

Was wir in den letzten zehn Jahren über den Prostatakrebs (PK) gelernt haben sollten

von Stephen B. Strum, MD, FACP

aus den PCRI *Insights*, Ausgaben Februar und Mai 2008

übersetzt von Hans-Jürgen Weth und Ralf-Rainer Damm

korrekturgelesen von Jürg van Wijkoop

mit freundlicher Genehmigung des Prostate Cancer Research Institute, Los Angeles

Teil 1

Überblick

Das Ziel dieses Artikels besteht darin, meine Ansichten zum gegenwärtigen Status der tagtäglichen Versorgung von PK-Patienten darzulegen. Diese Mitteilung dient deshalb als Bericht zur Lage der Nation und ist durch die praktische Patientenbetreuung eines Onkologen entstanden, der seit 25 Jahren auf PK spezialisiert ist. Diese Erfahrung basiert auf (1) der Betreuung mehrerer tausend PK-Patienten zwischen 1983 und 2000, (2) dazu seit 1995 Kommunikation mit 600 bis 800 PK-Patienten aus der ganzen Welt in detaillierten Wechselbeziehungen, wobei wir Internetdienste wie CompuServe, Prodigy, und Prostate Pointers nutzten; und (3) außerdem tiefgehende Erfahrung mit über 400 Patienten, die Teil meiner praktischen Beratungstätigkeit waren oder noch sind, seit ich im Jahre 2003 von Kalifornien nach Oregon übersiedelt bin.

Dieser Rückblick wird sich auf die Fülle von Informationen konzentrieren, die in den letzten zehn Jahren in den *Insights* enthalten waren, aber er wird sich weder strikt auf die *Insights* noch auf die Zeitspanne von zehn Jahren beschränken. Ich werde mich bemühen, diese Diskussion so geradlinig wie möglich zu halten. Es liegt in meiner Natur, aus der Hüfte zu schießen und mich fernzuhalten von den Plattitüden, die PK-Patienten und ihren Familien so oft vorgesetzt werden. Ich möchte, dass jeder Leser wirklich versteht, wo wir in der Welt des PK heute stehen – und wo wir nach meinem Dafürhalten sein sollten, gesehen mit den Augen eines Arztes, der an vorderster Front steht und in die Versorgung seiner Geschlechtsgenossen eingebunden ist, die sich mit der Herausforderung PK konfrontiert sehen. Für den einzelnen PK-Patienten muss eine akkurate Statusbestimmung (was tut sich auf allen Ebenen der Gesundheit des Patienten) vor jeglicher Strategiediskussion stehen (welche sonstigen Untersuchungen und/oder Therapien könnte man in Betracht ziehen). Beim individuellen Patienten zeugt also der Status die Strategie. Das gilt ganz klar ebenso für die Gemeinde der PK-Patienten insgesamt. Für das Weiterkommen (hoffentlich Vorwärtkommen) der Gruppe ist es ein Muss zu verstehen, wo wir heute sind, und das auf die sinnvollste Weise.

Einführung

Diese Ausgabe der PCRI¹ *Insights* feiert deren zehnten Geburtstag. Die *Insights* wurden als ernstzunehmendes Mitteilungsblatt geschaffen – eines, das die entscheidenden Entwicklungen in den Mittelpunkt stellt – medizinische Botschaften/Mitteilungen, die den Lebensverlauf von Männern mit PK und ihrer erweiterten Familien und Partnerinnen ändern würde. Als Chefredakteur der *Insights* während dieser Aufbaujahre war es mein Ziel, die Aufmerksamkeit auch auf philosophische Themen zu lenken, die den Betrachtungsweisen innewohnen, mit denen man Leben verändern kann, und die die mentalen Spuren hinterlassen, die auf fast alle Herausforderungen des Lebens angewendet werden können. Der Name „*Insights*“ wurde demgemäß aus einer Anzahl von Gründen gewählt und wurde sehr der Philosophie des Plato angeglichen, als er die „Gymnastik für den Körper und die Musik für die Seele“ definierte. Die harten wissenschaftlichen Fragen, die ich als die Didaktik bezeichne, sind für den Körper, und die philosophischen Einsichten (engl. „*Insights*“), die normalerweise lebensverändernde Ereignisse begleiten, dienen dem geistigen Wachstum. Beide sind für das Wohlergehen der Menschheit grundlegend, und beide sind aufs Engste miteinander verwoben – oder sollten es sein. Denen, die diese frühen Ausgaben (1997- 2003) noch nicht gelesen haben, empfehle ich, auf die Website des PCRI (www.pcri.org) zu gehen und diese philosophisch orientierten Artikel nachlesen, da sie Menschlichkeit mit der grundlegenden Wissenschaft zum PK vereinen.

Von der Notwendigkeit, den Umbruch in der Medizin zu beschleunigen

Zehn Jahre Fortschritt beim PK stellen für den medizinischen Fortschritt keine lange Zeitspanne dar. Nach meiner 45-jährigen Erfahrung auf der Bühne der Krebsmedizin schätze ich in der Tat, dass es im Durchschnitt etwa 20 Jahre dauert, bis eine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte sehr wichtige Entdeckung die klinische Anwendung erreicht. Angesichts der tödlichen Natur vieler Krebsarten ist diese "Latenzzeit" inakzeptabel. Die Gründe für derartig lange Verzögerungen bei der Umsetzung signifikanter Fortschritte (vom Labortisch

1 Heft Februar 2008

zum Krankenbett) hin zum Patienten sind vielfältig. Folgende lassen sich aufzählen:

- (1) Ein Beratungskomitee der FDA², das ultra-konservativ ist und dazu noch Angst hat, ein Medikament oder eine Gerätschaft zuzulassen, das oder die bei späterer Betrachtung mit einer oder mehreren ernsthaften negativen Folgen in Verbindung zu bringen ist,
- (2) Eine prozessversessene amerikanische Gesellschaft, die alles verklagt, was sich bewegt, in Verbindung mit einem Rechtssystem, das es jedem Tom, Dick oder Harry erlaubt, leichtfertige Prozesse anzuzetteln, und zwar ohne jede Verpflichtung zum Eintreten für die Kosten, wenn ein solcher Prozess abgewiesen wird. Und dann das Wichtigste:
- (3) Das mangelnde Empowerment³ der PK-Gemeinde, ihre Mitglieder in dem Ziel zu bündeln (oder diese auch nur zu identifizieren), die Punkte 1 und 2 zu lösen und so diesem Personenkreis die gemachten Fortschritte nutzbar zu machen.

Dies ist eine Anklage sowohl gegenüber der Gemeinschaft der Mediziner als auch die der der Laien. Wenn wir unsere Haltung nicht von AIL (Apathie, Indifferenz und Lack of Unity = mangelnder Einigkeit) hin zu ACT (Aktion, Commitment = Engagement, Togetherness = Zusammengehörigkeit) verändern, dann werden wir weiter Familien und Freunde an den PK und andere lebensbedrohende Krankheiten verlieren, die durch dieselben Probleme blockiert sind. Wie Martin Luther King einst sagte: „Unser Leben beginnt an dem Tag zu enden, an dem wir nicht mehr über die Dinge sprechen, auf die es ankommt.“

Über die Bedeutung der Einigkeit, um Änderungen zu bewirken

Summa summarum haben wir uns zu wenig, oder überhaupt nicht, um die Philosophie gekümmert, dass „drastische Krankheiten drastische Maßnahmen erfordern“. Wir – das heißt die Menschheit insgesamt – haben umgehend die Geschichte vergessen. Churchill sagte, „was der Mensch aus der Geschichte lernt ist, dass der Mensch nichts aus der Geschichte lernt“. Ein besonderes Beispiel sind beeindruckenden Leistungen der AIDS-Gemeinschaft, die die FDA-Zulassungspraxis neuer Anti-HIV-Wirkstoffe änderte. Dieser Ausdruck

menschlicher Einigkeit, der durch echtes Empowerment von Patienten zustande kam, bewirkte die dramatischste Veränderung, die ich meiner ganzen medizinischen Laufbahn erlebt habe. Ganze Krankenhausabteilungen mit furchtbar kranken AIDS-Patienten leerten sich und konnten schließlich geschlossen werden, und die Überlebensstatistik und die Lebensqualität von HIV-Patienten in den USA und anderswo schossen nach oben. Die AIDS-Gemeinschaft und ihre Unterstützer hätten sich für diese großartige Leistung den Nobelpreis für Medizin teilen müssen.



Abb. 1-1: Dr. Fernand Labrie, ein Pionier der modernen Prostatakrebs-Behandlung.

Soweit die gute Nachricht. Die PK-Gemeinde und ihre Selbsthilfegruppen (Us Too, Man-to-Man, PAACT, PCRI) allerdings, so wohlmeinend sie auch sind, und trotz einiger wichtiger Beiträge, haben nichts aus der historischen Lektion gelernt, die uns die AIDS-Saga lehrt. Das Versagen, lieber Brutus, liegt bei denen, die das meiste zu gewinnen und das meiste zu verlieren haben – die PK-Gemeinschaft, die die Macht einer vereinten Front innerhalb einzelner Organisationen und im Verhältnis dieser Organisationen untereinander erst noch begreifen muss. Sofern und sobald man sich dieser Macht klar würde, werden sich die Prognosen der Männer mit PK exponentiell verbessern, andere Organisationen werden folgen, und das Ganze wird das Gesundheitswesen weiterentwickeln. Bis dahin werden wir weiterhin bergan die Status-quo-Schlacht schlagen, um Veränderungen zu bewirken, die Zeiträume von zehn bis 20 Jahre benötigen. Pioniere begrüßen neue Ideen; die Anderen, die sich vor dem Wissen fürchten, bemühen sich, den Status quo zu halten.

2 Food and Drug Administration; in den USA die Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit [Anm. d. Übers.]

3 Empowerment (ein geeigneter deutscher Begriff fehlt), nach Wikipedia ein Begriff für "Strategien und Maßnahmen, die geeignet sind, den Grad an Autonomie und Selbstbestimmung im Leben der Menschen zu erhöhen und ihnen zu ermöglichen, ihre Interessen (wieder) eigenmächtig, selbstverantwortlich und selbstbestimmt zu vertreten und zu gestalten" [Anm. d. Übers.]

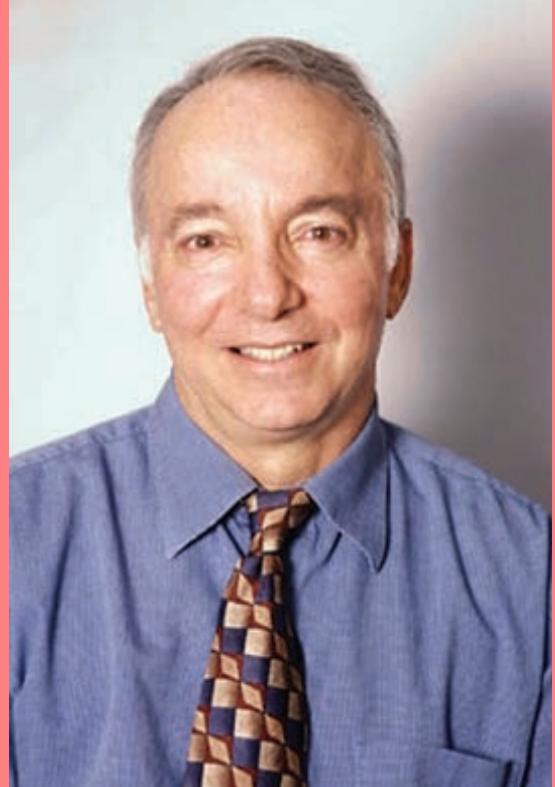
Meine frühe Berührung mit PK

Was kann nun über die tatsächlichen Veränderungen beim PK-Management in den letzten zehn Jahren gesagt werden? Waren sie wesentlich? Haben sie an der Genealogie des PK etwas verändert: Vorbeugung – Diagnose – Stadienbestimmung – Behandlung – Pflege – Sterbebegleitung? Ich glaube, ich bin in der einzigartigen Lage, solche Fragen in diesem Rückblick ehrlich und kritisch zu beantworten.

Meine Arbeit auf dem Gebiet des PK begann 1983. In diesem Jahr tat ich mich im Rahmen der ersten gemeinsamen kanadisch-amerikanischen Arbeitsgruppe zur Untersuchung der Wirkungen eines LHRH-Agonisten (d-tryp-6, heute Eligard®), kombiniert mit einem Anti-Androgen (Euflex®, jetzt Flutamid) mit Fernand Labrie (Abb. 1) zusammen. 1989 begann ich, den Einsatz des 5-Alpha-Reduktase-Hemmers Finasterid (Proscar®) als Bestandteil der ADT (Androgendeprivationstherapie) beim PK zu untersuchen. Meine erste Arbeit zur intermittierenden Androgendeprivation wurde schließlich 2007 in einem Artikel in *The Journal of Urology* veröffentlicht. Der Hauptverfasser dieses Artikels ist Dr. Mark Scholz. Mark trat 1995 bei mir ein und kaufte meine Praxis, als ich 2000 wegging, um am PCRI als erster Medizinischer Direktor Vollzeit zu arbeiten. Meine Arbeit dort mit Dres. Scholz, Richard Lam und Glenn Tisman dauerte bis 2007 und führte zu Veröffentlichungen zu verschiedenen Schlüsselfragen, denen sich Männer mit PK gegenübersehen, nämlich:

- (1) Anämie durch Androgendeprivation (AAD) die aus der ADT resultiert,
- (2) Die Behandlung von AAD mit EPO (Erythropoietin),
- (3) Die Anwendung von Ketoconazol als wirksames Mittel zur Behandlung von androgenunabhängigem PK,
- (4) Intermittierende Androgendeprivation (IAD) und die Bedeutung des Einsatzes eines 5-Alpha-Reduktase-Hemmers, um die Auszeit (Intermittenz oder Erhaltungphase) signifikant zu verlängern, sowie
- (5) die Signifikanz des PSA-Nadirs bei der ADT, da er mit der PK-spezifischen Mortalität und der Entwicklung von Knochenmetastasen zusammenhängt.

Während dieser Zusammenarbeit gab es einige wesentliche Fortschritte auf dem Gebiet der Software (PC Tools I und II) durch Dr. Glenn Tisman. Dazu brachte ich einige kleinere Beiträge auf diesem Gebiet ein mit Programmen wie dem Tumor Volume Calculator, dem BMI- (Body Mass Index) und BMD- (Bone Mineral Density) und dem Nierenfunktionsrechner. Diese Werkzeuge nutzten den technischen Fortschritt in der Welt der Computer – immer noch von den Medizinern schmerzlich wenig genutzt – zur Auswertung von Patientendaten und zur Entscheidungsfindung. Trotzdem waren die Möglichkeiten, das Risiko eines Patienten zu objektivieren oder ein Gefühl für das Ausmaß des Krebses zu bekommen, größere Erfolge, denen in der



Stephen B. Strum, M.D., Onkologe

Stephen B. Strum ist Onkologe und arbeitet seit 25 Jahren auf dem Gebiet der Behandlung von Prostatakrebs. 1990 gründete er eine onkologische Praxis, die sich dem Prostatakrebs widmete, seit 1995 zusammen mit seinem Partner Dr. Mark Scholz. Im Jahre 2000 gründeten die Beiden das PCRI. Dr. Strum war der erste Medizinische Direktor des PCRI und gleichzeitig Herausgeber der Zeitschrift *Insights*.

Dr. Strums Veröffentlichungen reichen von Artikeln über Androgendeprivationstherapie, intermittierende Androgendeprivation, hochdosiertes Ketoconazol bis zur Bedeutung der Knochenfestigkeit. Im Jahre 2003 gründete er in Ashland, Oregon eine Beratungspraxis zum Prostatakrebs, wo er für Patienten und Ärzte in den Vereinigten Staaten, Kanada, Europa, Australien, und die Philippinen tätig ist.

Gemeinschaft wie von den akademischen Medizinern nur mit Lippenbekenntnissen begegnet wird. Ich würde schätzen, dass von allen PK-Patienten, denen ich im Leben begegnet bin und die von anderen Ärzten untersucht wurden, weniger als 1 % bei der Beurteilung der Ausdehnung ihres PK, der Wahrscheinlichkeit, was zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie (RPE) erwartet werden kann oder wie die Hochrechnung für das Behandlungsergebnis einer RPE oder einer Bestrahlung aussieht, irgendeine Form wissenschaftlicher Berechnung erfahren haben. Diese Nicht-Anwendung einer Kombinationsanalyse von Variablen, wie sie von Partin, D'Amico, Kattan und Anderen betont werden, bleibt ein Hauptfaktor der ungenügenden Behandlung von Männern mit PK [1].

Dienen, Dienst

Trotzdem gab es aufgrund einer langjährigen Verbindung mit Dr. Arthur Lurvey, der viele Jahre in Südkalifornien als Medizinischer Direktor bei Medicare⁴ arbeitete, wirkliche Beiträge. Hauptsächlich durch Dr. Lurveys Einsatz erteilte Medicare in Südkalifornien Kryochirurgie, Aredia und später Zometa (gegen Knochenabbau) und Taxotere als Chemotherapie bei PK die Zulassung. Paradoxerweise halfen die medizinischen Erkenntnisse, die bei Medicare zur Zulassung führten, später Dr. Lurvey, nachdem bei ihm PK diagnostiziert worden war; genau von den Medikamenten, an deren Zulassung durch Medicare er beteiligt gewesen war, profitierte er. Philosophisch gedacht, kommt einem ein Zitat von Jack London in den Sinn:

*Es ist eine so einfache Abhilfe,
bloß ein Dienst.
Kein unehrenhafte Gedanke und
keine unehrenhafte Tat werden von
irgendeinem Mann und
irgendeiner Frau verlangt,
um die Welt gerecht zu machen.
Aufgerufen wird zu edlem Denken, edlem Tun.
Aufgerufen wird zum Dienen,
und zu dessen gesundem Nutzen.
Wer allen dient,
dient sich selbst am besten.*

Eine Explosion an Veröffentlichungen

Schließlich wurden eine Anzahl ausgezeichnete Artikel aus den *Insights* an alle Mitglieder der ASCO (American Society of Clinical Oncology), der AUA (American Urological Association) und der ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) versandt. Sie betrafen Themen wie: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanzspektroskopie (MRS), Hochdosis-Ketoconazol (HDK) und Nomogramme. Die Artikel behandelten Themen wie die Wichtigkeit pathologischer Befundung durch Experten und Chemotherapie beim PK während der Anfangsjahre, und sie trugen dazu bei, dass all diese Fortschritte in die klinische Versorgung der Patienten einfließen. Das ist eine gute Nachricht. Aber wo stehen wir insgesamt bei der Umsetzung all dieser wichtigen, von Fachkollegen begutachteten, Veröffentlichungen zum PK in Fortschritte bei Prävention, Diagnose, Stadienbestimmung, Behandlung und bei Fragen der Lebensqualität von Männern mit PK in der ganzen Welt?

Wie in Tabelle 1 dargestellt, stieg in den vergangenen fünf Jahren die Anzahl an Veröffentlichungen über den

PK exponentiell an. 1983 war es einem Arzt fast noch möglich, sich einen Überblick über die damals verfügbare Literatur zum PK zu verschaffen. Umgekehrt hätte in den letzten fünf Jahren ein Arzt Vollzeit arbeiten müssen, um die 12,4 Veröffentlichungen zu lesen und zu verarbeiten, die tagtäglich über den PK erscheinen (4.528,6 Veröffentlichungen pro Jahr)!

Leider habe ich trotz der Unmenge an neuen Informationen keine wesentliche klinische Manifestation einer erhöhten Versorgung für PK-Patienten gesehen. So wie ich das sehe, und aus der Hüfte geschossen, glaube ich, dass wir nur einen winzigen Bruchteil des verfügbaren „neuen“ Wissens nutzen. Es scheint, dass die Ärzte weniger Zeit mit Lesen und mit dem Übertragen neuer Erkenntnisse auf die Behandlung ihrer Patienten aufwenden. Ich werde dies im folgenden Abschnitt darstellen und versuchen, für ausreichend Streit zu sorgen, um dieses schleppende Tempo zu verändern und damit „das Taktische zum Praktischen“ zu bringen, „das Labor zum Leidenden“ und „die Mission an den Mann“.

PK-Prophylaxe: Was wir gelernt haben sollten

Viele Publikationen zeigen, dass spezifische **Veränderungen von Ernährung und Lebensstil** sowie bestimmte **Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel** das **Auftreten und/oder die Aggressivität von PK verringern**. Grundlegend an diesen Erkenntnissen ist das Grundkonzept, dass Entzündungen und die mit ihnen verbundenen biologischen Prozesse mit allen Erkrankungen Hand in Hand gehen. PK ist keine Ausnahme. Der entzündliche Prozess umfasst das älteste Hormonsystem – die Eicosanoid-Signalwege. Dieses Hormonsystem befindet sich in den Zellmembranen aller Zellen. Die Produktion sogenannter „schlechter Eicosanoide“ wird durch die Menge und die Qualität der Nahrung wesentlich beeinflusst, die wir zu uns nehmen – besonders Insulin-stimulierende Kohlenhydrate – und ob wir eine gesunde Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren haben oder nicht. Wenn diese metabolische „Straße“ der schlechten Eicosanoide eingeschlagen wird, dann wird das ein schlechter Umweg, weil er das Niveau der entzündungserregenden Cytokine, der Tumor-Wachstumsfaktoren und der Aktivierung von Kommunikationsleitungen (Signalübertragungswege) erhöht, die Tumorstadium, Invasion, Angiogenese und Metastasen einschalten (siehe Abb. 2).

Die Grundkenntnis dieser Fakten führt zum Verständnis der lebensnotwendigen Bedeutung des Treibstoffes, mit dem wir unsere Zellen versorgen – egal, ob es normale oder bösartige sind. Fast die gesamte zivilisierte Welt weiß um die Verwendung des richtigen Treibstoffes, wenn es um Maschinen wie Autos und Flugzeuge geht, aber im Hinblick auf die menschliche Maschine lassen wir genau dieses Konzept außer Acht. Was haben wir hierüber gelernt oder nicht gelernt?

⁴ In den USA öffentliche Krankenversicherung für ältere oder behinderte Bürger [Anm. d. Übers.]

- Der einzige Weg zur Lebensverlängerung führt über die Verringerung der Kalorienzufuhr.
- In der zivilisierten Welt, besonders in den USA, gibt es eine Epidemie von Diabetes mellitus, die Kinder im Grundschulalter einschließt. Der Begriff Erwachsenen-Angriff-Diabetes [engl. Adult onset diabetes mellitus (AODM)] muss

ringern und die Verkalkung von Blutgefäßen (Koronararterien, Aorta), von Gewebe (Nieren, Prostata), sowie Blasen- und Gallensteine zu verhindern. Die Anwendung von QTC (quantitative computerisierte Tomographie) zur Bestimmung der Knochendichte in einer alternden Bevölkerung ist winzig klein. Stattdessen ist die

Tabelle 1-1: Die Explosion von Artikeln zum PK in Fachpublikationen

In den vergangenen 25 Jahren haben die Publikationen über PK in medizinischen Zeitschriften exponentiell zugenommen. Diese Tabelle zeigt die Ergebnisse einer einfachen Suche in PubMed, die mit dem Suchwort "prostate cancer" erzielt wurden. Die URL von PubMed ist www.pubmed.gov.

Zeitraum	Zeitspanne (Jahre)	Anzahl Publikationen
1.1.1983 - 31.12.1992	10	9.191
1.1.1993 - 31.12.2002	10	24.254
1.1.2003 - 31.12.2007	5	22.643

umbenannt werden, weil dieser Diabetes-Typ (auch als Diabetes mellitus Typ II bekannt) jetzt bei einer großen Anzahl von Kindern und Teenagern festgestellt wird.

- Die auslösenden Faktoren von AODM sind ein Übermaß an Kohlenhydraten und Kalorien und eine bewegungsarme Lebensweise. Dieselben Faktoren sind ursächlich für Herz-Kreislauf- und neurodegenerative Krankheiten.
- Die typische westliche Ernährung ist mit hochglykämischen Nahrungsmitteln (Nahrung, die das Insulin stimuliert) überladen, was wiederum die Produktion von Omega-6-Fettsäuren (z. B. der Arachidonsäure oder AA) anregt. Der Abbau der AA zu ihren Stoffwechselprodukten führt zu Krebswachstum, Entzündung, Fehlfunktion des Immunsystems, Herzkrankheiten und neurologischen Krankheiten wie Demenz – im wesentlichen alle Misereen, die die Menschheit befallen können.
- Unsere an tierischem Eiweiß orientierte Gesellschaft trägt nicht nur unverhältnismäßig zur globalen Erwärmung bei, sondern sie ist auch eine der größten Quellen für AA, wie auch der Übersäuerung des Körpers. Letztere führt zu Knochenabbau, damit verbunden dem Freisetzen von Wachstumsfaktoren, die in den Knochen produziert werden. Deren Freisetzung begünstigt die Beschleunigung malignen Wachstums und jeder anderen der oben genannten Erkrankungen.
- Es wird nur wenig oder gar kein Nachdruck darauf gelegt, unsere hauptsächlich Essensgewohnheiten hin zu einer pflanzlichen Kost zu verändern. Es gibt keinerlei Nutzbarmachung der Alkalinisierung (Entsäuerung), um die Knochenphysiologie zu verändern, die Knochendichte zu verbessern, den Knochenabbau zu ver-

dominierende Methode immer noch die DEXA-Knochendichtemessung, die solche Verkalkungen genauso sieht wie degenerative Gelenkrankheiten und Osteoarthritis, und sie fälschlich als Knochendichte interpretiert. Wir veröffentlichen hierzu wie verrückt Artikel, aber die Information wird in Al Gores sprichwörtlicher Schublade unter Verschluss gehalten – und wird jahrzehntelang, wahrscheinlich überhaupt nicht, genutzt werden. Wir müssen die Wege der Medizin ändern, und wir müssen dies bald tun.

- In der Literatur wird zwingend nachgewiesen, dass wir das Auftreten von PK ebenso wie Fälle von **aggressivem** PK durch vorbeugende Verwendung von **Selen, Formen von Vitamin E wie d-Alpha-Tocopherol-Succinat, Gamma-Tocopherol, Lycopin und Bor** verringern können [3-6]. Trotzdem kommt es selten vor, dass wir frisch mit PK diagnostizierte Männer antreffen, die durch einen umfassenden Ernährungs- und/oder Nahrungsergänzungsansatz versucht hätten, das ganze PK-Problem zu vermeiden. Entweder benötigt die Patientengemeinde eine Menge mehr an Aufklärung oder der medizinische Berufsstand und die zugehörigen Medien müssen viel mehr PR-Arbeit zu diesem Thema leisten. Hinzu kommt, dass man meinen sollte, es hätte schon lange vor dem Jahr 2008 Folgendes gegeben:

- Labortests zur Bestimmung der Serum- und Plasmaspiegel der vorgenannten Vitamine und Ergänzungsmittel, um deren ausreichende Bioverfügbarkeit zu gewährleisten,
- Unabhängige Prüfinstitutionen, um die Genauigkeit der angegebenen Zusammensetzung der Ergänzungsmittel zu verifizieren. Was man auf dem Etikett liest, ist nicht notwendigerweise das, was man bekommt.

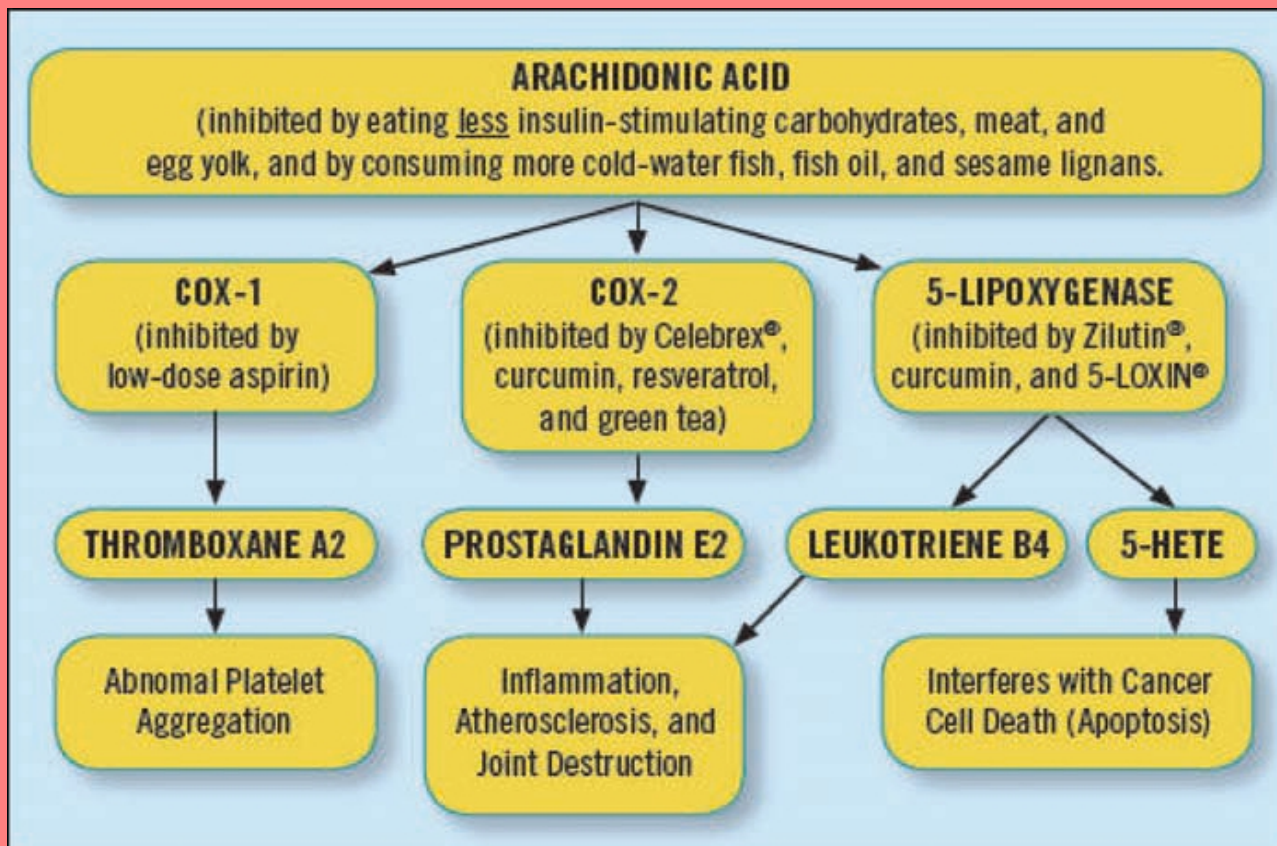


Abb. 1-2: Die Signalwege der Arachidonsäure (AA):

AA kommt in tierischem Fleisch, Eigelb und Milchprodukten vor. Ein Vorläufer der AA, Linolsäure, ist in den meisten Speiseölen stark vertreten, die in der Zubereitung amerikanischer Ernährung Verwendung finden. Wenn man die Faktoren außer Acht lässt, die eine Reduzierung des Verkehrs auf diesen Signalwegen bewirken, verschlimmern sich wegen der negativen Auswirkungen der AA-Metaboliten wie Tromboxan A2 (TA2), Prostaglandin E2 (PGE2), Leukotriene B4 (LTB4), und 5-HETE viele medizinische Probleme.

Es besteht keinerlei Zweifel, dass es bei der Qualität von Nutraceuticals⁵ (Vitamine, Ergänzungsmittel und sonstige Gesundheitsprodukte) große Unterschiede gibt. Wie können wir wissen, wessen Produkte wirklich so gut resorbiert werden? Wieviel Milligramm Lycopin sind wirklich in diesem Ergänzungsmittel? Kann denn eine Multi-Milliarden-Dollar-Industrie so schlecht reguliert sein? Die klare Antwort auf die letzte Frage ist: ja. Die einzige mir bekannte Organisation, die Mengen- und Reinheitsprüfungen von Ergänzungsmitteln unabhängig durchführt und die Ergebnisse veröffentlicht, ist IFOS (International Fish Oil Standard) in Toronto, Kanada. IFOS hat eine Handvoll Fischölprodukte analysiert und bietet detaillierte Ergebnisse auf seiner Website www.nutrasource.ca/ifos_new/index.cfm an. Warum gibt es keine speziellen Firmen mit dem einzigen Zweck, Verbrauchern und Ärzten Sicherheit über die Quantität und die Qualität eines bestimmten Produkts zu geben, dass sie nämlich so SIND, wie angegeben. Glückwunsch an IFOS, wenigstens eine gibt es.

Die PCPT- (Prostate Cancer Prevention Trial) Studie

Und nun zu den Hauptfortschritten, die bis heute bei der Vorbeugung von PK im wesentlichen ignoriert werden. Es gibt außerordentliche Fortschritte bei der **Vorbeugung** von PK, die bis jetzt nicht in die Praxis übernommen wurden. Ein bemerkenswerter Fall hierzu ist, wie die bahnbrechenden Ergebnisse der umfassenden Studie zur Vorbeugung vor Prostatakrebs, der PCPT-Studie, nachhaltig über Bord geworfen wurden. Die Ergebnisse der PCPT wurden vor fünf Jahren im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht, außerdem wurde in der Februar-Ausgabe 2004 der *Insights* darüber berichtet. Es handelte sich um eine Studie über Finasterid (Proscar®) vs. Placebo, um festzustellen ob Finasterid das Auftreten von PK verringern könnte. Dieser Bericht hätte Schlagzeilen machen müssen, aber heute sind weniger als 0,1 % der Weltbevölkerung mit den Ergebnissen auch nur entfernt vertraut. Nach sieben Jahren Verlaufskontrolle zeigt sich eine 25-prozentige Verringerung der Prostatakrebs-Inzidenz. **Dies ist in der Geschichte der Krebsmedizin die beeindruckendste Senkung bei einer verbreiteten Krankheit durch die tägliche Einnahme einer Kapsel.** Betrachten Sie in den

⁵ Nutraceutical oder Nutraceutical (funktionelle Lebensmittel) – ein Begriff für neuartige Lebensmittel, denen Zusatzstoffe beigegeben werden, die pharmakologisch wirksam sein sollen [Anm. d. Übers]

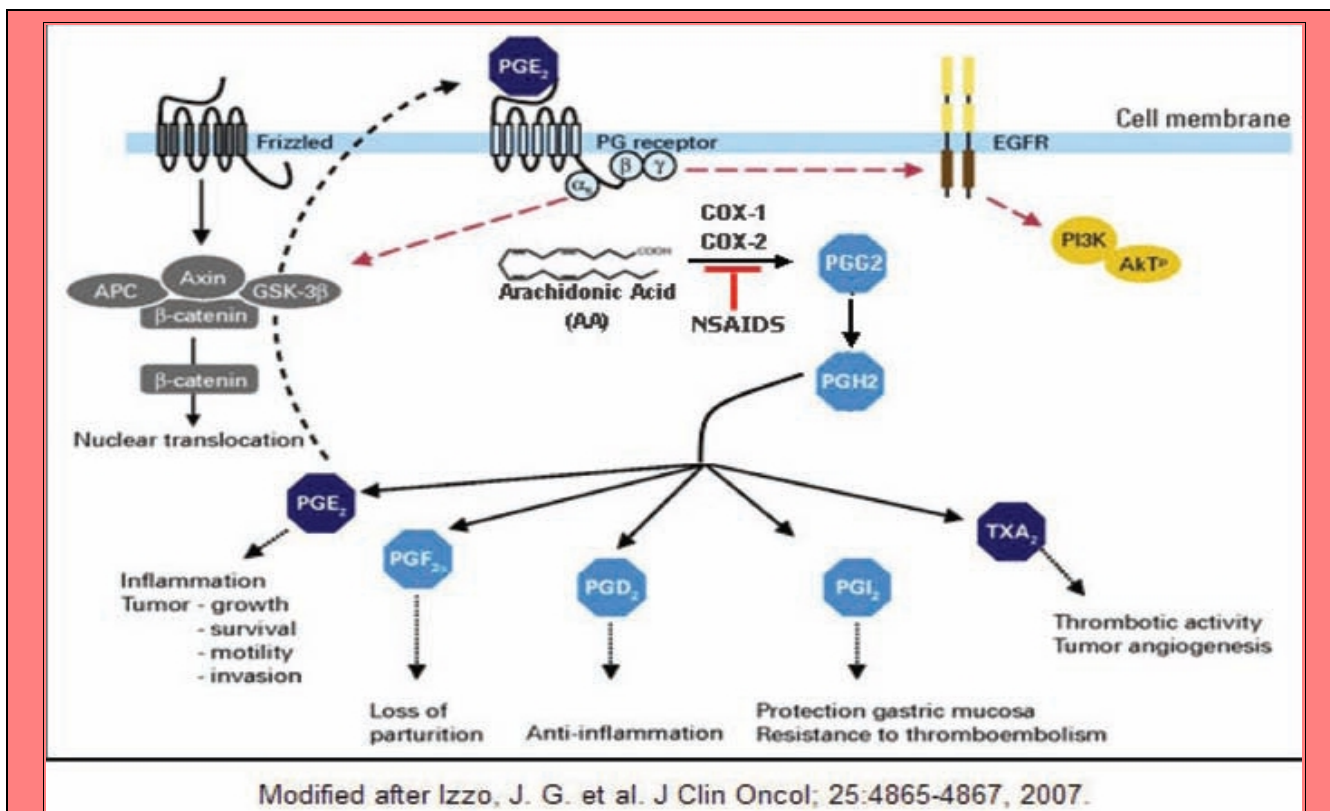


Abb. 1-3: Ein Beispiel für die enge Verbindung aller zellulären Kommunikationswege, die mit Gesundheit und Krankheit zu tun haben

Diese Grafik nach Izzo et al. verdeutlicht das integrative Wesen der unterschiedlichen Signale, die alles Zellwachstum umfassen – normal oder krankhaft. Durch Einwirkung der Cyclooxygenase-Enzyme entsteht aus Arachidonsäure PGG₂, das in PGH₂ umgewandelt wird. PGH₂ kann weiter in fünf verschiedene Prostaglandine (PGs) metabolisiert werden. Die dunkelblauen haben krankheitsfördernde Wirkungen. Wir wissen, dass PGE₂ eine große Rolle bei der Angiogenese spielt. Die wichtige Erkenntnis aus dieser Grafik von Izzo et al. ist hier, dass PGE₂ auf der Zellmembran auch mit dem PG-Rezeptor interagiert. Dieser wiederum hat Interaktionen mit dem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor und aktiviert so Signalübertragungswege wie die Phosphatidylinositol-3'-Kinase. Diese führen weiter unten zu Signalwegen, die an Tumorentstehung, Invasion und Metastasierung beteiligt sind.

folgenden Absätzen die bemerkenswerten Ergebnisse der bahnbrechenden Veröffentlichung von Thompson et al. [7]:

In der PCPT wurden 18.882 Männer im Alter ab 55 Jahren mit normaler DRU und einem PSA von 3,0 ng/ml oder weniger nach Zufallsauswahl sieben Jahre lang einer Behandlung mit Finasterid (5 mg pro Tag) oder Placebo zugeteilt. Eine Biopsie der Prostata wurde für den Fall empfohlen, dass der PSA-Wert, korrigiert um den Effekt des Finasterids, 4,0 ng/ml überschritt oder die DRU abnormal war. Das Ablaufschema dieser Studie ist in Abb. 4 dargestellt.

Prostatakrebs wurde bei 803 von 4363 (18,4 %) der Männer in der Finasteridgruppe und bei 1147 von 4692 (24,4%) der Placebogruppe entdeckt; **das bedeutet eine Senkung des Auftretens von PK von 24,8 % über einen Zeitraum von sieben Jahren.** Die statistische Wahrscheinlichkeit, dass dieses Ergebnis per Zufall erreicht wurde, liegt bei weniger als einem Promille. Außerdem könnte mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % das statistische Ergebnis zwischen 18,6 % (niedrigster Wert) und 30,6 % (höchster Wert) liegen. Dies sind umwerfende Ergebnisse. Man hätte sie aufgreifen

und der gesamten PK-Gemeinschaft zugute kommen lassen müssen als ein wirksames Werkzeug, wie es PK-Patienten niemals zuvor zur Verfügung stand.

Aber trotz des enormen Potentials dieses neuen Werkzeugs ist es nie zum breiten Einsatz von Finasterid gekommen. Es schien ein Haar in der Suppe zu geben. In dem ersten Bericht wurde über ein erhöhtes Auftreten (6,4 %) der Gleason-Summen 7 bis 10 bei den mit PK diagnostizierten Männern berichtet, die Finasterid erhalten hatten, verglichen mit 5,1 % bei den Männern unter Placebo. Die signifikanten Ergebnisse der PCPT sind wegen der geringfügigen nicht erläuterten Inzidenzerhöhung von hochmalignem Prostatakrebs (englisch: High-Grade Prostate Cancer, HGPC), d. h. Gleason-Summen 7 bis 10, im Finasterid-Arm im Vergleich zur Placebo-Gruppe heruntergespielt und im wesentlichen ignoriert worden [8,9].

Anfangs erklärten viele PK-Pathologen, dass das veränderte mikroskopische Erscheinungsbild der Biopsate auf die Wirkung des Finasterids als einer Form von Androgendeprivationstherapie zurückzuführen sei. Sie folgerten, dass die höhere Anzahl von Biopsien mit HGPC einfach ein Differentialeffekt der durch Finasterid

Mehr zum Thema „Was wir in den letzten zehn Jahre über PK gelernt haben sollten“

Es gibt eine Erklärung, und sie sollte die PK-Gemeinschaft dahin bringen, die Beratung der Männer über die Anwendung von Finasterid als Vorbeugung von PK auf eine rationale Basis zu stellen. Teil 2 wird diese Erklärung im einzelnen darlegen, diese These über die PK-Prävention hinaus erweitern und auch den Stand von Diagnostik, Stadienbestimmung, Behandlung, Betreuung und Sterbegleitung bei Männern mit PK behandeln. Insgesamt hoffe ich, den PK-Patienten zu verdeutlichen, wo wir heute stehen und wohin wir auf unserem Feldzug gegen den PK zu gehen imstande sind.

SCHRIFTTUM zu Teil I

1. Strum SB, Scholz MC, Lam R, et al: Optimized imaging in prostate cancer (PC) is absent 95% of the time at diagnosis or PSA recurrence 2nd Annual Multidisciplinary Prostate Cancer Symposium; February 24-26, 2006; San Francisco, California. Abstr 68:167, 2006.
2. Izzo JG, Ajani JA: Thinking In and Out of the Box When It Comes to Gastric Cancer and Cyclooxygenase-2. J Clin Oncol 25:4865-4867, 2007.
3. Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK: Chemoprevention of carcinoma prostate: a review. Int Urol Nephrol 34, 2002.
4. Djavan B, Zlotta A, Schulman C, et al: Chemotherapeutic prevention studies of prostate cancer. J Urol 171:S10-3; discussion S13-4, 2004.
5. Thompson IM: Chemoprevention of prostate cancer: agents and study designs. J Urol 178:S9-S13, 2007.
6. Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, et al: Dietary boron intake and prostate cancer risk. Oncol Rep 11:887-92, 2004.
7. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 349:215-24, 2003.
8. de Vere White RW: Finasteride for chemoprevention of prostate cancer: why has it not been embraced? J Clin Oncol 25:2999-3000, 2007.
9. Lippman SM, Lee JJ: Reducing the "risk" of

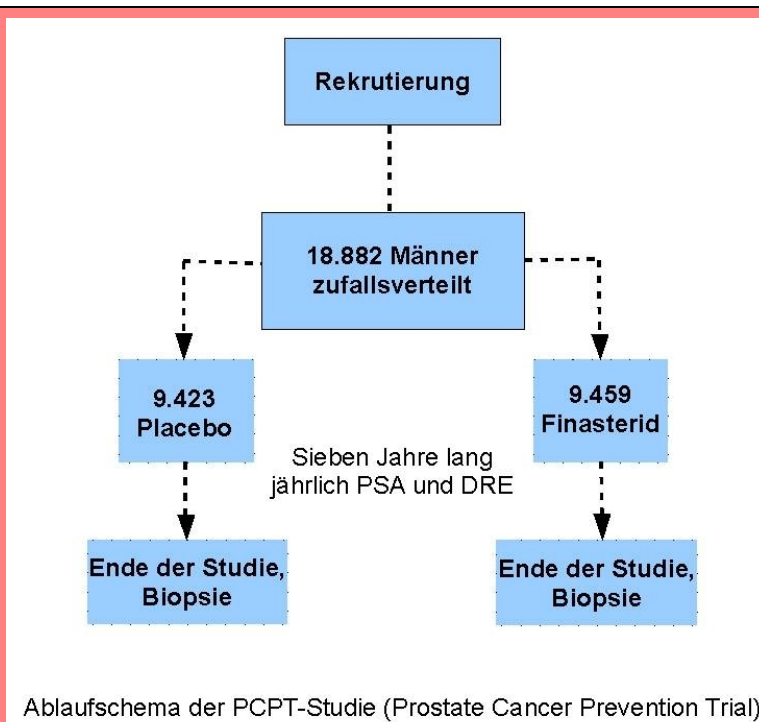


Abb. 1-4: Schema der PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial)
Diese bahnbrechende Studie wurde 1993 begonnen, und sie beobachtete über einen Zeitraum von sieben Jahren nahezu 18.000 Männer. Die Studie zeigte, dass Finasterid (Proscar®) die Fähigkeit besitzt, das Auftreten von PK dramatisch um 25 % zu reduzieren.

bewirkten Androgenunterdrückung sei ^[10-19]. Verhältnismäßig neue Untersuchungen, die die histologischen Eigentümlichkeiten von PK bei den mit Finasterid behandelten Männern mit denen in der Placebo-Gruppe vergleichen, die sich anschließend einer RPE unterzogen hatten, kamen zu dem Schluss, dass die Androgendeprivations-Wirkung von Finasterid offensichtlich nicht die Erklärung für das erhöhte Auftreten des HGPC sei ^[20]. Zusätzlicher persönlicher Informationsaustausch mit weiteren prominenten PK-Pathologen deuteten auf einen Konsens hin, wonach der relativ erhöhte HGPC bei den mit Finasterid behandelten Männern nicht auf dem ADT-Effekt beruht.

Richtig erklärt, können die Ergebnisse der PCPT-Studie bestätigen, dass Finasterid keinen HGPC verursacht.

Was könnte die Auswirkung auf das menschliche Leben sein, wenn man Finasterid als Wirkstoff zur Prävention von PK einsetzen würde? Unger et al. machten eine Schätzung der Anzahl Mannjahre, die unter der Annahme einer Reduzierung der PK-Inzidenz von 24,8 % über fünf Jahre bei den männlichen Bewohnern der USA ab 55 Jahre gerettet werden könnten. Das Ergebnis zeigte, dass **durch Einsatz von Finasterid zur Chemoprävention bei der Behandlung von PK allein in den USA 316.760 Mannjahre gerettet werden könnten**. Aber immer noch zögern die meisten Ärzte, Finasterid bei PK einzusetzen. Sie suchen nach einer hieb- und stichfesten Erklärung, warum Finasterid bei PK sicher und wirksam ist.

chemoprevention: defining and targeting high risk--2005 AACR Cancer Research and Prevention Foundation Award Lecture. Cancer Res 66:2893-903, 2006.

10. Andriole GL, Humphrey P, Ray P, et al: Re: effect of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride on markers of tumor regression in prostate cancer. J Urol 173:1434-1435, 2005.
11. Bostwick DG, Qian J, Civantos F, et al: Does finasteride alter the pathology of the prostate and cancer grading? Clin. Prostate Cancer 2:228-35, 2004.
12. Canby-Hagino E, Hernandez J, Brand TC, et al: Looking back at PCPT: looking forward to new paradigms in prostate cancer screening and prevention. Eur Urol 51:27-33, 2007.
13. Civantos F, Soloway MS, Pinto JE: Histopathological effects of androgen deprivation in prostatic cancer. Semin Urol Oncol 14:22-31, 1996.
14. Guinan P, Didomenico D, Brown J, et al: The effect of androgen deprivation on malignant and benign prostate tissue. Med Oncol 14:145-52, 1997.
15. Hellström M, Haggman M, Brandstedt S, et al: Histopathological changes in androgen-deprived localized prostatic cancer. A study in total prostatectomy specimens. Eur Urol 24:461-5, 1993.
16. Montironi R, Magi-Galluzzi C, Fabris G: Apoptotic bodies in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma following total androgen ablation. Pathol Res Pract 191:873-80, 1995.
17. Montironi R, Pomante R, Diamanti L, et al: Apoptosis in prostatic adenocarcinoma following complete androgen ablation. Urol Int 60 Suppl 1:25-9, 1998.
18. Tran TA, Jennings TA, Ross JS, et al: Pseudomyxoma ovarii-like posttherapeutic alteration in prostatic adenocarcinoma: a distinctive pattern in patients receiving neoadjuvant androgen ablation therapy. Am J Surg Pathol 22:347-54, 1998.
19. Vailancourt L, Ttu B, Fradet Y, et al: Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. A randomized study. Am J Surg Pathol 20:86-93, 1996.
20. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al: Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst, 2007.

Was wir in den letzten zehn Jahren über den Prostatakrebs (PK) gelernt haben sollten

Teil 2

Erklärung für den hochmalignen PK im Finasterid-Arm der PCPT-Studie

Eine veröffentlichte Erklärung für das gehäufte Auftreten von hochmalignem Prostatakrebs (englisch: High-Grade Prostate Cancer, HGPC) im Finasterid-Arm bezieht sich auf die Beobachtung, dass Finasterid das Volumen der Drüse verringert und die Sensitivität der Biopsie zum Nachweis von HGPC erhöht [1,2]. Diese

Meinung bezieht sich auf die Wirksamkeit von Finasterid sowohl im Verringern von BPH-Gewebe als auch seine Anti-PK-Wirkung auf diejenige Prostatakrebs-Zellpopulation, die eine relativ höhere Komponente von steroider 5-alpha-Reduktase Typ II (SRD5A2) aufweist. Dies ist die niedrigmaligne Komponente des PK (englisch: Low-Grade Prostate Cancer, LGPC). Es scheint also eine passendere Erklärung zu sein, dass das Feststellen von erhöhtem Vorkommen von HGPC bei

Tabelle 2-1 – Biopsie- und RP-Befunde bei Männern in der PCPT-Studie

Biopsien ergaben in der Finasteridgruppe einen höheren Anteil von Patienten mit hochmaligner Erkrankung (später durch RP bestätigt) als in der Placebogruppe (69,7 % gegenüber 50,5 %, p = 0,01). Aber die Prozentsätze, bei denen sowohl von niedrigmalignem PK bei der Biopsie auf hochmaligne bei der RP als auch bezüglich des pathologischen Tumorstadiums nach oben korrigiert werden mussten, waren in beiden Gruppen ähnlich.

Studienarm	Drüsen-volumen	Mittlerer Pro-zentsatz posi-tiver Stanzproben	Mittlere lineare Ausdehnung des Tumors (mm)	Gesamt-tumor (mm)	Beidseitiger Befall (%)	Perineurale Invasion (%)	GS ≥ 7 bei Biopsie (%)	GS ≥ 7 bei RP (%)
Placebo	34,4	38	4,8	9,2	30,6	20,3	25,4	38,6
Finasterid	25,1	34	4,4	7,6	22,8	14,2	42,7	46,4
p-Wert	< 0,01	0,016	0,19	0,13	0,046	0,07	<0,01	0,10

mit Finasterid behandelten Männern eine Manifestation geringerer biologischer Aktivität von Finasterid gegen HGPC ist [1,3]. Tatsächlich gibt es einen relativ höheren Prozentsatz des Enzyms 5-alpha-Reduktase Typ I (SRD5A1) in HGPC, verglichen mit dem Typ-II-Enzym, als in niedrigmalignem PK (LGPC) [4]. Die Wirkungen von Finasterid (Anti-SRD5A2-Enzym) sind also bei Grad-3-PK signifikant, aber bei Grad-4-PK minimal und fehlen bei Grad-5-PK gänzlich [5,6].

Die Studie von Lucia et al. sollte als Grundsatzstudie betrachtet werden, weil sie die kontroversen Punkte erklärt, die sich aus den Ergebnissen der PCPT-Studie ergeben haben, und sie die Besorgnis bezüglich des in höherem Maße gefundenen HGPC löst, der bei Patienten festgestellt wurde, die mit Finasterid behandelt worden waren.

Erstens zeigte die Studie, dass die morphologischen Veränderungen bei Patienten, bei denen HGPC festgestellt worden war, mit äquivalenter Häufigkeit auftraten, unabhängig davon, ob der Patient Finasterid oder ein Placebo bekam. Das beruhigt im Hinblick auf die früheren Veröffentlichungen, welche die auf Finasterid zurückgeführten morphologische Veränderungen bei Männern mit PK beschrieben und darstellten [5,6].

Zweitens zeigten trotz der Tatsache, dass in den Biopsaten von Finasterid-behandelten Männern mehr GS 7 oder höher gefunden worden war, die Verlaufskontrollen im Rahmen der PCPT-Studie bei denjenigen Männern, an denen eine Radikale Prostatektomie (RP) vorgenommen worden war, statistisch mehr Prostatakrebs im Placebo-Arm als im Finasterid-Arm. Eine erhöhte PK-Aktivität spiegelte sich in einem erhöhten Prozentsatz positiver Stanzproben, Vorliegen von PK in beiden Seitenlapen und dem Vorkommen von perineuraler Invasion wider (siehe Tabelle 1).

Drittens wurde die größere Anzahl von HGPC nur im ersten Jahr nach Beginn der PCPT-Studie festgestellt und nicht danach.

Viertens zeigte sich bei Radikalen Prostatektomien in den beiden Behandlungsarmen kein statistischer Unterschied bei den jeweiligen HGPC-Häufigkeiten.

Unter der Annahme, dass die Biopsie-Ergebnisse im Rahmen der PCPT-Studie jetzt sauber erklärt sind und bestätigen, dass Finasterid keinen HGPC in Gang bringt, was könnte die Bedeutung der Verwendung von Finasterid als Wirkstoff zur Vorbeugung vor PK auf das menschliche Leben sein? Unger et al. schätzten unter der Annahme einer 24,8-prozentigen Verringerung der Prostatakrebs-Inzidenz die Zahl der in fünf Jahren unter der männlichen Bevölkerung der USA im Alter von 55 Jahren oder älter geretteten Personenjahre. Das Ergebnis war, dass allein in den USA durch die Verwendung von Finasterid für die Chemoprävention beim Behandeln von PK 316.760 Personenjahre gerettet werden könnten. Dieses Ergebnis wurde mit acht klinischen Behandlungsstudien verglichen, bei denen in den ersten fünf Jahren durch den Einsatz von Chemotherapie und/oder

Immuntherapie 114.641 Personenjahre gerettet werden konnten – beides kostspielige Behandlungen mit signifikanter Morbidität (Erkrankungsrate) und den für Chemotherapien typischen negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität [7].

Die Sache ist nicht länger zu bestreiten, wenn sie es denn je war. Angesichts der Ernsthaftigkeit des gehäuften Auftretens von PK, und was ich als Verhöhnung der durch PK gefährdeten Männer (einer unter sechs Männern) betrachte, habe ich einige der kompetentesten an der PCPT-Studie beteiligten Wissenschaftler angeschrieben um Ihnen deren geschriebene Antworten zu präsentieren (siehe Kasten auf Seite 11). Ich betrachte diese Aussagen als Quintessenz oder „mit nach Hause zu nehmenden Lektionen“, die mit Freunden und der Familie diskutiert werden sollten, die weiterhin von PK bedroht sind, und um die Ergebnisse der PCPT- und der BCPT-Studie ins rechte Licht zu rücken.

Die Notwendigkeit für stichhaltige Folgerungen

Obwohl es Literatur gibt, in der die oben dargestellten Ergebnisse der PCPT-Studie erläutert werden, scheuen viele der Hauptakteure in der Welt des PK immer noch davor zurück, Finasterid einzusetzen. Tatsächlich scheinen viele Kliniker Angst davor zu haben, dieses wirksame pharmakologische Werkzeug für die Prophylaxe von PK zu nutzen. Dies ist ein klassisches Beispiel dafür, was wir **nicht** über die Vorbeugung vor PK gelernt haben. Z. B. besteht aus irgendwelchen Gründen (trotz der nachgelieferten Klarstellungen, die deutlich und wissenschaftlich Finasterid von den Missverständnissen befreite, die in dem Artikel von 2003 veröffentlicht worden waren), als populäres Dogma das Missverständnis, nicht die Klarstellung fort und verhindert praktisch den Einsatz von Finasterid zur Vorbeugung vor PK. Bei allen Patienten, die ich gesehen habe, seit der Originalartikel von Thompson et al. zur PCPT-Studie erschien, warte ich immer noch auf einen solchen, der auf Finasterid oder Dutasterid als Prophylaxe gesetzt worden wäre. Ich habe auf keiner einzigen Tagesordnung zu einer Konferenz eine Aktualisierung der PCPT-Studie mit Betonung auf die oben genannten Studien gesehen. Tatsächlich habe ich in all den E-Mails, P2P-Postings, Anrufen von Patienten und sogar von Familien, in denen der Prostatakrebs einen Vater und oder einen Sohn betroffen hatte und andere enge Familienmitglieder einem höheren Risiko aussetzte, an PK zu erkranken, praktisch nichts von einer Chemoprophylaxe vor PK mit Finasterid gelesen oder gehört [8-17].

Im Endeffekt gibt es in Anbetracht des Nutzens von Finasterid gegenüber den Risiken keine Rechtfertigung dafür, diese Form der Chemoprophylaxe zum Verändern des natürlichen Verlaufes von PK nicht einzusetzen. Es werden die Männer sein, die wegen BPH mit Finasterid behandelt werden, die den Nutzen von sowohl verringer-

Die Meinungen dreier Wissenschaftler, die an der PCPT-Studie beteiligt waren

Stephen Strum: Ich glaube, dass wir mit diesen Wirkstoffen wieder einmal die positiven Wirkungen einer beachtlichen Chemoprävention beiseite wischen, wie wir es in der Vergangenheit mit Tamoxifen beim Brustkrebs getan haben [18], wegen der Sorgen um HGPC (High Grade Prostate Cancer – hochmalignem Prostatakrebs), die auf keine Weise den bedeutenden Nutzen von Finasterid und offensichtlich noch größeren Nutzen von Dutasterid zunichtemachen. Die Erklärung für das höhere Vorhandensein von HGPC im Finasterid-Arm würde auf der Grundlage des relativ erhöhten (von Finasterid nicht beeinflussten) SRD5A1 Sinn machen, wenn man BPH mit PK vergleicht. Thomas et al. berichteten auch von einer signifikanten Aktivität von SRD5A1 im Zusammenhang mit HGPC.

Darum würde es Sinn machen, dass bei den mit Finasterid behandelten Männern mehr HGPC verbleibt (auf das ein selektiv wirkenden SRD5A2-Enzymhemmer wie Finasterid keine Wirkung hat). Trotzdem geben Publikationen in Fachzeitschriften an, dass die durch Finasterid bewirkte Reduzierung des Prostatavolumens die Erklärung für die erhöhte Anzahl von HGPC bei den damit behandelten Männern ist. Ich finde diese Erklärung an sich schwer zu akzeptieren. Es würde viel mehr Sinn machen hinzunehmen, dass wenn ein HGPC vorliegt (oder sich entwickelt), die Natur des HGPC ihn widerstandsfähiger gegen die Wirkung eines SRD5A2-Hemmers macht – insbesondere, wenn die SRD5A1-Expression sich im PK und in der HGPC-Untermenge erhöht. Es ist diese verbleibende PK-Untermenge in Verbindung mit einem geringeren Drüsenvolumen, die im Zusammenhang mit einer Finasterid-Behandlung zu einer erhöhten Häufigkeit von bioptischen HGPC-Diagnosen führt. Vielleicht liegt die ganze Wahrheit in einer Kombination von Faktoren: Einer Wirkung des Finasterid, mehr niedrigmalignen PK auszuwählen und relativ mehr HGPC zu hinterlassen, der in einem Zielvolumen (der Prostata-drüse), das verkleinert wurde, bioptisch häufiger gefunden wird. Dies resultiert in einer höheren Krebsdichte, d. h. Krebs pro Volumeneinheit. Wenn Sie eine bessere Erklärung haben, dann wäre ich Ihnen dankbar, wenn ich daran teilhaben dürfte.

Scott Lucia: Ihre Einschätzung ist korrekt. Wir sind ebenfalls zu dem Schluss gekommen, dass zwei gleichzeitige Faktoren wirken müssen – eine Verminderung des Prostatavolumens in Verbindung mit einer relativen Verminderung von niedrigmalignem Krebs (die eine überproportionale Anzahl von hochmalignen Tumoren hinterlässt). Wenn man daher mit einer Nadel in eine (aufgrund Finasterid) kleine Prostata sticht, ist die Wahrscheinlichkeit größer, auch einen kleinen Tumor zu treffen. Wenn nach einer Behandlung mit Finasterid nur hochmaligner Krebs zurückbleibt, dann wird dieser kleine Tumor bei der Biopsie hochmaligne sein.

Lynn Thomas: Ihre Hypothese bezüglich der erhöhten Inzidenz von hochmalignem Krebs bei der PCPT-Studie ist der unseren ähnlich. Wir denken, es gebe genügend viele Hinweise darauf, dass es unwahrscheinlich ist, dass sie entweder auf einer echten Induktion aggressiverer Tumoren oder auf einem histologischen Artefakt beruht, die durch die Behandlung mit Finasterid verursacht worden sein könnten. Stattdessen gab es in der Finasterid-Gruppe wahrscheinlich eine Erhebungsgrundlage für PK, die sich aus zwei Faktoren herleitete: 1) eine durch das Finasterid induzierte Verringerung des mittleren Prostatavolumens und 2) eine erhöhte Sensitivität für das Feststellen von PK beim PSA-Test. Wie Sie aufzeigten, hätten solche Grundlagen zu einem erhöhten Erkennen aller Prostatakrebs im Finasterid-Arm der Studie geführt.

Es ist allerdings klar, dass Finasterid bei hoch- bzw. geringmalignen Krebsen unterschiedliche Wirkung hatte. Die erhöhte Anzahl hochmaligner Tumoren ist primär auf eine höhere Zahl PSA-initiierte Verdachtsbiopsien zurückzuführen, die vielleicht erfolgten, weil Finasterid bei hochmalignen Tumoren das PSA weniger unterdrückte. Finasterid verringert das Serum-PSA um etwa 50 %, darum wurde als Regulativ ein Verdopplungsalgorithmus benutzt, und bei einem PSA-Spiegel von > 4 ng/ml im Serum erfolgte eine Biopsie. Falls Finasterid bei hochmalignen Tumoren das PSA in geringerem Maße verringerte als bei niedrigmalignen, wären an Männern mit hochmalignem Krebs aus dem Finasterid-Arm der Studie eine höhere Anzahl von Verdachtsbiopsien durchgeführt worden. Da Finasterid in klinischen Dosen die 5αR1 nicht hemmt, bieten die erhöhten 5αR1-Werte bei hochmalignem im Vergleich zu niedrigmalignem Krebs eine mögliche Erklärung, warum Finasterid das PSA bei hochmalignen Krebsen in geringerem Maße verringert als in niedrigmalignen Tumoren. Ihre Extrapolation der Daten bezüglich der SRD5A1- und SRD5A2-Einfärbung bei hochmalignem und niedrigmalignem Krebs sind korrekt. Die exakten Daten finden sich in unserem Artikel von 2008. Vielleicht interessiert Sie auch ein Aufsatz von Serfling et al., der eine gute Wahrscheinlichkeitsanalyse zur Feststellung von Krebs in Prostatae von Männern enthält, von denen die einen mit Finasterid behandelt wurden und die anderen nicht [21].

ten Miktionsbeschwerden als auch einer um 25 % verminderten PK-Inzidenz haben werden. Welch eine Verschwendung, Finasterid nicht im wichtigsten Kontext einer Gesundheitsvorsorge einzusetzen!

Studie zur Brustkrebsvorbeugung

Auch wenn das Finasterid-Debakel ernüchternd ist, ist es doch nicht das einzige Beispiel dafür, was wir

schlicht bis heute nicht über die Krebsvorbeugung gelernt haben. Ich habe gesehen, wie dieselbe negative Presse die Brustkrebsvorbeugung bei Frauen beeinträchtigte, als die hochsignifikanten Ergebnisse der Studie zur Brustkrebsvorbeugung (englisch: breast cancer prevention trial, BCPT) veröffentlicht wurden. Imposante Resultate – eine 49-prozentige Verringerung neuer Fälle von BK – wurden bei Studien mit einer

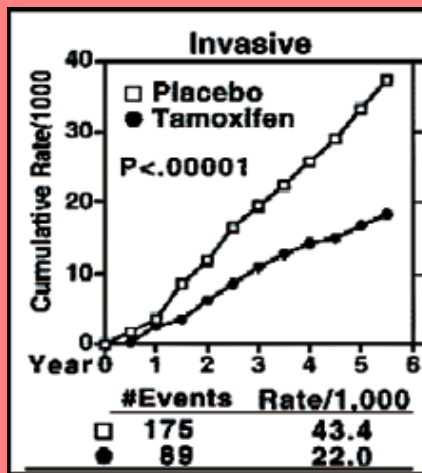


Abb 2-1: Die BCPT- (Breast Cancer Prevention Trial-) Studie. Diese Ergebnisse zeigten eine fünfzigprozentige Verringerung bei invasivem Brustkrebs nach fünf Jahren. Dennoch scheint dieser große Fortschritt bei der Chemoprävention von Brustkrebs bei den meisten Ärzten und Patientinnen unbeachtet geblieben zu sein [19]. Darstellung aus dem Artikel von Fischer et al. [18].

hohen Anzahl (über 13.000) von Frauen festgestellt, die Tamoxifen (Nolvadex®) einnahmen, einen Östrogenrezeptorenblocker (siehe Abb. 1). Der beeindruckende Nutzen von Tamoxifen wurde im wesentlichen wegen der relativ selten auftretenden Nebenwirkung beiseite gewischt, die mit dem Auftreten von Endometriumkarzinom⁶ zu tun hatte, das nur bei Frauen nach der Menopause auftrat [18, 19]. In den vielen Jahren, in denen ich als Allgemein-Onkologe praktizierte, bevor ich mich auf Prostatakrebs spezialisierte, ist mir nie ein Fall von Endometriumkarzinom begegnet, der im Zusammenhang mit der Einnahme von Tamoxifen stand. Außerdem betrachten vernünftige Leute die nachteiligen Seiten und ermitteln Möglichkeiten zum Maximieren des Nutzens und Minimieren von Nebenwirkungen, um den therapeutischen Index zu steigern, wenn es einen monumentalen Fortschritt beim Vorbeugen vor einer verbreiteten Krankheit wie PK oder BK gibt [20].

Das ganze Leben, die ganze Biologie ist ein zweischneidiges Schwert. Unsere Aufgabe als Ärzte ist es, das Positive zu maximieren und das Negative zu minimieren. Dieser Punkt wird bei den meisten, wenn nicht allen, Fortschritten der derzeitigen Medizin regelmäßig ignoriert. Stattdessen schütten wir kurzentschlossen das Kind mit dem Bade aus.

Die REDUCE-Studie

(Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events – Verringern des Auftretens von Prostatakrebs durch Dutasterid)

Nach der PCPT-Studie wurde die REDUCE-Studie eingeleitet. Erste Ergebnisse dieser Studie lassen erken-

nen, dass die festgestellte PK-Inzidenz gegenüber Placebo bei Männern niedriger war, die Dutasterid (Avodart®) erhielten, mit einer Verringerung des PK-Risikos von 43 % nach 24 Monaten und 51 % nach 27 Monaten (siehe Abb. 2) [22]. Diese Studie sollte interessante Ergebnisse insofern erbringen, als Dutasterid sowohl das 5-alpha-Reduktase-Enzym SRD5A1 als auch SRD5A2 hemmt (siehe Tabellen 2 und 3). Angesichts der signifikanten Expression von SRD5A1 bei HGPC wäre das überragende (derzeitige) Ergebnis der REDUCE-Studie zu erwarten. Ich möchte auch vorhersagen, dass die Punkte, die bei der PCPT-Studie hochkamen und anfänglich zu Verwirrung führten, bei der REDUCE-Studie keine Rolle spielen werden.

Trotz der Anzahl von Patienten, die an den BCPT-, PCPT- und REDUCE-Studien beteiligt waren, hat es also Seltenheitswert, einen Mann oder eine Frau zu treffen, die proaktiv mit Tamoxifen, Finasterid oder Dutasterid behandelt werden bzw. behandelt worden sind. Es ist schwer zu verstehen warum. Die Nebenwirkungen der Wirkstoffe sind relativ geringfügig und können dadurch noch weiter verringert werden, dass bei der Auswahl der für eine Chemoprophylaxe ausgewählten Patienten selektiv vorgegangen wird. Bei der Verwendung von Finasterid gibt es einen kleinen Prozentsatz von Männern, bei denen sich die Libido verringert, aber die Verminderung von Miktionsbeschwerden, die Männer im Alter über 50 Jahre plagten, wiegt die relativ geringfügigen Nachteile von Finasterid oder Dutasterid mehr als auf. Wieder und wieder, so scheint es, haben wir Ersparnisse weggeworfen, nicht nur von Leben, sondern auch von wertvollen Dollars in der Gesundheitsfürsorge, und das in einer Zeit, in der die Wirtschaft unserer Nation im tiefsten Niedergang seit der Weltwirtschaftskrise steckt.

Zusätzliche biologische Aktivität von SRD5A-Hemmern

Es wäre einfach, die Ergebnisse der PCPT- und der REDUCE-Studie vollkommen auf der Basis dessen zu erklären, was wir über die "Intrakrinologie" des PK gelernt haben. Fernand Labrie, der Wissenschaftler der vor allen anderen für das Herausstellen dieses Konzepts verantwortlich ist, hat darauf hingewiesen, dass der enzymatische Mechanismus, der für das Umwandeln von Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) erforderlich ist, sich innerhalb des Prostatagewebes befindet – sowohl gutartige prostatistische Epithelial- und Stromazellen als auch bösartige Epithelialzellen [24]. Deshalb könnten alle Wirkungen von Medikamenten wie Finasterid oder Dutasterid dieses Hemmen der Enzymaktivität beim Umwandeln von Testosteron in den potenteren Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) widerspiegeln. Die Orte, wo Testosteron produziert wird und wo sowohl Testosteron als auch Dihydrotestosteron wirken, sind zusammen mit verschiedenen pharmazeutischen

6 Krebs der Gebärmutter Schleimhaut [Anm. d. Übers.]

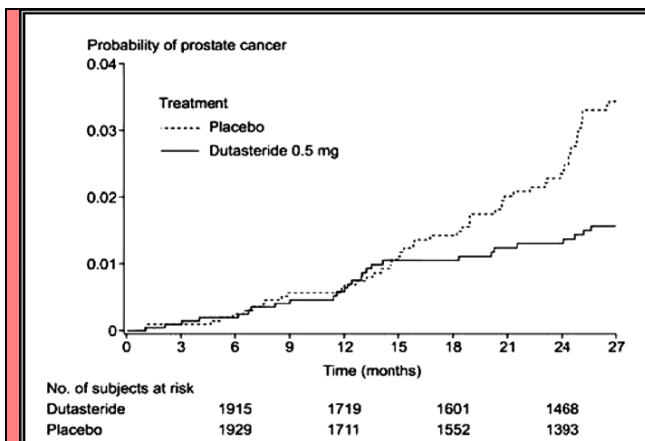


Abb. 2-2: Vorläufige Ergebnisse der Reduce-Studie. Nach 27 Monaten ist die Krebswahrscheinlichkeit um etwa 50 % vermindert. Diese Feststellungen sind den 1998 von Fisher et al. in der BCPT-Studie berichteten auffallend ähnlich – einer Studie, die zehn Jahre alt ist und von der die eindrucksvolle Verringerung von Brustkrebs mit Tamoxifen anscheinend in Vergessenheit geraten ist (siehe Abb. 2-1).

Präparaten, die diese Wirkungen hemmen, in Abb. 3 dargestellt.

Tatsache ist allerdings, dass es in den vergangenen 15 Jahren viele Publikationen gegeben hat, die eine Dosis-Ansprechen-Beziehung von Finasterid gegen BPH und PK zeigen [25-34]. In der klinischen Praxis korreliert diese Reduktion des Serum-DHT sehr gut mit Reduktionen des PSA-Spiegels. Ich setze SRD5A-Hemmer im Kontext von PK primär bei Einleitungs- und Erhaltungsphasen (Behandlungspausen) von ADT- (Androgen-deprivation) und IAD- (intermittierende Androgendeprivation)

**Der überragende Arzt verhindert Krankheit
der mittelmäßige Arzt wendet sich der drohenden
Erkrankung zu
der minderwertige Arzt behandelt die tatsächliche
Erkrankung**

– Chinesisches Sprichwort

vation) Behandlungen ein. Die Kombination eines LHRH-Agonisten mit einem Antiandrogen und einem SRD5A-Hemmer ist von Strum und Scholz als ADT3 bezeichnet worden. Dies ist das Äquivalent zur Bezeichnung "triple therapy"⁷ von Leibowitz und Tucker.

Ende der 1980er Jahre nahmen eine Anzahl von Ärzten an einer besonderen Zusammenkunft im Haus von Lloyd Ney, dem Gründer des PAACT⁸ teil, der ersten Organisation, die aktiv PK-Patienten informierte, zu Eigeninitiative anregte und unterstützte. Bei diesem Treffen diskutierten wir die Verwendung von Finasterid

7 Dr. Robert Leibowitz hat sich auf die Bezeichnung "triple hormone blockade" in USA ein Schutzrecht erteilen lassen. In Deutschland hat sich für diese Therapie die Bezeichnung „Dreifache Hormonblockade“ (DHB) durchgesetzt [Anm. d. Übers.].
8 Patient Advocates for Advanced Cancer Treatments – Patientenanwälte für die Behandlung fortgeschrittenen Krebses [Anm. d. Übers.].

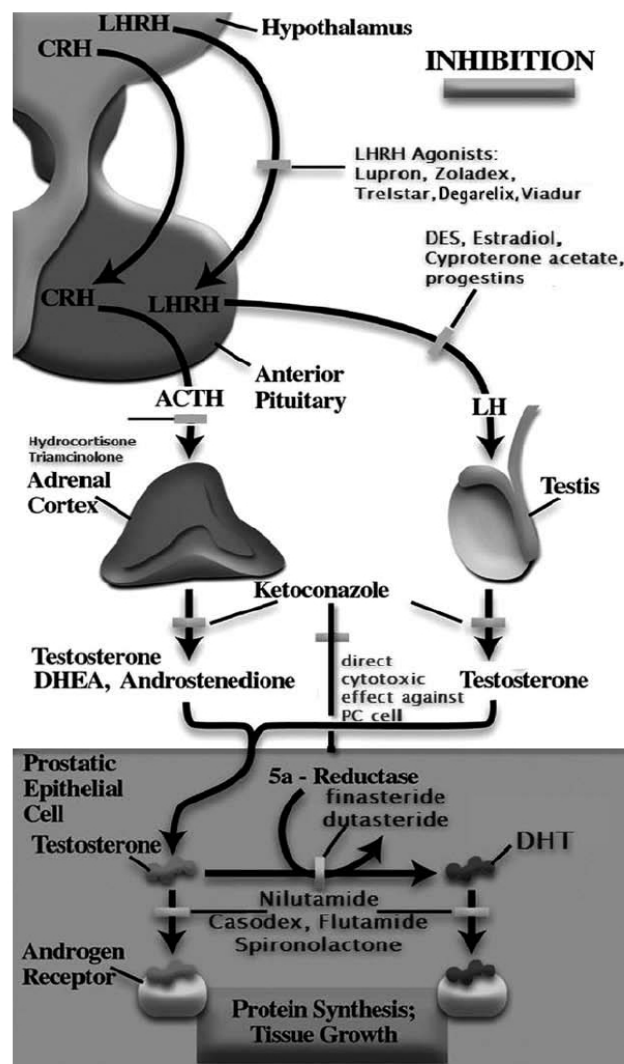


Abb. 2-3: Die beim PK beteiligten Signalwege. Dies ist eine sehr umfassende Darstellung der zahlreichen an der Ausbreitung des PK beteiligten Hormone. Es zeigt die trophischen (die Ernährung betreffenden) Hormone, die PK-Wachstum auslösen, z. B. LH \Rightarrow T \Rightarrow DHT sowie die verschiedenen zum Blockieren dieser Signalwege eingesetzten Wirkstoffe, z. B. LHRH-Agonisten, Antiandrogene, 5-alpha-Reduktase-Hemmer, Hochdosis-Ketoconazol (HDK), Östrogene, Steroide usw.

Legende:

adrenal cortex	Nebennierenrinde
anterior pituitary	hintere Hypophyse
inhibition	Hemmung
testis	Hoden
tissue growth	Gewebewachstum

mit unserem Mentor, Fernand Labrie, der als derjenige Wissenschaftler anerkannt werden sollte, der den Gedanken in Gang setzte, klinische Studien über die Verwendung von Finasterid als Bestandteil einer ADT zu betreiben. Dieser Gedanke wurde daraufhin Ende der 1980er und Anfang der 1990er Jahre sowohl in meiner Praxis als auch in den Praxen von Leibowitz, Roy

Berger und Israel Barken eingeführt. Später wurde der Einsatz der ADT3 von „Snuffy“ Myers begeistert übernommen. Die Schriften von Strum und Scholz sowie Leibowitz und Tucker über den Einsatz von 5AR-Hemmern als Teil einer ADT haben eine signifikante Verlängerung der Behandlungspausen bei IAD oder intermittierender Androgendeprivation gezeigt [35-37].

Trotz dieser Artikel bestreiten viele etablierte PK-Onkologen weiterhin den Wert von SRD5A-Hemmern

gruppen ($p = 0,002$). Mäuse mit IAA + F hatten das beste Überleben ($p = 0,048$) und eine drei- bis fünfmal so hohe Wahrscheinlichkeit, 70 Tage nach der Beginn der Behandlung noch zu leben [38]. Angesichts unseres kürzlich in der Zeitschrift "Urology" veröffentlichten Artikels, in dem die Verwendung von Finasterid in der Anfangsphase einer ADT und während der Erhaltungspausen beschrieben wird, plus der Feststellungen des Artikels von Eggener und den Ergebnissen der PCPT-

Tabellen 2-2 und 2-3: Vergleich eines zweifach wirkenden (sowohl SRDA51 als auch SRDA52) Hemmers (Dutasterid) gegenüber einem einfach wirkenden SRD5A2-Hemmer (Finasterid). Diese beiden Tabellen vergleichen die drei Haupttypen des Enzyms 5-alpha-Reduktase und vergleichen ebenfalls die beiden auf dem Markt befindlichen Wirkstoffe, die diese Enzyme hemmen – Typ I und/oder Typ II. Die Tabellen wurden anhand von Daten erstellt, die von Thomas et al. [4] und Uemura et al. [23] stammen.

Tabelle 2-2

SRD5a-Typ	Gefunden in ... Gewebe	Vorkommen in der Prostata	Wirksamer Inhibitor	HGPC und Auswirkung
Typ I	Hirn, Leber, Haut, Kopfhaut, Prostata, Niere, Talgdrüsen	Epitheliale Zellen, Stromazellen	Dutasterid	SRD5A1 wird exprimiert und spricht auf Dutasterid an, aber nicht auf Finasterid
Typ II	Prostata, Samenblasen, Haut der Genitalien	Stromazellen	Dutasterid Finasterid	SRD5A2 wird exprimiert und spricht sowohl auf Dutasterid als auch auf Finasterid an
Typ III	androgenunabhängiger PK	nur in Prostatakrebs	Forschung läuft	SRD5A3 wird in androgenunabhängigem Krebs (AUPK) überexprimiert

Tabelle 2-3

SRD5A-Hemmer	Handelsname	Gehemmte SRD5A	Dihydrotestosteron- (DHT-) Reduktion	
			DHT-Reduktion im Blut	DHT-Reduktion im Prostatagewebe
Finasterid	Proscar ¹	SRD5A2	70 %	68-86 %
Dutasterid	Avodart	SRD5A1 und SRD5A2	95 %	97 %

¹ Mittlerweile sind in Deutschland Finasterid-Generika (Nachahmerprodukte) auf dem Markt. Handelsnamen sind u. a.: Finasterid ratiopharm, Finasterid Hexal, Finasterid Heumann, Finasterid Stada, Finasterid-CT, Finasterid Winthrop, Finamed [Anm. d. Übers.]

während einer ADT oder IAD. Kürzlich verwendeten Eggener et al. ein Maus-Modell, um verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zu erkunden und um die Frage zu beantworten: „Bringen 5AR-Hemmer irgend etwas bei ADT?“ Unter Verwendung eines LNCaP-Tumormodells kastrierte die Gruppe Mäuse und behandelte sie dann mit kontinuierlicher Androgenablation (CAA), kontinuierlicher Androgenablation plus Finasterid (CAA + F), intermittierender Androgenablation (IAA) oder intermittierender Androgenablation plus Finasterid (IAA + F).

Nach einem Therapiezyklus hatten Mäuse, die mit IAA + F behandelt worden waren, ein signifikant geringeres Tumorstadium als die anderen Behandlungs-

und der REDUCE-Studie glaube ich, es ist höchste Zeit, dass andere Ärzte die Erkenntnisse aus der veröffentlichten Literatur zu diesem Thema in ihre Behandlungsansätze für Männer mit PK übernehmen. Weitere Einzelheiten zu diesem Thema werden später diskutiert.

Und die bestätigende Literatur endet hier nicht. Beispielsweise wissen wir, dass Testosteron (T) und Dihydrotestosteron (DHT) das PK-Wachstum durch Stimulieren des Androgenrezeptors nach oben regulieren, der seinerseits Botschaften an das Androgen-Response-Element⁹ (ARE) im Inneren des Zellkerns sendet, um die Proteinsynthese durch DNA-Replikation über den Zellzyklus einzuschalten (siehe Abb. 3). Allerdings gibt es in

⁹ Ein spezifischer Abschnitt der DNA [Anm. d. Übers.].

jüngeren Studien Hinweise darauf, dass hohe Gaben von Finasterid oder Dutasterid das PK-Wachstum durch andere Mechanismen oder andere Einwirkung jenseits des Effekts der DHT-Absenkung hemmen. Beim Prostate Cancer Symposium in Orlando, Florida, im Jahr 2007 zeigten Mostaghel et al., dass das Siebenfache der Standarddosis von 0,5 mg Dutasterid größere Auswirkungen auf die Genexpression haben würde – es zeigte sich, dass 98 Gene abwärts reguliert und 32 Gene aufwärts reguliert werden würden. Beispiele für die herunterregulierten tumorfördernden (Onkogene) sind TMRSS2 und TF3 (trefoil factor 3) (siehe Abb. 2-4). TF3 fördert die Invasivität des PK und schützt die Zelle vor Apoptose. Das tumorunterdrückende Gen, das bei Hochdosis-Dutasterid eine 3,8-fach erhöhte Aktivität zeigte, war IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein-3). IGFBP-3 verringert die Verfügbarkeit von IGF-1, einem PK-stimulierenden Wachstumsfaktor [39].

Dies bedeutet aller Wahrscheinlichkeit nach, dass wir die Aktionsmechanismen des SRD5A-Hemmers bei der Chemoprophylaxe des PK nicht richtig eingeschätzt haben und es uns auch nicht gelungen ist, seinen Beitrag bei einer ADT und einer intermittierenden Androgen-deprivation (IAD) zu verstehen. Jetzt wird die Dosis-Antwort-Literatur von Bologna et al. [26] von 1995 vielleicht anerkannt, was den Nutzwert und den Aktionsmechanismus des SRD5A-Hemmers anbetrifft. Schließlich kommen wir gewaltig voran, was sich hoffentlich früher, nicht später, in verbesserte Betreuung von Männern mit PK umsetzt. Wir müssen ernsthaft die klinische Umsetzung wichtiger Fortschritte voranbringen, über die in der letzten Zeit berichtet wurde. Ich glaube daran, dass dies – wie durch das gewaltige Vorankommen der

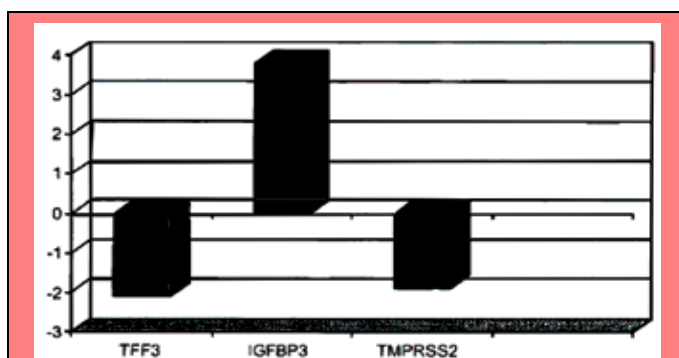


Abb. 2-4: Wirkung von hochdosiertem Dutasterid auf die Genexpression

In einer Humanstudie wurde gezeigt, dass das Siebenfache der üblichen Dosis Dutasterid (Avodart®) 130 verschiedene Gene entweder aufwärts- oder abwärtsreguliert. Drei davon, die das PK-Wachstum stark beeinflussen, sind TMRSS2, TFF3 und IGFBP3.

AIDS-Gemeinschaft belegt ist – nur durch ähnliche gemeinsame Anstrengungen intellektuell aufgerüsteter PK-Patienten und der sie betreuenden Personen geschehen wird.

Die weiteren Teile dieses Artikels, die in nachfolgenden Ausgaben der Insights erscheinen werden, werden

diese These über die PK-Prävention hinaus erweitern und auch den Stand der Diagnostik, der Stadienbestimmung, der Behandlung, der unterstützenden Betreuung und der Sterbebegleitung für Männer mit PK behandeln. Abschließend hoffe ich, den PK-Patienten verständlich gemacht zu haben, wo wir heute stehen, wo wir sein könnten, und wohin zu gehen wir die Fähigkeit haben in unserem Feldzug gegen den Prostatakrebs.

SCHRIFTTUM zu Teil II

1. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al: Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 0:0, 2007.
2. Kulkarni GS, Al-Azab R, Lockwood G, et al: Evidence for a biopsy derived grade artifact among larger prostate glands. *J Urol* 175:505-9, 2006.
3. Kibel AS: Optimizing prostate biopsy techniques. *J Urol* 177:1976-7, 2007.
4. Thomas LN, Douglas RC, Lazier CB, et al: Levels of 5alpha-reductase type 1 and type 2 are increased in localized high grade compared to low grade prostate cancer. *J Urol* 179:147-51, 2008.
5. Civantos F, Soloway MS, Pinto JE: Histopathological effects of androgen deprivation in prostatic cancer. *Semin Urol Oncol* 14:22-31, 1996.
6. Bostwick DG, Qian J, Civantos F, et al: Does finasteride alter the pathology of the prostate and cancer grading? *Clin Prostate Cancer* 2:228-35, 2004.
7. Unger JM, Thompson IM, Jr., LeBlanc M, et al: Estimated impact of the Prostate Cancer Prevention Trial on population mortality. *Cancer* 103:1375-80, 2005.
8. Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, et al: Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. *J Urol* 154:404-6, 1995.
9. Cerhan JR, Parker AS, Putnam SD, et al: Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8:53-60, 1999.
10. Isaacs SD, Kiemeny LA, Baffoe-Bonnie A, et al: Risk of cancer in relatives of prostate cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 87:991-6, 1995.
11. Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB: Family history and the risk of prostate cancer. *Urology* 56:803-6, 2000.
12. Keetch DW, Rice JP, Suarez BK, et al: Familial aspects of prostate cancer: a case control study. *J Urol* 154:2100-2, 1995.
13. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S: Family history and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 144:1041-7, 1996.

14. Rodriguez C, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al: Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology* 8:653-7, 1997.
15. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, et al: Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol* 146:1305-7, 1991.
16. Staples MP, Giles GG, English DR, et al: Risk of prostate cancer associated with a family history in an era of rapid increase in prostate cancer diagnosis (Australia). *Cancer Causes Control* 14:161-6, 2003.
17. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 17:337-47, 1990.
18. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371-88, 1998.
19. Taylor R, Taguchi K: Tamoxifen for breast cancer chemoprevention: low uptake by high-risk women after evaluation of a breast lump. *Ann Fam Med* 3:242-7, 2005.
20. Lippman SM, Lee JJ: Reducing the "risk" of chemoprevention: defining and targeting high risk--2005 AACR Cancer Research and Prevention Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 66:2893-903, 2006.
21. Serfling R, Shulman M, Thompson GL, et al: Quantifying the impact of prostate volumes, number of biopsy cores and 5alpha-reductase inhibitor therapy on the probability of prostate cancer detection using mathematical modeling. *J Urol* 177:2352-6, 2007.
22. Andriole GL, Roehrborn C, Schulman C, et al: Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 64:537-41, 2004.
23. Uemura M, Tamura K, Chung S, et al: Novel 5alpha-steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormonerefractory prostate cancer. *Cancer Sci* 0:0, 2007.
24. Labrie F, Dupont A, Simard J, et al: Intracrinology: the basis for the rational design of endocrine therapy at all stages of prostate cancer. *Eur Urol* 24 Suppl 2:94-105, 1993.
25. Andriole G, Lieber M, Smith J, et al: Treatment with finasteride following radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 45:491-7, 1995.
26. Bologna M, Muzi P, Biordi L, et al: Finasteride dose-dependently reduces the proliferation rate of the LNCaP human prostatic cancer cell line in vitro. *Urology* 45:282-90, 1995.
27. Brufsky A, Fontaine-Rothe P, Berlane K, et al: Finasteride and flutamide as potenciesparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 49:913-20, 1997.
28. Festuccia C, Angelucci A, Gravina GL, et al: Effects of 5 alpha reductase inhibitors on androgen-dependent human prostatic carcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 131:243-54, 2005.
29. Gleave M, Qian J, Andreou C, et al: The effects of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride on localized prostate cancer – results from a 4-month preradical prostatectomy study. *Prostate* 66:1674-85, 2006.
30. Iczkowski KA, Qiu J, Qian J, et al: The dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride induces atrophic changes and decreases relative cancer volume in human prostate. *Urology* 65:76-82, 2005.
31. Lazier CB, Thomas LN, Douglas RC, et al: Dutasteride, the dual 5alpha-reductase inhibitor, inhibits androgen action and promotes cell death in the LNCaP prostate cancer cell line. *Prostate* 58:130-44, 2004.
32. McCrohan MA, Morrissey C, O'Keane C, et al: Effects of the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride on apoptosis in primary cultures of prostate cancer epithelial cells and cell lines. *Cancer* 106:2743-52, 2006.
33. Presti JC, Jr., Fair WR, Andriole G, et al: Multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the effect of finasteride (MK-906) on stage D prostate cancer. *J Urol* 148:1201-4, 1992.
34. Tuttle RM, Loop S, Jones RE, et al: Effect of 5-alpha-reductase inhibition and dexamethasone administration on the growth characteristics and intratumor androgen levels of the human prostate cancer cell line PC-3. *Prostate* 24:229-36, 1994.
35. Leibowitz RL, Tucker SJ: Treatment of localized prostate cancer with intermittent triple androgen blockade: preliminary results in 110 consecutive patients. *Oncologist* 6:177-82, 2001.
36. Scholz MC, Jennrich RI, Strum SB, et al: Intermittent use of testosterone inactivating pharmaceuticals using finasteride prolongs the time off period. *J Urol* 175:1673-8, 2006.
37. Strum SB, Scholz MC, McDermed JE: Intermittent androgen deprivation in prostate cancer patients: factors predictive of prolonged time off therapy. *Oncologist* 5:45-52, 2000.
38. Eggener SE, Stern JA, Jain PM, et al: Enhancement of intermittent androgen ablation by "off-cycle" maintenance with finasteride in LNCaP prostate cancer xenograft model. *Prostate*. 2005.
39. Mostaghel EA, Coleman IM, Coleman R, et al: Prostate gene expression changes after neoadjuvant 5α-reductase inhibition: identification of potential chemopreventative mechanisms. *Prostate Cancer Symposium*, Feb 22-24, Orlando,

Florida Abstr #1:p72, 2007.

(Wird fortgesetzt)