

Neuroendokrine Differenzierung im Prostatakarzinom

Ein unerkannter und therapierefraktärer Phänotyp

Die operative Entfernung der Prostata bildet zusammen mit dem Androgenentzug die Säulen der Therapie des Prostatakarzinoms. Die Strahlentherapie in ihren verschiedenen Formen hat inzwischen Dank niedriger Nebenwirkungsraten und guter Ergebnisse deutlich an Bedeutung zugenommen [29]. Dazu gehören u. a. die neoadjuvante und adjuvante Hormon- und Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen und die adjuvante Bestrahlung nach Prostatektomie bei positiven Schnitträndern (R1) oder nach PSA-Anstieg (biochemisches Rezidiv). Bei der Patientenselektion spielen neben dem klinischen Stadium und dem PSA-Wert v. a. histopathologische Parameter eine Rolle, wie z. B. das in den Stanzbiopsien erfasste Tumervolumen, der Gleason-Score, das pT-Stadium und positive Absetzungsgränder [29].

Der konventionellen histopathologischen Untersuchung und der klinischen Routinediagnostik entgeht aber ein bestimmter Phänotyp, der wegen seinen zellbiologischen Eigenschaften wohl kaum auf eine Androgenentzugs- bzw. Strahlentherapie anspricht [3, 4]. Hierbei handelt es sich um neuroendokrine Tumorzellen, die in nahezu allen Adenokarzinomen der Prostata auftreten, jedoch erst mit Hilfe der Immunhistochemie nachweisbar sind. Die vorliegende Übersicht beschäftigt sich mit dem Phänomen der neuroendokrinen Differenzierung im Prostatakarzinom und diskutiert die Bedeutung des neuroendokrinen Phänotyps für die Therapieresis-

tenz im Rahmen der Hormon- und Strahlentherapie.

Zellbiologische Grundlagen

Neben den sekretorischen Zellen und den Basalzellen sind die endokrin-parakrinen Zellen ein integraler Bestandteil des Prostataepithels. Sie kommen disseminiert im Prostataepithel vor und bilden eine Vielzahl von Hormonen (■ **Tabelle 1**), die über endokrine, parakrine oder autokrine Regulationsmechanismen wirksam sein können [16]. Aufgrund ihrer hohen Spezialisierung dürften die neuroendokrinen (NE-)Zellen in der Physiologie des Prostataepithels eine wichtige Rolle spielen.

Auch wenn die Wirkungsmechanismen der gebildeten Hormone im Einzelnen bislang nicht bekannt sind, steht allerdings fest, dass ihre wachstumsregulierende Funktionen nicht von zirkulierenden Androgenen beeinflusst werden. Den NE-Zellen fehlt nämlich im Gegensatz zu den anderen Zelltypen des Prostataepithels konstant der Androgenrezeptor (AR) [7]. Morphogenetisch leiten sich die NE-Zellen aus pluripotenten Stammzellen des Prostataepithels ab [5, 6].

Dieses Konzept beruht auf dem Nachweis von intermediären Differenzierungsformen zwischen den im Prostataepithel vertretenen drei Phänotypen. Die Basalzellschicht bildet dabei das Proliferationskompartiment des Prostataepithels und ist in ihrer Funktion androgenunabhängig [9]. Sie enthält darüber hinaus

pluripotente Stammzellen, die über intermediäre Differenzierungsformen in die verschiedenen Phänotypen ausreifen [5, 6]. Das Differenzierungskompartiment besteht aus sekretorischen (PSA-positiven) und androgenabhängigen Zellen mit niedriger Proliferationsaktivität [9]. Die NE-Zellen sind dagegen terminal differenziert und verfügen über keine Proliferationskapazität [10, 11]. Auch ihre apoptotische Aktivität ist extrem ge-

Tabelle 1

Sekretionsprodukte der neuroendokrinen Prostatazellen

Chromogranin A, B, C

Serotonin

TSH-related peptide

Bombesin

Neuropeptide Y

Calcitonin

Katacalcin

VEGF

PTH-related peptide

Cholecystokinin

Somatostatin

Proadrenomedullin N-terminal peptide

Histamin

Alpha HCG

TSH: thyroid stimulating hormone;
 VEGF: vascular endothelial growth factor;
 PTH: parathyroid hormone

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement

ring, was dafür spricht, dass der NE-Phänotyp eine sehr langlebige Zellpopulation im Prostataepithel darstellt [13, 18].

Morphogenese der neuroendokrinen Differenzierung im Prostatakarzinom

Die Hauptmasse des gewöhnlichen Prostatakarzinoms besteht aus exokrinen Tumorzellen, die zellbiologisch Ähnlichkeiten mit dem sekretorischen Zelltyp im Differenzierungskompartiment des Prostataepithels aufweisen. Sie verfügen über das gleiche Zytokeratinexpressionsmuster, produzieren PSA und besitzen den Androgenrezeptor [5, 6]. Der zweite Phänotyp des Prostatakarzinoms zeigt eine neuroendokrine Differenzierung, die man immunhistochemisch mit dem panendokrinen Marker Chromogranin A (ChrA) in nahezu allen Fällen nachweisen kann. Mindestens 10% aller gewöhnlichen Adenokarzinome der Prostata weisen eine ausgedehnte und multifokale NE-Differenzierung auf [16].

Da die NE-Zellen des normalen Prostataepithels keine Proliferationsaktivität besitzen und androgeninsensitiv sind, erscheint es höchst unwahrscheinlich, dass sich Prostatakarzinomzellen mit neuroendokrinen Eigenschaften aus den NE-Zellen des normalen Prostataepithels ableiten. Vielmehr entstehen sie über einen Prozess der intermediären Differenzierung aus exokrinen (PSA-positiven) Tumorzellen. Innerhalb der NE-Foci finden sich nämlich gehäuft intermediär differenzierte Tumorzellen, die sowohl exokrine als auch endokrine Eigenschaften aufweisen und somit als unmittelbare Vorläufer der NE-Tumorzellen angesehen werden können [5, 6, 8].

Wie im Folgenden näher dargestellt, spielen im Rahmen des Differenzierungswechsels vom exokrinen zum endokrinen Phänotyp drei Pathomechanismen eine Rolle, die für die NE-Tumorzellen charakteristisch und für ihre Therapieresistenz von entscheidender Bedeutung sind:

1. Verlust des Androgenrezeptors,
2. Verlust der Proliferationsaktivität,
3. Resistenz gegenüber dem programmierten Zelltod.

Androgenresistenz des neuroendokrinen Phänotyps im Prostatakarzinom

Paradoxerweise besitzt das androgeninsensitive Prostatakarzinom nach wie vor den Androgenrezeptor (AR), der im Vergleich zum hormonsensitiven Tumorstadium sogar überexprimiert wird [20]. Dadurch werden die Tumorzellen hypersensitiv gegenüber den residualen Androgenen nach Androgenentzug. Pathogenetisch beruht die Überexpression des AR zum Teil auf genetischen Instabilitäten in Form von Amplifikationen des AR-Gens, die bei etwa 30% der Rezidivtumoren nachweisbar sind [20].

Das androgeninsensitive Prostatakarzinom besitzt auch weiterhin die 5 α -Reduktase 1 und 2 [12]. Dies sind Schlüsselenzyme im Androgenstoffwechsel, die aus dem zirkulierenden Testosteron in der Zielzelle das biologisch hochaktive Dihydrotestosteron bilden, das mit hoher Affinität an den vorhandenen Rezeptor bindet. Der Nachweis dieser Marker im Tumorgewebe des Patienten impliziert aber keinesfalls die Androgenabhängigkeit, denn der vorhandene Rezeptor kann durch Punktmutationen verändert sein. Die „Hot-spot“-Regionen dieser Punktmutationen befinden sich in der Hormonbindungsdomäne des AR-Gens und führen zu funktionell defekten Rezeptorproteinen, die anstatt Androgene andere Steroide binden [20]. Derartige Punktmutationen erklären zwar die Androgenresistenz, werden aber relativ selten im Prostatakarzinom nachgewiesen und haben bislang auch keinen Eingang in die klinische Diagnostik gefunden [20].

Der einzige bislang bekannte androgeninsensitive Phänotyp des Prostatakarzinoms zeigt eine neuroendokrine Differenzierung [3, 4]. Den endokrinen (Chromogranin-A-positiven) Tumorzellen fehlt konstitutionell der AR auf Proteinebene, und zwar in allen Stadien der Erkrankung [7] (Abb. 1). Die NE-Tumorzellen sind somit primär androgeninsensitive und hormonrefraktäre Zellpopulationen des Prostatakarzinoms, die man mit konventionellen immunhistochemischen Verfahren verlässlich und kostengünstig im Tumorgewebe des Patienten nachweisen und quantifizieren kann.

Zellkinetische Eigenschaften des neuroendokrinen Phänotyps im Prostatakarzinom

Neben seiner Androgenresistenz besitzt der NE-Phänotyp weitere zellbiologische Eigenschaften, die zur Therapieresistenz führen. Zellkinetische Untersuchungen zeigen, dass sich die NE-Tumorzellen in der Go-Phase des Zellzyklus befinden, in der die zytotoxische Wirkung ionisierender Strahlen und gängiger Zellgifte bekanntlich gering ist [3, 4]. Diese NE-Tumorzellen sind auch weitgehend resistent gegenüber dem programmierten Zelltod, der im Prostatakarzinom fast ausschließlich in den exokrinen Tumorzellpopulationen stattfindet [13, 18]. In lediglich 0,16% aller NE-Tumorzellen ist mit der TUNEL-Technik fragmentierte DNS als molekulares Korrelat der Apoptose nachweisbar [18] (Abb. 2).

Unter Berücksichtigung ihrer zellkinetischen Eigenschaften dürften die NE-Tumorzellen im Prostatakarzinom relativ resistent gegenüber der Strahlentherapie sein, deren zytotoxischen Effekte sich v. a. auf proliferationsaktive (exokrine) Zellen auswirken. Seine Resistenz gegenüber dem programmierten Zelltod verdeutlicht ferner, dass der NE-Phänotyp eine potenziell unsterbliche Zellpopulation im Prostatakarzinom darstellt, die wohl kaum von den klassischen zytotoxischen Therapieformen beeinflusst werden kann.

Obwohl die NE-Tumorzellen selbst nicht zur Proliferationsfraktion gehören, können sie aber die Proliferationsaktivität angrenzender Tumorzellen über einen parakrinen und androgenunabhängigen Mechanismus aufrechterhalten. Die NE-Tumorzellen des Prostatakarzinoms bilden, wie die normalen NE-Zellen des Prostataepithels, eine Reihe von neuroendokrinen Wachstumsfaktoren (Tabelle 1) mit mitogenen Eigenschaften in vitro, wie z. B. Serotonin oder Bombesin [16]. Dieses Phänomen ist auch im Tumorgewebe von Prostatakarzinompatienten nachweisbar. In NE-Foci findet sich eine gesteigerte Proliferationsaktivität in den benachbarten nichtendokrinen Tumorzellen [9] (Abb. 2).

Aufgrund dieser Befunde muss man davon ausgehen, dass die NE-Tumorzellen

Urologe [A] 2004 · 43:836–842
DOI 10.1007/s00120-004-0559-9
© Springer-Verlag 2004

H. Bonkhoff · T. Fixemer

Neuroendokrine Differenzierung im Prostatakarzinom. Ein unerkannter und therapierefraktärer Phänotyp

Zusammenfassung

Die gewöhnlichen Adenokarzinome der Prostata bestehen überwiegend aus exokrinen (PSA–produzierenden) Tumorzellen. An zweiter Stelle stehen die neuroendokrinen Tumorzellen. Sie kommen disseminiert und wechselnd ausgedehnt in nahezu allen Prostatakarzinomen vor, entziehen sich aber der histopathologischen und klinischen Routinediagnostik.

Die vorliegende Übersicht fasst neue zellbiologische Daten zusammen, die für die Androgen- und Strahlenresistenz des neuroendokrinen (NE-)Phänotyps im Prostatakarzinom sprechen. Die NE-Tumorzellen, die sich immunhistochemisch mit dem panendokrinen Marker Chromogranin A nachweisen lassen, befinden sich in der

G0-Phase des Zellzyklus und sind weitgehend resistent gegenüber dem programmierten Zelltod. Sie entstehen über einen Prozess der intermediären Differenzierung aus dem exokrinen Tumorzelltyp. Den NE-Tumorzellen fehlt konstitutionell der Androgenrezeptor. Sie produzieren aber eine Reihe von hormonellen Wachstumsfaktoren, die die Proliferationsaktivität in benachbarten exokrinen Tumorzellen über parakrine (androgenunabhängige) Regulationsmechanismen beeinflussen können.

Die neuroendokrinen Tumorzellen bilden somit eine androgeninsensitive Zellpopulation im Prostatakarzinom und sind als G0-Zellen relativ strahlenresistent und potenziell unsterblich. Ihre

besonderen zellbiologischen Eigenschaften spiegeln sich auch in den klinischen Studien wider, in denen neuroendokrine Serummarker diagnostisch genutzt werden.

In der klinischen und histopathologischen Routinediagnostik sollte deshalb gezielt nach der neuroendokrinen Differenzierung gefahndet werden, wenn für den Patienten die Option auf eine Androgenentzugs- bzw. Strahlentherapie besteht.

Schlüsselwörter

Neuroendokrine Differenzierung · Androgen- und Strahlenresistenz · Chromogranin A · Prostatakarzinom

Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. An unrecognized and therapy-resistant phenotype

Abstract

Neuroendocrine (NE) differentiation frequently occurs in common prostatic malignancies and has attracted increasing attention in contemporary prostate cancer research. This particular phenotype, however, usually escapes pathological and clinical detection in routine practice.

The present review focuses on the biological properties of NE tumor cells that make them resistant to androgen deprivation and radiation therapy. NE cells produce a number of hormonal growth factors (e.g., serotonin) that may act through endocrine, paracrine, and autocrine mechanisms. Morphogenetic studies have identified intermediate phenotypes between the three basic cell types of the prostatic epithelium indicating their common origin from stem cells located in the basal cell layer.

Virtually all prostatic adenocarcinomas show NE differentiation as defined by the most com-

monly used endocrine marker chromogranin A. Clinical studies suggest that the extent of NE differentiation increases with tumor progression and the development of androgen insensitivity. NE differentiation exclusively occurs in the G0 phase of the cell cycle in which tumor cells are usually resistant to radiation therapy and cytotoxic drugs. In addition, NE tumor cells also escape programmed cell death. Even under androgen deprivation, only 0.16% of NE tumor cells show apoptotic activity. This indicates that the vast majority of NE tumor cells represent an immortal cell population in prostate cancer.

Although NE tumor cells do not proliferate, they produce a number of NE growth factors with mitogenic properties that maintain cell proliferation in adjacent (exocrine) tumor cells through a paracrine mechanism. NE tumor cells consistently lack the androgen receptor and are

androgen insensitive in all stages of the disease. They derive through a process of intermediate differentiation from exocrine tumor cells, the most prevalent phenotype in common prostatic adenocarcinoma. Elevated serum levels of chromogranin A in prostate cancer patients correlate with poor prognosis and are scarcely influenced by either androgen deprivation or chemotherapy. Looking for NE differentiation is recommended in the pathological and clinical evaluation of prostate cancer patients for whom radiation and androgen deprivation are therapeutic options.

Keywords

Neuroendocrine differentiation · Androgen insensitivity · Radiation therapy · Chromogranin A · Prostate cancer

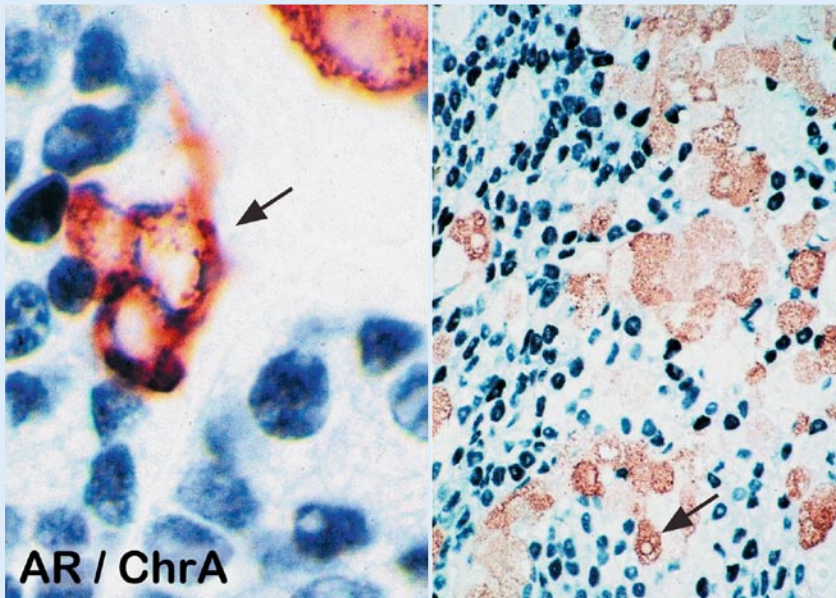


Abb. 1 ▲ Androgenrezeptorstatus der neuroendokrinen Tumorzellen im Prostatakarzinom. Simultane immunhistochemische Darstellung des Androgenrezeptors (schwarze, nukleäre Markierungen) und Chromogranin A (braune zytoplasmatische Färbung) in einem primären (links) und in einem klinisch androgeninsensitiven (rechts) Prostatakarzinom. Beide Tumoren exprimieren ausgedehnt den Androgenrezeptor. Lediglich den neuroendokrinen (Chromogranin-A-positiven) Tumorzellen fehlt konstant das Rezeptorprotein (Pfeile). Der neuroendokrine Phänotyp ist somit androgeninsensitiv (Vergr. 400:1 (links), 200:1 (rechts))

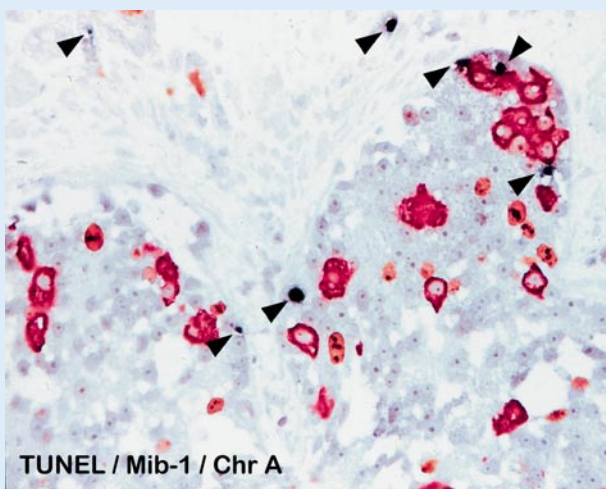


Abb. 2 ▲ Zellkinetische Eigenschaften der neuroendokrinen Tumorzellen im Prostatakarzinom. Simultane Darstellung von Chromogranin A (rot), des Proliferationsmarkers MIB-1 (braun-rot) und fragmentierter DNS (Apoptose), (schwarz, Pfeile) durch die TUNEL-Technik in einem klinisch androgeninsensitiven Prostatakarzinom. Die Proliferationsaktivität (MIB-1) und der programmierte Zelltod sind ausschließlich in den exokrinen Tumorzellen nachweisbar. Die neuroendokrinen (Chromogranin-A-positiven) Tumorzellen sind negativ für diese Marker. Sie sind somit proliferationsinaktiv und treten nicht in den programmierten Zelltod ein. Beachte die gesteigerte Proliferationsaktivität in der unmittelbaren Nachbarschaft der neuroendokrinen Tumorzellen (Vergr. 400:1)

len therapierefraktäre Zellpopulationen darstellen, die therapeutisch erst dann beeinflusst werden können, wenn es gelingt, ihre parakrine Wirkung auf benachbarte Zielzellen durch eine Blockierung der entsprechenden Rezeptoren zu unterbinden. Die einfachste und sicherste Methode ist freilich die Eliminierung des NE-Phänotyps durch die radikale Prostatektomie.

Zusammenfassend lässt sich zur Biologie und Pathologie der NE-Differenzierung im Prostatakarzinom folgendes festhalten: Die NE-Tumorzellen:

- sind neben den exokrinen (PSA-positiven) Tumorzellen der zweithäufigste Phänotyp im gewöhnlichen Prostatakarzinom;
- entstehen über einen Prozess der intermediären Differenzierung aus exokrinen Tumorzellen, rekapitulieren aber zellbiologische Eigenschaften der NE-Zellen des normalen Prostataepithels;
- sind primär androgeninsensitiv (aufgrund der fehlenden Expression des Androgenrezeptors!);
- sind postmitotisch und potenziell unsterblich, d. h. therapieresistent, solange die neuroendokrine Eigenschaften (Expression von Chromogranin A) aufrechterhalten werden;
- bilden neuroendokrine Wachstumsfaktoren mit mitogenen Eigenschaften, die die benachbarten, exokrinen Tumorzellen zur Proliferation anregen;
- machen in mindestens 10% aller Prostatakarzinome einen signifikanten Tumoranteil aus;
- sind histopathologisch erst mit Hilfe der Immunhistochemie nachweisbar und werden deshalb in der Routinediagnostik nicht erkannt;
- produzieren kein PSA und entziehen sich deshalb der klinischen PSA-Diagnostik.

Klinische Studien

Die prognostische Bedeutung der NE-Differenzierung im Prostatakarzinom wird in der Literatur unterschiedlich bewertet [16]. Die meisten klinischen Studien zeigen jedoch, dass das Ausmaß der NE-Differenzierung im Rahmen der Tumorprogression und der Entstehung der Andro-

genresistenz zunimmt [2, 16, 22]. Dies ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass die NE-Tumorzellen primär androgeninsensitiv sind und somit unter Androgenentzug einen Selektionsvorteil erhalten. Klinische Studien, die den Verlauf der Serumwerte von Chromogranin A und anderer endokriner Marker unter der hormonellen Therapie verfolgen, scheinen dieses Konzept zu bestätigen.

Bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen führen bereits 9 Monaten einer durchgeführten maximalen Androgenblockade zu einer signifikanten Erhöhung der Chromogranin-A-Serumwerte im Vergleich zu den nicht therapierten Patienten [26]. In dieser Studie traten bei den Patienten mit normalen Chromogranin-A-Serumwerten deutlich weniger häufig Knochenmetastasen (6%) auf als bei den Patienten mit erhöhten Serumwerten (38%; [26]). Die Autoren empfehlen daher, im Rahmen einer Androgenentzugstherapie die Chromogranin-A-Serumwerte zu bestimmen und im Falle eines Anstieges von Chromogranin A im Serum auf eine intermittierende Androgenblockade umzusteigen [26].

In nachfolgenden Studien konnte dann gezeigt werden, dass erst durch die intermittierende Androgenblockade der Chromogranin-A-Serumwert signifikant gesenkt werden kann [19]. Zellbiologisch lässt sich dieses Phänomen dadurch erklären, dass die NE-Differenzierung im Prostatakarzinom prinzipiell reversibel ist. Es erscheint möglich, dass durch die Unterbrechung des Androgenentzugs ein beträchtlicher Teil der Chromogranin-A-positiven Tumorzellen ihren endokrinen Phänotyp verliert und wieder die zellbiologischen Eigenschaften der exokrinen Tumorzellen annimmt. Weiterhin kann der Differenzierungswandel vom exokrinen zum endokrinen Zelltypen durch die Unterbrechung des Androgenentzugs blockiert werden.

Einige Studien dokumentieren die Bedeutung von endokrinen Serummarkern im Rahmen einer zytostatischen Chemotherapie. Patienten mit androgeninsensitiven Prostatakarzinomen mit nur leicht erhöhten Chromogranin-A-Serumwerten (bis zu 150 ng/ml) und weniger als 10 Knochenmetastasen profitieren von einer oralen Estramustintherapie. Bei ho-

hen initialen Serumwerten spricht diese Therapie allerdings nicht an [30].

Ähnlich verhält es sich mit der Wirksamkeit der Estrazyttherapie von ossär metastasierten Prostatakarzinomen. Bei Patienten, die nicht auf diese Therapie ansprechen, liegen signifikant höhere Chromogranin-A-Serumwerte vor als bei denen, die auf diese Therapie ansprechen [25]. Es gibt erste Hinweise, dass bei androgeninsensitiven und metastasierten Prostatakarzinomen die Kombination aus Ethinylöstradiol und Somatostatinanaloga nicht nur den Chromogranin-A-Wert im Serum zu senken vermag, sondern auch therapeutisch wirksam ist [17].

Insbesondere bei den lokal fortgeschrittenen und hormonell therapierten Prostatakarzinomen besteht eine inverse Korrelation zwischen der Höhe der Serumwerte von Chromogranin A und dem PSA-Wert [1]. Ein Chromogranin-A-Anstieg unter Androgenentzug kann dem PSA-Anstieg vorgreifen und ist für einige Autoren ein frühes Zeichen der Androgenresistenz [15].

Bislang existieren wenige Daten über die prädiktive Aussagekraft von neuroendokrinen Serummarkern im Rahmen der Strahlentherapie. Nach multivariablen Analysen sind im Rahmen einer palliativen Bestrahlung von androgeninsensitiven Prostatakarzinomen hohe prätherapeutische Serumwerte der neuronspezifischen Enolase (NSE) prädiktiv für ein kürzeres Überleben, wobei nach Abschluss der Bestrahlung die Chromogranin-A-Serumwerte anstiegen [19]. Dies demonstriert nicht nur die Strahlenresistenz der neuroendokrinen Tumorzellen, sondern zeigt auch, dass unter der Bestrahlung ein Differenzierungswandel (exokrin → endokrin) stattgefunden haben muss. Andernfalls ließe sich bei der bekannten, fehlenden Proliferationsaktivität der neuroendokrinen Tumorzellen der Chromogranin-A-Anstieg nicht erklären.

Ähnliche Befunde wurden auch bei der kurativen Bestrahlung von klinisch lokal begrenzten Prostatakarzinomen (T1-4, pNo) berichtet. Neben dem T-Stadium, dem prätherapeutischen PSA-Wert und dem PSA-Abfall von <50% 3 Monate nach der Bestrahlung sind hohe prätherapeutische NSE-Serumwerte ein Risikofaktor für das Tumorrezidiv [21].

Der Einsatz von neuroendokrinen Markern liefert auch beim klinischen und pathologischen Staging des Prostatakarzinoms zusätzliche Informationen. In einer Studie von 83 klinisch organbegrenzten Tumoren (T2NoMo) waren die Serumwerte von Chromogranin A und PSA (und nicht der Gleason-Score) unabhängige Marker für das Vorliegen eines pT3-Stadiums nach der pathologischen Aufarbeitung der radikalen Prostatektomie [24].

Zwei klinisch-pathologische Studien berichten, dass der Nachweis der NE-Differenzierung im Tumorgewebe des Patienten einen unabhängigen Risikofaktor für das PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie darstellt [27, 28].

Gemäß den aktuellen Empfehlungen des *College of American Pathologists (CAP)* rangiert die NE-Differenzierung in der Kategorie III der Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom [14]. Dazu gehören jene Marker, deren klinischer Nutzen bislang nicht hinreichend gesichert ist, wie z. B. Nervenscheideninvasionen, die Angiogenese („microvessel density“) und die Bestimmung der Proliferationsaktivität (Ki-67) [14].

Bedeutung der neuroendokrinen Differenzierung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms im Hinblick auf die Strahlentherapie

Nach den Empfehlungen der CAP stellt die NE-Differenzierung im Prostatakarzinom keinen Marker dar, der routinemäßig bei Prostatakarzinompatienten bestimmt werden sollte. Anders verhält es sich, wenn aus dem klinischen und histopathologischen Befund eine Indikation zur Strahlentherapie abgeleitet werden soll. Im Hinblick auf ihre zellbiologischen Eigenschaften und den bislang publizierten Erfahrungen mit endokrinen Serummarkern im Rahmen der Strahlentherapie [19, 21] erscheint es eher unwahrscheinlich, dass NE-Tumorzellen auf eine konventionelle Strahlentherapie ansprechen.

Bei allen Prostatakarzinompatienten, die innerhalb oder außerhalb von klinischen Studien bestrahlt werden sollen, empfiehlt es sich deshalb, routinemäßig den NE-Status zu bestimmen. Dazu ge-

hört der immunhistochemische Nachweis von Chromogranin A im Tumorgewebe des Patienten und die Bestimmung von Chromogranin A und von NSE im Serum. Dies gilt v. a. für die Patienten, die eine primäre Strahlentherapie der radikalen Prostatektomie vorziehen. Wenn der in den Stanzbiopsien erfasste Tumoranteil schon eine ausgedehnte NE-Differenzierung aufweist, stellt sich natürlich die Frage, ob der Patient in dieser Situation überhaupt von einer Strahlentherapie profitiert und inwieweit die operative Entfernung der Prostata nicht deutlich bessere Heilungschancen eröffnet.

Auch im Hinblick auf eine kombinierte Hormon- und Strahlentherapie nach der Prostatektomie stellt sich die Frage nach der Wirksamkeit einer solchen Therapie, wenn die extraprostatistischen Tumoranteile oder die tumorinfiltrierten Absetzungsänderungen schon eine signifikante NE-Differenzierung aufweisen. Diese Fragen können erst von kontrollierten Studien beantwortet werden, in denen der NE-Status als Variable berücksichtigt wird.

Fazit für die Praxis

Die neuroendokrine Differenzierung ist ein häufiges Phänomen in den gewöhnlichen Adenokarzinomen der Prostata, sie entzieht sich aber der histopathologischen und klinischen Routinediagnostik. Neuroendokrine Tumorzellen bilden androgeninsensitive Zellpopulationen im Prostatakarzinom und sind aufgrund ihrer zellkinetischen Eigenschaften weniger sensibel gegenüber der konventionellen Bestrahlung als die exokrinen Tumorzellen. Der Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung erfolgt immunhistochemisch im Tumorgewebe und durch die Bestimmung der Chromogranin-A- und NSE-Serumwerte. Diese Untersuchungen empfehlen sich immer dann, wenn ein Prostatakarzinompatient bestrahlt oder hormonell behandelt werden soll. Die klinische Bedeutung der NE-Differenzierung als Biomarker für die Strahlenresistenz sollte – gerade im Hinblick auf die wachsende Bedeutung der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms – in kontrollierten Studien geprüft werden.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. med. H. Bonkhoff

Institut für Pathologie,
Heilsbachstr. 15, 53123 Bonn-Duisdorf
E-Mail: bonkhoff@patho-bonn.de

Danksagung

Mit freundlicher Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bo 1018/2–3

Interessenkonflikt: Keine Angaben

Literatur

- Ahel MZ, Kovacic K, Tarle M (2001) Cross-correlation of serum chromogranin A, %F-PSA and bone scans in prostate cancer diagnosis. *Anticancer Res.* 21/2B: 1363–1366
- Berruti A, Dogliotti L, Mosca A et al. (2000) Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 88: 2590–2597
- Bonkhoff H (1998) Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue: morphogenesis, proliferation, and androgen receptor status. *Prostate* 8 (Suppl): 18–22
- Bonkhoff H (2001) Neuroendocrine differentiation in human prostate cancer. Morphogenesis, proliferation and androgen receptor status. *Arch Oncol* 12 (Suppl 2): 141–144
- Bonkhoff H, Remberger K (1996) Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. *Prostate* 28: 98–106
- Bonkhoff H, Remberger K (1998) Morphogenetic concepts of normal and abnormal growth of the human prostate. *Virchows Arch* 433: 195–202
- Bonkhoff H, Stein U, Remberger K (1993) Androgen receptor status in endocrine-paracrine cell types of the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 423/4: 291–294
- Bonkhoff H, Stein U, Remberger K (1994) Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. Simultaneous demonstration of cell specific epithelial markers. *Hum Pathol* 25: 42–46
- Bonkhoff H, Stein U, Remberger K (1994) The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate. *Prostate* 24: 114–118
- Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K (1991) Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. *Prostate* 18: 91–98
- Bonkhoff H, Stein U, Remberger K (1995) Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells. *Hum Pathol* 26: 167–170
- Bonkhoff H, Stein U, Aumüller G, Remberger K (1996) Differential expression of 5 α -reductase isoenzymes in the human prostate and prostatic carcinoma. *Prostate* 29: 261–267
- Bonkhoff H, Fixemer T, Hunsicker I, Remberger K (1999) Simultaneous detection of DNA fragmentation (apoptosis), cell proliferation (MIB-1), and phenotype markers in routinely processed tissue sections. *Virchows Arch* 434: 71–73
- Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME et al. (2000) Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists, Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 124: 995–1000
- Chuang CK, Wu TL, Tsao KC, Liao SK (2003) Elevated serum chromogranin A precedes prostate-specific antigen elevation and predicts failure of androgen deprivation therapy in patients with advanced prostate cancer. *J Formos Med Assoc* 102/7: 480–485
- Di Sant'Agnes PA, Cockett AT (1996) Neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy. *Cancer* 78: 357–361
- Di Silverio F, Sciarra A (2003) Combination therapy of ethinylestradiol and soamtoatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranin A in patients with androgen ablation refractory prostate cancer. *J Urol.* 170/5: 1812–1816
- Fixemer T, Remberger K, Bonkhoff H (2002) Apoptosis resistance of neuroendocrine phenotypes in prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 53: 118–123
- Hvamstad T, Jordal A, Hekmat N, Paus E, Fossa SD (2003) Neuroendocrine serum tumour markers in hormone-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 44/2: 215–215
- Koivisto P, Kolmer M, Visakorpi T, Kallioniemi OP (1998) Androgen receptor gene and hormonal therapy failure of prostate cancer. *Am J Pathol* 152: 1–9
- Lilleby W, Paus E, Skovlund E, Fossa SD. (2001) Prognostic value of neuroendocrine serum markers and PSA in irradiated patients with pN0 localized prostate cancer. *Prostate* 46/2: 126–133
- Sciarra A, Mariotti G, Gentile V et al. (2003) Neuroendocrine differentiation in human prostate tissue: is it detectable and treatable? *BJU Int* 91: 438–445
- Sciarra A, Monti S, Gentile V et al. (2003) Variation in chromogranin A serum levels during intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for prostate adenocarcinoma. *Prostate* 55/3: 168–179
- Sciarra A, Voria G, Monti S et al. (2004) Clinical understaging in patients with prostate adenocarcinoma submitted to radical prostatectomy: Predictive value of serum chromogranin A. *Prostate* 58: 421–428
- Tarle M (1999) Serum chromogranin A in monitoring metastatic prostate cancer patients. *Anticancer Res* 19/6C: 5663–5666
- Tarle M, Ahel MZ, Kovacic K (2002) Acquired neuroendocrine-positivity during maximal androgen blockade in prostate cancer patients. *Anticancer Res* 22/4: 2525–2529
- Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, Mills (1997) Chromogranin A as predictors of long term disease specific survival after radical prostatectomy for localized carcinoma of the prostate. *Cancer* 80/11: 2109–2119
- Weinstein MH, Partin AW, Veltri RW, Epstein JI (1996) Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: enhanced prediction of progression after radical prostatectomy. *Hum Pathol* 27: 683–687
- Wiegel T (2002) Prostatakarzinom. *Onkologe (Suppl 1)*: 518–520
- Zaky Ahel M, Kovacic K, Kraljic I, Tarle M (2001) Oral estramustine therapy in serum chromogranin A-positive stage D3 prostate cancer patients. *Anticancer Res* 21/2B: 1475–1479