

# Neuroendokrine Differenzierung im Prostatakarzinom

## Ein Marker für die Androgen- und Strahlenresistenz

Bei klinisch organbegrenzten Prostatakarzinomen (PCa) gibt es heute neben der operativen Entfernung der Prostata weitere therapeutische Optionen. Die *Strahlentherapie* in ihren verschiedenen Formen hat inzwischen Dank niedriger Nebenwirkungsraten und guter Ergebnisse deutlich an Bedeutung zugenommen [29]. Dazu gehören neben der Brachytherapie und der externen Bestrahlung als primäre Therapieoptionen die neoadjuvante und adjuvante Hormon- und Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen und die adjuvante Bestrahlung nach Prostatektomie bei positiven Schnitträndern (R<sub>1</sub>) oder nach PSA-Anstieg (biochemisches Rezidiv).

Bei der Patientenselektion spielen neben dem klinischen Stadium und dem PSA-Wert vor allem histopathologische Parameter eine Rolle, wie z. B. das in den Stanzbiopsien erfasste Tumolvolumen, der Gleason-Score, das pT-Stadium und positive Absetzungsränder [29].

Der konventionellen histopathologischen Untersuchung und der klinischen Routinediagnostik entgeht aber ein bestimmter Phänotyp, der wegen seiner zellbiologischen Eigenschaften nicht auf eine Androgenentzugs- bzw. Strahlentherapie

anspricht [3, 4]. Hierbei handelt es sich um *neuroendokrine (NE) Tumorzellen*, die in nahezu allen Adenokarzinomen der Prostata auftreten und nur mit Hilfe der Immunhistochemie nachweisbar sind.

Die vorliegende Übersicht beschäftigt sich mit dem Phänomen der NE-Differenzierung im Prostatakarzinom und diskutiert die Bedeutung des NE-Phänotyps für die Therapieresistenz im Rahmen der Hormon- und Strahlentherapie.

### Zellbiologie neuroendokriner Zellen der Prostata

Die endokrin-parakrinen Zellen sind neben den sekretorischen Zellen und den Basalzellen der dritthäufigste Phänotyp des Prostataepithels (■ **Abb. 1**). Sie kommen disseminiert im Prostataepithel vor und bilden eine Vielzahl von Hormonen (■ **Tabelle 1**), die über endokrine, parakrine, autokrine und sekretorische Regulationsmechanismen wirksam sein können [16]. Aufgrund ihrer hohen Spezialisierung dürften die 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 fest,

dass ihre wachstumsregulierenden 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 3 im Prostataepithel vertretenen Zelltypen. 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 gering, was dafür spricht, dass der NE-Phänotyp eine sehr langlebige Zellpopulation im Prostataepithel darstellt [13, 18].

Tabelle 1

Sekretionsprodukte der neuroendokrinen Prostatazellen
Chromogranin A,B,C
Serotonin
TSH- (Thyroid stimulating hormone) related peptide
Bombesin
Neuropeptide Y
Calcitonin
Katacalcin
VEGF (vascular endothelial growth factor)
PTH- (Parathyroid hormone) related peptide
Cholecystokinin
Somastotatin
Proadrenomedullin N-terminal peptide
Histamin
Alpha HCG

### Morphogenese der neuroendokrinen Differenzierung

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 AR [5, 6].

Der zweite Phänotyp des Prostatakarzinoms zeigt eine NE-Differenzierung, die man immunhistochemisch mit dem pan-endokrinen Marker Chromogranin A (CGA) in nahezu allen Fällen nachweisen kann. Mindestens 10% aller gewöhnlichen Adenokarzinome der Prostata weisen eine ausgedehnte und multifokale NE-Differenzierung auf (■ **Abb. 2**) [16].

Da die NE-Zellen des normalen Prostataepithels keine Proliferationsaktivität besitzen und androgeninsensitiv sind, erscheint es höchst unwahrscheinlich, dass sich PCa-Zellen 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 3 Pathomechanismen eine Rolle, die für die NE-Tumorzellen charakteristisch und für ihre Therapieresistenz von entscheidender Bedeutung sind:

- der Verlust des AR,
- der Verlust der Proliferationsaktivität,
- die Resistenz gegenüber dem programmierten Zelltod.

### Androgenresistenz des neuroendokrinen Phänotyps im Prostatakarzinom

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

Das androgeninsensitive Prostatakarzinom besitzt weiterhin die 5 $\alpha$ -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 Ein-

gang in die klinische Diagnostik gefunden [20].

Der einzige, bislang bekannte androgeninsensitive Phänotyp des Prostatakarzinoms zeigt eine NE-Differenzierung [3, 4]. Den endokrinen (Chromogranin-A-positiven) Tumorzellen fehlt konstitutionell der AR auf Proteinebene, und zwar in allen Stadien der Erkrankung (■ **Abb. 3 a,b**) [7]. 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

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 (■ **Abb. 4**) [10, 11]. 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 (■ **Abb. 5**) [18]. Aufgrund ihrer zellkinetischen Eigenschaften dürften die NE-Tumorzellen im Prostatakarzinom relativ resistent gegenüber der Strahlentherapie sein, deren zytotoxischen Effekte sich vor allem 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 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 androgenunab-

hängigen 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 PCA-Patienten nachweisbar. In NE-Foci findet sich eine gesteigerte Proliferationsaktivität in den benachbarten, nichtendokrinen Tumorzellen (■ **Abb. 4**) [9].

Aufgrund dieser Befunde muss man davon ausgehen, dass die NE-Tumorzellen therapierefraktäre Zellpopulationen darstellen, die therapeutisch erst dann beeinflusst werden können, wenn es gelingt, ihre parakrine Wirkung auf benachbarten Zielzellen durch eine Blockierung der entsprechenden Rezeptoren zu unterbinden. Die einfachste und sicherste Methode ist dabei 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, ahmen aber zellbiologische Eigenschaften der NE-Zellen des normalen Prostataepithels nach,
- sind primär androgeninsensitiv (fehlende Expression des AR!),
- sind postmitotisch und potenziell unsterblich, d. h. therapieresistent, solange die neuroendokrinen 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 erst mit Hilfe der Immunhistochemie nachweisbar und werden deshalb in der Routinediagnostik nicht erkannt,

Pathologe 2005 · 26:453–460  
DOI 10.1007/s00292-005-0791-0  
© Springer Medizin Verlag 2005

H. Bonkhoff · T. Fixemer

### Neuroendokrine Differenzierung im Prostatakarzinom. Ein Marker für die Androgen- und Strahlenresistenz

#### Zusammenfassung

Das gewöhnliche Adenokarzinom der Prostata besteht überwiegend aus exokrinen (PSA-produzierenden) Tumorzellen. Daneben finden sich neuroendokrine (NE) Tumorzellen, die nahezu in allen Prostatakarzinomen (PCA) vorkommen. Der NE-Phänotyp wird meist erst immunhistochemisch (Chromogranin A) erkannt. Zellbiologische und klinische Daten sprechen für die Androgen- und Strahlenresistenz der NE-Tumorzellen im gewöhnlichen Prostatakarzinom.

Die NE-Tumorzellen 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 der Androgenrezeptor (AR), sie produzieren aber eine Reihe von

hormonellen Wachstumsfaktoren, die die Proliferationsaktivität in benachbarten, exokrinen Tumorzellen über parakrine (androgenunabhängige) Regulationsmechanismen beeinflussen können.

Die NE-Tumorzellen bilden somit eine androgeninsensitive Zellpopulation im Prostatakarzinom und sind als G0-Zellen relativ strahlenresistent und potenziell unsterblich. In der klinischen und histopathologischen Routinediagnostik sollte gezielt nach der NE-Differenzierung gefahndet werden, wenn für den Patienten die Option auf eine Androgenentzugs- bzw. Strahlentherapie besteht.

#### Schlüsselwörter

Neuroendokrine Differenzierung · Androgenresistenz · Strahlenresistenz · Chromogranin A · Prostatakarzinom (PCA)

### Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: an unrecognized and therapy resistant phenotype

#### Abstract

Neuroendocrine (NE) differentiation frequently occurs in common prostatic malignancies but usually escapes pathological and clinical detection. The present review focuses on biological properties of NE tumor cells making them resistant to androgen deprivation and radiation therapy. Recent data have shown that NE prostate cancer cells (as defined by the most commonly used endocrine marker chromogranin A) are arrested in the G0-phase of the cell cycle and do not undergo apoptosis. This particular phenotype consistently lacks the nuclear androgen receptor in both benign and malignant conditions but produces a series of hormonal growth factors exerting mitogenic stimuli on adjacent, exocrine tumor cells.

Neoplastic NE cells devoid of the nuclear androgen receptor constitute an androgen-insensitive cell population in prostate cancer. The absence of proliferative and apoptotic activity makes NE tumor cells particularly resistant towards cytotoxic drugs and radiation therapy. Pathological and clinical detection of NE features is recommended for all prostate cancer patients for whom radiation therapy and androgen deprivation is being considered.

#### Keywords

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





Abb. 1 ▲ Die simultane immunhistochemische Darstellung von PSA (goldfarbene Markierungen), Chromogranin A (rot) und des Basalzellmarkers 34βE12 (schwarz) zeigt die zelluläre Zusammensetzung des Prostataepithels. Das normale und hyperplastische Prostataepithel besteht überwiegend aus PSA-produzierenden sekretorischen Zellen. Die Basalzellen erhalten eine normale Epithel-Stroma-Beziehung aufrecht. An dritter Stelle stehen die neuroendokrinen (Chromogranin-A-positiven) Zellen, die disseminiert im Prostataepithel vorkommen (Vergr. 400:1)

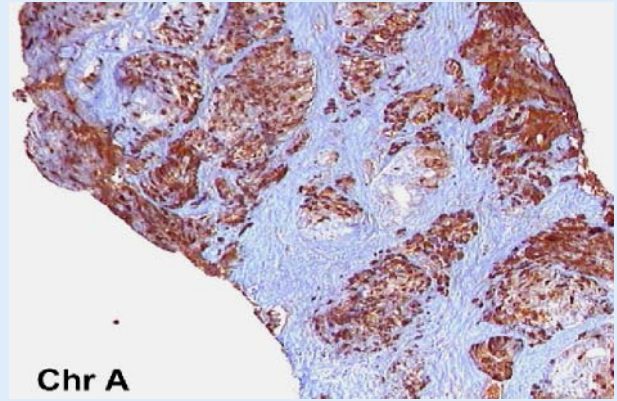


Abb. 2 ▲ Gewöhnliches Adenokarzinom der Prostata (Gleason 4+5=9). Erst mit Hilfe der Immunhistochemie (Chromogranin A) findet sich eine ausgedehnte NE-Differenzierung (Vergr. 50:1)

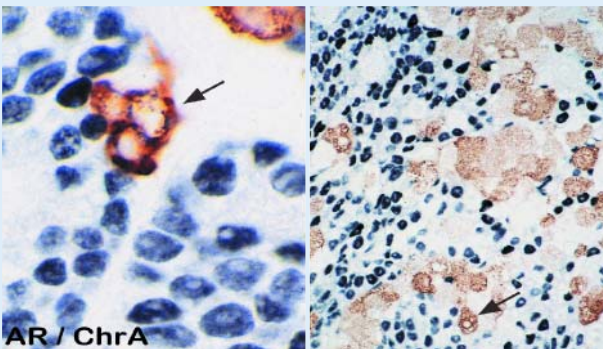


Abb. 3 ▲ AR-Status der NE-Tumorzellen im Prostatakarzinom. Simultane immunhistochemische Darstellung des AR (schwarze, nukleäre Markierungen) und Chromogranin A (braune zytoplasmatische Färbung) in einem primären (a; Vergr. 400:1) und in einem klinisch androgeninsensitiven (b; Vergr. 250:1) Prostatakarzinom. Beide Tumoren exprimieren ausgedehnt den AR. Lediglich den neuroendokrinen (Chromogranin-A-positiven) Tumorzellen fehlt konstant das Rezeptorprotein (Pfeile). Der NE-Phänotyp ist somit androgeninsensitiv

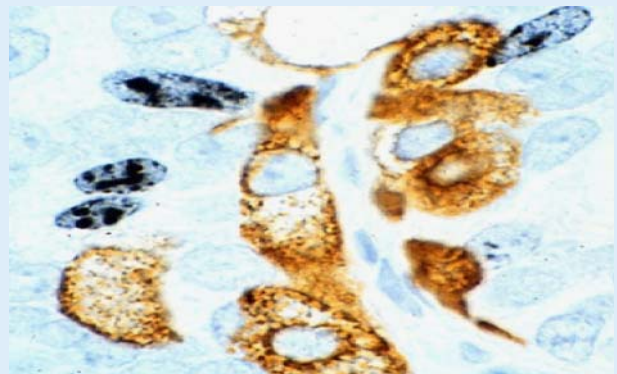


Abb. 4 ▲ Proliferationsstatus der NE-Tumorzellen im Prostatakarzinom. Simultane immunhistochemische Darstellung des Proliferationsmarkers MiB-1 (schwarze, nukleäre Markierung) und Chromogranin A (braune zytoplasmatische Färbung) in einem primären Prostatakarzinom. Die Chromogranin-A-positiven Tumorzellen zeigen mit MiB-1 keine Proliferationsaktivität. Eine gesteigerte Proliferationsaktivität findet sich dagegen in den benachbarten, exokrinen Tumorzellen (Vergr. 400:1)

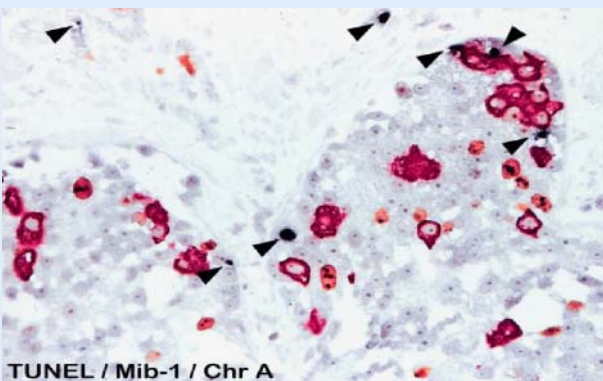


Abb. 5 ◀ Zellkinetische Eigenschaften der NE-Tumorzellen im Prostatakarzinom. Simultane Darstellung von Chromogranin A (rot), des Proliferationsmarkers MiB-1 (braun-rot) und fragmentierte DNS (Apoptose; schwarz, Pfeile) durch die TUNEL-Technik in einem klinisch androgeninsensitiven Prostatakarzinom. 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 und sind somit proliferationsinaktiv und treten nicht in den programmierten Zelltod ein. Beachte die gesteigerte Proliferationsaktivität in der unmittelbaren Nachbarschaft der NE-Tumorzellen (Vergr. 250\_1)

- produzieren kein PSA und entziehen sich deshalb der klinischen PSA-Diagnostik.

## Differenzialdiagnose

Eine NE-Differenzierung lässt sich im Prostatakarzinom sowohl im Tumorgewebe als auch im Serum nachweisen. Chromogranin A ist neben Serotonin der beste Marker zum Nachweis einer NE-Differenzierung in der Prostatapathologie. NSE ist weniger spezifisch und sollte in der Routinediagnostik nicht verwendet werden. Es gibt prinzipiell 3, prognostisch unterschiedliche Formen der NE-Differenzierung im Prostatakarzinom:

- NE-Differenzierung in gewöhnlichen Adenokarzinomen der Prostata,
- kleinzellige Prostatakarzinome,
- hoch differenzierte NE-Tumoren vom Typ Karzinoid.

Die NE-Differenzierung in gewöhnlichen Adenokarzinomen der Prostata wird im HE-Schnitt meist nicht erkannt und wird in der Regel erst durch die Immunhistochemie in Form einer granulären Immunreaktion diagnostiziert. Das einzige verlässliche morphologische Korrelat einer NE-Differenzierung ist die seltene Paneth-Zell-ähnliche Metaplasie, die im HE-Schnitt als starke eosinophile Granulierung des Zytoplasmas auffällt (**Abb. 6 a**).

Kleinzellige Prostatakarzinome vom „Oat-cell-“ und intermediären Typ entsprechen histologisch ihren Äquivalenten im Bronchus und haben eine schlechte Prognose mit einer medianen Überlebensrate von 12 Monaten. Über 65% der Fälle entstehen nach Androgenentzugstherapie eines gewöhnlichen Adenokarzinoms der Prostata. Die Abgrenzung gegenüber einem kleinzelligen Karzinom anderer Lokalisation (Lunge, Harnblase) gelingt über die Anamnese und den Nachweis einer drüsigen (PSA-positiven) Differenzierung, die in etwa 50% vorliegt (**Abb. 6 b**). Immunhistochemisch zeigen diese Tumoren eine typische („dot-like“) Immunreaktion mit CGA und AE1/3 und sind PSA- und AR-negativ (**Abb. 6 b–d**).

Davon abzugrenzen sind undifferenzierte, relativ kleinzellige Prostatakarzino-

me mit Expression von PSA und AR, ggf. mit fokaler granulärer Chromogranin-A-Positivität. In diesem Fall profitiert der Patient von einer Androgenentzugstherapie und hat eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit kleinzelligen Prostatakarzinomen.

Hoch differenzierte NE-Tumoren vom Typ Karzinoid entsprechen histologisch ihren Äquivalenten in anderen Organsystemen und sind eine Rarität in der Prostata. Sie exprimieren Chromogranin A granulär und sind PSA- und AR-negativ (**Abb. 6 e,f**). Eine wichtige Differenzialdiagnose sind karzinoidähnliche, gering differenzierte Prostatakarzinome (Gleason-Grad 5 B) mit Expression von PSA und AR, ggf. mit fokaler granulärer Chromogranin-A-Positivität (**Abb. 6 g,h**).

## 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 Androgenresistenz zunimmt [2, 16, 22]. Dies ist insofern 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 Monate maximale Androgenblockade zu einer signifikanten Erhöhung der Chromogranin-A-Serumwerte im Vergleich zu den nichttherapierten 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 [23]. Zellbiologisch lässt sich dieses Phänomen dadurch erklären, dass die NE-Differenzierung im Prostatakarzinom prinzipiell reversibel ist. Es erscheint möglich, dass durch die Unterbrechung des Androgenzugs 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 Zelltyp durch die Unterbrechung des Androgenzugs 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 <10 Knochenmetastasen profitieren von einer oralen Estramustin-Therapie. Bei hohen initialen Serumwerten spricht diese Therapie allerdings nicht an [30].

Ähnlich verhält es sich mit der Wirksamkeit der Estrazyt-Therapie 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 Somatostatin-Analoga 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 neuroen-



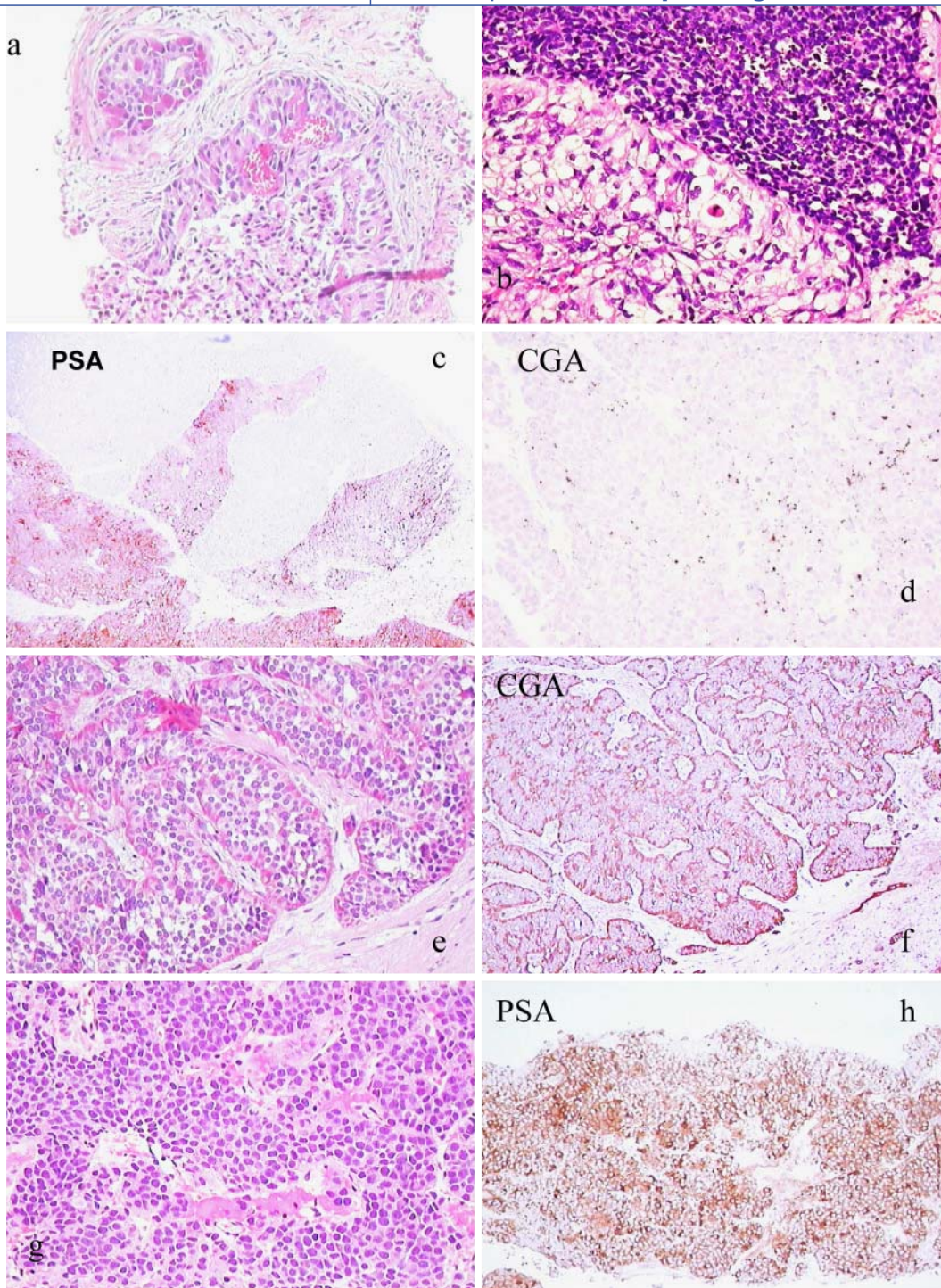


Abb. 6 ◀ **Erscheinungsformen der NE-Differenzierung im Prostatakarzinom.** a Paneth-Zell-Metaplasie in einem duktalem Adenokarzinom der Prostata. Die NE-Tumorzellen sind an dem stark eosinophilen und granulären Zytoplasma erkennbar (Vergr. 100:1). b–d Hellzelliges Prostatakarzinom mit kleinzelliger Komponente. Die hellzellige Komponente ist PSA-positiv (c). Eine typische „Dot-like-Immunreaktion“ findet sich mit Chromogranin A in der kleinzelligen Komponente (d; Vergr. b 400:1, c 25:1, d 50:1). e, f Hochdifferenzierter NE-Prostatatumor mit der Morphologie eines Karzinoids. Der Tumor ist Chromogranin-A-positiv (f) und PSA-negativ (Vergr. e 100:1, f 50:1). g, h Gering differenziertes (karzinoidähnliches) Prostatakarzinom, Gleason 5+5=10. Der Tumor ist PSA-positiv (g) und -negativ (oder nur fokal positiv) für Chromogranin A (Vergr. g 250:1, h 50:1)

dokrinen Serummarkern im Rahmen der Strahlentherapie. Nach multivariablen Analysen sind im Rahmen einer palliativen Bestrahlung von androgeninsensitiven Prostatakarzinomen hohe prätherapeutische Serumwerte der NSE prädiktiv für ein kürzeres Überleben, wobei nach Abschluss der Bestrahlung die Chromogranin-A-Serumwerte anstiegen [19]. Dies demonstriert nicht nur die Strahlenresistenz der NE-Tumorzellen, sondern zeigt

auch, dass unter der Bestrahlung ein Differenzierungswandel (exokrin → endokrin) stattgefunden haben muss. Andernfalls ließe sich bei der bekannten, fehlenden Proliferationsaktivität der NE-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 pT<sub>3</sub>-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 Colleges 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].

## Neuroendokrine Differenzierung und Strahlentherapie

Nach den Empfehlungen der CAP stellt die NE-Differenzierung im Prostatakarzinom keinen Marker dar, der routinemäßig bei PCa-Patienten 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 die 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 PCa-Patienten, die innerhalb oder außerhalb von klinischen Studien bestrahlt werden sollen, empfiehlt sich deshalb routinemäßig, den NE-Status zu bestimmen. Dazu gehört der immunhistochemische Nachweis von Chromogranin A im Tumorgewebe des Patienten und die Bestimmung von Chromogranin A und von NSE im Serum. Dies gilt vor allem für die Patienten, die eine primäre Strahlentherapie der radikalen Prostatektomie vorziehen.

Wenn der in den Stanzbiopsien erfasste Tumoranteil schon eine ausgedehnte NE-Differenzierung aufweist (■ **Abb. 2**), stellt sich natürlich die Frage, ob der Patient in dieser Situation überhaupt von einer Strahlentherapie profitiert und inwieweit die operative Entfernung der Prosta-

ta 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 extraprostatatischen Tumoranteile oder die tumorinfiltrierten Absetzungsrän-der 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 NE-Differenzierung ist ein häufiges Phänomen in den gewöhnlichen Adenokarzinomen der Prostata, sie entzieht sich aber der histopathologischen und klinischen Routinediagnostik. NE-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 NE-Differenzierung erfolgt immunhistochemisch im Tumorgewebe und durch die Bestimmung der Chromogranin-A- und NSE-Serumwerte. Diese Untersuchungen empfehlen sich immer dann, wenn ein PCa-Patient 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. H. Bonkhoff**

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

## Danksagung

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

**Interessenkonflikt:** Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

## Literatur

1. Ahel MZ, Kovacic K, Tarle M (2001) Cross-correlation of serum chromogranin A, %F-PSA and bone scans in prostate cancer diagnosis. *Anticancer Res* 21:1363–1366
2. Berruti A, Dogliotti L, Mosca A et al. (2000) Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 88:2590–2597
3. Bonkhoff H (1998) Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue: morphogenesis, proliferation, and androgen receptor status. *Prostate Suppl* 8:18–22
4. Bonkhoff H (2001) Neuroendocrine differentiation in human prostate cancer. Morphogenesis, proliferation and androgen receptor status. *Arch Oncol Suppl* 2:141–144
5. Bonkhoff H, Remberger K (1996) Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. *Prostate* 28:98–106
6. Bonkhoff H, Remberger K (1998) Morphogenetic concepts of normal and abnormal growth of the human prostate. *Virchows Arch* 433,195–202
7. 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* 423:291–294
8. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K (1994 a) Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. Simultaneous demonstration of cell specific epithelial markers. *Hum Pathol* 25:42–46
9. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K (1994 b) The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate. *Prostate* 24:114–118
10. 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
11. 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
12. Bonkhoff H, Stein U, Aumüller G, Remberger K (1996) Differenzial expression of 5  $\alpha$ -reductase isoenzymes in the human prostate and prostatic carcinoma. *Prostate* 29:261–267
13. 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
14. 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
15. 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* 102:480–485
16. Di Sant'Agnese PA, Cockett AT (1996) Neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy. *Cancer* 78:357–361
17. Di Silverio F, Sciarra A (2003) Combination therapy of ethinylestadiol and soamstostatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranin A in patients with androgen ablation refractory prostate cancer. *J Urol* 170:1812–1816

18. Fixemer T, Remberger K, Bonkhoff H (2002) Apoptosis resistance of neuroendocrine phenotypes in prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 53:118–123
19. Hvamstad T, Jordal A, Hekmat N et al. (2003) Neuroendocrine serum tumour markers in hormone-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 44:215–221
20. 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
21. 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* 46:126–133
22. Sciarra A, Mariotti G, Gentile V et al. (2003 a) Neuroendocrine differentiation in human prostate tissue: is it detectable and treatable? *BJU Int* 91:438–445
23. Sciarra A, Monti S, Gentile V et al. (2003 b) Variation in chromogranin A serum levels during intermittent vs. continuous androgen deprivation therapy for prostate adenocarcinoma. *Prostate* 55:168–179
24. Sciarra A, Voria G, Monti S et al. (2005) Clinical understaging in patients with prostate adenocarcinoma submitted to radical prostatectomy: predictive value of serum chromogranin A. *Prostate* 58:421–428
25. Tarle M (1999) Serum chromogranin A in monitoring metastatic prostate cancer patients. *Anticancer Res* 19:5663–5666
26. Tarle M, Ahel MZ, Kovacic K (2002) Acquired neuroendocrine-positivity during maximal androgen blockade in prostate cancer patients. *Anticancer Res* 22:2525–2529
27. Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC et al. (1997) Cathepsin D and chromogranin A as predictors of long term disease specific survival after radical prostatectomy for localized carcinoma of the prostate. *Cancer* 80:2109–2119
28. 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
29. Wiegel T (2002) Prostatakarzinom. *Onkologie Suppl* 1:518–520
30. 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* 21:1475–1479

**P. Reuter**

### Springer Lexikon Medizin

Heidelberg: Springer-Verlag 2004, 2382 S., 2804 Abb., (ISBN 3 - 540- 2041), 29.95 EUR

Ein medizinisches Lexikon wird von Studierenden der Medizin, Ärztinnen und Ärzten sowie von im Gesundheitsdienst Tätigen, aber auch von medizinischen Laien zu Rate gezogen. Wenn ein medizinisches Lexikon den weit gespannten Benutzerkreis umfassend, fundiert und verständlich informiert, erfüllt es seine Aufgabe. Diesem Anspruch wird das neue „Springer Lexikon Medizin“ in vollem Umfang gerecht.

Das im Jahre 2004 erschienene Lexikon würde sich damit aber nicht von anderen auf dem Markt befindlichen Wörterbüchern der Medizin unterscheiden. Der Herausgeber Peter Reuter und die Verlagsredaktion haben sich ein neues Konzept ausgedacht, das dieses Lexikon in seiner Informationsvermittlung deutlich von vergleichbaren medizinischen Wörterbüchern abhebt. Zusätzlich zu den ca. 60000 vergleichsweise „kurzen“ Stichwörtern mit prägnanten Erklärungen der Begriffe wurden ca. 20000 Begriffe aufgenommen, die in ihren Beschreibungen über herkömmliche Lexikoninformationen hinausgehen.

Die gute Lesbarkeit der Texte und die daraus resultierende schnelle Erfassbarkeit der Information beruht auf der klaren Gliederung, dem übersichtlichen Schriftbild und nicht zuletzt auf jeglichem Verzicht von Abkürzungen. Sehr benutzerfreundlich und hilfreich – vor allem für Anfänger in der Medizin und für medizinische Laien – sind die Verweise auf Synonyme. An Naturheilkunde interessierte Leser werden sich freuen, diesen Bereich nun auch in ein Fachlexikon aufgenommen zu wissen.

Konsequent hat der Autor im Hinblick auf die weltweit meist verbreitete Wissenschaftssprache ca. 50000 Begriffe ins (amerikanische) Englisch übertragen; diese folgen unmittelbar dem deutschen Begriff. Durch die Aufnahme einer so umfangreichen Zahl an englischen Fachausdrücken wird das Lexikon zugleich ein Nachschlagewerk im Sinne eines Deutsch - Englischen Sprachlexikons.

Neu für ein Lexikon dieser Art ist die Idee, 44 aktuelle Themen aus allen Bereichen der Medizin in lehrbuchartiger Weise

in das Lexikon einzufügen. Der Themenbereich spannt sich zwischen häufigen Erkrankungen (z.B. Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, Mykosen), Diagnoseverfahren (Elektroenzephalogramm, Elektrokardiogramm), anatomisch-physiologischen Abhandlungen von Sinnesorganen (Gehör, Geruchssinn) bis zu ethischen Problemen der Gegenwart (z.B. Klonierung, Euthanasie) aus. Die Kapitel wurden von international ausgewiesenen Wissenschaftlern verfasst, die ihr Spezialgebiet didaktisch exzellent vermitteln. Die Darstellungen sind vielfach aktueller und umfassender als in manchen Lehrbüchern. So kann sich der Leser in Wort und Bild, z.B. über AIDS auf 21 Seiten, über Gentransfer und Gentherapie auf 16 Seiten oder über SARS auf 2,5 Seiten informieren.

Die Illustration mit ca. 2800 Abbildungen und Tabellen ist sehr gelungen.

Bei der Erstauflage eines Lexikon können sich die „Beckmesser“ genüsslich ans Werk machen und sich freuen, wenn es „...mit der der Kreide manche Qual.“ gibt. Der Benutzer wird Begriffe vermissen; er wird sicher unter den 80000 Stichwörtern auch Fehler entdecken. Das ergeht dem Rezensenten auch so; er wird diese im Sinne positiver Kritik an den Autor weitergeben.

Das neue Springer Lexikon Medizin nimmt ob seines Umfangs im Bücherregal zwar viel Raum ein, der steht diesem Werk vom Inhalt und von der Ausstattung her jedoch uneingeschränkt zu.

*Bernhard Tillmann (Kiel)*