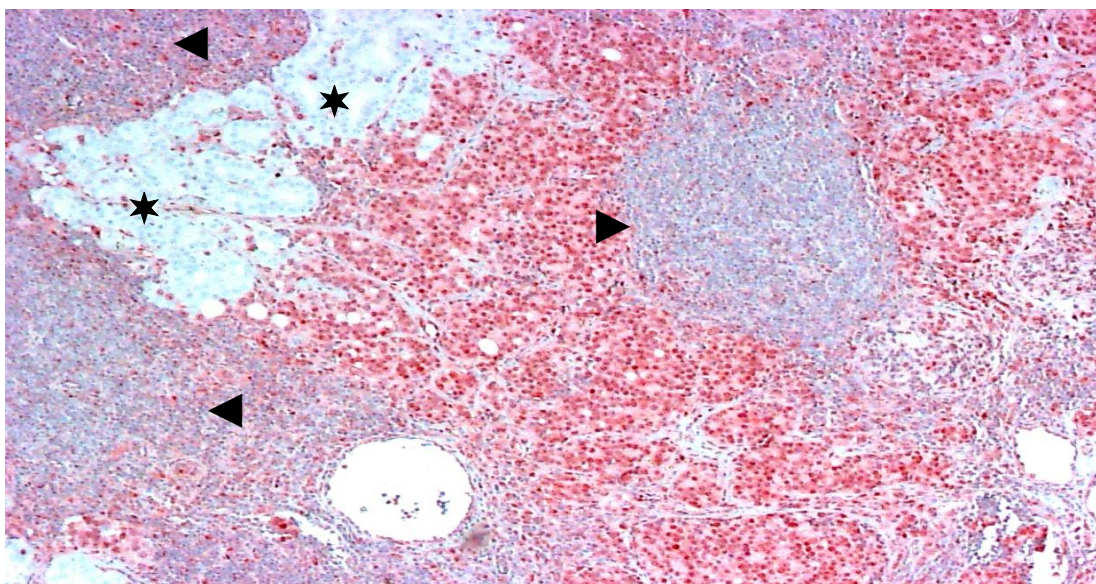


## Prognostische Bedeutung des Tumorsuppressor PTEN

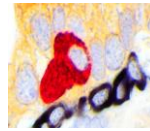
PTEN (phosphatase and tensin homologue) ist ein Tumorsuppressorgen lokalisiert auf Chromosom 10 (daher der Name PTEN), das den Zellzyklus kontrolliert. Der Verlust von PTEN führt zur unkontrollierten Proliferation von Tumorzellen und bestimmt somit maßgeblich die Aggressivität des Prostatakarzinoms (PCa). Die Ursache für den Funktionsverlust von PTEN liegt meistens in einer chromosomalen Deletion und selten (< 10%) in einer Mutation oder Hypermethylierung des PTEN Gens. Ein PTEN Verlust findet sich in etwa 20% der operierten PCa, 40% der Metastasen und in etwa 50% der kastrationsresistenten PCa (CRPCa). Der PTEN Verlust korreliert eng mit dem Gleason Grad und ist in Gleason score 7 Tumoren doppelt so häufig als in Gleason score 6 PCa. In Metaanalysen ist der Verlust von PTEN eng mit dem Gleason Grad, der extraprostatatischen Tumorausdehnung und dem PSA Rezidiv nach Prostatektomie korreliert. Der Verlust von PTEN ist ein unabhängiger Prognosefaktor für das PCa spezifische Überleben. PTEN gilt deshalb zurzeit als der wichtigste molekulare Prognosefaktor des PCa.

### Nachweismethoden

Die Bestimmung des PTEN Staus im Tumorgewebe des Patienten erfolgt mit der FISH (Fluoreszenz- in situ- Hybridisierung) Methode unter Verwendung genspezifischer Sonden oder mit der Immunhistochemie. In etwa 40% der PCa ist der Verlust von PTEN innerhalb eines Tumors heterogen verteilt, so dass die Immunhistochemie als Detektionsmethode geeigneter erscheint als die aufwendige FISH Methode. Immunhistochemisch liegt ein PTEN Verlust vor, wenn die Immunreaktion in den Tumorzellen (Kern und Zytoplasma) fehlt oder gegenüber angrenzenden benignen Drüsen oder Stromaanteilen erheblich reduziert ist. Nur im Zweifelsfall ist die FISH Methode erforderlich, mit deren Hilfe ein homozygoter oder heterozygoter PTEN Genverlust objektiviert werden kann. Bei Verlust beider Allele (homozygot) ist der Funktionsverlust von PTEN maximal.



Lymphknotenmetastase mit weitgehend intakter Expression von PTEN und nur fokalem PTEN Verlust (★) (intratumorale Heterogenität). Lymphatische Gewebe (▶)

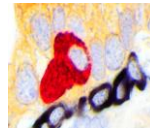


### **Assoziation mit der TMPRSS2-ERG Genfusion**

Es besteht einen Zusammenhang zwischen dem Verlust von PTEN und der TMPRSS2-ERG Genfusion, die häufigste genetische Aberration des PCa, die sich in der Routinediagnostik mit der ERG Immunhistochemie einfach nachweisen lässt. Der Verlust von PTEN findet sich 2-5-mal häufiger in ERG positiven als in negativen PCa. Die TMPRSS2-ERG Genfusion findet sich bereits in etwa 20% der Vorläufer des PCa (HGPIN) und weist diese HGPIN als Hochrisikoläsionen aus, weil sie sehr häufig mit fusionspositiven PCa assoziiert sind. Der PTEN Verlust findet sich dagegen nicht in HGPIN, dafür aber in den potenziell aggressiven PCa mit intraduktaler Tumorausbreitung, eine wichtige Differenzialdiagnose von HGPIN. Während der Verlust von PTEN eng mit dem Gleason Grad korreliert, gilt dies nicht für die TMPRSS2-ERG Genfusion. Etwa 50% aller PCa sind ERG positiv, wobei die prognostisch deutlich besseren PCa der antero-zentralen Zone (Transitionalzone) nur selten (<10%) ERG positiv sind. Wegen der Häufung von PTEN Verlust in ERG positiven PCa war man ursprünglich der Ansicht, dass PTEN (-)/ ERG (+) PCa sich prognostisch schlechter als PTEN (-)/ERG (-) PCa verhalten. Größere Studien zeigen aber, dass sich bezüglich der PSA Rezidive alle PTEN negative (unabhängig vom ERG Status) schlechter verhalten als PTEN positive Fälle. Wenn der Endpunkt allerdings der Prostatakrebstod ist, dann verhalten sich PTEN (-)/ERG (-) PCa schlechter als PTEN (-)/ERG (+) PCa. Nur die PTEN (-)/ ERG (-) PCa sind prognostisch ungünstiger als die PTEN (+) PCa. Bei PTEN Verlust sprechen ERG negative PCa schlechter auf den Androgenentzug als ERG positive Fälle an. Die Bedeutung des ERG negativen Befundes könnte mit der Therapie (Bestrahlung, Androgenentzug) in Zusammenhang stehen.

### **Potenziell insignifikante Prostatakarzinome**

Bei potenziell insignifikanten PCa, die in der Stanzbiopsie diagnostiziert werden (siehe Kapitel abwartende Haltung), besteht heute die Option auf Active Surveillance (AS). Selbst unter restriktiven Selektionskriterien erweist sich die AS Strategie in etwa 30% der Fälle als ungeeignet. Besser Selektionskriterien werden deshalb gefordert. Wie bereits erwähnt (siehe Kapitel abwartende Haltung) haben in AS Studien ERG positive PCa eine höhere Progressionstendenz als ERG negative PCa. Noch deutlicher zeichnet sich das für PTEN negative PCa ab. In aktuellen AS Studien bei low risk PCa (Gleason 3 + 3 = 6) prognostiziert der PTEN Verlust zum Zeitpunkt der Diagnose ein hohes Progressionsrisiko und ein Upgrading bzw. Upstaging in der Prostatektomie, so dass bei PTEN Verlust eine AS Strategie infrage gestellte muss. Auch hier besteht eine auffällige Häufung von PTEN Verlust bei ERG positiven PCa. Etwa 76% der ERG positiven PCa zeigten PTEN Verluste. PTEN (-)/ERG (+) PCa hatten darüber hinaus eine höhere Progressionstendenz als PTEN -/ERG- Fälle. Insgesamt liegt bei PTEN Verlust ein 2.3 – 5.3- fach erhöhtes Risiko einer Tumorprogression und Upgrading- bzw. Upstaging in der Prostatektomie gegenüber den PTEN positiven Fällen vor. Noch eindeutiger ist der Befund bei Gleason 3+4. Hier prognostiziert der PTEN Verlust ein zweifach erhöhtes Risiko einer extraprostatatischen Tumorausdehnung in der Prostatektomie. Die Bestimmung des PTEN und ERG Status bei potenziell insignifikanten PCa in der Stanzbiopsie verbessert somit die Selektionskriterien und erhöht die Sicherheit und Akzeptanz der AS.



## Literatur

Lokman U, Erickson AM, Vasarainen H, Rannikko AS, Mirtti T. PTEN loss but not ERG expression in diagnostic biopsies is associated with increased Risk of progression and adverse surgical findings in men with prostate cancer on active surveillance. *Eur Urol Focus*. 2018, 6:867-873.

Jamaspishvili T, Berman DM, Ross AE, Scher HI, De Marzo AM, Squire JA, Lotan TL. Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2018, 4: 222-234