

Chemoprävention des Prostatakarzinoms

Chemoprävention wird als Einnahme von Substanzen, welche die Karzinogenese verhindern, definiert [1].

Aufgrund der hohen Inzidenz des Prostatakarzinoms in der westlichen Welt ist die Chemoprävention ein Hauptziel der onkologischen Forschung [2, 3]. Aufgrund der hohen Inzidenz und des langen Zeitraums (10–20 Jahre) zwischen der Initiation der prämaligen Läsion und deren Progression zum organüberschreitenden Wachstum, ist das Prostatakarzinom ein geeigneter Chemopräventionskandidat.

Weiters ist viel über die Risikofaktoren und die Hormonabhängigkeit des Prostatakarzinoms bekannt, die Entwicklung der Krankheit aus dem Vorläuferstadium der prostatistischen intraepithelialen Neoplasie (PIN) gut dokumentiert. Studien beweisen, dass Umweltfaktoren eine zentrale Rolle in der Entwicklung von Neoplasien spielen [4]. Es konnte gezeigt werden, dass Umweltfaktoren mit der Progression des Prostatakarzinoms von der latenten zur manifesten Erkrankung vergesellschaftet sind [5].

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms ist weitgehend unabhängig, die Entwicklung eines fortgeschrittenen Karzinom jedoch sehr wohl abhängig von geographischen oder ethnischen Faktoren [5]. Obwohl bestimmte genetische Konstellationen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko darstellen, scheinen doch auch lokale Faktoren, insbesondere die Ernährung, die Ent-

stehung des Prostatakarzinoms zu beeinflussen.

In Asien, wo die lokale Kost reich an pflanzlichen Proteinen und arm an tierischen Fetten ist, ist die Karzinominzidenz niedrig. In der westlichen Welt, wo der Konsum an tierischen Fetten überwiegt, steigt ebenso die Inzidenz.

Die Theorie, dass die Entstehung eines Prostatakarzinoms durch die Ernährungsgewohnheiten beeinflusst wird, wird weiters durch die Beobachtung unterstützt, dass unter Männern chinesischer oder japanischer Abstammung, deren Vorfahren in die Vereinigten Staaten von Amerika oder nach Europa emigrieren, innerhalb weniger Generationen, die Karzinominzidenz die landesübliche erreicht [6, 7].

Diese Arbeit fasst die bisher veröffentlichten und derzeit laufenden Chemopräventionsstudien unter Berücksichtigung der Ernährungszusammensetzung, der Vitamine, der Spurenelemente und der Hormone zusammen, und versucht die verschiedenen Präventionsstrategien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit aufzuschlüsseln (■ **Tabelle 1**).

Die bisher publizierten Studien konzentrieren sich auf die Erforschung der Effektivität eines weiten Spektrums von potentiell chemoprotektiv wirkenden Stoffen. Die Effektivität dieser Stoffe, obwohl schon lange in der Komplementär- bzw. Alternativmedizin unkontrolliert einge-

setzt, ist bis heute nicht in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bewiesen worden. Genaue Dosierungsschemata sind noch nicht entworfen, mögliche Nebenwirkungen nicht beschrieben. Obwohl die Sicherheit ihrer Anwendung aufgrund von Erfahrungswerten angenommen wird, sind randomisierte, placebokontrollierte Studien notwendig, da immerhin 1/3 aller Krebspatienten komplementäre oder alternative Heilverfahren in Anspruch nimmt [8].

Beim Design von Chemopräventionsstudien müssen einige wichtige Aspekte beachtet werden. Es mag aufgrund der hohen Prostatakarzinominzidenz verlockend erscheinen, eine Langzeitstudie mit einem statistisch repräsentativen Teil der männlichen Gesamtbevölkerung durchzuführen. Die Anzahl der benötigten Testpersonen und die Länge des Follow-ups stellen jedoch eine beträchtliche logistische Herausforderung dar. Eine Möglichkeit, die Anzahl der Studienpatienten zu reduzieren und die Studiendauer realistisch zu gestalten, ergibt sich aus der alleinigen Beobachtung von Risikogruppen – Männer mit PIN oder erhöhtem Serum-PSA-Wert [9]. Eine andere Möglichkeit stellt die alleinige Beobachtung genetisch prädisponierter Männer, z. B. Träger des HPC-1- oder HPCX-Gens dar.

Der einzig gültige Endpunkt einer Prostatakarzinomchemopräventionsstudie, die Diagnose eines Karzinoms mittels Bi-

Tabelle 1

Präventionsstrategien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit		
Wirkstoff	Quelle	Wirkmechanismus
Phytoöstrogene	Gemüse	Angiogeneseinhibitor Apoptoseinduzierend Antioxidanz Östrogenantagonist 5 α -Reduktasehemmer Aromatase Hemmer
β -Karoten	Karotten	Unbekannt
Lykopene	Tomaten	Antioxidanz Immunomodulation Cytochrom 450 Hemmung der IGF1 vermittelten Wirkung
Vitamin A	Gemüse	Hemmung der Zellproliferation
Vitamin E	Salat	Steigerung der Zelldifferenzierung Hemmung der Zellproliferation Einfluss auf die Latenzphase und dadurch Hemmung der Tumorprogression
Vitamin D	Gemüse, Milch	Einfluss auf die Latenzphase und dadurch Hemmung der Tumorprogression
Selen	Brot, Fleisch, Fisch	Katalaseaktivität wird gesteigert Antioxidanz Immunstimulierend Apoptoseinduzierend Cytochrom 450
5 α -Reduktasehemmer	Synthetisch Finasteride (Typ 1) Dutasteride (Typ 1+2)	Hemmung der 5 α -Reduktase dadurch senken der Dihydrotestosteron-Spiegel im Serum und intraprostatisch

opsie, ist in einer großen Studienpopulation nicht immer durchführbar. Weiters kann in der Biopsie nicht immer zwischen klinisch signifikanten und nicht signifikanten Tumoren unterschieden werden. Deswegen müssen biochemische Endpunktmarker, wie der Serum-PSA-Wert, zum Studienmonitoring und der Beurteilung der Wirksamkeit chemopräventiv agierender Therapeutika herangezogen werden. Die Modulation des biochemischen Markers soll idealerweise mit einer Inzidenzreduktion vergesellschaftet sein [10].

Obwohl einige Studien eine statistisch haltbare Methodik zur Beurteilung des präventiven Effekts von Wirkstoffen in Bezug auf das Prostatakarzinom verwenden, sind die meisten doch epidemiologische Übersichtsarbeiten oder retrospektive Analysen. Obwohl diese Studien erste Hinweise auf das chemopräventive Potenzial einzelner Substanzen geben können, müssen sie doch mit gegebener Vor-

sicht interpretiert werden, da unentdeckte statistisch signifikante Ko-Variablen die Ergebnisse unwissentlich entscheidend beeinflussen können.

Ergebnisse

Nahrungsbestandteile

Phytoöstrogene

Viel Aufmerksamkeit wurde den Phytoöstrogenen geschenkt, zu welchen die Isoflavonide, Flavionide und Lignane gehören. Die Familie der Leguminosae, v. a. Soja, ist eine wesentliche Quelle für Isoflavonide (Genistein und Daidzein). Der antiproliferative Effekt von Sojamehl auf zellulärem Level des Prostatakarzinoms konnte in Tiermodellen gezeigt werden [11, 12]. In einer großen epidemiologische Studie war das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken umgekehrt proportional zum geschätzten Sojakonsum [13].

Karotinoide

In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass β -Karotin und insbesondere die Lykopene antioxidative Wirkung haben [14]. In vitro konnte gezeigt werden, dass Lykopene das IGF-1-abhängige Wachstum von Mammakarzinomzellen signifikant reduzieren können [15]. In einer Fall-Kontroll-Studie, welche den Zusammenhang zwischen Prostatakarzinomrisiko und β -Karotin bzw. Lykopenkonsum bei 480 gesunden Probanden bzw. 317 Karzinompatienten untersuchte, konnte eine geringe aber doch statistisch signifikante Verminderung des Erkrankungsrisikos festgestellt werden. β -Karotine zeigten in dieser Studie keinen positiven Effekt [16].

Im Rahmen einer weiteren randomisierten Studie wurden bei gesunden Männern, Jahre vor Erkrankungsbeginn, Plasmaproben abgenommen und im Falle des Auftretens eines Prostatakarzinoms bezüglich ihres Gehalts an Antioxidantien reanalysiert [17]. Die Plasma-Lykopen-Spiegel waren bei Männern, die später an einem Prostatakarzinom erkrankten, im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant niedriger. Es fehlen jedoch noch randomisierte Studien, die diese Ergebnisse und damit den chemoprotektiven Wert, insbesondere von Lykopenen bestätigen.

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie konnte den Einfluss von β -Karotin auf das Krebsrisiko zeigen. In dieser Primärpräventionsstudie erhielten 22.071 männliche Ärzte in den USA 50 mg β -Karotin als täglichen Nahrungszusatz. Männer mit geringeren β -Karotin-Serumwerten hatten ein minimal höheres, jedoch statistisch nicht signifikantes Risiko an einem Karzinom zu erkranken. Die α -Tocopherol- β -Karotin-(ATBC-)Karzinompräventionsstudie zeigte jedoch auch, dass die zusätzliche Gabe von β -Karotin die Inzidenz einiger Neoplasien, u. a. die des Prostatakarzinoms, verglichen mit Placebogabe, signifikant erhöhte. Der Wert von β -Karotin in der Chemoprävention des Prostatakarzinoms muss somit noch umstritten bleiben.

Vitamine

Vitamin E

Beträchtliches Interesse fokussierte sich auf die Rolle des Vitamin E in der Che-

moprävention des Prostatakarzinoms. α -Tocopherol ist die aktivste biochemische Vitamin-E-Verbindung, die beträchtliche antioxidative und antiproliferative Wirkung zeigt. Groß angelegte kontrollierte randomisierte Studien zeigen, dass Vitamin E das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken senken kann [18, 19].

In der ATBC-cancer-prevention-Studie von Heinonen et al. [20] erhielten 29.133 Männer im Alter von 58–69 Jahren und einem bekannten Lungenkarzinom 50 mg α -Tocopherol oder 20 mg β -Karatol einmal täglich für bis zu 8 Jahre. Die Prostatakarzinominzidenz, als ein Endpunkt der Studie, verringerte sich um 32% in der α -Tocopherol-Gruppe. Um den Effekt von Vitamin E und Selen allein oder in Kombination zu untersuchen wurde 2001 von Klein et al. [21] der „Selenium and Vitamin E cancer prevention trial“ initiiert. An dieser über 12 Jahre angesetzten randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie nehmen 32.400 gesunde Männer teil. Der primäre Endpunkt dieser Studie ist die klinische Diagnose eines Prostatakarzinoms.

Vitamin D

Es gibt Hinweise darauf, dass Vitamin D einen protektiven Effekt auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms ausübt. Erniedrigte Serumvitamin-D-Spiegel waren nach einer Studie von Schwarz et al. [22] mit einer erhöhten Prostatakarzinom Inzidenz vergesellschaftet. Chen et al. [23] beschrieben einen wachstumshemmenden Einfluss von Vitamin-D-Rezeptoren in der Prostatakarzinomzelle. Eine höhere Dichte dieser Rezeptoren bei japanischen Männern könnte eine Ursache für die niedrigere Inzidenz und die spätere Manifestation des Prostatakarzinoms in dieser Bevölkerungsgruppe darstellen.

Spurenelemente

Auch für Selen konnte in großangelegten randomisierten Studien ein protektiver Effekt auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms gezeigt werden [21, 25, 26]. In der „Nutritional prevention of cancer Studie“ von Clark et al. [25] wurde das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken durch die Einnahme von mit Selen angereicherter Hefe um 50% reduziert.

Urologe [A] 2004 · 43:557–561
DOI 10.1007/s00120-004-0537-2
© Springer-Verlag 2004

B. Djavan · I. Thompson · M. S. Michel · M. Waldert · C. Seitz

Chemoprävention des Prostatakarzinoms

Zusammenfassung

Trotz Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms bleibt das Prostatakarzinom ein führender Faktor in der Morbidität und Mortalität des Mannes. Zunehmende Beachtung erfährt die Chemoprävention des Prostatakarzinoms, insbesondere Substanzen, die in die Karzinogenese eingreifen.

Diese Arbeit fasst die bisher in MEDLINE veröffentlichten und derzeit laufenden europäischen Chemopräventionsstudien unter Berücksichtigung der Ernährungszusammensetzung, der Vitamine, der Spurenelemente und der Hormone zusammen und versucht die verschiedenen Präventionsstrategien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit aufzuschlüsseln.

Eine Vielzahl von Chemopräventionsstudien konzentrieren sich auf diätetische Faktoren, Vitamine und Spurenelemente. Einige Studien wurden prospektiv, randomisiert und doppelblind,

andere retrospektiv oder epidemiologisch durchgeführt.

Groß angelegte, randomisierte Studien untersuchen die Wertigkeit von 5α -Reduktaseinhibitoren, die die Umwandlung von Testosteron zum Dihydrotestosteron (DHT) hemmen.

Es gibt Hinweise, dass Vitamin E und Selen eine Rolle in der Chemoprävention des Prostatakarzinoms spielen könnten. Daten zweier Studien, eine, die den Typ-1- 5α -Reduktaseinhibitor Finasterid und eine weitere, die den dualen 5α -Reduktaseinhibitor Dutasterid untersuchen, werden den Nutzen der Androgenhemmer für die Chemoprävention bestimmen.

Schlüsselwörter

Ernährungszusammensetzung · Chemopräventionsstudien · 5α -Reduktaseinhibitoren · Finasterid · Dutasterid

Chemoprevention of prostate cancer

Abstract

Despite advances in the detection and management of prostate cancer, this disease remains a major cause of morbidity and mortality in men. Increasing attention has focused on the role of chemoprevention for prostate cancer, i.e., the administration of agents that inhibit one or more steps in the natural course of prostate carcinogenesis. We review prostate cancer chemoprevention studies in Europe.

Published studies were identified in a search of MEDLINE. Information about ongoing studies was provided by author access to protocols. A variety of chemoprevention studies have focused on the role of dietary factors, vitamins, and trace elements in prostate cancer. Some of these studies have been prospective, randomized, and double-blinded, while others have used retrospective or epidemiological approaches. Large-scale randomized studies are also evaluating the

role of 5α -reductase inhibitors, which inhibit the conversion of testosterone to the more potent androgen dihydrotestosterone.

Robust evidence is lacking for the value of chemopreventive agents in prostate cancer. Current evidence does suggest that vitamin E and selenium may have a role in prostate cancer chemoprevention. Data from two studies, one examining the type 1 5α -reductase selective inhibitor finasteride and the other using the dual 5α -reductase inhibitor dutasteride, will determine the benefits of androgen inhibition strategies for prostate cancer chemoprevention.

Keywords

Dietary composition · Chemoprevention studies · 5α -reductase inhibitors · Finasteride · Dutasteride

Unterstützung fand dieses Ergebnis durch epidemiologische Daten von der „Health care professionals follow up-Studie“, die den Zusammenhang zwischen dem Selengehalt in Zehennägeln und dem Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken an >51.000 Männern untersuchte [26]. Dabei verhielt sich der Selenanteil in den Zehennägeln umgekehrt proportional zum Risiko eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Die Rolle von Vitamin E als auch von Selen in der Chemoprävention des Prostatakarzinoms wird u. a. von den Ergebnissen der SELECT-Studie abhängen [21].

Hormone

Die Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms hat zur intensiven Erforschung des Androgenmetabolismus als Risikofaktor geführt. Obwohl der Nachweis einer Abhängigkeit zwischen Testosteronspiegel und der Prostatakarzinominzidenz noch aussteht, scheint eine Abhängigkeit zwischen der 5 α -Reduktase-Aktivität und dem Prostatakarzinomrisiko zu bestehen [27]. Japanische Männer, mit der weltweit niedrigsten Prostatakarzinominzidenz, weisen im Vergleich zur weißen und schwarzen Bevölkerung der USA eine signifikant niedrigere 5 α -Reduktase-Aktivität in der Prostata auf.

Das Enzym 5 α -Reduktase liegt in 2 Isoformen vor: Typ 2 ist die vorherrschende Form in normalem Prostataepithel und bei benigner Prostatahyperplasie. Typ 1 scheint v. a. in Prostatakarzinomzellen vorzukommen [28, 29]. Finasterid, ein Inhibitor der Typ-2-5 α -Reduktase, wurde eine chemopräventive Wirkung zugeschrieben, während Dutasterid, ein Inhibitor beider Isoformen, zzt. untersucht wird. Der „prostate cancer prevention trial“ (PCPT) untersucht die chemopräventive Wirkung von Finasterid vs. Placebo bei 18.882 Männern (>55 Jahre, PSA <3,0 mg, unauffällige DRU) über einen Zeitraum von 7 Jahren [30]. Thompson et al. [30, 31] konnten eine signifikante Senkung der Prostatakarzinominzidenz in der Finasterid-Gruppe gegenüber Placebo um 25% nachweisen. Interessanterweise häuften sich in der Finasterid-Gruppe Karzinome mit einem Gleason-Score von 7–10.

Roehrborn et al. [32] analysierten retrospektiv in einer Studie, die die Effektivität und Verträglichkeit von Dutasterid vs. Placebo in Patienten mit BPH untersuchte, die Prostatakarzinominzidenz. Das relative Risiko (hazards ratio) ein Prostatakarzinom zu diagnostizieren betrug 0,61 für Dutasterid vs. Placebo. Zur prospektiven Evaluierung dieser Ergebnisse wird eine großangelegte randomisierte Studie, die die Effektivität und Verträglichkeit von 0,5 mg Dutasterid täglich vs. Placebo in der Prävention eines Prostatakarzinoms untersucht, durchgeführt.

Diskussion

Chemopräventionsstudien haben eine ganze Reihe von Spurenelementen, Vitaminen und Hormonen identifiziert, wie z. B. Vitamin E und Selen, die einen protektiven Einfluss auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms ausüben. Leider stehen bis dato nur wenige prospektive Studien zur Verfügung, die diese These stützen. Es besteht Hoffnung, dass groß angelegte randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien wie z. B. die SELECT-Studie definitive Ergebnisse bringen.

Die PCPT-Studie zeigte zwar, dass 5 α -Reduktase-Hemmer eine Rolle in der Chemoprävention des Prostatakarzinoms spielen könnten, jedoch ist der Stellenwert der Zunahme des Gleason Scores noch nicht geklärt. Es scheint jedoch nicht eine geringere Wirkung auf niederdifferenzierte Tumoren oder eine Transformation hin zu höheren Gleason-Graden zu bestehen. Mit Wahrscheinlichkeit handelt es sich bei diesen Beobachtungen um durch Finasterid induzierte Veränderungen auf zellulärer Ebene, die histologisch einen höheren Gleason-Grad vortäuschen. Dieses Phänomen ist bereits für Patienten nach chirurgischer oder medikamentöser Kastration oder bei Patienten mit einem Prostatakarzinom, die Finasterid einnahmen, beobachtet worden [33, 34]. Dementsprechend gibt es Hinweise, dass ein in diesem Fall höherer Gleason-Score nicht mit einer höheren Aggressivität des Karzinoms einhergeht.

Diesen Ergebnissen Rechnung tragend gibt es eine Empfehlung der WHO, derzufolge ein Grading nach Androgen-Entzugstherapie unterbleiben sollte. Offen

bleibt die Frage, ob Finasterid breitgefächert zum Einsatz kommen sollte. In der PCPT-Studie zeigten sich zwei deutliche Vorteile: Zunächst kommt es unter Finasterid-Therapie zu einer mindestens 25%igen Verringerung eines stanzbiologisch nachgewiesenen Prostatakarzinoms. Es ist anzunehmen, dass dieser Anteil noch steigt, da das Prostatavolumen in der Finasterid-Gruppe um ca. 25% geringer und demzufolge die Wahrscheinlichkeit ein Prostatakarzinom zu entdecken größer war als in der Placebogruppe. Der zweite Vorteil liegt in der Senkung von Symptomen des unteren Harntraktes sowie der Operations- und Komplikationsrate (TUR-P, Harnverhalte). Diese Vorteile müssen jedoch gegen sexuelle und endokrinologische unerwünschte Wirkungen sowie gegen das abschließend noch nicht geklärte Risiko einer häufigeren Entdifferenzierung des Prostatakarzinoms abgewägt werden [35].

Fazit für die Praxis

Weiterführende Forschung im Bereich der Chemoprävention wird sich zweifellos positiv auf die Volksgesundheit und die Kosten der medizinischen Versorgung auswirken. Um jedoch definitive Antworten auf die Effektivität der Chemoprävention hinsichtlich einer Reduzierung der Prostatakarzinominzidenz zu erhalten sind noch weitere Studien nötig. Noch können wir nicht sicher sagen was ein Patient, der Vorsorge betreiben möchte, am effektivsten tun kann, um sein Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, zu minimieren.

Korrespondierender Autor

Dr. B. Djavan

Urologische Universitäts-Klinik,
Allgemeines Krankenhaus,
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, Österreich
E-Mail: bdjavan@hotmail.com

Interessenkonflikt: Keine Angaben

Literatur

1. Kelloff GJ, Lieberman R, Brawer MK (1998) Strategies for chemoprevention of prostate cancer. *Prostate Cancer Res Dis* 5: 1
2. Sarma AV, Schottenfeld D (2002) Prostate cancer incidence, mortality, and survival trends in the United States: 1981–2001. *Semin Urol Oncol* 20: 3

3. Greenwald P (2002) Cancer prevention clinical trials. *J Clin Oncol* 20 (Suppl): 14
4. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. (2000) Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Engl J Med* 343: 78
5. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmenmann GN, Welsh RA, Correa P (1982) Geographical pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 29: 611
6. Akazaki K, Stemmerman GN (1973) Comparative study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 50: 1137
7. Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A (2003) Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate* 54: 238
8. Cassileth BR, Schraub S, Robinson E, Vickers A (2001) Alternative medicine use worldwide. The International Union Against Cancer Survey. *Cancer* 91: 1390
9. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD (1993) The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 150: 379
10. Kelloff GJ, Boone CW, Crowell JA, Steele VE, Lubet R, Doody LA (1994) Surrogate endpoint biomarkers for phase II cancer chemoprevention trials. *J Cell Biochem* 19: 1
11. Bylund A, Zhang JX, Bergh A et al. (2000) Rye bread and soy protein delay growth and increase apoptosis of human LNCaP prostate adenocarcinoma in nude mice. *Prostate* 42: 303
12. Landstrom M, Zhang JX, Hallmans G et al. (1998) Inhibitory effect of soy and rye diets on the development of Dunning R3327 prostate adenocarcinoma in rats. *Prostate* 36: 151
13. Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampf JS (1998) Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 90: 1637
14. Krinsky NI (1998) Overview of lycopene, carotenoids and disease prevention. *Proc Soc Exp Biol Med* 218: 95
15. Karas M, Amir H, Fishman D et al. (2000) Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signalling in mammary cells. *Nutr Cancer* 36: 101
16. Norrish AE, Jackson RT, Sharpe SJ, Skeaff CM (2000) Prostate cancer and dietary carotenoids. *Am J Epidemiol* 151: 119
17. Gann PH, Ma J, Giovannucci E et al. (1999) Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 59: 1225
18. Cook NR, Stampfer MJ, Ma J et al. (1999) Beta-carotene supplementation for patients with low baseline levels and decreased risk of total prostate carcinoma. *Cancer* 86: 1783
19. Albanes D, Heinonen OP, Huttunen JK et al. (1995) Effects of alphatocopherol Beta-carotene supplements on cancer incidence in the of Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention study. *Am J Clin Nutr* 62 (Suppl): 1427
20. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J et al. (1998) Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: Incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 90: 440
21. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM et al. (2001) SELECT: the next prostate cancer prevention trial. *J Urol* 166: 1311
22. Schwartz GG, Hulka BS (1990) Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? *Anticancer Res* 10: 1307
23. Chen TC, Schwartz GG, Burnstein KL, Lokeshwar BL, Holick MF (2000) The in vitro evaluation of 25-hydroxyvitamin D3 and 19-nor-1alpha,25-dihydroxyvitamin D2 as therapeutic agents for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 6: 901
24. Habuchi T, Suzuki T, Sasaki R et al. (2000) Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Res* 60: 305
25. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A et al. (1998) Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 81: 730
26. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ et al. (1998) Study of prediagnostic selenium level in toe nails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 90: 1219
27. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, Henderson BE (1992) 5 α -reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 339: 887
28. Bruchovsky N, Sadar MD, Akakura K, Goldenberg SL, Matsuoka K, Rennie PS (1996) Characterization of 5 alpha-reductase gene expression in stroma and epithelium of human prostate. *J Steroid Biochem Mol Biol* 59: 397
29. Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW (1993) Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression. *J Clin Invest* 92: 903
30. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al. (2003) The influence of finasteride in the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349: 215
31. Thompson I, Klein EA, Lippman SM, Coltman CA, Djavan B (2004) Prevention of Prostate Cancer with Finasteride: A U.S./European Perspective. *Eur Urol* (in press)
32. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G, ARIA3001, ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators (2002) Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 60: 434
33. Civantos F, Soloway MS, Pinto JE (1996) Histopathologic effects of androgen deprivation in prostatic cancer. *Semin Urol Oncol* 14 (Suppl): 22
34. Bostwick DG (1998) Prostatic adenocarcinoma following androgen deprivation therapy: the new difficulty in histologic interpretation. *Anat Pathol* 3: 1
35. Algaba F, Epstein JI, Aldape HC et al. (1996) Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy – definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer* 78: 376

Innovationspreis für Urologie 2005 der Südostdeutschen Gesellschaft für Urologie

Zum 1. Mal ist der mit EUR 3000.- dotierte Innovationspreis für Urologie zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses ausgeschrieben.

Beteiligen können sich alle Ärzte, die eine deutsche Approbation besitzen und jünger als 38 Jahre alt sind. Ebenfalls zugelassen sind maximal zwei Coautoren mit abgeschlossenem wissenschaftlichem Studium. Voraussetzung für eine Teilnahme ist, dass sich die eingereichten Arbeiten im weitesten Sinne mit klinischer oder experimenteller urologischer Forschung befassen und auf eigenen ärztlich-wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen.

Die Arbeiten sind, mit einem Kennwort des Verfassers versehen, bis zum 01.10.2004 einzuschicken.

Kontaktadresse:

Sekretariat der Südostdeutschen Gesellschaft für Urologie e.V.

z. Hd. Fr. Karin Buchsteiner

Urologische Klinik München-Planegg

Germeringer Str. 32

82152 Planegg