

Von der Pathogenese zur Prävention des Prostatakarzinoms

Wie entsteht das Prostatakarzinom? Was kann man dagegen tun?

Die Möglichkeiten und Ansatzpunkte für die Prävention des Prostatakarzinoms ergeben sich aus unserem Verständnis der Pathogenese und der molekularen Ursachen dieser Erkrankung. Die vorliegende Übersicht versucht Einblicke in ein komplexes Thema zu vermitteln.

Man spricht immer von der Prävention des Prostatakarzinoms. Genauer betrachtet verbirgt sich aber hinter dem Begriff „Prostatakarzinom“ eine Vielzahl von Erkrankungen mit unterschiedlichen klinischen Verläufen. Das Spektrum reicht von den unbedeutenden Tumoren, die keiner Therapie bedürfen, bis hin zu den aggressiven Verlaufsformen mit tödlichem Ausgang.

Ziel der Prävention sind nicht die latenten, erst nach dem Tode entdeckten Prostatakarzinome (etwa 30 % der Männer zwischen 30 und 50 Jahren haben bereits in ihrer Prostata latente Karzinome) und auch nicht die klinisch insignifikanten (unbedeutenden) Prostatakarzinome (d. h. organbegrenzt, $\leq pT2$, Tumolvolumen $< 0,5 \text{ cm}^3$, Gleason-Summe ≤ 6). Im Vordergrund stehen die klinisch relevanten Prostatakarzinome, die einer kurativen oder palliativen Therapie bedürfen. Diese Prostatakarzinome entstehen weniger aus den ursprünglich hoch differenzierten Karzinomen mit geringem Progressionsrisiko; vielmehr ist ihr malignes Potenzial schon in den Frühstadien angelegt. Der Angriffspunkt der primären Prävention des Prostatakarzinoms sind deshalb seine prä-malignen Vorläufer, die unter dem Begriff „**Prostatische intraepitheliale Neoplasie**“ (PIN) zusammengefasst werden (5, 10). Man unterscheidet zwischen low grade (LGPIN) und high grade (HGPN) PIN. LGPIN ist eine mögliche Vorstufe von HGPN. Ob aus LGPIN Prostatakarzinome entstehen können, ist unklar. Für die klinische Diagnostik ist alleine HGPN relevant (5). HGPN entsteht typischerweise in der peripheren Zone und ist ein Vorläufer der Prostatakarzinome der Kategorie Gleason ≥ 6 . Ein möglicher Vorläufer der hochdifferenzierten Prostatakarzinome (Gleason 2-5) ist die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH). PIN ist eine häufige Erkrankung (Tabelle 1), die klinisch bislang nicht fassbar ist, und die erst in der Stanzbiopsie diagnostiziert werden kann. HGPN verursacht keine PSA-Erhöhung und erzeugt auch keinen suspekten Ultraschall- bzw. Tastbefund (5).

Wie hoch ist das Risiko nach der Diagnose HGPN?

Über den natürlichen Verlauf der HGPN und das individuelle Progressionsrisiko besteht nach wie vor Unklarheit. Nach Autopsiestudien entsteht HGPN vor dem Auftreten des Prostatakarzinoms in einem Zeitraum von mehr als zehn Jahren (5). In Stanzbiopsien ist die Detektion des Prostatakarzinoms nach der Diagnose HGPN überwiegend abhängig von der Anzahl der Stanzbiopsien, in denen HGPN ursprünglich diagnostiziert wurden, und dem Zeitpunkt der Rebiopsie. Frühere Arbeiten zeigten, dass die Diagnose HGPN in einer Sextantenbiopsie ein Risiko von 30 % bis 50 % impliziert, in der Rebiopsie ein Karzinom zu detektieren (5). Diese hohe Detektionsrate hat weniger mit dem Progressionsrisiko von HGPN zu tun, sondern vielmehr mit dem Sampling Error der Sextantenbiopsie, d. h. ein vorhandenes Karzinom wurde in der Stanzbiopsie nicht erfasst. Wird HGPN ursprünglich in einer zwölffachen Stanzbiopsie diagnostiziert, dann fällt die Detektionsrate in einer frühzeitigen Rebiopsie (< 1 Jahr) drastisch (auf weniger als 3 % in einigen Studien). Eine signifikante Steigerung der Detektionsrate (auf 26 % in einigen Studien) findet sich erst in den Rebiopsien nach drei Jahren (23). Dies bedeutet, dass Patienten mit einer HGPN in einer zwölffachen Stanzbiopsie ein Risiko haben, dass mit einer Latenzzeit von drei Jahren und mehr ein Prostatakarzinom entsteht, das in Stanzbiopsien erfasst und somit diagnostiziert werden kann. Heute geht man davon aus, dass bei den meisten Patienten mit der Diagnose HGPN in den darauf folgenden zehn Jahren ein Prostatakarzinom entsteht (5). Diese lange Latenzzeit öffnet ein ausreichendes Zeitfenster für präventive Maßnahmen. Patienten mit der Diagnose HGPN benötigen deshalb nicht nur eine Aufklärung über die Notwendigkeit von weiteren PSA-Kontrollen und ggf. von Rebiopsien, sondern auch Informationen darüber, wie man durch präventive Maßnahmen dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenwirken kann.

In der Diskussion über die Möglichkeiten und Limitationen einer Prävention stehen die formale und die kausale Pathogenese der HGPN ganz im Vordergrund. Wie aus dem normalen Prostataepithel HGPN entsteht und welche Faktoren dabei eine Rolle spielen, wird zunächst erörtert.

Zellbiologie des Prostataepithels

Die Prostata besteht prinzipiell aus zwei Kompartimenten: den **Prostataedrüsen**, die vom Prostataepithel gebildet werden (und in dem das Prostatakarzinom entsteht), und dem Bindegewebe (Stroma) der Prostata. Das normale Prostataepithel besteht aus drei unterschiedlichen Zelltypen

(sekretorischen Zellen, Basalzellen und endokrine Zellen), die sich zellbiologisch grundlegend unterscheiden (1, 10). Die **sekretorischen (PSA-produzierenden) Zellen** bilden die Hauptmasse des Prostataepithels. Sie besitzen den Androgenrezeptor und sind androgenabhängig. Unter Androgenentzug erleiden die sekretorischen Zellen den programmierten Zelltod und sterben ab. Die **Basalzellen** grenzen das sekretorische Epithel vom Stroma (Bindegewebe der Prostata) ab und verfügen über eine Reihe von Adhäsionsmolekülen und Rezeptoren, die eine normale Beziehung zwischen dem Prostataepithel und dem Bindegewebe der Prostata aufrechterhalten. Die Basalzellschicht enthält das Stammzellkompartiment des Prostataepithels. Hier befinden sich pluripotente Stammzellen, aus denen alle Zelltypen des Prostataepithels über einen Prozess der intermediären Differenzierung entstehen (1). Die Basalzellschicht enthält auch das Proliferationskompartiment des Prostataepithels, d. h. hier befinden sich die teilungsfähigen Zellen, aus denen sich das Prostataepithel regeneriert. Die Proliferationsaktivität (Wachstumsfähigkeit) der Basalzellschicht wird von einer Reihe von Wachstumsfaktoren bestimmt, die z. T. im Stroma (Bindegewebe) der Prostata gebildet werden. Die Basalzellschicht verfügt über die entsprechenden Rezeptoren bzw. Onkogene (HER-1, HER-2, HER-3, P53, c-met) und Tumorsuppressorgenprodukte (nm-23-H1)), die die Proliferationsaktivität der Basalzellen steuern (1, 10). Die Basalzellschicht ist in ihrer biologischen Funktion androgenunabhängig und ist auf Grund ihrer hohen Expression des Apoptosensuppressors Bcl-2 und des Hitzeschockproteins HSP-27 resistent gegenüber dem androgenregulierten, programmierten Zelltod. Die Basalzellen des normalen Prostataepithels haben zellbiologisch gewisse Ähnlichkeiten mit dem androgeninsensitiven Prostatakarzinom. Sie sind androgenunabhängig, proliferationsaktiv, resistent gegenüber dem programmierten Zelltod, besitzen Stammzeleigenschaften und verfügen über eine Reihe von Wachstumsregulatoren, die im Prostatakarzinom in der Regel erst im androgeninsensitiven Stadium exprimiert werden (HER-1, HER-2, HER-3, Bcl-2, HSP-27). Sie überstehen unbeschadet die totale Androgenblockade und die externe Bestrahlung. Der Schlüssel zum Verständnis der Androgen- und Strahlenresistenz des Prostatakarzinoms dürfte somit in der Zellbiologie der Basalzellen verborgen sein. Die **neuroendokrinen Zellen** kommen verstreut im Prostataepithel vor und bilden den dritten Zelltyp des Prostataepithels. Sie sind extrem langlebige Zellen, die sich nicht mehr teilen und die eine Reihe von neuroendokrinen Wachstumsfaktoren produzieren. Sie besitzen keinen Androgenrezeptor und werden deshalb nicht von zirkulierenden Androgenen beeinflusst (1).

Die Differenzierungsvorgänge zwischen den verschiedenen Zelltypen und funktionellen Kompartimenten, die letztlich die Integrität des Prostataepithels aufrechterhalten, werden durch ein hormonelles Gleichgewicht zwischen Androgenen und Östrogenen bestimmt (1). Der Differenzierungswandel von der Basalzelle zum sekretorischen Zelltyp ist ein androgenregulierter Prozess und ist abhängig von der Anzahl der androgenrezeptiven Basalzellen, die in diese Differenzierungsprozess eintreten (1). Dem gegenüber stehen die Östrogene, die diesen Differenzierungswandel blockieren und somit zur Atrophie (Schrumpfung) des sekretorischen Epithels und zur Basalzellhyperplasie führen. Dieser Östrogeneffekt wird über den klassischen Östrogenrezeptor alpha (ER α) vermittelt, der im Prostataepithel ausschließlich in der Basalzellschicht exprimiert wird. Der neu entdeckte Östrogenrezeptor beta (ER β), der vorzugsweise die pflanzlichen Phytoöstrogene bindet, wird dagegen überwiegend im sekretorischen Epithel exprimiert (9). Genetisch manipulierte, sog. ER β -knocked-out Mäuse, denen dieser Rezeptor fehlt, entwickeln im Alter spontan eine benigne Prostatahyperplasie (BPH). Demnach schützt ein funktioneller ER β das Prostataepithel der Maus vor der Prostatahyperplasie.

Formale Pathogenese der HGPIN

Welche Mechanismen sind dafür verantwortlich, dass aus dem normalen Prostataepithel HGPIN entsteht? Bei der malignen Transformation (Entartung) des Prostataepithels (HGPIN) kommt es zu schweren Differenzierungs- und Proliferationsstörungen im Zellsystem des Prostataepithels (1,10). Die Proliferationsaktivität verlagert sich aus der Basalzellschicht (dem Proliferationskompartiment des normalen Prostataepithels) in das sekretorische Epithel (das Differenzierungskompartiment des normalen Prostataepithels). Diese Umverteilung der Proliferationszone ist eine typische prä-maligne Proliferationsstörung und beruht pathogenetisch auf einer abnormen Expression von Steroidrezeptoren (AR, ER α , ER β) und von Wachstumsfaktorrezeptoren (HER-1, HER-2, HER-3), die im normalen Prostataepithel im Proliferationskompartiment (Basalzellschicht) exprimiert und deren Liganten im Prostatastroma produziert werden (1). Hinzu kommen Störungen in der Regulierung des programmierten Zelltodes. Bcl-2, das im normalen Prostataepithel die Basalzellschicht vor dem programmierten Zelltod schützt, wird in etwa 20 % der HGPIN im sekretorischen Epithel überexprimiert und verhindert jetzt im transformierten Epithel den programmierten Zelltod, was die Wachstumsfraktion (Verhältnis zwischen Proliferation und Apoptose) drastisch erhöht. Bcl-2 positive

HGPIN zeigen auch eine verminderte oder fehlende Expression des Androgenrezeptors, wodurch ihre Androgensensitivität abgesenkt oder eingebüßt wird (4).

Ein weiterer auffälliger Befund in der HGPIN gegenüber dem normalen Prostataepithel ist die abnorme Expression der Östrogenrezeptoren ER α und ER β . In der normalen Prostata ist die Expression des ER α auf mRNA- und Proteinebene auf das Stroma und auf die Basalzellschicht beschränkt. In der HGPIN verlagert sich mit der Proliferationszone die Expression von ER α auf mRNA- Ebene konstant in das sekretorische Epithel, in dem sich die malignen Zellveränderungen histopathologisch manifestierten (2). In etwa 10% der Fälle ist der Rezeptor auch auf Proteinebene (d.h. immunhistochemisch) nachweisbar (2). Demnach wirkt der **ER α als Onkogen**, das bei der malignen Transformation (Entartung) des Prostataepithels überexprimiert wird und somit den kanzerogenen Effekt der Östrogene auf das Prostataepithel vermitteln kann (2). Anders verhält es sich mit dem ER β , der vorzugsweise Phytoöstrogene bindet und einen wachstumsinhibitorischen Effekt auf das Prostataepithel ausübt. Dieser Rezeptor zeigt hohe Expressionsraten im normalen Prostataepithel und geht in der HGPIN partiell verloren. Etwa 40 % der HGPIN zeigt deutlich verminderte Rezeptorexpressionsraten (9). Demzufolge verhält sich der **ER β wie ein Tumorsuppressor**, der bei der malignen Transformation des Prostataepithels partiell verloren geht, wodurch die protektive Wirkung der Phytoöstrogene auf das Prostataepithel abgeschwächt wird (9).

Kausale Pathogenese der HGPIN

Aus der formalen Pathogenese der HGPIN und den diversen Daten über die Chemoprävention des Prostatakarzinoms lassen sich die folgenden Ursachen für die Entstehung der HGPIN und des Prostatakarzinoms und die folgenden Ansätze für deren Prävention ableiten:

Bedeutung der Androgene für die Tumorentstehung in der Prostata

HGPIN ist wie das Prostatakarzinom eine primär Androgen- abhängige Erkrankung. Klinische Studien zeigen, dass eine totale Androgenblockade über 3 Monate vor der Prostatektomie etwa 50% der HGPIN eliminiert (5). Die Prozentzahl liegt bei einer sechsmonatigen Androgenblockade noch höher. Dieser Therapieeffekt ist aber möglicherweise reversibel. Es gibt Hinweise, dass HGPIN wiederkommt, wenn die Therapie unterbrochen wird. Sicher ist, dass einige HGPIN auch eine längerfristige Hormontherapie überleben (5). Wie hoch dieser Anteil ist, ist unbekannt und möglicherweise individuell sehr unterschiedlich. Ein Teil der HGPIN zeigt genetische Veränderungen und exprimiert Marker, die mit einer primären Androgenresistenz assoziiert werden. Dazu gehören Bcl-2, HER-1, HER-2/neu und eine aneuploide DNA- Verteilung (1,10). Etwa 20% aller HGPIN zeigt eine abnorme Expression des Apoptosensuppressor Bcl-2, die mit einer verminderten Expression oder Verlust des Androgenrezeptors einhergeht (4). HGPIN mit Überexpression von BCL-2 verfügen somit über Schutzmechanismen, die ihnen erlauben selbst einen längerfristigen Androgenentzug zu überleben.

Eine mildere und nebenwirkungsärmere Form des Androgenentzugs ist die Blockierung der 5 α -Reduktase. Durch dieses Enzym entsteht aus dem inaktiven Testosteron das biologisch hoch aktive Dihydrotestosteron (DHT), das an den Androgenrezeptor (AR) bindet. Es ist nachgewiesen, dass die 5 α - Reduktase Inhibitoren Finasterid und vor allem Dutasterid den DHT Spiegel in der Prostata signifikant absenken.

Der **Prostate Cancer Prevention Trail (PCPT)** hat eindrucksvoll demonstriert, dass die durch die Einnahme des 5 α - Reduktase- Inhibitors Finasterid die Detektionsrate um 25% gesenkt wird (24). Im Gegensatz zur totalen Androgenblockade, die wegen den erheblichen Nebenwirkungen für die primäre Prävention nicht in Frage kommt, hinterlässt Finasterid morphologisch kaum fassbare Spuren an der HGPIN und am Prostatakarzinom. Ein nachweisbarer Finasterid- Effekt ist allerdings die Reduzierung der Angiogenese. Es ist möglich, dass durch die Unterdrückung der Angiogenese die Entstehung von HGPIN und die Progression in ein Karzinom verlangsamt wird. Die Rückbildung einer vorhandenen HGPIN oder eines Karzinoms durch Finasterid scheint dagegen sehr unwahrscheinlich. Eines der kontrovers diskutierten Ergebnissen der PCPT Studie ist die Zunahme von aggressiven Prostatakarzinomen (Gleason >7), die im Finasterid- Arm 1.25-mal häufiger diagnostiziert wurden(24). Nach dem heutigen Stand der Datenanalyse ist die plausibelste Erklärung für diese Beobachtung die folgende: Durch die Verkleinerung des Prostatavolumens durch Finasterid wird der Sampling Error der Stanzbiopsie reduziert. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit in den Stanzbiopsien kleine Herde von aggressiven Prostatakarzinomen zu erfassen und somit früher zu diagnostizieren. Bislang gibt es jedenfalls keinen effektiven Hinweis darauf, dass Finasterid die Entstehung von aggressiven Prostatakarzinomen begünstigen würde (24).

Auch wenn die höhere Detektionsrate der aggressiven Prostatakarzinome im Finasterid- Arm mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein Sampling- Problem zurückzuführen ist, lässt sich nicht von der Hand weisen, dass gerade auch die aggressiven Prostatakarzinome im Androgenmangel entstehen können.

Patienten mit aggressiven Prostatakarzinomen (Gleason >7) weisen zum Zeitpunkt der Diagnose auffällig häufig niedrige Testosteronspiegel auf (13). Wie lässt sich dieses Phänomen erklären? Der Androgenmangel führt zu einer Erhöhung der Expression des Androgenrezeptors (AR). Die Zunahme der Rezeptordichte erhöht ihre Sensitivität gegenüber den residualen Androgenen, wodurch die Transaktivierung des AR und anderer Androgen- regulierter Gene gesteigert wird (8,22). Man spricht auch von einem sog. **hypersensitiven AR Mechanismus**, der in der Biologie des Prostatakarzinoms (und in der aktuellen Grundlagenforschung) eine Schlüsselrolle einnimmt (22). Prostatakarzinome mit Überexpression des AR gehören zu den aggressiven Tumoren mit hohem Gleason Grad und erhöhtem Progressionsrisiko (16). Das Auftreten von hypersensitiven Androgenrezeptoren ist auch einer der wichtigsten, bis heute bekannten Ursachen für die Entstehung der klinischen Androgenresistenz (8,22). Ein rationaler Ansatz für die Prävention dieser Tumoren ist es, die Expression des AR zu unterdrücken, was auch als „**AR silencing**“ bezeichnet wird (22). Experimentell ist es möglich die Expression des AR mit Hilfe sog. synthetic small interference RNA (siRNA), AR Antisens- Oligonukleotiden (ASO) oder mit Geldanamycin - Analoga im Prostatakarzinom zu vermindern und somit das Tumorwachstum zu drosseln (22). Es gibt aber auch eine Reihe von natürlichen Nahrungsbestandteilen, die die Transkriptionsaktivität des AR und die PSA- Produktion in vitro und in vivo signifikant senken können. Dazu gehören Vitamin E (α -Tocopherol), Selen und die Phytoöstrogene (siehe unten).

Bedeutung der Östrogene für die Tumorentstehung in der Prostata

Die Rolle der Östrogene als Kanzerogene für die Prostata ist im Tiermodell recht gut dokumentiert (6). Nobel Ratten entwickeln unter geringer Testosterongabe über HGPIN Prostatakarzinome in 35- 40%. Wenn Östradiol mit Testosteron administriert wird, dann entstehen zu 100% Prostatakarzinome. Demnach potenziert Östradiol die kanzerogene Wirkung von Testosteron (6). Dieser Östrogeneffekt wird über den klassischen **Östrogenrezeptor alpha (ER α)** vermittelt. Wird das ER α Gen ausgeschaltet (ER α knocked- out), dann entstehen unter den gleichen Bedingungen (Testosteron + Östradiol) keine HGPIN und keine Prostatakarzinome(6). Es gibt Hinweise, dass auch beim Menschen der ER α an der Entstehung des Prostatakarzinoms beteiligt ist (2). Wie oben dargestellt verlagert sich bei der malignen Transformation des Prostataepithels (HGPIN) die Expression des ER α auf mRNA-Ebene konstant in das sekretorische Epithel, in dem sich die malignen Zellveränderungen histopathologisch manifestierten. In etwa 10% der Fälle ist der Rezeptor auch auf Proteinebene (d.h. immunhistochemisch) nachweisbar (2). Ein weiterer Hinweis auf einen ER α –regulierten Prozess ergibt sich aus der Tatsache, dass ein Teil der HGPIN eine Expression des ER α –regulierten PS-2 Proteins aufweist (3). Demnach ist die **Blockierung des ER α ein rationaler Ansatz für die Chemoprävention des Prostatakarzinoms**. Für dieses Konzept sprechen mittlerweile auch klinische Studien über die präventive Wirkung des ER α Antagonisten Toremifen (siehe unten).

Wenn Östradiol ein Kanzerogen für die Prostata ist, dann stellt sich die Frage wo und wie die Östrogene beim Mann gebildet werden. Die Östrogene entstehen beim Mann vor allem aus dem Testosteron über die Wirkung der Aromatase, die überwiegend im Fettgewebe (Übergewicht!), aber auch in der Prostata aktiv ist (6). Man kann daher nicht ausschließen, dass der kanzerogene Effekt der Androgene in der Prostata zu mindestens teilweise über die Konversion des Testosteron in Östradiol und über seinen Rezeptor (ER α) erfolgt (6).

Toremifen ist ein mit dem Tamoxifen verwandtes Anti- Östrogen, das den ER α blockiert. In einer multizenter Phase IIb Studie wurde der präventive Effekt von Toremifen getestet (21). 514 Männer mit der Diagnose HGPIN wurden randomisiert und nach 6 und 12 Monaten rebiopsiert. In der Rebiopsie nach 6 Monaten wurden in beiden Armen in etwa 15% der Fälle Prostatakarzinome diagnostiziert, was die Homogenität und Vergleichbarkeit beider Gruppen demonstrierte. Nach 12 Monaten fanden sich in den Rebiopsien Prostatakarzinome in weiteren 17.4% im Placebo- Arm und in 9.1% im Toremifen-Arm. Das entspricht einem **Rückgang der Detektionsrate von 48.2%** (21). Der Befund unterstreicht die Bedeutung des ER α als Angriffspunkt (Target) für die Prävention. Der optimale präventive Effekt von Toremifen wurde mit einer Dosis von 20 mg/Tag erreicht. Im Gegensatz zum Finasterid hat Toremifen keinen Einfluss auf das Prostatavolumen und führt nicht zu einer vermehrten Detektion von aggressiven Karzinomen. Toremifen erhöht jedoch den PSA Wert. Dieser Effekt erfolgt über die Blockierung des ER α , was über die vermehrte Ausschüttung von LH- RH im Hypothalamus, zur Erhöhung der Testosteronproduktion im Hoden führt. Wegen seiner sehr guten Verträglichkeit ist Toremifen ein viel versprechender Kandidat für die Chemoprävention des Prostatakarzinoms (23).

Protektive Wirkung der Phytoöstrogene

Der Gegenspieler des ER α ist der **Östrogenrezeptor beta (ER β)**, der eine hohe Affinität gegenüber den Phytoöstrogenen aufweist und funktionell einem Tumorsuppressor entspricht. Phytoöstrogene und vor allem die in Soja reichlich vorhandenen Isoflavone (Genistein) sind nicht- steroidale Pflanzenstoffe mit einer sehr schwachen Östrogenwirkung, die aber eine, dem Tamoxifen

vergleichbare Affinität gegenüber den Östrogenrezeptoren aufweisen. Im gesamten asiatischen Raum mit einer traditionell fettarmen und phytoöstrogenreichen Diät ist die Inzidenz des klinischen Prostatakarzinoms gering. Zwischen den Harn- und Serumkonzentrationen der Isoflavone und der Inzidenz des klinisch manifesten Prostatakarzinoms besteht eine direkte, inverse Korrelation (6, 7,14). Die Anti- tumoralen Eigenschaften der Isoflavone (Genistein) wurden in mehreren experimentellen Studien im Tiermodell für das Prostatakarzinom dokumentiert (6, 7,14). Ihr biologisches Wirkungsspektrum umfasst u. a.:

- die Senkung des SHBG- Spiegels mit konsekutiver Erniedrigung des freien Testosteron
- die Absenkung der 5 α - Reduktaseaktivität
- die Inhibition der p450 Aromatase und Tyrosinkinase
- Reduzierung der Expression des Androgenrezeptors und der PSA Produktion
- Reduzierung der Proliferation

Der präventive Effekt der Phytoöstrogene ist jedoch eng mit der Präsenz und Funktionalität des ER β und mit der genetischen Disposition verknüpft. Die Expression des ER β in HGPIN ist gegenüber dem normalen Prostataepithel sehr heterogen und individuell unterschiedlich (9). Etwa 40% dieser prä-malignen Veränderungen zeigt eine deutlich verminderte Rezeptorexpression im Vergleich zum normalen Prostataepithel. Derartige HGPIN werden wahrscheinlich schlechter auf Phytoöstrogene ansprechen als die mit einer hohen Expression des ER β . Hinzu kommen die genetischen Polymorphismen des ER β Gens, d.h. die individuelle, genetisch festgelegte Variabilität in bestimmten Regionen des ER β Gens. Bei schwedischen Männern besteht ein direkter Zusammenhang zwischen spezifischen Polymorphismen in der Promotorregion des ER β Gens und der Reduktion des Prostatakarzinoms durch die Einnahme von Phytoöstrogenen (11).

Störungen im Fettstoffwechsel

*Die Mehrzahl der HGPIN zeigt im Vergleich mit dem normalen Prostataepithel eine Expression von Enzymen, die am Fettsäurestoffwechsel beteiligt sind (**fatty acid synthase, AMACR oder P504-s**). Die AMACR Immunreaktion ist mittlerweile ein Standardverfahren für die Diagnose von HGPIN und des Prostatakarzinoms in Stanzbiopsien. HGPIN mit starker Expression von AMACR haben ein höheres Progressionsrisiko als HGPIN mit niedrigen Expressionsraten. Zahlreiche epidemiologische Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Adipositas und assoziierter metabolischer Störungen (Diabetes mellitus) und der Aggressivität des Prostatakarzinoms. Neue epidemiologische Studien finden einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen (Cholesterinsenker) und einer signifikanten Reduzierung von 46% bzw. 66% an einem lokal vorgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinom zu erkranken und zu versterben (19).*

Chronische Entzündung, Atrophie und oxydativer Stress

Der kausale Zusammenhang zwischen chronischen entzündlichen Prozessen und der Entstehung des Prostatakarzinoms ist relativ neu und beruht auf der folgenden Beobachtung: Die Glutathion s-Transferase (GSTP1), ein Entgiftungsenzym, das durch entzündliche Prozesse induziert und aktiviert wird, geht in fast allen HGPIN und Prostatakarzinomen durch Hypermethylierung des GSTP1 Gens verloren (18). Daraus lässt sich schließen, dass die Inaktivierung von GSTP1 eine wichtige Rolle bei der Tumorentstehung in der Prostata spielt. Gegen eine entzündliche Genese des Prostatakarzinoms spricht zunächst einmal die bekannte Tatsache, dass weder HGPIN noch das Prostatakarzinom auffällige entzündliche Stromaveränderungen aufweisen. Das schließt freilich nicht aus, dass chronische entzündliche Prozesse in den initialen Stadien der Kanzerogenese eine Rolle spielen. In der Transitionalzone der Prostata sind bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) Entzündungen in unterschiedlicher Ausprägung ein sehr häufiger Befund. In der peripheren Zone führt die chronische Prostatitis zur Atrophie (Schrumpfung) des Drüsenparenchyms (postinflammatorische Atrophie). Immunhistochemische Untersuchungen führten zur Beschreibung einer neuen Entität, der sog. **proliferativen, inflammatorischen Atrophie (PIA)**. Histopathologisch entspricht PIA einer unverdächtigen, entzündlich überlagerten Atrophie der peripheren Zone, die aber immunhistochemisch durch die folgende Markerkonstellation gekennzeichnet ist (18):

- Überexpression der Glutathion s-Transferase (GSTP1)
- Überexpression der Cyclooxygenase-2 (COX-2)
- Überexpression von BCL-2
- gesteigerte Proliferationsaktivität (MIB-1)
- Verlust des Zellzyklusinhibitors p27

Die Überexpression von **GSTP1** und von **COX-2** in der PIA dokumentiert, dass diese atrophischen Veränderungen einem chronischen oxydativen Stress ausgesetzt sind (18). Dabei schützt GSTP1 zunächst das Epithel vor oxydativen Genschäden. Erst bei Hypermetylierung und Inaktivierung der protektiven GSTP1 (die in 6% der PIA nachweisbar ist) entsteht dann aus der PIA entweder direkt oder indirekt über HGPIN das Prostatakarzinom (18). Im Vergleich zu der protektiven Funktion der GSTP1, ist COX-2 direkt an der malignen Transformation (Entartung) des Prostataepithels beteiligt und bietet einen möglichen Angriffspunkt für die Chemoprävention (18). COX-2 wird nicht nur in der PIA, sondern auch in einem Teil der HGPIN und der Prostatakarzinome überexprimiert. COX-2 Inhibitoren (Celecoxib) führen zur Rückbildung von HGPIN im Tiermodell. Einige, aber nicht alle epidemiologischen Studie finden einen Zusammenhang zwischen der chronischen Einnahme von Aspirin (ein potenter COX-2 Inhibitor) und einer geringen Detektionsrate des Prostatakarzinoms (18). Zu den COX-2 Inhibitoren gehören auch die Omega-3-Fettsäuren (Fischöl), die die Expression von COX-2 im Prostatakarzinom absenken. Eine schwedische Arbeit zeigt, dass Männer, die mindestens einmal pro Woche Lachs essen, ein um 70% reduziertes Erkrankungsrisiko haben, wenn bestimmte Polymorphismen des COX-2 Gens vorhanden sind. 60% der Männer in diese Studie waren Träger dieser günstigen COX-2 Variante (12).

Weitere Hinweise auf eine entzündliche Genese des Prostatakarzinoms ergeben sich aus einer Reihe von epidemiologischen und experimentellen Studien, die die anti-tumoralen und präventiven Eigenschaften von Antioxidantien belegen (7, 13,14). Die natürlichen Antioxidantien richten sich gegen die Bildung freier Sauerstoffradikale, die unter den verschiedensten Bedingungen (Entzündung, β -Oxydation der Fettsäuren, Alterungsprozesse, etc.) entstehen und die oxydative Genschäden verursachen können. Zu den wichtigsten Antioxidantien, die in der Prävention des Prostatakarzinoms aktiv sind, gehören **Selen, Vitamin E und D, Lycopene (Tomaten), Granatapfelsaft, Epigallocatechin (Grüner Tee) und Curcumin (Gelbwurz, Curry)** (7, 13,14). Der *Selen und Vitamin E Cancer Prevention Trail (SELECT)* wurde 2002 initiiert und testet den Einfluss von Selen und Vitamin E alleine oder in Kombination auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms. Die Endergebnisse dieser Studie werden 2013 erwartet.

Prävention oder Detektion?

Bei Patienten mit der Diagnose HGPIN besteht ein erhöhtes Risiko, dass ein bereits vorhandenes (okkultes) Prostatakarzinom in der Erstbiopsie nicht erfasst wurde, wenn die folgenden Kriterien zutreffen:

- Die Diagnose HGPIN erfolgte in einer Sextantenbiopsie, in weniger als sechs Stanzten oder in nicht repräsentativen Stanzbiopsien
- Multifokale und ausgedehnte HGPIN
- Es besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen dem Stanzbefund und der Höhe des PSA Wertes. Finden sich in den Stanzbiopsien neben HGPIN andere Prostataerkrankungen, die die Höhe des PSA- Wertes hinreichend erklären können (z. B. Prostatitis), ist die Notwendigkeit und Dringlichkeit einer Rebiopsie nach der Diagnose HGPIN anders zu bewerten, als in den Biopsien, die keine PSA- relevante Veränderungen aufweisen.
- Höhe und Anstiegsgeschwindigkeit des PSA- Wertes

Bei Patienten mit derartigen Risikofaktoren hat die kurzfristige Rebiopsie nach wie vor Priorität vor der Prävention. Das bedeutet jedoch nicht, dass auch bei diesen Patienten präventive Maßnahmen eingeleitet werden können.

Patienten mit einem **hohen familiären Risiko** und Patienten mit der **Diagnose HGPIN** sind potentielle Kandidaten für präventive Maßnahmen. Eine weitere Zielgruppe sind Patienten, die eine abwartende und kontrollierte (**watchful waiting**) Strategie im Rahmen einer sekundären Prävention verfolgen (7, 14,23). Die Diagnose HGPIN sollte zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms und der vielen PIN-ähnlichen Veränderungen (Basalzellhyperplasie, Drüsenparenchym der Zentralen Zone, etc.) immunhistochemisch gesichert werden. In jedem Fall sollte sicher gestellt sein, dass das intraduktale Prostatakarzinom nicht unter den Begriff HGPIN subsumiert wird. Diese Patienten brauchen keine Prävention, sondern eine Therapie.

Welche Prävention für welche Patienten?

Das ist eine entscheidende Frage, die man bis heute nicht hinreichend beantworten kann. Dafür gibt es mehrere Gründe: Bei der Entstehung des Prostatakarzinoms (HGPIN) spielen offensichtlich verschiedene Pathomechanismen eine Rolle, für die heute bereits auch entsprechende präventive (und wissenschaftlich durchaus begründete) Maßnahmen zur Verfügung stehen (Tabelle 2). Unklar ist nur welche der bekannten Ursachen/Targets für den Betroffenen im Einzelfall ausschlaggebend sind. Eine rationale Prävention ist nur möglich, wenn sich die Wahl der präventiven Maßnahmen an den

pathogenetischen Faktoren orientiert, die für den individuellen Krankheitsprozess auch relevant sind; d. h. eine Prävention (z. B. mit Toremifen), die bei dem Patienten A wirksam ist, kann bei dem Patienten B unwirksam sein. Der Stanzbefund des Patienten könnte hier im Einzelfall wichtige Hinweise auf die zugrunde liegende Pathogenese und die entsprechenden Angriffspunkte (Targets) für präventive Maßnahmen liefern. Zum Beispiel wären bei HGPIN mit Überexpression des Androgenrezeptors (AR) Substanzen, die die Rezeptorexpression absenken (Phytoöstrogene, Vitamin E, Selen), ein rationaler Ansatz für die Prävention (AR silencing). Dagegen sind Bcl-2 positive HGPIN (etwa 20 % der Fälle) möglicherweise schon resistent gegenüber dem androgenregulierten Zelltod. Präventive Maßnahmen, die gegen den Androgenrezeptor oder seinen Liganden (DHT) gerichtet sind (Finasterid), dürften in dieser Situation wenig bewirken. HGPIN mit Verlust des ER β werden wohl kaum von der Einnahme von Phytoöstrogenen beeinflusst. Hohe ER β -Expressionsraten dagegen signalisieren eine mögliche chemopräventive Wirkung von Phytoöstrogenen. Der Nachweis des ER α oder des ER α -regulierten PS-2 in HGPIN spricht für eine östrogeninduzierte Erkrankung. Der ER α -Antagonist Toremifen wäre dann die bestmögliche Option. Hohe Expressionsraten von AMACR und der FAS (fatty acid synthase = Fettsäuresynthase) in HGPIN dokumentieren die Rolle eines gestörten Fettstoffwechsels bei der malignen Transformation des Prostataepithels und signalisieren eine mögliche Wirksamkeit von Cholesterinsenken (Statinen), um diesen Prozess zu stoppen. Aspirin oder andere COX-2-Inhibitoren (Omega-3-Fettsäuren, Lachsöl) wären eine Option für die Patienten mit einer nachgewiesenen Überexpression von COX-2 in HGPIN. Prospektive klinische Studien, die die verschiedenen pathogenetischen Faktoren (AR, ER α , ER β , AMACR, COX-2 etc.) im Studiendesign berücksichtigen, gibt es zurzeit noch nicht. Für die Entwicklung präventiver Strategien gegen das Prostatakarzinom wird jedoch das molekulare Targeting der HGPIN in Zukunft eine immer größere Rolle spielen; d. h. die Wahl der präventiven Maßnahmen richtet sich nach den Angriffspunkten (Targets), die in der HGPIN des Patienten auch vorhanden sind (z. B.: die HGPIN des Patienten ist COX-2-positiv \rightarrow Prävention mit COX-2-Inhibitoren).

In der aktuellen Diskussion um die Prävention des Prostatakarzinoms ist neben HGPIN auch die **Prostatitis** ein möglicher Angriffspunkt für präventive Maßnahmen. Fokale Herde einer chronischen und floriden Prostatitis sind ein sehr häufiger Befund in Stanzbiopsien, ohne dass man daraus ein erhöhtes Risiko ableiten könnte. Nicht selten finden sich jedoch ausgedehnte Herde einer postinflammatorischen Atrophie mit chronischer und florider Entzündung in der peripheren Zone. Brauchen diese Patienten eine Prävention? Es gibt erste Hinweise dafür, dass bei Patienten mit einer substanzialen Prostatitis in der Erstbiopsie häufiger Prostatakarzinome in der Rebiopsie diagnostiziert werden als bei den Patienten ohne Entzündung (20 % versus 6 %) (17). Wenn sich dieser Trend in weiteren Studien bestätigt, dann steht die Entzündungsbekämpfung durch Antibiotika, Entzündungshemmer und Antioxidantien bei diesen Patienten im Vordergrund der Prävention. Auch das Finasterid bietet Angriffspunkte bei chronischen entzündlichen Prozessen. Finasterid unterdrückt die Angiogenese, ein wesentlicher Bestandteil jeder Entzündung, und reduziert die obstruktive Komponente durch das Verkleinern der Prostata. Es gibt bislang keine klinischen Studien, in denen geprüft wurde, ob bei Patienten mit einer substanzialen Prostatitis in der Erstbiopsie durch eine zielgerichtete Prävention (Antibiotika, Entzündungshemmer, Antioxidantien) die Detektion des Prostatakarzinoms gesenkt werden kann. Auch bezüglich des COX-2-Mechanismus, der für die Entstehung des Prostatakarzinoms offensichtlich eine wichtige Rolle spielt, existieren bislang keine prospektiven klinischen Studien. Ist die postinflammatorische Atrophie mit Überexpression von COX-2 ein Risikofaktor? Profitieren diese Patienten von präventiven Maßnahmen, die gezielt gegen COX-2 gerichtet sind? An einer rationalen Begründung für das Initiieren solcher Studien fehlt es kaum, zumal die postinflammatorische Atrophie ein relativ häufiger Befund in tumorfreien Stanzbiopsien darstellt. Einige präventive Maßnahmen ergeben sich freilich auch aus den klinischen Risikofaktoren, wie z. B. Übergewicht (Gewichtsreduktion, evtl. Statine), Rauchen (Vitamin E), Selenmangel (Selen substitution), Vitamin-D-Mangel (Vitamin-D-Substitution) und eine unausgewogene Ernährung (Phytoöstrogene, natürliche Antioxidantien) (Tabelle 3).

Ein weiterer nicht unwesentlicher Aspekt der Prävention des Prostatakarzinoms ist seine Vernetzung mit der Prävention von anderen Erkrankungen. Einige präventive Maßnahmen, die gegen das Prostatakarzinom gerichtet sind, haben auch Bedeutung für die Prävention anderer Tumoren und Erkrankungen. Dazu gehören **Kolonkarzinome** (COX-2-Inhibitoren, Aspirin z. B. reduziert das Erkrankungsrisiko um 70 %), **Bronchialkarzinome** (Selen, Vitamin E) und vor allem auch die **kardiovaskulären Erkrankungen** (Gewichtsreduktion, Phytoöstrogene, Statine, Aspirin, Fischöl, Vitamin E). Jeder Mann, der auf eine ausgewogene Ernährung achtet (Tabelle 3), tut nicht nur etwas für seine Gesundheit, sondern auch etwas für seine Prostata. Der Nutzen von Nahrungsergänzungsmitteln in Form von Multivitaminpräparaten muss dagegen kritisch bewertet werden. Bei **Missbrauch** (Überdosierung) können Nebenwirkungen auftreten, wie z. B. Herz- und Hirninfarkte (Vitamin E), innere Blutungen (Vitamin E und A), neurologische Störungen und Haarausfall (Selen). Eine neue epidemiologische Studie aus Amerika findet keinen Zusammenhang zwischen der regelmäßigen

Einnahme von Multivitaminpräparaten und der Detektion von frühen oder lokal begrenzten Prostatakarzinomen (15). Im Gegenteil, die Studie weist darauf hin, dass das Risiko an einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom zu erkranken und zu versterben bei exzessivem Gebrauch von Multivitaminpräparaten (>7 mal pro Woche) höher ist als bei den Männern, die keine Multivitaminpräparaten einnehmen (15). Eine ausgewogene Ernährung kann deshalb durch die Einnahme von Multivitaminpräparaten nicht ersetzt werden.

In der Präventivmedizin gibt es auch immer wieder Diskrepanzen zwischen den nachgewiesenen biologischen Wirkungsmechanismen einer Substanz und der epidemiologischen Evidenz. Die bekannten antitumoralen Eigenschaften des Lycopins (Tomaten) lassen sich in epidemiologischen Studien nicht belegen. Es findet sich kein Zusammenhang zwischen den Serumwerten des Lycopins und der Detektion des Prostatakarzinoms (20). In dieser Studie wurde auch gezeigt, dass hohe Spiegel von β -Karotin ein Risikofaktor für das Entstehen aggressiver Prostatakarzinome darstellen (20).

Fazit

Die Prävention des Prostatakarzinoms basiert auf dem Verständnis der Pathogenese und der molekularen Ursachen dieser Erkrankung und seiner prämaligen Vorläufer. HGPIN ist der einzige, bislang bekannte Vorläufer des klinisch relevanten Prostatakarzinoms und ist das Ziel der primären Prävention. Die Diagnose HGPIN impliziert für den Patienten ein Risiko, dass ein okkultes Prostatakarzinom bereits vorliegt oder in den nächsten Jahren entsteht. Bei der Entstehung und Progression der HGPIN spielen verschiedene pathogenetische Faktoren eine Rolle, für die heute bereits entsprechende präventive Ansätze zur Verfügung stehen (Tabelle 2). Unklar ist welche der bekannten Faktoren für den individuellen Krankheitsprozess ursächlich relevant sind und welche der zur Verfügung stehenden präventiven Maßnahmen für den Patienten die bestmögliche Option darstellen. Trotz dieser Einschränkung sollten Risikopatienten eine aktive Prävention in Anspruch nehmen, wobei sie selbst durch die Umstellung ihrer Essgewohnheiten (Tabelle 3) einen wichtigen Beitrag leisten können. Einfach nur Abwarten und den PSA-Verlauf verfolgen ist jedenfalls keine geeignete Strategie im Kampf gegen die Entstehung des Prostatakarzinoms. HGPIN ist (wie das Prostatakarzinom) eine heterogene Erkrankung mit individuell unterschiedlicher Ausprägung und Pathogenese. Das ist zurzeit noch der limitierende Faktor, der einer effektiven und individuellen Prävention im Wege steht. Dennoch steckt in diesem Thema ein enormes Entwicklungspotential für die Zukunft.

Literatur beim Verfasser
Prof. Dr. med. Helmut Bonkhoff
Praxis für Pathologie
12203 Berlin
Tietzenweg 129
E-mail: info@prostapath.de
www.prostapath.de

Tabelle 1. Inzidenz der PIN und HGPIN

Altersgruppen	PIN und HGPIN*
20- 29 Jahre	9,0 %
30- 39 Jahre	22,0 %
40- 49 Jahre	15,2 %*
50- 59 Jahre	24,0 %*
60- 69 Jahre	47,3 %*
70- 79 Jahre	58,4 %*
80- 89 Jahre	70,0 %*

Die Angaben basieren auf amerikanischen Autopsiestudien, bei denen die Prostata von verstorbenen Männern ohne Hinweise auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms zu Lebzeiten vollständig histologisch aufgearbeitet wurde. Wegen der eingeschränkt beurteilbaren Morphologie im Autopsiematerial liegt die tatsächliche Inzidenz von HGPIN in den verschiedenen Altersgruppen möglicherweise noch höher.

Tabelle 2. Pathogenese und Prävention des Prostatakarzinoms

Ursachen/ Noxen	Angriffspunkte (Target)	Prävention
Androgene	5 α -Reduktase Androgenrezeptor (AR)	Finasterid, Dutasterid AR silencing
Östradiol	Östrogenrezeptor alpha (ER α)	Toremifen
Mangel an Phytoöstrogenen	Östrogenrezeptor beta (ER β)	Phytoöstrogene
Fettstoffwechselstörungen	AMACR, FAS β -Oxydation der Fettsäuren	Gewichtsreduktion, Statine Antioxidantien
Entzündung	Oxydative Genomschäden Angiogenese COX-2	Antibiotika, Antioxidantien Finasterid, Dutasterid COX-2-Inhibitoren (Aspirin, Fischöl)

Tabelle 3. Protektive Substanzen und deren Nahrungsquellen

Epigallocatechin	Grüner Tee, Äpfel
Lycopin	Tomaten in jeder Form (Tomatenmark), Pampelmuse, Aprikosen, Papaya, Kaki
Selen	Fisch (auch Thunfisch in Dosen), Meeresfrüchte, Geflügel, Eier, Zwiebel, Knoblauch, Brokkoli , Pilze, Getreide
Isoflavone	Sojabohnen, Sojamilch , Tofu, Curry, Chili, Kichererbsen
Curcumin	Curry
Vitamin E	Öle (Weizenkeim-, Sonnenblumen-, Mandel-, Nuß-), Haselnüsse, Spinat, Salat
Vitamin D	Milchprodukte, Eier, Lachs- und Tunfisch
Omega- 3 Fettsäuren	Lachs, Fischöl

Mit Hilfe eines guten Kochbuches und etwas Fantasie lassen sich mit diesen Nahrungsbestandteilen köstliche Mahlzeiten zubereiten (z. B. Brokkoli mit Sardellen, gefüllte Tomaten mit Thunfisch, Curryhuhn, Lachs mit Meerrettich, etc.). Sojamilch in den verschiedenen Geschmacksrichtungen findet man heute in jedem Supermarkt.

Glossar

Adhäsionsmoleküle: Haftstrukturen, die die Verbindung zwischen Epithel und dem Stroma (Bindegewebe) vermitteln und aufrechterhalten

Angiogenese: Neubildung von kleinsten Blutgefäßen, die bei der Entstehung und Progression von Tumoren eine wichtige Rolle spielen

Apoptose: programmierter Zelltod

Autopsie: klinische Obduktion (Leichenschau)

benigne: gutartig

florid: blühend, stark entwickelt

Formale Pathogenese: beschreibt die Entstehungsmechanismen einer Krankheit

Integrität: Unversehrtheit

Kanzerogene: Substanzen, die Krebs auslösen können

Kausale Pathogenese: beschreibt die Ursachen einer Krankheit

Kompartiment: Inhaltsraum; ein durch seinen Inhalt definierter Raum

Kurative Therapie: die Erkrankung kann durch therapeutische Maßnahmen geheilt werden

latente Prostatakarzinome: werden erst nach dem Tod bei der Obduktion (Leichenschau) entdeckt

maligne: bösartig

neuroendokrin: Die Sekretion von Neurohormonen betreffend

okkult: verborgen, versteckt

Onkogene: sind Gene, die die Tumorentstehung begünstigen. Onkogene werden bei der Tumorentstehung überexprimiert

Palliative Therapie: der Krankheitsprozess kann durch therapeutische Maßnahmen gelindert und verzögert werden. Eine Heilung ist unwahrscheinlich.

Pathogenese: die Entstehung und Entwicklung einer Krankheit

Pathomechanismus: der Mechanismus, der zum Entstehen einer Krankheit führt

pluripotent: zu vielerlei fähig

Postinflammatorische Atrophie: Schrumpfungsprozess (der Prostatadrüsen) verursacht durch eine Entzündung

prämaligne: vor dem Übergang zur Bösartigkeit (Vorstufen von Karzinomen)

Proliferationskompartiment: beschreibt die Zellschicht, in denen sich die Zellen vermehren (wachsen, teilen)

Progression: Fortschreiten (einer Erkrankung)

Rebiopsie: eine wiederholte Biopsie (Entnahme einer Gewebeprobe)

Sampling Error der Prostatastanzbiopsie: das vorhandene Karzinom oder der relevante Tumorherd werden in der Stanzbiopsie nicht erfasst und entgehen der Diagnostik

Sextantenbiopsie: Gewebeprobenentnahme aus sechs verschiedenen Regionen der Prostata

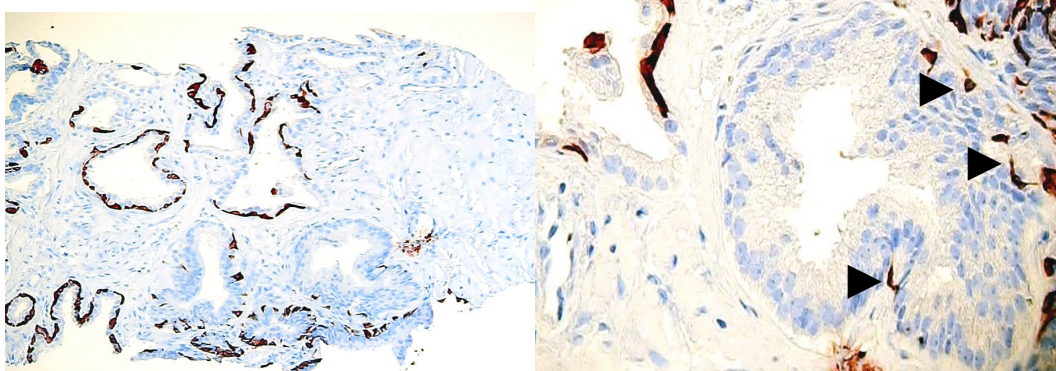
Stammzellen: sind die Vorläuferzellen aller Zellen eines Epithels oder eines Gewebes

Suppressor: "Unterdrücker"

Tamoxifen: gehört zur Standardtherapie bei Brustkrebs und blockiert den ER α

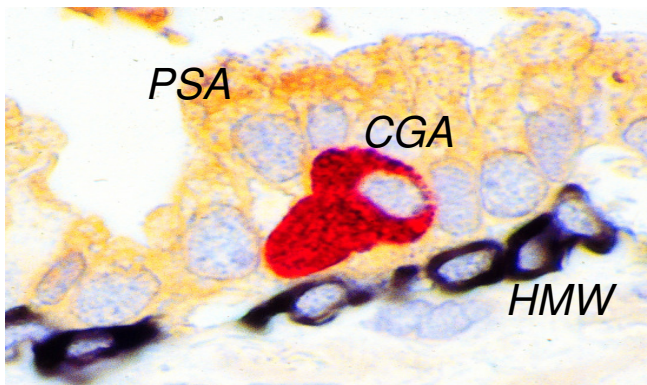
Tumorsuppressorgen: sind Gene, die die Entstehung von Tumoren verhindern. Der Verlust der Expression eines Tumorsuppressorgens begünstigt die Tumorentstehung

Abb.1



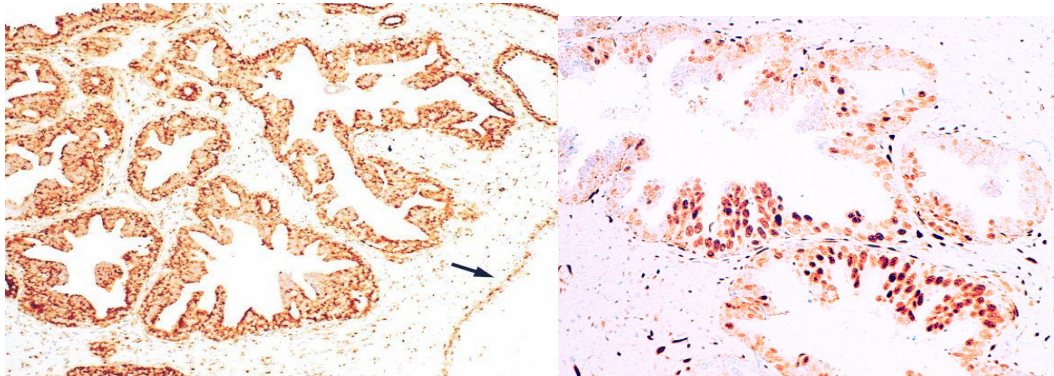
HGPIN in einer Stanzbiopsie. Zytologisch ist die Läsion von einem Karzinom nicht zu unterscheiden. Entscheidend ist der immunhistochemische Basalzellbefund. In dieser HGPIN ist die Basalzellschicht bereits erheblich fragmentiert. Nur noch herdförmig sind Basalzellen nachweisbar (Pfeile). Beim definitiven Verlust der Basalzellendifferenzierung ist der Übergang in ein Prostatakarzinom vollzogen. HGPIN mit noch weitgehend intakter Basalzellschicht sind weniger progressionsgefährdet.

Abb.2



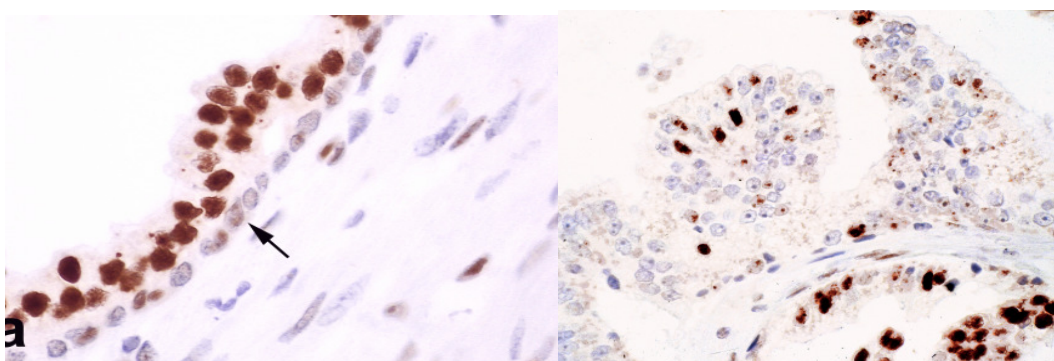
Zelluläre Zusammensetzung des Prostataepithels. Die Hauptmasse des Prostataepithels bilden die sekretorischen, PSA- produzierenden Zellen. Die Basalzellschicht (HMW) grenzt das sekretorische Epithel vom Stroma ab und enthält das Stammzell- und Proliferationskompartiment des Prostataepithels. Die neuroendokrinen Zellen produzieren Chromogranin A (CGA) und andere Hormone.

Abb.3



HGPIN und Östrogenrezeptor alpha (ER α). Im normalen Prostataepithel ist die Expression des ER α auf mRNA- Ebene auf die Basalzellschicht beschränkt (Pfeil). In HGPIN verlagert sich die Genexpression in das maligne transformierte sekretorische Epithel (links). In 10% der HGPIN ist die ER α Expression auch immunhistochemisch nachweisbar (rechts). Der Befund spricht für die pathogenetische Rolle des ER α und seines Liganten (Östradiol) bei der malignen Transformation des Prostataepithels.

Abb. 4.



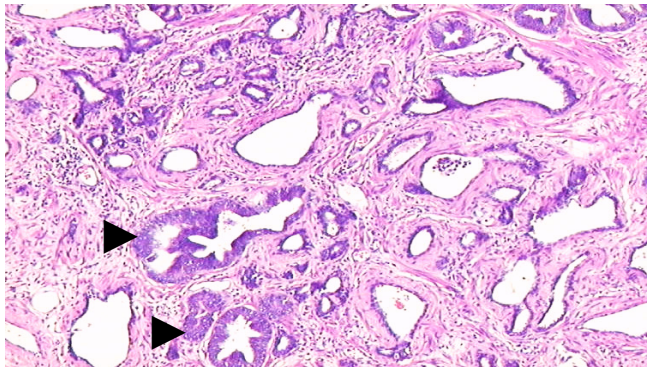
HGPIN und Östrogenrezeptor beta (ER β). Die sekretorischen Zellen des normalen Prostataepithels zeigen eine hohe Expression des ER β (links). Die Basalzellschicht ist nur schwach positiv (Pfeil). HGPIN mit schwerem Verlust des ER β im malignen transformierten sekretorischen Epithel (rechts). Damit entfällt der wachstumshemmende Effekt des ER β und seiner Liganden (Phytoöstrogene) auf das transformierte Prostataepithel.

Abb.5



HGPIN mit einer sehr hohen Expression von AMACR. Der Befund dokumentiert eine pathogenetische Rolle des Fettsäurestoffwechsels bei der malignen Transformation des Prostataepithels und impliziert ein höheres Progressionsrisiko im Vergleich zu HGPIN mit schwacher Expression von AMACR.

Abb. 6



Entstehung eines Prostatakarzinoms (Pfeile) in einer postinflammatorischen Atrophie

Literatur

1. Bonkhoff H, Remberger K. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. *Prostate*. 1996, 28(2):98-106.
2. Bonkhoff H, Fixemer T, Hunsicker I, Remberger K. Estrogen receptor expression in prostate cancer and premalignant prostatic lesions. *Am J Pathol*. 1999, 155(2):641-7.
3. Bonkhoff H, Stein U, Welter C, Remberger K. Differential expression of the pS2 protein in the human prostate and prostate cancer: association with premalignant changes and neuroendocrine differentiation. *Hum Pathol*. 1995, 26(8):824-8.

4. Bonkhoff H, Fixemer T, Remberger K. Relation between Bcl-2, cell proliferation, and the androgen receptor status in prostate tissue and precursors of prostate cancer. *Prostate*. 1998, 34(4):251-8.
5. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol*. 2004, 17(3):360-79.
6. Bosland MC. The role of estrogens in prostate carcinogenesis: a rationale for chemoprevention. *Rev Urol*. 2005; 7 Suppl 3: 4- 10.
7. Brawley OW.. The potential for prostate cancer chemoprevention. *Rev Urol*. 2002; 4 Suppl. 5: 11-17.
8. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, Rosenfeld MG, Sawyers CL. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med*. 2004, 10(1):33-39.
9. Fixemer T, Remberger K, Bonkhoff H. Differential expression of the estrogen receptor beta (ER beta) in human prostate tissue, premalignant changes, and in primary, metastatic, and recurrent prostatic adenocarcinoma. *Prostate*. 2003, 1; 54(2):79-87.
10. Foster CS, Bostwick DG, Bonkhoff H, Damber JE, van der Kwast T, Montironi R, Sakr WA. Cellular and molecular pathology of prostate cancer precursors. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2000; (205):19-43.
11. Hedelin M, Balter KA, Chang ET, Bellocco R, Klint A, Johansson JE, Wiklund F, Thellenberg-Karlsson C, Adami HO, Gronberg H. Dietary intake of phytoestrogens, estrogen receptor-beta polymorphisms and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 2006; 66(14):1512-20
12. Hedelin M, Chang ET, Wiklund F, Bellocco R, Klint A, Adolfsson J, Shahedi K, Xu J, Adami HO, Gronberg H, Balter KA. Association of frequent consumption of fatty fish with prostate cancer risk is modified by COX-2 polymorphism. *Int J Cancer*. 2007; 120(2):398-405
13. Kantoff P. Prevention, complementary therapies, and new scientific developments in the field of prostate cancer. *Rev Urol*. 2006; 8 Suppl. 2: 9-14.
14. Klein E. A. Opportunities for prevention of prostate cancer: genetics, chemoprevention, and dietary intervention. *Rev Urol*. 2002; 4 Suppl. 5: 18-28
15. Lawson KA, Wright ME, Subar A, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2007, 16;99(10):754-64
16. Li R, Wheeler T, Dai H, et al: High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate: cancer patients treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol*. 2004, 28:928-934

17. MacLennan GT, Eisenberg R, Fleshman RL, Taylor JM, Fu P, Resnick MI, Gupta S. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year followup study. *J Urol.* 2006, 176(3):1012-6.
18. Nelson WG, De Marzo A.M, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol.* 2004, 172
19. Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006, 98(24):1819-1825
20. Peters U, Leitzmann MF, Chatterjee N, Wang Y, Albanes D, Gelmann EP, Friesen MD, Riboli E, Hayes RB. Serum lycopene, other carotenoids, and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(5):962-8.
21. Price D, Stein B, Sieber P, Tutrone R, Bailen J, Goluboff E, Burzon D, Bostwick D, Steiner M. Toremifene for the prevention of prostate cancer in men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a double-blind, placebo controlled, phase IIB clinical trial. *J Urol.* 2006, 176(3):965-970.
22. Singh P, Uzgar A, Litvinov I, Denmeade SR, Isaacs JT. Combinatorial androgen receptor targeted therapy for prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2006, 13(3):653-666.
23. Taneja SS. Drug therapies for eradicating high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in the prevention of prostate cancer. *Rev Urol.* 2005; 7 Suppl 3: 19-29
24. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003, 17; 349(3):215-224