

Androgenresistenz des Prostatakarzinoms

Von der Pathogenese zu neuen therapeutischen Targets

H. BONKHOFF

Relevante pathogenetische Faktoren der Androgenresistenz lassen sich oftmals schon lange vor der klinischen Manifestation nachweisen. Dies eröffnet neue Möglichkeiten der Früherkennung und neue therapeutische Angriffspunkte.

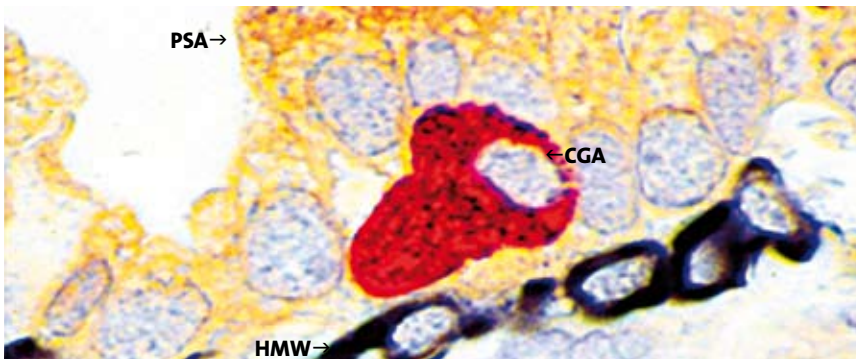


Abbildung 1: Zellbiologie des Prostataepithels. Die Hauptmasse des Prostataepithels bilden die sekretorischen, PSA-produzierenden Zellen. Sie sind androgenabhängig und erleiden unter Androgenentzug den programmierten Zelltod. Die Basalzellschicht (HMW) grenzt das sekretorische Epithel vom Stroma ab und enthält das Stammzell- und Proliferationskompartiment des Prostataepithels. Die Basalzellen sind resistent gegenüber Androgenentzug, Bestrahlung und Chemotherapie. Die neuroendokrinen Zellen produzieren Chromogranin A (CGA) und andere Hormone. Sie besitzen keinen Androgenrezeptor und sind daher androgeninsensitiv.

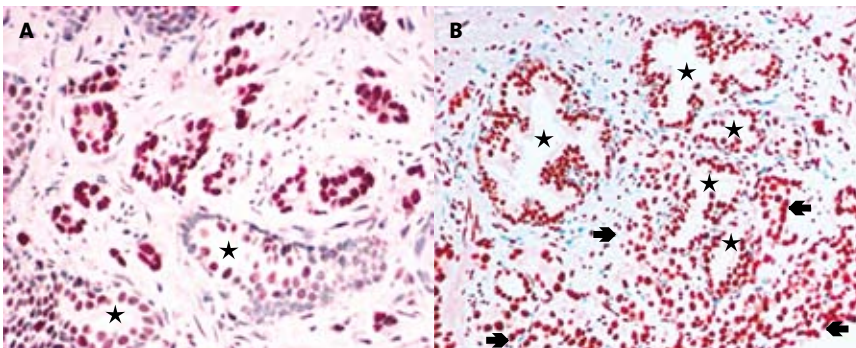


Abbildung 2A und B: Androgenrezeptorstatus (AR) im Prostatakarzinom. Der Tumor in A (Gleason 4+3) zeigt im Vergleich zu den benachbarten benignen Drüsen (★) eine manifeste Überexpression des AR. Der Befund spricht für einen hypersensitiven Rezeptormechanismus. In dem Tumor in B (Gleason 4+5=9) finden sich keine Unterschiede in der Expression des AR zwischen den Tumorzellen und den benachbarten benignen Drüsen. Dementsprechend ergeben sich hier keine Hinweise auf einen hypersensitiven Rezeptormechanismus. Ferner zu beachten ist die Expression des AR im Tumorstroma. In A findet sich ein subtotaler Verlust des AR während in B die Expression weitgehend erhalten ist. Der Verlust des AR im Tumorstroma ist ein weiterer Risikofaktor für ein frühes PSA-Rezidiv.

Der Androgenentzug ist seit über 60 Jahren therapeutischer Standard beim metastasierten Prostatakarzinom. Warum diese initial erfolgreiche Therapie in den meisten Fällen in der Androgenresistenz endet, darüber gibt es durchaus neue Erkenntnisse. Für das Entstehen der klinischen Androgenresistenz spielen nach heutigem Kenntnisstand die folgenden Pathomechanismen eine Rolle [11,19, 28]:

1. Hypersensitiver Androgenrezeptor (hypersensitive pathway)
2. Mutationen im Androgenrezeptorgen (→promiske Liganten)
3. Ligandenunabhängige Aktivierung des Androgenrezeptors durch Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren (out-law pathway)
4. Umgehung des Androgenrezeptors (bypass pathway)
5. Rekapitulierung von Stammzeleigenschaften

Zellbiologische Grundlagen der Androgenresistenz

Bereits im normalen Prostataepithel finden sich Zellpopulationen (Basalzellen), die die totale Androgenblockade, jede Form der Bestrahlung und die zytostatische Chemotherapie unbeschadet überstehen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass das hormonrefraktäre Prostatakarzinom (HRPCa) die biologischen Eigenschaften der Basalzellen rekapituliert.

Die Basalzellschicht enthält das Proliferations- und Stammzellkompartiment, aus dem alle Zelltypen des Prostataepithels über einen Prozess der intermediären Differenzierung entstehen (Abb. 1) [1]. Es stellt sich nun die Fra-

ge, warum diese Zellen über eine derartige Therapieresistenz verfügen. Die Basalzellschicht ist in ihrer Funktion androgenunabhängig und ist auf Grund der hohen Expression des Apoptose-suppressors Bcl-2 und des Hitzeschockproteins HSP-27 resistent gegenüber dem androgenregulierten, programmierten Zelltod. Die Basalzellschicht verfügt über relevante Wachstumsfaktorrezeptoren (HER-1 [EGF-R], HER-2, HER-3), Onkogene (p53, c-met), Steroidrezeptoren (Östrogenrezeptor alpha, Progesteronrezeptor) und kann somit diverse Wachstumsfaktoren, Östrogene und Gestagene für ihr Wachstum nutzen [1]. Bei der Entstehung des Prostatakarzinoms aus HGPIN geht die Basalzeldifferenzierung definitiv verloren. Das HRPCa weist jedoch eine Reihe von zellbiologischen Gemeinsamkeiten mit den Basalzellen des normalen Prostataepithels auf. Dazu gehören:

- Akquirierung von Stammzeleigenschaften (Multiresistenz)
- Differenzierungspotenz (intratumorale Heterogenität)
- Aufrechterhaltung der Proliferationsaktivität unter Androgenmangel
- Resistenz gegenüber dem androgenregulierten programmierten Zelltod
- Expression von „basalzellspezifischen“ Genen, die im Prostatakarzinom in der Regel erst wieder in den gering differenzierten Karzinomen oder im hormonrefraktären Tumorstadium nachweisbar sind. Dazu gehören Onkogene (p53), Wachstumsfaktorrezeptoren (HER-1 [EGF-R], HER-2/neu), Apoptoseinhibitoren (Bcl-2, HSP-27) und Steroidrezeptoren (Östrogenrezeptor α , Progesteronrezeptor).

Demnach rekapituliert das HRPCa zellbiologische Eigenschaften von Basalzellen bzw. Prostatastammzellen, die vor allem bei den „outlaw-“ und „bypass“-Mechanismen der Androgenresistenz zum Tragen kommen.

Der hypersensitive Androgenrezeptor (hypersensitive pathway)

Die sog. Androgeninsensitivität oder Androgenresistenz sind klinisch definierte Begriffe, die suggerieren, dass die Funktion des Androgenrezeptors (AR) erlischt und die Tumorzellen ihre ursprüngliche

Androgenabhängigkeit einbüßen. Dieses Konzept muss im Licht der modernen Grundlagenforschung revidiert werden. Nicht der Verlust sondern vielmehr die Zunahme der Funktion (gain of function) des AR dominiert das hormonrefraktäre Tumorstadium [11,19, 28]. Die Überexpression des AR ist eine der wichtigsten, bis heute bekannten Ursachen für die Entstehung der Androgenresistenz [6]. Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom (HRPCa) besitzt nicht nur den AR, sondern zeigt im Vergleich zum hormonabhängigen Tumorstadium eine Überexpression des AR. Dadurch werden die Tumorzellen hypersensitiv gegenüber den residualen Androgenen nach chemischer oder chirurgischer Kastration. Diese Tumoren sind deshalb weder androgeninsensitiv, noch androgenresistent, sondern vielmehr resistent gegenüber der Form des Androgenentzugs, die über die chemische oder chirurgische Kastration erzielt wird.

Das Phänomen des hypersensitiven AR beruht z.T. auf einer genetischen Instabilität. In etwa 30% der HRPCa liegt das AR-Gen nicht in einfacher, sondern in mehrfacher Kopie vor, wodurch die Biosynthese des Rezeptorproteins entsprechend gesteigert wird [13]. In den übrigen 70% der HRPCa sind keine Amplifikationen des AR-Gens nachweisbar. In diesen Fällen ist die vermehrte Expression des AR offensichtlich Ausdruck kompensatorischer Mechanismen auf den therapieinduzierten Androgenmangel. Der AR ist ein autoreguliertes Gen, d.h., der Androgenmangel steigert seine Transkriptionsaktivität.

Ungeachtet der möglichen Ursachen für die Entstehung des hypersensitiven AR verändert die Zunahme der Rezeptordichte in den Tumorzellen die räumliche Konformation des AR-Moleküls und führt in Prostatakarzinom-Zelllinien dazu, dass:

- Antiandrogene (Flutamid, Bicalutamid) ihre antagonistische Wirkung verlieren und im Gegenteil den AR stimulieren statt ihn zu blockieren
- der AR jetzt auch andere Hormone (z.B. Östrogene) binden und für das Tumorstadium nutzen kann [6].

Die entscheidende Frage lautet nun: Finden sich für das Konzept des „hypersensitiven AR“ auch klinische Korrelate?

Klinisch-pathologische Studien zeigen, dass der Nachweis von hohen Expressionsraten des AR im Tumorgewebe des Patienten mit dem klinischen Stadium, dem Lymphknotenstatus, der extraprostatatischen Tumorausdehnung (pT3a), der Samenblaseninfiltration (pT3b) und dem Gleason-Grad korrelieren und einen unabhängigen Marker für das rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie darstellen [14] (Abb.2).

Im Rahmen der Tumorprogression kommt es auch zu einer Zunahme der Expression und Aktivität der 5 α -Reduktase-1 und -2 mit der Konsequenz, dass in den Tumorzellen vermehrt Dihydrotestosteron (DHT) gebildet wird [4, 19, 24]. Der Androgenentzug reduziert den Testosteronspiegel im Blut zwar um 95%, die DHT-Konzentration im Tumorgewebe fällt aber nur um 60% [19]. Ein hypersensitiver AR braucht vielmehr weniger DHT, um die AR-Maschinerie aufrecht zu erhalten, als die androgenabhängigen LNCaP-Zellen [19].

Im Tumorgewebe von Patienten mit HRPCa findet sich auch eine gesteigerte Aktivität von Enzymen, die aus Cholesterin Testosteron synthetisieren [17]. Diese intratumorale Androgensynthese ließe sich blockieren über Cholesterinsenker (Statine) und über die Inhibition der maßgeblichen Enzyme (wie z. B. durch Abirateronacetat, das Cytochrom 450C17 inhibiert)[17, 24]. Neue epidemiologische Studien fanden einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen und einer signifikanten Reduzierung des Risikos (46% bzw. 66%), an einem lokal fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinom zu erkranken und zu versterben [18].

Eines der herausragenden biologischen Eigenschaften des HRPCa ist die unkontrollierte Proliferation von Tumorzellen unter Androgenentzug. Deshalb spielen bei der Entstehung der Androgenresistenz die Interaktionen zwischen dem AR und den diversen Zellzyklusregulatoren eine besondere Rolle. p27 ist ein Tumorsuppressor, der den Eintritt von (Tumor-)Zellen in den Zellzyklus verhindert. Bei hormonabhängigen Prostatakarzinomen führt der Androgenentzug zur Überexpression von p27, wo-

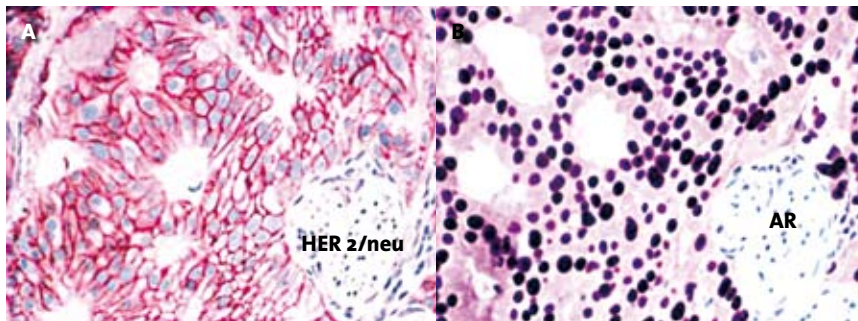


Abbildung 3 A und B: Unbehandeltes Prostatakarzinom (Gleason 4+4=8) mit membranöser Expression von HER2/neu (links) und sehr starker Expression des AR (rechts). Her2/neu aktiviert den Androgenrezeptor auch ohne Androgene und hält den AR-Mechanismus unter Androgenentzug aufrecht. Die Überexpression des AR signalisiert einen hypersensitiven Rezeptormechanismus. Hohe Expressionsraten des AR und des HER2/neu sind ein signifikanter Risikofaktor für Metastasen zum Zeitpunkt der Prostatektomie.

durch die Tumorzellen in der G₀-Phase des Zellzyklus verharren und die Proliferationsaktivität einstellen. Geht die p27-Expression verloren, können die Tumorzellen unter Androgenentzug ihre Proliferationsaktivität wieder aufnehmen [21]. Der Verlust von p27 ist somit ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung der Androgenresistenz. 23% der Patienten mit klinisch organbegrenzten Prostatakarzinomen und 47% der am metastasierten Prostatakarzinom versterbenden Patienten haben Mutationen des p27-Gens. Unabhängig vom Auftreten von Mutationen haben alle Patienten mit einer verminderten Expression von p27 kürzere PSA-freie Intervalle als Patienten mit einer erhaltenen Expression von p27. In Stanzbiopsien ist p27 ein unabhängiger Marker für das PSA-Rezidiv nach Prostatektomie. [21]. Patienten mit einem p27-Index von < 45% haben ein 2,5fach erhöhtes Risiko eines PSA-Rezidivs nach Prostatektomie [21]. Bei operierten Patienten mit organbegrenzten Tumoren (pT2) ist p27 ein unabhängiger Marker für das PSA-Rezidiv [21].

Ein weiterer Tumorsuppressor ist PTEN (phosphatase and tensin homolog), der den AR degradiert und über die Inhibition von Kinasen (PI3K und AKT) den Eintritt von Tumorzellen in den Zellzyklus unterdrückt. Der Verlust von PTEN auf Chromosom 10, der in etwa 20% der Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score ≥ 7 nachweisbar ist, aktiviert den PI3K-/AKT-Signalweg, der die

Phosphorylierung und Transkriptionsaktivität des AR erhöht und die Proliferationsaktivität über die Inhibition von p27 steigert [11]. Der PI3K-/AKT-Signalweg lässt sich durch mTOR (mammalian target of rapamycin)-Analoga (RAD001) inhibieren. Dieser therapeutische Ansatz wird zurzeit in klinischen Studien geprüft [19]

Mutationen des AR-Gens

Sie finden sich in der Regel erst in den metastasierten Karzinomen (20–40%) und im hormonrefraktären Tumorstadium und treten gehäuft in der Hormonbindungsdomäne des Androgenrezeptorgens auf [11, 19]. Bei bestimmten Punktmutationen entstehen sog. „promiscke“ Rezeptoren, die anstatt Androgene vorzugsweise andere Hormone (Östrogene, Gestagene, adrenale Androgene, etc.) binden, die den AR auch ohne Androgene transaktivieren. Andere Punktmutationen verändern den AR derart, dass Antiandrogene (z. B. Flutamid) ihre antagonistische Wirkung verlieren und den AR stimulieren anstatt ihn zu blockieren, was die genetische Grundlage für das sog. Antiandrogen-Entzugssyndrom darstellt. Hier kommt es nach Absetzen der Antiandrogene zum Abfall des PSA-Wertes [11, 19].

Der Nachweis von Mutationen des AR-Gens erfordert entsprechende molekulargenetische Nachweismethoden (RT-PCR, etc.), die bislang keinen Eingang in die Routinediagnostik gefunden haben.

Über die Korrelation zwischen dem Auftreten dieser Mutationen und dem klinischen Verlauf ist daher wenig bekannt.

Ligandenunabhängige Aktivierung des AR durch Wachstumsfaktoren (outlaw pathway)

Eine Reihe von Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factor, keratinocyte growth factor, epidermal growth factor, TGF β , Interleukin-6) können über die entsprechenden Rezeptoren (IGF-R, KGF-R, EGF-R [HER-1], HER-2/neu, IL-6-R) den AR auch in Abwesenheit von Androgenen (d.h. ligandenunabhängig) phosphorylieren und transaktivieren [11, 19]. Die Folge: im androgendeprivierten Milieu wird die AR-Maschinerie nicht nur aufrechterhalten sondern auch gesteigert.

Die Freisetzung dieser Wachstumsfaktoren ist keineswegs tumorspezifisch. Sie ist Bestandteil entzündlich-reparativer Prozesse (z. B. Wundheilung) und findet vor allem auch bei Umbauvorgängen des Knochens (Osteoporose) statt. Der „outlaw pathway“ ist erst dann relevant, wenn die Tumorzellen über die entsprechenden Rezeptoren verfügen. Die Expression dieser Rezeptoren (IGF-R, KGF-R, EGF-R [HER-1], HER-2/neu, IL-6-R) erfolgt in der Regel erst in den gering differenzierten Tumoren (Gleason $\geq 4+3$) oder im hormonrefraktären Tumorstadium. Der immunhistochemische Nachweis dieser Rezeptoren (z.B. EGF-R, HER-2/neu) im Tumorgewebe des Patienten signalisiert, dass dem Tumor Pathomechanismen zur Verfügung stehen, die ihm erlauben, im androgendeprivierten Milieu den AR-Mechanismus aufrecht zu erhalten und zu überleben. Der Nachweis einer Überexpression des AR und des HER-2/neu prognostiziert ein erhöhtes Metastasierungspotential [22], (Abb. 3).

Bei der androgenunabhängigen Aktivierung des AR spielt auch der vor kurzem beschriebene Prolaktin-Stat5-Signalweg eine Rolle [7, 26]. Stat 5 (Signal Transducer and Activator of Transcription 5) ist ein Transkriptionsfaktor, der erst in den gering differenzierten Prostatakarzinomen aktiv wird und die Tumorzellen vor dem programmierten Zelltod schützt. Stat5 korreliert mit einem hohen Gleason Grad, prognostiziert ein frühes

PSA-Rezidiv nach Prostatektomie und ist in über 90% der HRPcA exprimiert. Stat5 interagiert mit dem AR und steigert seine Expression. Interessanterweise wird Stat5 durch Prolaktin aktiviert, ein Hormon, das in der Hypophyse gebildet wird. Etwa 60 bis 70% der metastasierten und hormonrefraktären Prostatakarzinome zeigt eine ektope Prolaktin-Produktion [7, 26]. Die Inhibierung der Prolaktinsynthese durch Bromocriptin oder die Blockierung von Prolaktinrezeptoren wären somit therapeutische Ansätze für die Prostatakarzinome, die eine signifikante Expression von Prolaktin aufweisen. Die Prolaktin-Stat5-Achse liefert somit ein neues therapeutisches Target für das HRPcA.

Umgehung des Androgenrezeptors (bypass pathway)

Das Prostatakarzinom verfügt auch unabhängig vom AR über eine Reihe von Pathomechanismen, die die Tumorzellen vor dem programmierten Zelltod im androgendeprivierten Milieu schützen [19]. Dazu gehören:

Neuroendokrine (NE) Differenzierung. Das Phänomen der neuroendokrinen (NE) Differenzierung entgeht meistens der pathologischen und klinischen Routinediagnostik. NE-Tumorzellen sind histopathologisch in der konventionellen H&E-Färbung nicht erkennbar, lassen sich aber immunhistochemisch mit dem Marker Chromogranin A zweifelsfrei nachweisen (Abb. 4). Sie produzieren kein PSA und werden deshalb auch durch die klinische PSA-Diagnostik nicht erkannt.

Der immunhistochemische Nachweis von Chromogranin A (CGA) detektiert in etwa 10% aller Prostatakarzinome eine multifokale oder ausgedehnte neuroendokrine (NE) Differenzierung [2, 3] (Abb. 4). Der NE-Phänotyp entsteht über einen Prozess der intermediären Differenzierung aus den exokrinen (d.h., den PSA- und AR-positiven) Tumorzellen und findet sich gehäuft erst in den gering differenzierten Prostatakarzinomen oder unter der Androgenblockade. Der klinische Nachweis einer NE-Differenzierung erfolgt durch die Bestimmung der Serumwerte vom CGA und NSE, wobei erst deren Verlauf prognostisch entscheidend ist [27].

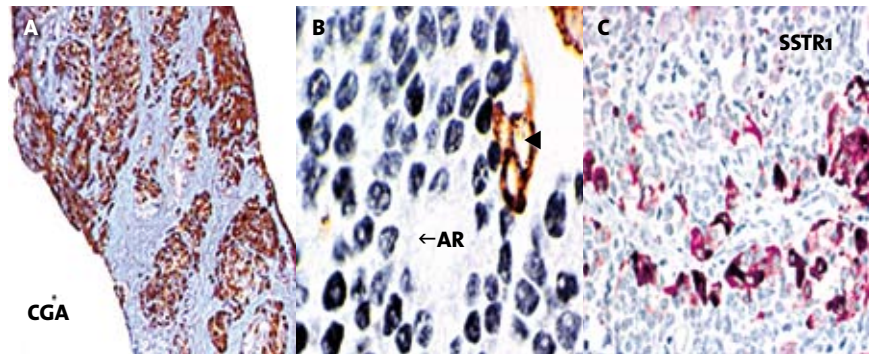


Abbildung 4 A bis C: Stanzbiopsie mit einem gewöhnlichen Prostatakarzinom (Gleason 4+4=8). Erst mit Hilfe der Immunhistochemie mit Chromogranin A (CGA) kann nachgewiesen werden, dass dieser Tumor eine ausgedehnte neuroendokrine Differenzierung aufweist (A). Für derartige Tumoren ist weniger das PSA sondern vielmehr das CGA der relevante Serummarker. Den CGA-positiven Tumorzellen (◄) fehlt der Androgenrezeptor (die nukleäre Immunreaktion des AR ist in schwarz dargestellt) (B). Bei der fehlenden Expression des AR sind die neuroendokrinen differenzierten Tumorzellen primär androgen-insensitive Zellpopulationen des Prostatakarzinoms. C: Prostatakarzinom (Gleason 5+5) mit neuroendokriner Differenzierung und Expression des Somatostatinrezeptor 1 (SSTR1), ein therapeutisches Target für Somatostatin-Analoga.

Die NE-Tumorzellen verfügen über eine Reihe von biologischen Eigenschaften, die mit Therapieresistenz einhergehen [2, 3]:

- Sie besitzen keinen AR und sind deshalb primär androgeninsensitiv. Die NE-Tumorzellen sind die einzigen, bislang bekannten „hormontauben“ Zellen des Prostatakarzinoms (Abb. 4).
- Sie befinden sich in der G0-Phase des Zellzyklus und haben deshalb unter Bestrahlung einen Überlebensvorteil gegenüber den proliferationsaktiven Tumorzellen.
- Sie sind resistent gegenüber dem programmierten Zelltod und deshalb potenziell unsterblich [10].

NE-Tumorzellen bilden eine Reihe von hormonellen Wachstumsfaktoren (Serotonin, Bombesin, etc.), die die Proliferationsaktivität benachbarter Tumorzellen über einen parakrinen Regulationsmechanismus aufrechterhalten. Sie produzieren große Mengen an VEGF (vascular endothelial growth factor) und sind somit an der Angiogenese beteiligt [3]. Ein mögliches therapeutisches Target sind Somatostatinrezeptoren (Abb. 4C), die in einem Teil der NE-Tumorzellen nachgewiesen werden können und durch Somatostatin-Analoga blockiert werden.

Bcl-2 ist ein Apoptoseninhibitor, der die Basalzellen des normalen Prostataepithels vor dem programmierten Zelltod

schützt. Der Nachweis von Bcl-2 in unbehandelten Prostatakarzinomen signalisiert einen aggressiven Verlauf und ist ein unabhängiger Marker für das PSA-Rezidiv und Überleben nach Prostatektomie (Abb. 5A). Die Expression von Bcl-2 schützt die Tumorzelle vor dem programmierten Zelltod und ist ein Marker für die Strahlen- und Androgenresistenz [21]. Die antiapoptotische Funktion von Bcl-2 lässt sich durch Taxotere unterdrücken.

HSP-27 gehört zu den Hitzeshockproteinen, die Zellen unter diversen Schädigungen (Hitze, Chemotherapie, Bestrahlung, Hormonentzug, etc.) vor dem Zelltod schützen. Das HSP-27-Gen gehört zu den Genen, die im androgenrefraktären Tumorstadium im Vergleich zu den hormonabhängigen Prostatakarzinomen am häufigsten überexprimiert werden. Der Nachweis einer starken Expression von HSP-27 im Prostatakarzinom ist ein unabhängiger Marker für das Überleben nach Prostatektomie und signalisiert eine aggressive Tumorerkrankung und die Therapieresistenz. Experimentell ist es möglich, die Expression von HSP-27 im Prostatakarzinom therapeutisch zu beeinflussen. Mit Hilfe sog. synthetic small interference RNA (siRNA) und HSP-27-Antisense-Oligonukleotiden (ASO) wird die Expression von HSP-27 reduziert, was die Induktion der

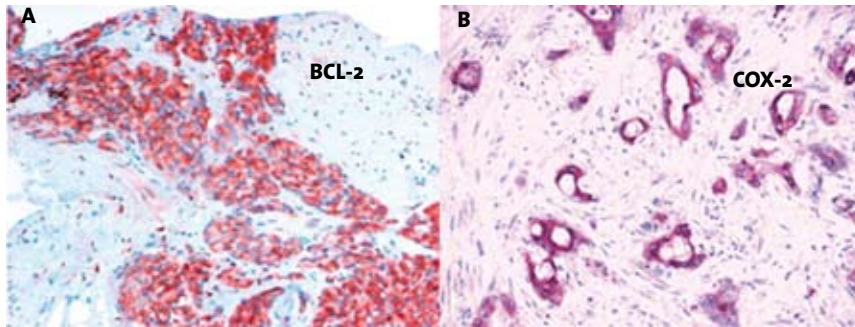


Abbildung 5. A: Stanzbiopsie mit einem Lokalrezidiv eines Prostatakarzinoms nach postoperativer Bestrahlung. Der Tumor zeigt eine starke Expression von Bcl-2 und weist keine regressiven (strahleninduzierten) Veränderungen auf; ein typischer Befund einer Strahlenresistenz bei Überexpression von Bcl-2. In dieser Situation ist der Androgenentzug alleine wenig Erfolg versprechend. Die Kombination mit Taxotere, das die antiapoptotische Funktion von Bcl-2 inhibiert, eröffnet hier eine bessere Chance der lokalen Tumorkontrolle als der Androgenentzug alleine. **B:** Unbehandeltes Prostatakarzinom (Gleason 4+3) mit Überexpression von Cox-2. Der Befund ist bezüglich des PSA-Rezidivs nach Prostatektomie oder nach Bestrahlung ungünstig, eröffnet aber eine Option auf den Einsatz von COX-2-Inhibitoren.

Apoptose, die Reduzierung des Tumorstromas und die Sensibilisierung der Tumorzellen gegenüber der Bestrahlung zur Folge hat [23]. Ein anderer Apoptoseninhibitor, der unter Androgenentzug überexprimiert wird ist Clusterin, das den androgenregulierten Zelltod inhibiert. Auch hier gibt es Ansätze zur Unterdrückung der Expression von Clusterin durch Antisens-Oligonukleotide.

Ein weiterer Bypass-Mechanismus, der im Rahmen der Progression des Prostatakarzinoms eine Rolle spielt, sind entzündlich-reparative Umbauprozesse im Tumorstroma. Mit zunehmender Malignität ersetzt das Prostatakarzinom das hormonsensitive Prostatastroma durch ein eigenes (tumorinduziertes) Stroma, wobei sich der Verlust des AR im Tumorstroma prognostisch ungünstig auswirkt (Abb. 2). In diesem Tumorstroma werden Mechanismen in Gang gesetzt wie sie prinzipiell bei jeder Wundheilung stattfinden, wie z.B. die Aktivierung von Wachstumsfaktoren, Angiogenese und Narbenbildung. Bei diesen entzündlichen Umbauprozessen spielt die Cyclooxygenase-2 (COX-2) eine besondere Rolle. COX-2 ist ein Enzym, durch das proinflammatorische Prostaglandine (PGE₂) entstehen. Die Inhibition von COX-2 unterdrückt wichtige Signalwege des HRPcA (AR, EGF-R [HER-1], AKT, Cyclin D). Die Überexpression von COX-2 (Abb. 5B) prognos-

tiziert ein frühes PSA-Rezidiv nach Prostatektomie und ist ein unabhängiger Marker für das PSA-Rezidiv, das Auftreten von Metastasen und das Überleben nach externer Bestrahlung [12].

Rolle der Östrogene und deren Rezeptoren

Der Nachweis der Östrogenrezeptoren alpha und beta (ER α , ER β) in prämaligen Prostataveränderungen (HG-PIN) und im Prostatakarzinom lieferte erste Hinweise auf die Bedeutung der Östrogene für die Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms [5]. Im Rahmen der Tumorprogression kommt es zur Expression des ER α und des östrogenregulierten Progesteronrezeptors, was den Tumorzellen ermöglicht, Östrogene und Gestagene für ihr Wachstum zu nutzen [5]. Für dieses Konzept sprechen neue Erkenntnisse über die Regulierung einer der wichtigsten (und folgenschwersten) genetischen Veränderungen im Prostatakarzinom durch Östrogene und deren Rezeptoren [25]: die chromosomale Translokation zwischen dem androgenregulierten Gen transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) und dem Gen ERG aus der Familie der ETS-Transkriptionsfaktoren. Diese Translokation führt zur Fusion beider Gene. Prostatakarzinome, die die TMPRSS2-ERG-Fusion aufweisen, verhalten sich klinisch aggressiver als die ohne nachweisbare TMPRSS2-ERG-Fusion.

Die Arbeitsgruppe um Mark Rubin hat vor kurzem gezeigt, dass alle Tumoren der Patienten, die am metastasierten und androgenresistenten Prostatakarzinom verstorben sind, die TMPRSS2-ERG-Fusion besitzen [16]. Dieser letale molekulare Subtyp findet sich bereits in 20% der HG-PIN und in 40 bis 60% der klinisch organbegrenzten Prostatakarzinomen. Die TMPRSS2-ERG-Fusion ist somit ein neuer und vielversprechender Marker für die Risikoabschätzung bei Prostatakarzinompatienten. Neue Studien aus der Arbeitsgruppe um Rubin zeigen, dass dieser letale molekulare Subtyp durch Östrogene und deren Rezeptoren reguliert wird, wobei die Genaktivität von TMPRSS2-ERG durch ER α -Agonisten (endogene und exogene Östrogene) gesteigert und durch ER β -Agonisten abgeschwächt wird [25]. Der therapeutische Nutzen von ER α -Antagonisten und von ER β -Agonisten muss deshalb in weiteren präklinischen und klinischen Studien geprüft werden. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob der Einsatz von Östrogenen und Gestagenen als (second line) Hormontherapie möglicherweise ein zweischneidiges Schwert darstellt, wenn die TMPRSS2-ERG-Tumoren über den ER α und den östrogenregulierten Progesteronrezeptor verfügen.

Welche therapeutischen Targets sind relevant?

Die klinische Androgenresistenz erfasst weniger die Anfangsstadien, sondern vielmehr das Endstadium einer multifaktoriellen Erkrankung, deren ursächliche Faktoren z. T. schon zum Zeitpunkt der Diagnose angelegt und nachweisbar sind. Moderne Therapiekonzepte in der Onkologie zielen darauf ab, therapeutische Maßnahmen möglichst früh (d. h. präventiv) und gezielt gegen die Targets zu richten, die für den individuellen Krankheitsprozess auch relevant sind. Ein klassisches Beispiel für eine zielgerichtete (targeted) Therapie ist der Einsatz von Herceptin beim HER-2/neu positiven Mammakarzinom. Nach dem aktuellen Kenntnisstand über die Pathogenese der Androgenresistenz sind für das Prostatakarzinom die folgenden therapeutischen Targets relevant:

Der hypersensitive AR steht bei der Entstehung der Androgenresistenz ganz im Vordergrund. Der Nachweis einer

Überexpression des AR im Tumorgewebe zum Zeitpunkt der Diagnose signalisiert nicht nur eine aggressive Tumorerkrankung, sondern auch einen hypertensiven AR-Mechanismus. In dieser Situation ist eine konventionelle Androgenentzugstherapie wohl kaum ausreichend, denn der hypertensive AR nutzt residuale Androgene im Kastrationsbereich. Bei einem hypertensiven AR stehen heute durchaus einige therapeutische Maßnahmen zur Verfügung:

- die Blockierung der 5 α -Reduktase-1 und -2 (Dudasterid),
- die Unterdrückung der intratumoralen Androgensynthese (Statine, Abirateronacetat) und
- die Unterdrückung der adrenalen Androgensynthese (Ketakonazol).

Entsprechende klinische Studien, in denen der AR-Status im Tumorgewebe des Patienten als Selektionskriterium berücksichtigt wird, liegen bislang nicht vor.

Ein weiterer therapeutischer Ansatz bei einem hypersensitiven AR ist es, die Expression des AR im Tumorgewebe zu unterdrücken, was auch als AR-Silencing bezeichnet wird [11, 19, 28]. Dieses Konzept ist experimentell hinreichend belegt. Mit Hilfe sog. synthetic small interference RNA (siRNA), AR-Antisens-Oligonukleotiden (ASO) und Geldanamycin-Analoga wird die Expression des AR im Prostatakarzinom vermindert, was ausreicht, das Tumorstadium zu drosseln. HSP-90 ist ein Hitzeschockprotein, das mit mehreren relevanten Targets des HRPcA Verbindungen eingeht, diese stabilisiert und vor der Degradation schützt. Zu den „Kunden“ von HSP-90 gehören neben dem Androgenrezeptor (AR) auch die Tyrosinkinase-Rezeptoren (EGF-R, HER-2/neu) und andere wichtige Signalwege (z. B. Akt). Geldanamycin-Analoga (17-AAG) inhibieren die stabilisierende Funktion von HSP-90 und führen zu Degradierung der Partnermoleküle (z. B. AR, HER-2/neu, Akt). 17-AAG ist zurzeit in der klinischen Erprobungsphase [19].

Es gibt aber auch eine Reihe von natürlichen Substanzen, die in präklinischen Studien „AR-Silencing“-Wirkung zeigt. Dazu gehören Vitamin D3 und E (alpha-Tocopherol), Selen, Phytoöstrogene (Genistein), Resveratrol, Granatapfelextrakte und Silymarin (Mariendistel), die die

Transkriptionsaktivität des AR und den PSA-Wert signifikant senken [11].

Outlaw pathway. Die Rolle der Tyrosinkinase-Rezeptoren (EGF-R, HER-2/neu) für die Aufrechterhaltung des AR-Mechanismus im androgendeprivierten Milieu ist bekannt und in präklinischen Studien hinreichend dokumentiert [19, 22]. Eine Reihe von monoklonalen Antikörpern steht heute zur Verfügung und wird in klinischen Studien getestet: Gefitinib (EGF-R), Lapatinib (EGF-R und HER-2/neu), Imatinib (PDGF-R). Bei Überexpression von EGF-R und HER-2/neu ist auch mTOR ein mögliches therapeutisches Target. Die ligandenunabhängige Phosphorylierung des AR durch EGF-R und HER-2/neu erfolgt über den PI3K/AKT-Signalweg, der durch mTOR-Analoga (RAD001) inhibiert wird.

Eine Reihe der Wachstumsfaktoren, die für den „outlaw pathway“ verantwortlich gemacht werden (z. B. EGF, TGF β , etc.), werden bei alters- und hormonbedingten Abbauprozessen des Knochens (Osteoporose) vermehrt freigesetzt. Es ist bekannt, dass bei einem Teil der Patienten mit klinisch lokal begrenzten Prostatakarzinomen Tumorzellen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose im Blut oder im Knochenmark vorhanden sind. Für diese disseminierten Tumorzellen bereitet ein osteopenisches Knochenmark einen idealen Nährboden für die Entstehung von Metastasen. Die Früherkennung, Prävention und Therapie der Osteoporose sind deshalb geeignete Maßnahmen, der Entstehung von Knochenmetastasen präventiv entgegen zu wirken. Dies gilt vor allem für die Prostatakarzinome, die über die entsprechenden Rezeptoren (z. B. EGF-R, HER-2/neu) verfügen.

Neuroendokrine (NE)-Differenzierung. Der Nachweis einer signifikanten NE-Differenzierung in Stanzbiopsien kann die Therapieentscheidung beeinflussen. Die radikale Prostatektomie eliminiert die therapieresistenten NE-Tumorzellen sicherer als die Bestrahlung und die Hormontherapie. In diesen Fällen ist es auch ratsam, die NE-Marker CGA und NSE mit in das Panel der Serummarker aufzunehmen. Ein kontinuierlicher Anstieg dieser Marker im Serum unter Androgenentzug ist ein früher Hinweis auf einen Differenzierungswandel innerhalb des Tumors in Richtung NE-

Phänotyp und signalisiert die Entstehung der Androgenresistenz. Tritt die NE-Differenzierung erst unter der Hormontherapie auf, sollte man auf eine intermittierende Androgenblockade umsteigen [27]. Die Unterbrechung des Androgenentzugs führt zu einem signifikanten Abfall der neuroendokrinen Serummarker (CGA, NSE). Beim Anstieg der neuroendokrinen Serummarker besteht die Option auf eine Therapie mit Somatostatin-Analoga [8, 27]. Die therapeutische Wirksamkeit von Somatostatin-Analoga dürfte in erster Linie davon abhängen, ob in dem Tumorgewebe des Patienten die entsprechenden Somatostatinrezeptoren vorhanden sind oder nicht (Abb. 4C). Darüber gibt es aber bislang noch keine klinischen Studien. Somatostatinrezeptoren finden sich z. T. auch in gering differenzierten Prostatakarzinomen ohne neuroendokrine Differenzierung. Auch für diese Patienten eröffnen Somatostatin-Analoga eine mögliche therapeutische Option.

Apoptoseinhibitoren (Bcl-2, HSP-27, Clusterin). Der therapeutische Effekt von Taxotere beruht u. a. auf der Phosphorylierung von Bcl-2, wodurch seine antiapoptotische Funktion unterdrückt wird und die Tumorzellen absterben. Klinische Studien zeigen, dass Bcl-2-positive Prostatakarzinome besser auf eine Chemotherapie mit Taxotere ansprechen als Karzinome ohne Bcl-2-Nachweis [29]. Andererseits kann die Chemotherapie mit Taxotere die Expression der Apoptoseinhibitoren (Bcl-2, HSP-27, Clusterin) auch induzieren. In klinischen Studien wird deshalb die Aktivität verschiedener Antisens-Oligonukleotiden in Kombination mit Taxotere geprüft. Dazu gehören AT101 (gerichtet gegen Bcl-2) und OXG-011 (gerichtet gegen Clusterin) [19].

COX-2. Die Überexpression von COX-2 prognostiziert kürzere rezidivfreie Intervalle nach der Prostatektomie und ist ein unabhängiger Marker für die Strahlenresistenz [12]. Erste klinische Studien zeigen, dass Celecoxib und Etoricoxib die rezidivfreien Intervalle nach Prostatektomie, externer Bestrahlung und intermittierenden Androgenblockade signifikant verlängern [9, 20]. Da in diesen Studien der COX-2-Status im Tumorgewebe des Patienten überhaupt nicht berücksichtigt wurde, muss man davon ausgehen, dass

Fazit

Nach über 60 Jahren Androgenentzugstherapie wissen wir heute, dass sich hinter der klinischen Androgenresistenz eine multifaktorielle Erkrankung verbirgt. Die weit verbreitete Annahme, das hormonrefraktäre Prostatakarzinom (HRPCa) entstünde durch die Selektion androgen-insensitiver oder sog. hormontauber Tumorzellen, ist durch die Erkenntnisse der modernen Grundlagenforschung längst widerlegt. Im Gegenteil, die Funktion des AR wird bei der Entstehung der sog. Androgenresistenz erweitert und gesteigert (gain of function) und führt zu einem hypersensitiven AR-Mechanismus, der den Tumorzellen das Überleben im androgendeprivierten Milieu erlaubt. Dem hypersensitiven AR möglichst viele Androgene bzw. DHT zu entziehen, eröffnet neue Möglichkeiten für die Therapie. Neue therapeutische Ansätze zielen auch auf die Abschwächung der AR-Expression (AR-silencing), indem sie versuchen jene Mechanismen zu blockieren, die ursächlich an der Entstehung des hypersensitiven AR beteiligt sind. Bei einem Teil der Patienten sind auch Targets relevant, die den AR-Signalweg umgehen (Bcl-2, NE-Differenzierung, COX-2) und andere therapeutische Ansätze erforderlich machen. Die pathogenetischen Faktoren, die an der Entstehung der Androgenresistenz beteiligt sind, sind z. T. schon zum Zeitpunkt der primären Diagnose nachweisbar. Dies eröffnet neue Möglichkeiten der Früherkennung und einer Therapie, die sich mehr an den pathogenetischen, für den individuellen Krankheitsprozess relevanten Faktoren orientiert (wie z. B. der hypersensitive AR). Ziel ist, die klinische Manifestation der Erkrankung möglichst lange hinauszuzögern. In der Früherkennung und Prävention der Androgenresistenz liegt möglicherweise ein weitaus größeres Potenzial als in der Therapie einer end-stage-Erkrankung. Die Fortschritte, die in den letzten Jahren bezüglich der biologischen Grundlagen der Androgenresistenz erzielt wurden, in die Klinik umzusetzen, ist sicher eine der großen Herausforderungen für die Zukunft.

der tatsächliche Nutzen dieser Therapie für die Patienten mit nachgewiesener Überexpression von COX-2 noch deutlich ausgeprägter ist als für Patienten mit COX-2-negativen-Karzinomen. Weitere Substanzen, die den COX-2-Mechanismus inhibieren, sind Vitamin D (Calcitriol), Curcumin, Resveratrol, Grüner Tee und Omega-3-Fettsäuren (Fischöl).

Zu den neuen viel versprechenden Targets gehören die TMPRSS2-ERG-Fusion, die Östrogenrezeptoren (ER α , ER β) und der Stat5-Prolaktin-Signalweg. Diese erst vor kurzem publizierten Daten bedürfen jedoch noch einer Validierung in weiteren präklinischen Studien.

Literatur beim Verfasser**Prof. Dr. med. Helmut Bonkhoff**

Praxis für Pathologie
12203 Berlin
Tietzenweg 129
E-Mail: info@prostapath.de