein zahlenmäßiges Grading, ihrer Bedeutung entsprechend, zuzuordnen. Die im Folgenden angegebenen Abstufungen (Gradings) sind daher hypothetisch.

Welche Einflüsse begünstigen die Entstehung von Krebszellen (Tumorinitiation) und welche die weitere Entwicklung (Tumorpromotion)?

Für die Entstehung von Krebsgenen (Tumorinitiation) und die weitere Entwicklung sind in der Regel andere Einwirkungen verantwortlich (Tumorpromotion).

Einzelne „Krebsgene“ und im Laufe des Lebens erworbene Genmutationen, sowie einzelne fehlregulierte Zellen, führen nicht zwangsläufig zu einer Krebserkrankung. Man schätzt, dass die meisten Genschäden dank Reparaturgenen repariert oder gar eliminiert werden. Das Gen p53 ist z. B. ein solches Reparaturgen (Tumorsuppressorgen). Ist es geschädigt, erhöht sich das Risiko von Krebs.

Außerdem spielt die Dominanz (Penetranz) der Gene eine Rolle. Hierunter versteht man die Stärke des Gens (Dominanz) sich durchzusetzen (Penetranz), also die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer Krebserkrankung kommt. Nicht zuletzt bestimmen „epigenetische“ Faktoren, ob mutierte Krebsgene aktiv werden oder nicht.

Die Erkrankungsgefahr an Prostatakrebs im Vergleich zur Normalbevölkerung (*x* = wahrscheinlich erhöht, *xx* = doppelt so hoch, *xxx* = mehr als doppelt so hoch, *xxxx* = sehr hohes Risiko)

Risikofaktor	Erkrankungsgefahr (Grading)
Fortgeschrittenes Alter	xxxx
Erkrankter Angehöriger <50 Jahre	xxx
Ein Vater oder Bruder an Prostatakrebs erkrankt	xx
Zwei oder mehr Angehörige ersten Grades an Prostata- oder Brustkrebs erkrankt	xxxx
Genveränderungen auf den Chromosomen 8q24 und 17q12	xxxx
Angeborene Genveränderungen, z. B. HPC1, MSR1, ELAC2	xxxx
Träger einer BRCA1-Mutation	xx
Träger einer BRCA2-Mutation	xxxx
Fusionsgen TMPRSS2/ERG	xx
Eineiig erkrankter Zwillingsbruder	xxxx
Zweieiig erkrankter Zwillingsbruder	xx
Mehrere weibliche Angehörige ersten Grades in der Familie, die vor dem 50. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankten	xx
Hochgradige Prostatistische Intraepitheliale Neoplasie: HGPIN	xxxx
PSA-Spiegel >2ng/ml bei 40 bis 49jährigen Männern	xxx
PSA-Spiegel >3ng/ml bei 50 bis 59jährigen Männern	xx
PSA-Spiegel >4 bei >60jährigen Männern und bei einem weiteren Anstieg des Spiegels im Blut	xxxx
Zufällige Entdeckung eines stummen (latenten) Prostatakarzinoms bei einer Operation	xx
Aktive Überwachung	xxx
Geschlechtskrankheit	xx
Chronische Prostatitis	xx
Adipositas: BMI >30	xx
Übergewicht: BMI zwischen 27 und 30 mit Insulinresistenz	x
Fleisch- und fettreiche Ernährung	xx
Nahrungsergänzungsmittel mit hohen Dosen von Vitamin E	x
Starker Alkoholkonsum	x
Einnahme androgenhaltiger Stärkungsmittel im fortgeschrittenen Lebensalter	xx
Körperliche Inaktivität	xx
Tabakabusus	x
Niedriger sozioökonomischer Status	x
Vasektomie	x
Zeugungsunfähigkeit	x

Damit es zur Krebsentstehung kommt, bedarf es in der Regel einer oder mehrerer Genmutationen. Damit sich kranke Zellen vermehren und ein Tumor entsteht, der das Gewebe infiltriert, bedarf es weiterer Faktoren, nämlich der Tumorpromotoren. Je nach inneren und äußeren Einflüssen - wie z. B. dem Mikromilieu im Prostatagewebe – vermehren sich die Krebszellen.

Natürlich spielen auch Schutzfaktoren eine Rolle, die kranke Gene und Zellen erkennen, sie gegebenenfalls eliminieren oder die Vermehrung der kranken Zellen hemmen.

Somit sind drei Faktoren Voraussetzung zur Entwicklung einer Krebserkrankung: Zum einen Faktoren, die zu Genmutationen führen, zum zweiten epigenetische Einflüsse, die über die Aktivität der mutierten Gene bestimmen und zum dritten Tumorpromotoren, die die Mikroumgebung in dem Prostatagewebe aufnahmebereit machen und die Aggressivität der Krebszellen beeinflussen.

Drei Faktoren sind Voraussetzung zur Entwicklung einer Krebserkrankung: Zum einen Faktoren, die zu Genmutationen führen, zum zweiten epigenetische Einflüsse, die über die Aktivität der mutierten Gene bestimmen und zum dritten Tumorpromotoren, die die Mikroumgebung in dem Prostatagewebe aufnahmebereit machen und die Aggressivität der Krebszellen beeinflussen

Welche Phasen unterscheidet man bei der Krebsentwicklung?

In einer ersten Phase kommt es zu Genmutationen, die je nach Genstärke und zusätzlichen epigenetischen Einflüssen zu einer Entartung der Stamm- und Vorläuferzellen führen (Tumorinitiation). Bestimmte Karzinogene sind in dieser Phase sehr bedeutsam. In einer zweiten Phase erfolgt eine Vermehrung und Infiltration der geschädigten Zellen in einer Krebs fördernden Umgebung (Microenvironment). Der Übergang zur dritten Phase, jener der Krebsentwicklung mit Beschwerden, ist fließend. Je nach Einwirkung von Tumorpromotoren kann die Latenzzeit kürzer oder länger sein.

In der vierten und letzten Phase kommt es zunehmend zu weiteren Genmutationen im Tumorgewebe, wodurch sich die Aggressivität der Krankheit noch steigert. In dieser Phase verselbständigt sich der Tumor; epigenetische bzw. tumorinhibierende Einflüsse von außen haben kaum noch Wirkung; lediglich medikamentöse, strahlentherapeutische oder operative Interventionen können den Krankheitsverlauf noch aufhalten.

Welche Ursachen führen zur Krebsentstehung (Tumorinitiation)?

In der Regel ist Prostatakrebs multifaktoriell bedingt, so dass sich keine einfachen Ursache-Wirkung-Beziehungen ausmachen lassen. Meist sind es mehrere Ursachen gleichzeitig bzw. eine Verkettung von angeborenen oder später erworbenen Risikofaktoren.

Zu den Tumorinitiatoren zählen, neben der genetischen Ausstattung, angeborenen schadhafte Risikogenen, fehlerhaften Reparaturmechanismen und ineffektiven Immunreaktionen auch im Ver-

lauf des Lebens erworbene Genmutationen. Auslöser für letztere können Viren, Strahlung, O₂-Radikale und Giftstoffe, aber auch einfach der Alterungsprozess sein. Mit zunehmendem Alter steigt die Gefahr für solche Mutationen und damit das Krebsrisiko. Je stärker die Penetranz der mutierten Gene und je ausgedehnter die Schädigung der Reparaturmechanismen, desto größer ist das Krebsrisiko. Es finden vielfältige Interaktionen statt, die die Vorhersage einer Erkrankung und daher auch eine wirksame Prävention erschweren.

Zwei Typen von Genen sind zu unterscheiden: Onkogene und Tumorsuppressorgene. Die Onkogene steuern das Wachstum, die Teilung und die Entwicklung von Zellen. Werden sie durch eine Mutation verändert oder ihre Kopienzahl erhöht, kann dies zu einer Krebserkrankung führen. Tumorsuppressorgene wirken hingegen wie Bremsen. Sie kontrollieren die Zellteilung oder lösen einen programmierten Selbstmord schadhafter Zellen aus. Fallen sie aus, sei es durch Mutation oder Löschung, entfällt auch die von ihnen ausgehende Kontrolle. Die Folge kann Krebs sein.

Besonders empfindlich für schädliche Einflüsse ist die Erbsubstanz während der Zellteilungs- und Verdopplungsphase. Zellen, die sich häufig teilen, sind anfälliger als Gewebezellen, die dies kaum tun.

Die in dieser Initialphase (nichtandrogen Phase) entstandenen Genmutationen und Krebs ähnlichen Zellen führen noch nicht zu einer Erkrankung. Die meisten werden eliminiert oder sind inaktiv. Damit es zu einer Krebserkrankung (androgen-sensitive Phase) kommt, bedarf es zusätzlicher Einflüsse, nämlich Tumorpromotoren.

Typische Noxen (Genmutagenen), die zur Krebsentstehung (nichtandrogene Phase) beitragen

- Ionisierende Strahlen (wie Röntgen- oder radioaktive Strahlung), ultraviolette Licht
- Polyzyklische und aromatische Kohlenwasserstoffe, Benzol, Chrom(VI)-Verbindungen und Nitrosamine
- O₂-Radikale
- Mycotoxine (z. B. Aflatoxine)
- Bestimmte Viren (Oncoviren)
- Anorganische Stoffe (etwa bestimmte Pflanzenschutzmittel, z. B. Nitrofen)

Wie werden Schadstoffe im Hinblick auf eine mögliche Krebswirkung untersucht?

Die meisten vor Einführung eines Medikamentes notwendigen toxiologischen Untersuchungen in der Pharmaindustrie – auch in der Arbeitsmedizin – beschränken sich fast ausschließlich auf mögliche Einflüsse einer Tumorinitiation (Mutagenitätsuntersuchungen), obwohl Tumorpromotoren für die Krebsentwicklung vermutlich wichtiger sind. Der Hauptgrund hierfür liegt in der Tatsache begründet, dass sich mutagene Auswirkungen leichter überprüfen lassen. Wegen der zahlreichen Interaktionen und der notwendig langen Expositionszeit lassen sich epigenetische Einflüsse auf die Krebsentstehung wesentlich schwerer feststellen. Man ist zu deren Überprüfung weitgehend auf Fall-Kontroll- und Beobachtungsstudien angewiesen. Ähnliche Vorwürfe gelten der Krebsprävention, die bislang zu einseitig darauf fokussiert war, Mutationen zu verhindern, und die Bedeutung der Epigenetik und der Tumorpromotion vernachlässigte.

Was versteht man unter epigenetischen Einflüssen?

Die Epigenetik ist ein Spezialgebiet der Biologie, das zunehmend zum Verständnis der Krebsentwicklung herangezogen wird. Sie ist ein Bindeglied zwischen den Einflüssen von Erbgut und Umwelt und befasst sich primär mit Auswirkungen, die nachhaltig die Signalübertragung von Genen bestimmen. Die genomische Stabilität, die Funktionalität und die Aktivität der mutierten Krebsgene sowie die Aggressivität der Krebszellen werden durch epigenetische Faktoren beeinflusst. Zu ihnen zählen sowohl angeborene als auch erworbene Faktoren.

Epigenetische Faktoren selbst verursachen zwar keine Mutationen und verändern auch nicht den genetischen Code, haben aber Einfluss auf die Genaktivität, indem sie bestimmte Tumorgene aktivieren oder schützende Gene inaktivieren. Sie wirken wie Schalter, die Gene an- oder abstellen. Durch sie wird „nur“ die Dominanz und Penetranz sowie Aktivität bestimmter Gene verstärkt. So verursachen sie häufig erst die Krebserkrankung.

Epigenetische Einflussfaktoren können von Vorteil, aber auch von Nachteil sein. Viele Karzinome entstehen erst dadurch, dass epigenetische Schutzmechanismen ausgeschaltet werden, wodurch sich die Dominanz von schwächeren Krebsgenen verstärkt. Epigenetische Einflüsse können Prozesse (pathway events) wie jene der Signalübertragung und der DNA-Reparatur aktivieren oder inaktivieren, beschleunigen oder verlangsamen.

Viele Karzinome entstehen erst dadurch, dass epigenetische Schutzmechanismen ausgeschaltet werden, wodurch sich die Dominanz von schwächeren Krebsgenen verstärkt

Die Bedeutung der Epigenetik als entscheidendes Bindeglied zwischen Erbe und Umwelteinflüssen sowie jene der Tumorpromotoren als Wachstumsstimuli bei der Krebsentwicklung wurde in der Vergangenheit unterschätzt

Die Bedeutung der Epigenetik als entscheidendes Bindeglied zwischen Erbe und Umwelteinflüssen sowie jene der Tumorpromotoren als Wachstumsstimuli bei der Krebsentwicklung wurde in der Vergangenheit unterschätzt.

Welche Einflüsse erhöhen die Aggressivität von Krebsvorstufen und -zellen (Tumorpromotoren)?

Neben den im genetischen Code festgelegten biologischen Abläufen wirken Tumorpromotoren auf die Aggressivität und das Wachstumsverhalten von Krebszellen sowie die Krankheitsentwicklung in der androgen-sensitiven Phase ein.

Im Verlauf des Lebens treten vermutlich bei fast jedem Menschen bösartig entartete Zellen in der Prostata auf: als Folge von Fehlern bei der DNA-Replikation, bei den Reparaturmechanismen, einer verminderten Apoptose oder nicht effektiven Immunreaktionen. Dennoch kommt es nicht bei allen zu Krebs und bei nur wenigen zu einer Beschwerden bereitenden Karzinomerkrankung. Es bedarf zusätzlicher Tumorpromotoren, die den Werdegang einer Krankheit bestimmen, nämlich Umweltfaktoren, bestimmte Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, einige Hormone und Medikamente, und nicht zuletzt psycho-soziale und soziokulturelle Einflüsse. Auch Einwirkungen auf die Fähigkeit des Immunsystems, entartete Zellen zu erkennen und zu beseitigen, verstärken die Bösartigkeit.

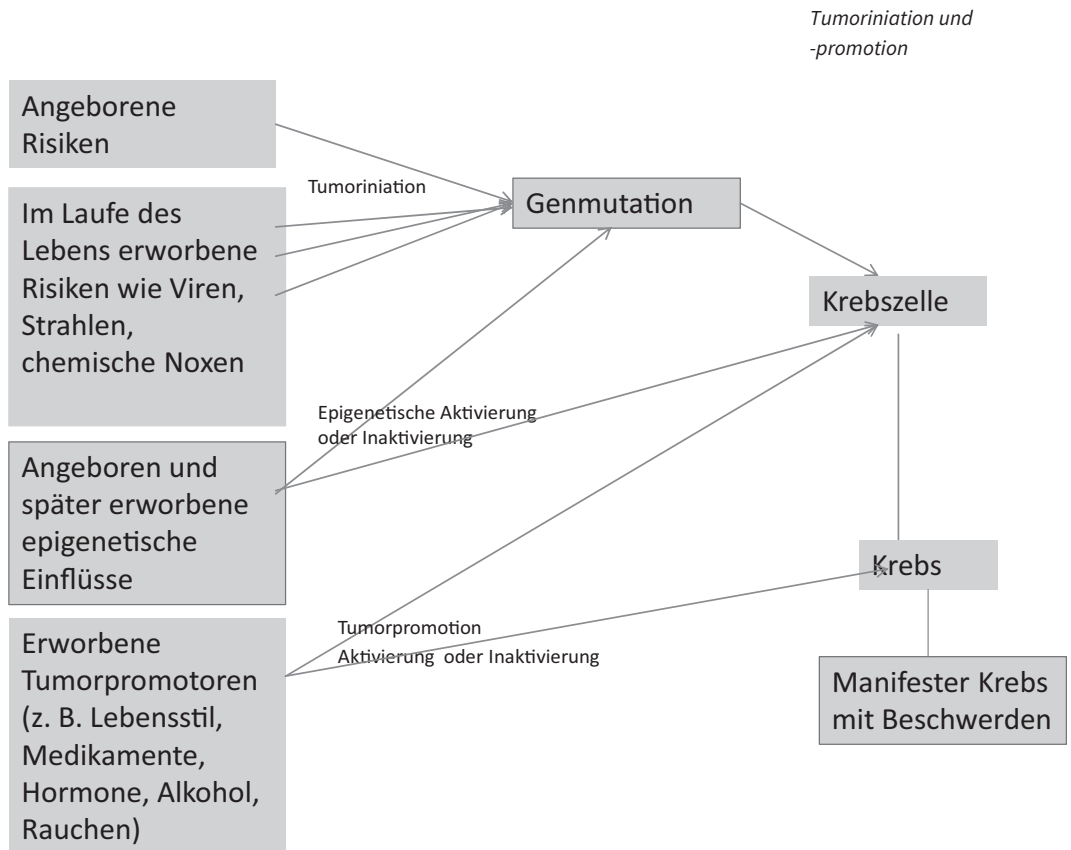
Was versteht man unter Tumorpromotoren?

Wirkt ein Tumorpromotor ohne vorherige Mutation ein, so führt dies nicht zu einem Karzinom. Wurden jedoch zuvor durch ein Karzinogen (Tumorinitiator) Mutationen ausgelöst, vervielfachen sich die betroffenen Zellen mitsamt ihren genetischen Defekten. Die Wahrscheinlichkeit steigt, dass weitere Mutationen auf Zellen treffen, die bereits mit Defekten belastet sind.

Die meisten in Kapitel II erwähnten Präventionsempfehlungen wirken sich nicht so sehr auf die erste Stufe, die Tumorinitiation (Genmutation), aus, sondern eher auf die zweite, die Tumorpromotion. Ob und wann ein Tumor bedrohlich wird, sich entartete Zellen einen Wachstumsvorteil in ihrer Mikroumgebung verschaffen und zu einem klinisch gefährlichen Krebs entwickeln, entscheidet sich also nicht allein bei der Krebsentstehung (Tumorinitiation), sondern auch in den nachfolgenden Phasen der Tumorentwicklung. Tumorpromotoren sind hierbei von großer Bedeutung. Viele Tumore werden nicht auffällig; sie ruhen, bleiben klein und beginnen mögli-

cherweise erst dann zu wachsen, wenn die Mikroumgebung (micro-environment) dafür günstig ist.

Die Bedeutung der Epigenetik als entscheidendes Bindeglied zwischen Erbe und Umwelteinflüssen sowie jene der Tumorpromotoren als Wachstumsstimuli bei der Krebsentwicklung wurde in der Vergangenheit unterschätzt.



Statistische Erkrankungsrisiken

Wie häufig sind Prostatakreberkrankungen?

Wie hoch ist die Todesrate?

Prostatakrebs ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Pro Jahr „erkranken“ etwa 68.000 Männer an einem Prostatakarzinom.

Die weitaus häufigste Todesursache bei Prostatakarzinompatienten ist nicht der Krebs, sondern eine Herz-Kreislauf-Erkrankung. Etwa 3 % sterben an einem Prostatakarzinom.

Während die Anzahl der diagnostizierten Prostatakarzinome zunahm, hat sich die karzinombedingte Sterberate in den letzten Jahren kaum verändert – ja, sie hat eher abgenommen (Bott et al. 2003, Albertsen et al. 2005). Es gibt allerdings auch sehr bösartige Formen, die schnell aggressiv werden, frühzeitig in Lymphknoten und Knochen metastasieren, erhebliche Beschwerden bereiten und rasch zum Tode führen.

Es gibt allerdings auch sehr bösartige Formen, die schnell aggressiv werden, frühzeitig in Lymphknoten und Knochen metastasieren, erhebliche Beschwerden bereiten und rasch zum Tode führen

Wie hoch ist das statistische Risiko eines neugeborenen Jungen, im Laufe seines Lebens an Prostatakrebs zu erkranken?

Diese Frage lässt sich insofern schwer beantworten, da manche Experten latente, auf die Prostata begrenzte Ansammlungen von Karzinomzellen nicht zu den eigentlichen Tumoren rechnen, sondern zu den Krebsvorstufen, während andere nicht zwischen invasiven und latenten Karzinomen unterscheiden.

Das theoretische Risiko, dass im Laufe des Lebens ein latentes Karzinom diagnostiziert wird, ist sehr hoch. Wegen der immer empfindlicher werdenden Erkennungsmöglichkeiten wird dieses Risiko weiter ansteigen. Bei einem 80jährigen Mann beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass sich Prostatakrebsherde im Gewebe der Prostata-drüse befinden, mehr als 80 %. Das Erkrankungsrisiko für einen invasiven und Beschwerden bereitenden Tumor ist allerdings

Allgemeines Risiko von Neugeborenen, im Laufe ihres Lebens an Krebs zu erkranken

- Prostatakrebs: etwa 80 % bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 78 Jahren
- Darmkrebs: jedes 17. Neugeborene (6 %)
- Magenkrebs: jedes 43. Neugeborene (2,3 %)
- Brustkrebs: jedes 7. Mädchen (14 %)
- Lungenkrebs: jeder 15. Junge (6,7 %) und jedes 36. Mädchen (2,8 %)
- Bauchspeicheldrüsenkrebs: jedes 73. Neugeborene (1,4 %)

wesentlich geringer. Genaue Zahlen gibt es hierfür nicht. Nach Meinung einiger Krebsregister beträgt das Risiko „nur“ etwa 13 %.

Welche Bedeutung hat das Alter?

Ob das im Alter zunehmende Erkrankungsrisiko daran liegt, dass zwischen der Krebsentstehung (Krebsinitiation) und dem Ausbruch der Krankheit viele Jahre liegen oder im Laufe der Lebenszeit die Schutzfaktoren abnehmen und/oder Genmutationen zunehmen, ist unklar. Etwa 70 % aller 70jährigen und bis zu 100 % aller 100jährigen haben ein – zumindest latentes – Prostatakarzinom.

Das durchschnittliche Alter, in dem eine (invasive) Prostatakreberkrankung diagnostiziert wird, liegt bei etwa 70 Jahren. Nur etwa 2 % werden bei Männern unter 50 Jahren festgestellt, bei unter 40jährigen kommen invasive Erkrankungen so gut wie gar nicht vor (Soos et al. 2005, Aus et al. 1995); allerdings sind bösartige Zellansammlungen in der Prostata bereits bei etwa 20 % der Männer <40 Jahren mit heutigen Untersuchungstechniken feststellbar.

Altersgruppe	Erkrankungswahrscheinlichkeit	Sterbewahrscheinlichkeit
40 Jahre	1 von 1000 (0,1 %)	1 von 14.000 (< 0,1 %)
50 Jahre	1 von 71 (1,4 %)	1 von 1300 (0,1 %)
60 Jahre	1 von 21 (4,8 %)	1 von 260 (0,4 %)
70 Jahre	1 von 16 (6,3 %)	1 von 77 (1,3 %)

Die Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 10 Jahren an einem invasiven Prostatakrebs zu erkranken bzw. zu sterben, in Abhängigkeit vom Alter (Robert-Koch-Institut 2010)

Beispiel: Bei einem von 21 Männern, die gerade das 60. Lebensjahr erreicht haben, wird in den nächsten 10 Jahren ein bösartiges Prostatakarzinom festgestellt; einer von 260 Männern wird an Prostatakrebs sterben.

	40 Jahre	50 Jahre	60 Jahre	70 Jahre
Darmkrebs	6	30	70	140
Lungenkrebs (Raucher)	40	180	590	1130
Lungenkrebs (Nichtraucher)	10	10	20	80
Prostatakrebs	<1	8	40	130
Hautkrebs	2	3	7	10

Durchschnittliche Anzahl der Männer (unter 10.000) im Alter von 40 bis 70, die in Deutschland in den nächsten 10 Jahren an Krebs sterben werden (Robert-Koch-Institut 2010)

Hat sich die Häufigkeit von Prostatakrebs verändert?

Die Anzahl gemeldeter Prostatakrebserkrankungen hat erheblich zugenommen; sie wird voraussichtlich in den nächsten Jahren noch weiter steigen. Lag das Lebenszeitrisiko eines männlichen Neugeborenen für Prostatakrebs 1980 noch bei 1 / 11, so liegt es heute bei 1 / 5.

Dass sich die Anzahl der Krebspatienten mehr als verdoppelt hat, hängt mit der gestiegenen Lebenserwartung zusammen, vor allem jedoch mit der zunehmenden Inanspruchnahme von Vorsorge-Früherkennungsuntersuchungen und der verfeinerten Diagnostik. Dass die Einführung des PSA-Tests einen großen Einfluss hat, ist an der Tatsache erkennbar, dass ausschließlich die latenten Karzinome (Frühkarzinome) zugenommen haben, nicht aber die Anzahl invasiver und Beschwerden bereitender Tumore. Die Erkrankung wird heute auch wesentlich früher diagnostiziert. Das Durchschnittsalter der Prostatakrebs-„Erkrankten“ ist von 73 (1980) auf weniger als 69 Jahre (2010) gesunken (Robert-Koch-Institut 2010) – eine Folge der propagierten Krebsfrüherkennung, die zunehmend auch von jüngeren Männern genutzt wird.

Die wahrscheinlich weiterhin steigende Lebenserwartung, die derzeitige Propagierung von Krebsvorsorgeuntersuchungen, das kommerzielle Interesse der Gesundheitsindustrie an der Früherkennung werden neben dem finanziellen Anreiz für ärztliche Behandlungen eine weitere Zunahme von Prostatakarzinom-„Erkrankungen“ zur Folge haben.

Die wahrscheinlich weiterhin steigende Lebenserwartung, die derzeitige Propagierung von Krebsvorsorgeuntersuchungen, das kommerzielle Interesse der Gesundheitsindustrie an der Früherkennung werden neben dem finanziellen Anreiz für ärztliche Behandlungen eine weitere Zunahme von Prostatakarzinom-„Erkrankungen“ zur Folge haben

Gründe für die Häufigkeitszunahme von Prostatakrebserkrankungen in Deutschland

- häufigere Entdeckung? (Dank der kostenlosen Krebsvorsorgeuntersuchungen wird die Diagnose häufiger gestellt).
- bessere Diagnostik? (Die Untersuchungsverfahren werden immer empfindlicher und vermögen schon winzige Tumorknoten zu erkennen).
- bessere statistische Erfassung? (Krebserkrankungen werden häufiger den Krebsregistern gemeldet).
- therapeutischer Fortschritt? (Es überleben mehr Krebspatienten, sodass es insgesamt mehr Patienten gibt, denn auch „geheilte“ Patienten werden in der Statistik als Krebspatient geführt).
- höhere Lebenserwartung? (Heute erreichen mehr Männer ein Krebs gefährdetes Alter. Allein von 1986/88 bis 2006/2008 erhöhte sich in Deutschland die Lebenserwartung von 72,2 auf 77,2 Jahre (Statistisches Bundesamt 2010)).
- Zunahme von Krebsrisiken? (z. B. Übergewicht, fetthaltige Ernährung, körperliche Inaktivität, Alkoholkonsum haben zugenommen).

- vorverlegte Krebserkennung und daher erfolgreichere Behandlung
- erfolgreichere und nebenwirkungsärmere Krebstherapien
- bessere Beherrschung von lebensbedrohenden Therapiefolgestörungen
- Zunahme anderer (nicht krebsbedingter) Sterbeursachen
- bessere Primärprävention

Mögliche Ursachen für die Abnahme der Prostatakrebssterblichkeit in Deutschland

Genetische (angeborene) Risiken und Einflüsse

Wie bedeutsam vererbte und angeborene Einflussfaktoren sind, und wie häufig sie bei der Entwicklung einer Prostatakrebserkrankung mitwirken, ist nach wie vor unklar. Allgemein geht man davon aus, dass die Vererbung zwar eine enorme Rolle spielt, die meisten angeborenen „Krebsgene“ aber erst bei zusätzlichen Einflüssen aktiv werden.

Im traditionellen Sinne spricht man von erblichen Erkrankungen, wenn ein einzelnes Gen verändert ist und daraus eine Krankheit entsteht. Nur bei sehr wenigen Prostatakrebspatienten kennt man eine solche konkrete (monogene) genetische Ursache. Zu diesen Hoch-Risiko-Genen zählen das mutierte BRCA2-sowie das HOXB13-Gen. Viel häufiger sind wenig dominante „Krebsgene“ (Low-Risk-Gene), die erst bei zusätzlichen Einflüssen zu einer Tumorbildung führen oder wenn beide Elternteile ein zwar schwaches Krebsgen haben, dies aber gemeinsam an die Kinder weitergeben, so dass dies dann in homozygoter Form ähnliche Auswirkungen wie ein Hoch-Risiko-Gen hat. Hinzu kommt, dass angeborene schwache Risikogene die Wirkung krebsfördernder Schadstoffe erhöhen. Man kennt mehr als 80 solcher Allele (Attard et al. 2015). Sicher ist, dass es neben Krebs fördernden Genen auch Krebs schützende Einflüsse gibt. Zu ihnen gehören die „Reparaturgene“, die schadhafte Gene eliminieren oder reparieren. Sind sie geschwächt, so erhöht sich das Krebsrisiko. Beeinträchtigungen an den Reparaturgenen können ebenfalls angeboren sein oder sich im Laufe des Lebens durch Umwelteinflüsse entwickeln. Das menschliche Genom ist zeitlebens Einflüssen ausgesetzt, die zu Genmutationen führen. Der Körper erkennt und repariert jedoch die meisten Genschäden dank verschiedener „Reparaturgene“. Erst wenn sich die Krebsgene dem Kontrollmechanismus entziehen oder die Kontrollmechanismen versagen, kommt es zu einer unkontrollierten Vermehrung der Krebszellen.

Nur bei sehr wenigen Prostatakrebspatienten kennt man eine konkrete (monogene) genetische Ursache

Wie häufig sind erblich bedingte Prostatakarzinome?

Um vererbbar zu sein, muss eine genetische Veränderung nicht nur in den Tumorzellen, sondern in sämtlichen Zellen des Körpers vorliegen. Erst wenn auch Ei- oder Samenzellen betroffen sind, ist eine Weitergabe an den menschlichen Nachwuchs programmiert. Solche – eher seltenen – Fehler des Erbmaterials bezeichnet man als Keimbahnmutationen. Als gesichert gilt, dass es nur sehr wenige dieser familiär bedingten, monogenen Genmutationen gibt, die so dominant sind, dass sie ohne zusätzlichen Einfluss zu Prostatakrebs führen.

Dass es angeborene, zu Krebs disponierende Gene gibt, beweist die Zwillingsforschung. Bei eineiigen Zwillingsbrüdern besteht eine größere Übereinstimmung als bei zweieiigen. Der Bruder eines an Prostatakrebs erkrankten eineiigen Zwillings hat ein signifikant höheres Erkrankungsrisiko als ein zweieiiger Zwilling.

Man geht davon aus, dass bei weniger als 5 % aller Prostatakarzinompatienten die genetische Prädisposition so dominant ist, dass sie zu Krebs führt („high risk Gene“). Die Anzahl der weniger dominanten, zu Krebs disponierenden Genvarianten („low risk Gene“), die erst bei zusätzlichen defekten (Krebs)Genen sowie äußeren Einflüssen zu einer „spontanen“ Tumorbildung führen, ist wesentlich größer. Mehr als 80 Risikogene und Genvarianten sind bislang bekannt, die sich allerdings erst bei weiteren Einwirkungen Krebs fördernd auswirken. Je mehr angeborene Risikogene man hat, desto größer ist die Gefährdung.

Welche angeborenen Defekte erhöhen das Krebsrisiko?

Spezifische Genmutationen und Hochrisiko-Genkonstellationen, deren Träger – ähnlich wie beim Brust- (BRCA-Gene) oder Darmkrebs (FAP-Gene) – ein sehr hohes Erkrankungsrisiko haben, kennt man für das Prostatakarzinom, mit Ausnahme der sehr seltenen Mutationen von BRCA2 und HOXB13 G84E (noch) nicht (Schaid et al. 2006).

Mutierte BRCA-Gene, die bei Frauen mit einem hohen Brustkrebsrisiko einhergehen, und an deren Söhne weiter vererbt werden, erhöhen allerdings das Prostatakarzinomrisiko. Männliche BRCA2-Mutationsträger haben ein so hohes Risiko für einen aggressiven Prostatakrebs, dass einige Experten dieses mutierte Gen zu den „high risk Genen“ zählen. Bei Trägern mit mutierten BRCA1-Genen ist das Erkrankungsrisiko nicht so groß.

Weniger dominante (penetrante) Gene, die erst bei zusätzlichen Krebsrisiken zu Karzinomen führen, sind sehr häufig (Tomline et

al. 2005). Einige befinden sich auf den Chromosomen 8q24 und 17q12, andere auf dem Chromosom 21.

Eine indirekt zu Krebs disponierende Bedeutung haben vererbte Risikogene mit einem relevanten Einfluss auf den Testosteronhaushalt (z. B. das D5A2-Gen). Zu Risikogenen zählen auch Genveränderungen, die weniger die Krebszellen als das Prostatagewebe (Microenvironment) betreffen, wo sie die Anfälligkeit für Schadstoffe verstärken und für die Invasion von Krebszellen empfänglicher machen.

- Das Erkrankungsrisiko verdoppelt sich, wenn der Vater oder ein Bruder schon an Prostatakrebs erkrankt ist. Es steigt auf das Fünf- bis Elffache, wenn zwei oder mehr Verwandte ersten Grades erkrankt sind. Es fällt noch höher aus, wenn die Angehörigen zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose sehr jung waren (Brandt et al. 2010).
- An eine angeborene genetische Prädisposition sollte man vor allem bei Patienten denken, die vor dem 50. Lebensjahr erkrankt sind. Erblich bedingte Karzinome treten in aller Regel frühzeitig auf.
- In Familien mit häufigen Brustkrebserkrankungen ist das Prostatakrebsrisiko erhöht.
- Männer mit einer vererblichen Disposition für Dickdarmkrebs (Lynch-Syndrom) haben ein doppelt so hohes Prostatakrebsrisiko.

Wann sollte man an eine vererbte Prädisposition denken?

Gibt es ethnische Einflüsse?

Dass die Prostatakarzinomsterblichkeit in Südostasien wesentlich geringer ist als in Europa oder den USA und in Europa ein Nord-Süd-Gefälle besteht, liegt wahrscheinlich weniger an einer speziellen, vererbten genetischen Konstellation der dortigen Bevölkerung als an unterschiedlichen Umwelteinflüssen und Lebensgewohnheiten. Bestätigt wird dies durch Migrationsstudien. Wandern Chinesen in die USA aus, so gleicht sich deren Krebsrisiko spätestens in der zweiten und dritten Generation dem der einheimischen Amerikaner an. Gleiches trifft auf die Afroamerikaner zu, in deren Herkunftsland das Erkrankungsrisiko ebenfalls weit geringer ist als in den USA.

Es heißt, dass im Gegensatz zur Sterblichkeitsrate die Häufigkeit latenter Karzinome weltweit praktisch gleich liegt, sich die latenten Karzinome jedoch, je nach Umwelteinflüssen, unterschiedlich häufig zu aggressiven

Es heißt, dass im Gegensatz zur Sterblichkeitsrate die Häufigkeit latenter Karzinome weltweit praktisch gleich liegt, sich die latenten Karzinome jedoch, je nach Umwelteinflüssen, unterschiedlich häufig zu aggressiven Karzinomen entwickeln (Breslow et al. 1977, Delongchamp et al. 2006).

fig zu aggressiven Karzinomen entwickeln (Breslow et al. 1977, Delongchamp et al. 2006).

Ernährungsrisiken und -einflüsse

Häufige Prostatakreberkrankungen in einzelnen Familien sind nicht unbedingt Folge einer vererbaren genetischen Prädisposition, sondern können auch die Folge häufiger, nicht genetisch bedingter Einflüsse im Familienumfeld sein. Hierzu gehören u. a. bestimmte Verhaltensweisen und Ernährungsgewohnheiten, die manchmal über viele Generationen „vererbt“ werden und das Erkrankungsrisiko negativ beeinflussen.

Grundsätzlich gibt es verschiedene Ansatzpunkte, über die die Ernährung die verschiedenen Phasen der Krebsentwicklung beeinflusst. So können Enzymsysteme zur Bildung von Kanzerogenen beitragen und auf diesem Weg Genmutationen auslösen; Viren in den Lebensmitteln, Benzpyrene und polyzyklische, aromatische Kohlenwasserstoffe bei der Zubereitung können Mutationen verursachen und zur Krebsentstehung beitragen.

Direkte Einwirkungen von Nahrungsbestandteilen über Genmutationen und epigenetische Effekte (Tumorinitiation) sind wahrscheinlich wesentlich seltener als solche auf die zweite Phase der Krebsentwicklung, in der Anreize zum Wachstum der Krebszellen und -vorstufen gegeben werden (Tumorpromotion).

Je nach Ernährungsweise
kommt es zur Begünstigung
oder Hemmung des
Krebswachstums

Je nach Ernährungsweise kommt es zur Begünstigung oder Hemmung des Krebswachstums (Strom et al. 2008). Entgegen der volkstümlichen Vorstellung und unzähliger Berichte der Laienpresse wissen wir aber viel weniger über Krebs hemmende als Krebs fördernde Einflüsse der Ernährung.

Sind Zusammenhänge von Ernährung und der Entstehung von Prostatakreberkrankungen eindeutig?

Einflüsse der Ernährung sind
zwar wahrscheinlich, aber
objektiv schwer nachzuweisen

Einflüsse der Ernährung sind zwar wahrscheinlich, aber objektiv schwer nachzuweisen. Dies liegt daran, dass sich der Einfluss der „Ernährung“ nur schwer von anderen Risiken unterscheiden lässt. Dass z. B. Prostatakrebs bei Adventisten seltener ist als bei anderen Bevölkerungsgruppen liegt nicht nur daran, dass sie sich vegetarisch ernähren, sondern auch am andersartigen Lebensstil. Sie sind oft schlanker, körperlich aktiver, verzichten auf Alkohol und leben insgesamt gesundheitsbewusster (Orlich et al. 2015).

Prostatakrebs entsteht nicht
von heute auf morgen

Prostatakrebs entsteht nicht von heute auf morgen. Von der Entstehung erster Krebszellen bis zum Ausbruch der Krankheit dauert es

viele Jahre, in denen sich darüberhinaus das Ernährungsverhalten häufig ändert.

Bis heute konnte in keiner Studie ein eindeutiger Nachweis für eine Beeinflussung des Krebsrisikos durch bestimmte Ernährungsweisen oder Nahrungsbestandteile erbracht werden. Wenn überhaupt, zeichnen sich lediglich statistisch nicht signifikante Tendenzen bei der Nahrungsmittelauswahl, der Nahrungszubereitung und dem Ernährungsverhalten ab. Diese sollten dennoch ernst genommen werden.

Es gibt unzählige epidemiologische Studien, die sich mit dem Einfluss der Ernährung befassen. Epidemiologische Untersuchungen können allerdings lediglich Assoziationen und Risikofaktoren identifizieren, nicht jedoch kausale Gemeinsamkeiten feststellen.

Um die Aussagefähigkeit von einzelnen Studien zu beurteilen, sollte man in ihnen bestimmte methodische Aspekte und Behauptungen hinterfragen.

- *Wo wurden die Studien durchgeführt?* Manche Studienergebnisse stammen aus Beobachtungen in außereuropäischen Regionen, teilweise auch bei fremden Ethnien und unter anderen Umwelteinflüssen. *Obwohl die Ernährungsgewohnheiten häufig nicht mit den unsrigen vergleichbar oder auf Mitteleuropa übertragbar sind, zitiert man sie gerne fälschlich als Argument für oder gegen einen Einfluss der Ernährung.*
- *Um welche Art von Prostatakrebs handelt es sich?* Hinter dem Begriff „Prostatakrebs“ verbergen sich sowohl zufällig erkannte und harmlose als auch behandlungsbedürftige Erkrankungen in unterschiedlichsten Ausbreitungsstadien. Häufig wird nicht zwischen invasiven und latenten Karzinomen unterschieden. Dies, obwohl es Hinweise gibt, dass je nach Gewebetyp und Ausbreitungsgrad verschiedene Einflussfaktoren bei der Krebsentwicklung wirksam sein können. *Studien, die keine nähere Differenzierung der Tumore vornehmen, haben keine Aussagekraft.*
- *Welches „Studiendesign“ liegt vor?* Entscheidend ist, ob die Schlussfolgerungen aus Befragungen Betroffener zu deren Ernährungsverhalten in der Vergangenheit getroffen wurden oder es sich um eine prospektiv angelegte Verlaufsstudie handelt, während der das Ernährungsverhalten und die Vorkommnisse dokumentiert werden? Viele Empfehlungen basieren auf Befragungen von Betroffenen. Deren Darlegungen sind erfahrungsgemäß eher unzuverlässig, subjektiv gefärbt oder beruhen auf Angaben in einem begrenzten Zeitraum, meist sogar nur der letzten Jahre vor der Erkrankung. Dem steht entgegen, dass in der Regel viele Jahre, ja Jahrzehnte bis zur Entwicklung von Krebsvorstufen und deren bösartiger Entartung vergehen. Weitere Jahre braucht es, bis latente Frühkarzinome sich schließlich zu einer manifesten Krebserkrankung entwickeln, die sich auch auf andere Organe ausdehnt. Risikofaktoren können über das gesamte Leben eine Rolle spielen bzw. Mutationen

Methodische Aspekte, die bei der Beurteilung von Studien zur Krebsvorbeugung zu beachten sind