

Markus Stiehm

Dr. med.

**Die Beziehung zwischen Prostatakarzinom beziehungsweise benigner
Prostatahyperplasie und der Zufuhr von ausgewählten Lebensmitteln und Nährstoffen
in der „European Investigation into Cancer and Nutrition“ (EPIC)-Heidelberg-Kohorte**

Geboren am 31.07.1978 in Hamburg

Staatsexamen (Ärztliche Prüfung) am 7.11.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Herr Prof. Dr. sc. hum. Nikolaus Becker

Das Prostatakarzinom (PK) ist unter Männern die häufigste Krebsart. Die Inzidenz steigt weiter an, nicht zuletzt aufgrund eines de facto PSA-Screening. In Deutschland werden jedes Jahr ca. 44.000 vorwiegend ältere Männer diagnostiziert. Bisherige epidemiologische Studien liefern Hinweise auch auf ernährungsbedingte Risikofaktoren. Für Deutschland liegen keine Daten aus prospektiven Studien vor. Insbesondere fehlt es an Risikoanalysen für einzelne Tumoreigenschaften wie Stadium, Differenzierungsgrad oder PSA-Wert bei Diagnose. Mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung der sehr häufigen benignen Prostatahyperplasie (BPH) sind noch unklar. Genaue Angaben zur Inzidenz der BPH fehlen.

In der *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC)-Heidelberg-Kohorte mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren wurden 171 inzidente Prostatakarzinomfälle und 103 inzidente BPH-Fälle identifiziert. Differenzierungsgrad, Stadium und PSA-Wert bei Diagnose eines PK wurden anhand von Krankenakten und Arztbriefen über einen Recherchezeitraum von einem Jahr ermittelt. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung (1994 bis 1998) haben alle Probanden einen validierten Ernährungsfragebogen ausgefüllt. Die Risikoanalysen dieser Daten wurden teils mit der logistischen Regression, teils mit der Cox-Regression durchgeführt. Die Fälle wurden mit 10735 nicht an Krebs erkrankten Teilnehmern in der Kohorte verglichen. Adjustiert wurde für Alter, Body-Mass-Index (BMI), Ausbildungsgrad, Raucherstatus und Gesamtenergieaufnahme.

Die Probanden mit einem PK waren zum Zeitpunkt der Rekrutierung im Median 8 Jahre älter (60) als die übrigen Probanden der Kohorte (52, $p < 0,001$). Das mittlere Alter bei Diagnose eines PK (64) lag deutlich über dem Diagnose-Alter einer BPH (61, $p < 0,001$).

Ebenso unterschieden sich die Serum-PSA-Werte bei Diagnose (Mittelwert 14,05 vs. 7,01 $\mu\text{g/l}$) signifikant ($p < 0,001$). Die Karzinome waren in der Mehrzahl auf die Prostata beschränkt ($n=137$), größer als T1-Tumoren ($n=141$) und mittelgradig differenziert (WHO-Grad II: $n=122$ bzw. Gleasonscore 5-6: $n=68$). Pathohistologisch handelte es sich vor allem um azinäre Adenokarzinome ($n=147$).

Die Zufuhr von Tomaten und Tomatenprodukten insgesamt war mit einem nur leicht geringeren Risiko für ein PK (RR 0,78; 95 % KI 0,52-1,17, p_{trend} 0,28) assoziiert, verglich man die Probanden mit der höchsten Zufuhrmenge mit denjenigen, die die niedrigste Zufuhr angaben. Das relative Risiko (RR) in der höchsten Zufuhrkategorie dieser Variable betrug für PK-Probanden mit einem Gleasonscore ≥ 7 dagegen 0,52 (95% KI 0,26-1,06, p_{trend} 0,07) und mit einem WHO Grad III 0,57 (95 % KI 0,22-1,48, p_{trend} 0,29). Für die höchste Zufuhrmenge von Tomaten und Tomatenprodukten sowie von Tomaten allein konnte ein deutlich geringeres Risiko von 0,54 (95% KI 0,30-0,97, p_{trend} 0,03 bzw. RR 0,58; 95% KI 0,33-1,01, p_{trend} 0,04) für ein fortgeschrittenes PK demonstriert werden, dieser Zusammenhang war signifikant. Die höchste Zufuhrmenge an Tomatenpüree hatte ein RR für ein PK von 0,58 (95% KI 0,39-0,87, p_{trend} 0,01). Weitere signifikante, deutlich risikosenkende Effekte durch Tomatenpüree zeigten sich auch in den Subgruppen für nicht metastasierte Tumoren (RR 0,53; 95 % KI 0,33-0,84, p_{trend} 0,01), für Nicht-T1-Tumoren (RR 0,50; 95 % KI 0,32-0,79, p_{trend} 0,004) und für WHO-Grad-III-Tumoren (RR 0,39; 95% KI 0,15-1,00, p_{trend} 0,05). Auch in der Gruppe der fortgeschrittenen PKs zeigte sich ein deutlich geringeres Risiko für die höchste Zufuhrmenge von Tomatenpüree, allerdings handelte es sich dabei um keinen signifikanten Effekt (RR 0,58; 95 % KI 0,32-1,04, p_{trend} 0,10). Dagegen zeigte sich nach Adjustierung für hohe Zufuhrmengen von Tomatensauce weder eine signifikante Risikoveränderung noch ein inverser oder positiver Trend. Die Ergebnisse zur Tomatenzufuhr stimmen bis auf das Nullergebnis für Tomatensauce mit der einschlägigen Literatur überein. Für den günstigen Effekt scheint das Karotinoid Lycopin verantwortlich zu sein. Es ist bekannt, dass seine Bioverfügbarkeit in verarbeiteten Tomatenprodukten am höchsten ist. Die fehlende Assoziation zwischen Tomatensauce und PK ließ sich allerdings nicht zufriedenstellend erklären.

Der Verzehr von Sojaprodukten war nicht mit dem PK-Risiko assoziiert (RR 1,07; 95% KI 0,72-1,58, p_{trend} 0,80). Isoflavonoide aus der Gruppe der Phytoöstrogene zeigten ebenfalls keine Risikoveränderung (RR 1,02; 95% KI 0,67-1,54, p_{trend} 0,46), nur in einzelnen PK-Subgruppen ließen sich leicht inverse Assoziationen feststellen. Die Lignanzufuhr zeigte in fast allen Gruppen eine starke Risikoerhöhung, insgesamt betrug das RR 1,63 (95% KI 1,10-

2,40, p_{trend} 0,02), am stärksten war die positive Assoziation bei PK mit WHO-Grad-III-Tumoren (RR 3,52; 95 % KI 1,42-8,68, p_{trend} 0,004).

Erhöhter Weinkonsum war deutlich, aber knapp nicht signifikant mit dem Risiko eines PK assoziiert. Das RR für die Entwicklung eines PK betrug 1,46 (95% KI 0,99-2,14, p_{trend} 0,06). Auch der Gesamtalkoholkonsum war entgegen den meisten bisherigen Veröffentlichungen stark positiv mit dem Risiko eines PK assoziiert (RR 1,73; KI 0,995-3,00, p_{trend} 0,09). Für die Zufuhr anderer Makronährstoffe oder Energie konnte keine signifikante Risikoveränderung für die Entwicklung eines PK festgestellt werden.

Die Zufuhr von Knoblauch und Zwiebeln war in der höchsten Zufuhrmengenkategorie verglichen zur niedrigsten moderat invers mit dem PK-Risiko assoziiert (RR 0,70; 95% KI 0,47-1,05, p_{trend} 0,09). Dieses Ergebnis ist konsistent mit der Literatur. Die höchste Zufuhrmenge an Käse hatte ein RR von 0,62 (95 % KI 0,42-0,92, p_{trend} 0,02) verglichen zur niedrigsten. Bei den unter 60-Jährigen betrug das RR in dieser Kategorie sogar nur 0,35 (95 % KI 0,18-0,66, p_{trend} 0,001). Schokolade und Süßigkeiten erhöhten das PK-Risiko in der höchsten Zufuhrmengenkategorie signifikant im Vergleich zur niedrigsten (RR 1,46, 95% KI 0,98-2,18, p_{trend} 0,05). Zu Schokolade und Käse wurden in der Literatur bisher kaum Assoziationen mit dem PK-Risiko beschrieben.

Der Verzehr von Wurstwaren hatte in der höchsten Zufuhrkategorie ein RR von 0,52 (95% KI 0,34-0,81, p_{trend} 0,004) und zeigte in fast allen Subgruppen eine starke Risikoreduktion, am stärksten in der Gruppe der unter 60-Jährigen mit einem RR von 0,26 (95 % KI 0,13-0,51, $p < 0,001$). Kein Effekt zeigte sich bei rotem Fleisch. Eine Erklärung für diese ungewöhnlichen Assoziationen steht noch aus. Im allgemeinen erhöht eine fleischreiche Ernährung das Risiko, an einem (fortgeschrittenen) PK zu erkranken.

Während für Fischkonsum kein verändertes PK-Risiko demonstriert werden konnte, könnte die vermehrte Zufuhr eventuell gegen die Entwicklung einer BPH schützen. Hohe Zufuhr von Fisch zeigte in der Kohorte ein deutlich niedrigeres BPH-Risiko (RR 0,58; 95% KI 0,35-0,96, p_{trend} 0,03). Sojakonsum war hingegen stark positiv mit dem BPH-Risiko assoziiert (RR 1,61; 95% KI 0,98-2,66, p_{trend} 0,05).

Weitere Untersuchungen, vor allem Biomarkerstudien (z.B. zu Phytoöstrogenen oder zu Lykopin) in EPIC Europa und Interventionsstudien, eventuell auch unter Berücksichtigung von Nahrungsergänzungsmitteln und Medikamenten, sind nötig. Die Etablierung eines nationalen Krebsregisters ist darüber hinaus ausdrücklich zu empfehlen.