

Östrogene und Prostatakarzinom

Neue Konzepte zur Pathogenese

HELMUT BONKHOFF

Seit den grundlegenden Arbeiten von Charles Huggins über die Hormonabhängigkeit des Prostatakarzinoms wurden Östrogene therapeutisch genutzt und werden heute noch im Rahmen einer sekundären Hormontherapie eingesetzt. Nach neuen Erkenntnissen sind Östrogene aber auch an der Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms beteiligt.

Die Wirkung der Östrogene auf die Prostata ist komplex und erfolgt systemisch (über die Hypophyse unter Senkung der testikulären Androgensynthese) und lokal (über verschiedene Östrogenrezeptoren in der Prostata) [1–5]. Die Prostata verfügt über ein dual angelegtes Östrogenrezeptorsystem. Der Östrogenrezeptor alpha (ER α) wird im Prostatastroma und in der Basalzellschicht exprimiert [6]. Letztere ist Androgen-unabhängig und beherbergt das Proliferations- und Stammzellkompartiment des Prostataepithels [7]. Der Östrogenrezeptor beta (ER β) wird dagegen überwiegend in den sekretorischen (Androgen-abhängigen und PSA-produzierenden) Zellen des Prostataepithels exprimiert [9]. Bei der Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms (PCa) erfährt dieses duale Östrogenrezeptorsystem erhebliche Veränderungen [6–9].

Bedeutung der Östrogene und ihrer Rezeptoren für die PCa-Entstehung

Die kanzerogene Wirkung der Östrogene (Östradiol) auf das Prostataepithel ist tierexperimentell zweifelsfrei nachgewiesen [10]. Noble-Ratten entwickeln unter niedrigen Testosterondosen über hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasien (HG-PIN) in etwa 40% der Fälle PCa. Wenn Testosteron zusammen mit Östradiol appliziert wird, dann entstehen PCa zu 100% [10]. Demnach potenziert Östradiol die kanzerogene Wirkung der Androgene auf das Prostataepithel. Dieser Östrogeneffekt wird über den ER α vermittelt. Wenn das ER α -Gen experimentell ausgeschaltet wird (ER α knockout), dann entstehen unter Testosteron- und Östradiolgabe weder HG-PIN noch PCa [11]. Somit ist der ER α für die Tumorentstehung in der Prostata unerlässlich, zumindest in diesem Tiermodell. Ein weiterer Pathomechanismus, der heute bei der Entstehung des PCa diskutiert wird, bezieht sich auf chronisch entzündliche Prozesse, die über oxidative DNA-Schäden zur proliferativen inflammatorischen Atrophie (PIA) und dann direkt oder indirekt über HG-PIN zum PCa führen [12]. Im Tiermodell induzieren Östrogene abakterielle Prostatitiden, die über den ER α vermittelt werden. Östradiol und sein Rezeptor (ER α) sind somit direkt oder indirekt über chronisch entzündliche Prozesse an der Tumorentstehung in der Prostata beteiligt [3].

Aus der Humanpathologie gibt es eine Reihe von Befunden, die dafür sprechen, dass auch beim Mensch Östradiol und sein Rezeptor (ER α) eine zentrale Rolle bei der Kanzerisierung der

Prostata spielen. In prämaligen Prostataveränderungen vom Typ HG-PIN kommt es im Zellsystem des Prostataepithels zu schweren Proliferationsstörungen. Die Proliferationsaktivität verlagert sich aus der Basalzellschicht in das Differenzierungskompartiment des Prostataepithels, den sekretorischen Zellen [7]. Mit der Proliferationszone verlagert sich auch die Expression des ER α in das sekretorische Epithel, in dem sich die dysplastischen Veränderungen manifestieren. Diese abnorme Expression des ER α findet sich auf mRNA- und Proteinebene in etwa 30% beziehungsweise in 10% aller HG-PIN [6] (**Abbildung 1a** und **b**). Demnach verhält sich der ER α wie ein Onkogen, das bei der malignen Transformation des Prostataepithels überexprimiert wird. Das sekretorische Prostataepithel verfügt jetzt über die Rezeptoren, die für die kanzerogene Wirkung der Östrogene zwingend erforderlich sind. In einer multizentrischen Studie mit dem ER α -Antagonisten Toremifen wurden 514 Männer mit der Diagnose HG-PIN randomisiert und nach sechs und zwölf Monaten rebiopsiert. Bereits nach zwölf Monaten wurden im Toremifen-Arm 48,2% weniger PCa diagnostiziert als im Placebo-Arm [13]. Der optimale präventive Effekt von Toremifen wurde mit einer Dosis von 20 mg/Tag erreicht. Im Gegensatz zu Finasterid hat Toremifen keinen Einfluss auf das Prostatavolumen und führt nicht zu einer vermehrten Detektion von aggressiven PCa. Wegen seiner sehr guten Verträglichkeit ist Toremifen deshalb ein vielversprechender Kandidat für die Chemoprävention des Prostatakarzinoms [13, 14].

Beim Mann entstehen Östrogene überwiegend aus Testosteron unter Einfluss der P450-Aromatase (CYP19 Gen). Dieses Enzym ist aktiv im Fettgewebe, Nebenniere, Hoden und in der Prostata, wo bei entsprechender Enzymaktivität über Cholesterin und Testosteron Östrogene gebildet werden [3]. Wird die intraprostatiche Östrogensynthese unterbunden (wie z.B. im Aromatase-knockout (ArKO) Mausmodell) entstehen keine PCa [11]. Dies unterstreicht die Bedeutung der P450-Aromatase für die Regulierung der intraprostatiche Östrogensynthese und die Kanzerogenese in der Prostata.

Wenn die Androgene allein für die Entstehung des PCa verantwortlich wären, dann müsste man erwarten, dass durch den massiven Androgenanstieg in der Pubertät die Vorläufer des PCa bei jungen Männern rasant zunehmen würden. Dafür gibt es aber keine Hinweise. Im Gegenteil, der Testosteronspiegel im

Blut und in der Prostata nimmt mit dem Alter ab, während die Östrogen/Androgen-Ratio in der Prostata zunimmt. Neben dem Alter führen auch Cholesterin (Adipositas!) und 5 α -Reduktaseinhibitoren zu einer erhöhten intraprostatatischen Östrogensynthese [4]. Wenn man die Biosynthese von Dihydrotestosteron inhibiert, erhöht man das intraprostatatische Testosteron, das bei entsprechender Aktivität der P450-Aromatase zur vermehrten intraprostatatischen Östrogensynthese führt. Es stellt sich die Frage, ob gerade die Östrogen-induzierten HGPIN mit einem erhöhten Progressionsrisiko einhergehen. Dafür gibt es durchaus Hinweise. Etwa 20% aller HGPIN sind Träger der TMPRSS2-ERG-Genfusion, die über Östrogene und deren Rezeptoren reguliert wird und eng mit dem Entstehen von TMPRSS2-ERG-positiven PCa assoziiert ist (siehe unten).

Ein anderer Östrogenrezeptor, der indirekt an der Tumorentstehung in der Prostata beteiligt ist, ist ER β , der 1997 aus der Prostata und dem Ovar der Ratte kloniert wurde [15]. ER β besitzt eine hohe Affinität gegenüber Phytoöstrogenen, die einen geringen Östrogeneffekt besitzen und eine, dem Tamoxifen ver-

gleichbare Affinität gegenüber den Östrogenrezeptoren haben [15]. Hinweise auf eine protektive und antitumorale Wirkung der Phytoöstrogene ergaben sich erstmals aus epidemiologischen Studien, die zeigten, dass in Japan und China mit einer traditionell phytoöstrogenreichen Ernährung, die Inzidenz des klinisch manifesten PCa gegenüber den westlichen Industrieländern deutlich geringer ist [16]. Natürliche Phytoöstrogene wie Genistein, Indol-3-Carbinol und Resveratrol binden vorzugsweise an den ER β und wirken protektiv auf das Prostataepithel. Die antitumoralen Eigenschaften der Phytoöstrogene wurde in zahlreichen Studien in vivo und in vitro dokumentiert. Dazu gehören die Unterdrückung der Proliferation, der Angiogenese, der 5- α -Reduktaseaktivität und der Androgenrezeptorexpression [17–25]. Die biologische Wirkung der Phytoöstrogene ist jedoch eng mit der Präsenz und Funktionalität des ER β sowie mit der genetischen Disposition verknüpft. In der adulten Prostata wird der ER β ausgedehnt und stark in den sekretorischen Zellen des Prostataepithels exprimiert (**Abbildung 2a**). Im Rahmen der Tumorentstehung geht jedoch der ER β partiell verloren, was den

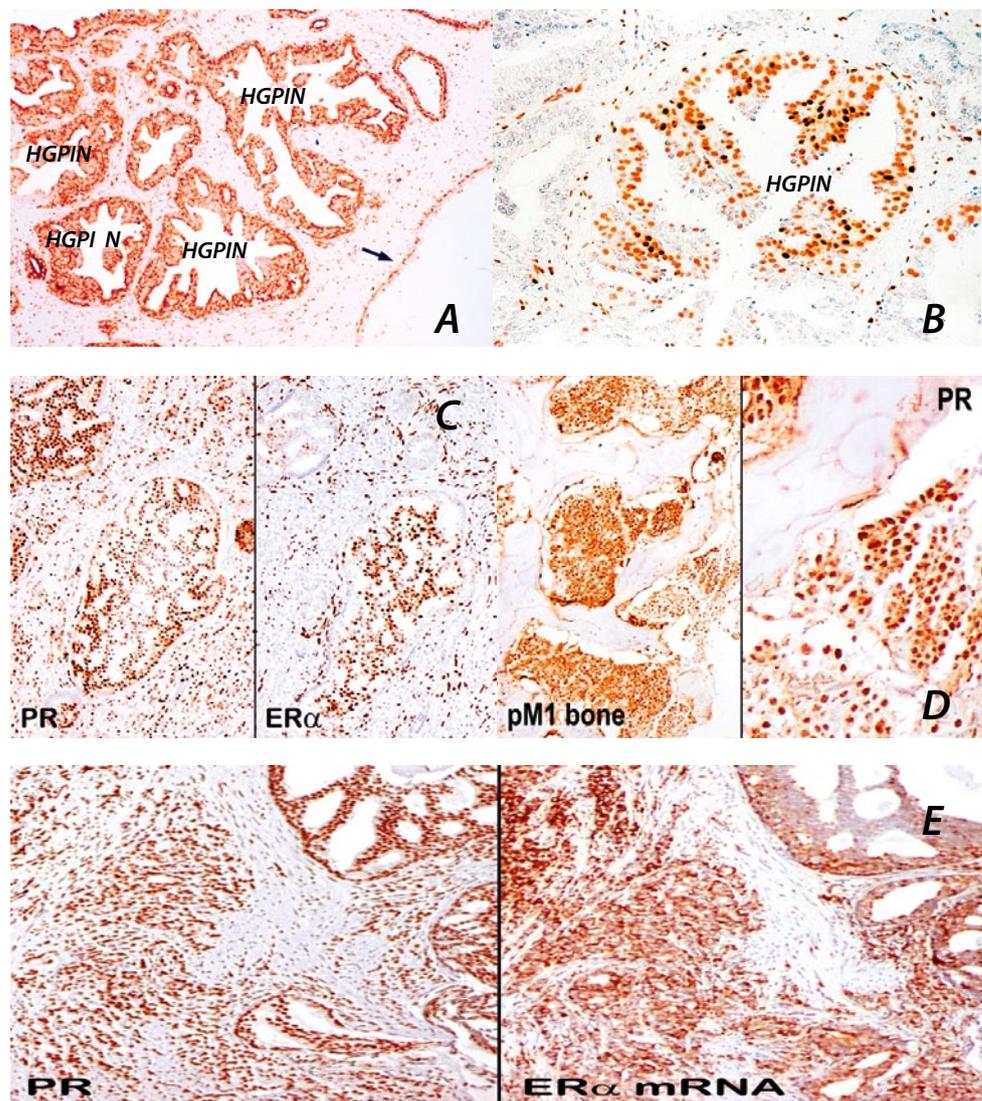


Abbildung 1: Differenzielle Expression des Östrogenrezeptor alpha (ER α) und des Progesteronrezeptor (PR) in der Prostata und im Prostatakarzinom. HGPIN mit Überexpression des ER α auf mRNA- Ebene (A) und auf Proteinebene (B). In den normalen Drüsen finden sich ER α -Transkripte nur in der Basalzellschicht (Pfeil). Prostatakarzinom mit intraduktaler Ausbreitung (Gleason 4 + 4 = 8) mit Expression des PR und des ER α (C). Knochenmetastase mit ausgedehnter Expression des PR (D). Kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit ausgedehnter Expression des PR und des ER α auf mRNA- Ebene (E)

aus Bonkhoff H & Berges R. Eur Urol 2009; 55: 533–42

ERβ als einen Tumorsuppressor ausweist [9]. Etwa 40% der HGPIN zeigen eine deutlich verminderte Rezeptorexpression im Vergleich zum normalen Prostataepithel [9] (**Abbildung 2b**).

Eine signifikante antitumorale und präventive Wirkung ist von Phytoöstrogenen durch den Verlust des ERβ in diesen HGPIN nicht zu erwarten. Hinzu kommen genetische Polymorphismen des ERβ-Gens. Bei schwedischen Männern besteht ein direkter Zusammenhang zwischen spezifischen Polymorphismen in der Promotorregion des ERβ-Gens und der Reduktion des PCa durch die Einnahme von Phytoöstrogenen [26]. Die präventive Wirkung der Phytoöstrogene ist somit abhängig von der genetischen Disposition und dem individuellen ERβ-Status in der Prostata.

Rolle der Östrogene und ihrer Rezeptoren in der PCa-Progression

Beide Östrogenrezeptoren (ERα und ERβ) sind, wenn auch in unterschiedlicher Weise, an der Tumorprogression beteiligt. In hormonell unbehandelten PCa bleibt die Expression des ERβ (im Gegensatz zu HGPIN) weitgehend erhalten. Dies gilt vor allem auch für Lymphknoten- und Knochenmetastasen [9] (**Abbildung 2c**). Bei diesen Patienten wären ERβ-spezifische Agonisten geeignet, den Tumorprogress zu verlangsamen. Neue Studien zeigen, dass Phytoöstrogene wie Genistein eine signifikante antiandrogene Wirkung ausüben können. Im Mausmodell unterdrückt die orale Einnahme von Genistein die Transkriptionsaktivität des Androgenrezeptors in der Prostata um 50–80% [27]. Ein substanzialer Verlust des ERβ findet sich erst im kastrationsresistenten Tumorstadium (**Abbildung 2d**). In etwa 40% der Fälle geht der ERβ partiell und in 10% komplett verloren [9], was den therapeutischen Nutzen von ERβ-spezifischen Agonisten in diesen Tumoren erheblich einschränkt.

Völlig anders verhält es sich mit dem ERα. PCa mit einem geringen und intermediären Progressionsrisiko exprimieren den ERα wenn überhaupt nur im Tumorstroma. Erst in den potenziell aggressiven PCa (Gleason score ≥ 8) und im Rahmen der Tumorprogression lässt sich der ERα zunehmend auch in den Tumorzellen nachweisen. Die höchsten Expressionsraten auf mRNA- und Proteinebene finden wir in Metastasen und im kastrationsresistenten Tumorstadium [6]. Wenn dieser Östrogenrezeptor funktionell aktiv, also biologisch relevant ist, würde man erwarten, dass in diesen Karzinomen auch ERα-regulierte Gene exprimiert werden. Im Mammakarzinom und in anderen Östrogen-regulierten Tumoren ist der Progesteronrezeptor (PR) der wichtigste ERα-induzierte Marker, der über die Funktionsfähigkeit des ERα und das Ansprechen auf ERα-Antagonisten Auskunft gibt. Im PCa verhält sich der PR-Status ähnlich wie der des ERα (**Abbildung 1c**). Etwa 30% der metastasierten und kastrationsresistenten PCa zeigen eine signifikante Expression des PR in mehr als der Hälfte der Tumorzellen (**Abbildung 1d und e**). Der Nachweis des ERα und des PR im Rahmen der Tumorprogression dokumentiert, dass diese Tumoren Östrogene und Gestagene über rezeptorvermittelte Mechanismen für ihr Wachstum nutzen können [28]. Eine sekundäre Hormontherapie mit Östrogenen oder Gestagenen könnte somit bei PCa, die über den ERα oder PR verfügen, mehr Schaden anrichten als nützen.

Für die Beteiligung der Östrogene an der Progression des PCa sprechen auch neue Erkenntnisse über die Regulierung eines der wichtigsten genetischen Veränderungen im PCa durch Östrogene und deren Rezeptoren [29]. Gemeint ist die chromosomale Translokation des androgenregulierten Gens „transmembrane protease serine 2“ (TMPRSS2) und dem Gen ERG aus der Familie der ETS-Transkriptionsfaktoren, die zur Fusion beider Gene führt. Immerhin sind 40–60% aller Prostatakarzinome Träger der

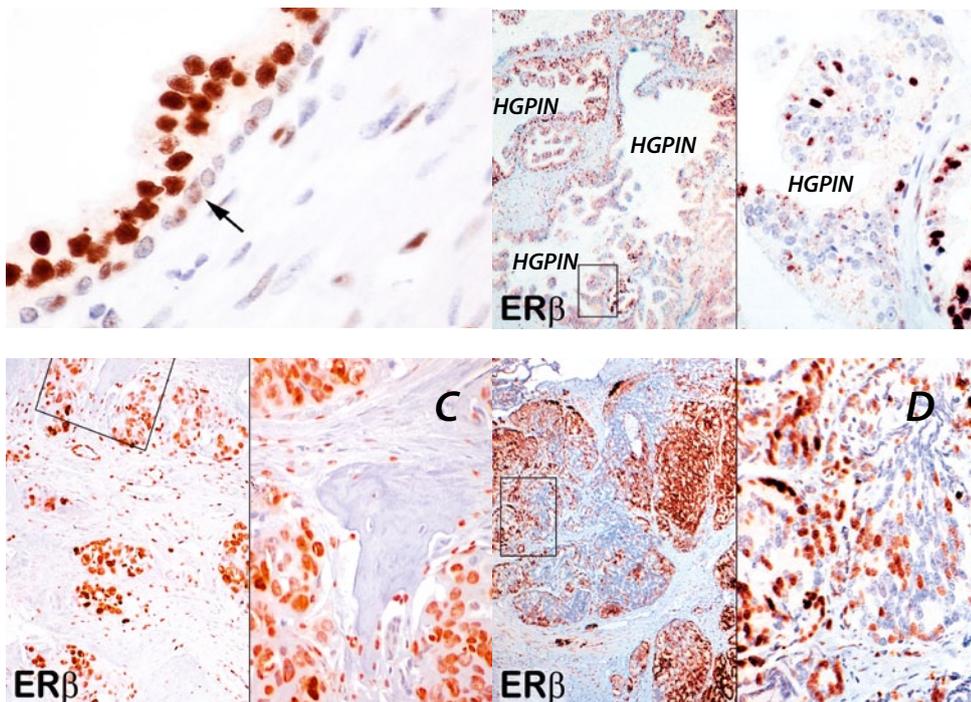


Abbildung 2: Differenzielle Expression des Östrogenrezeptor beta (ERβ) in der Prostata und im Prostatakarzinom. Normale Prostata mit starker Expression des ERβ im sekretorischen Epithel und schwacher Expression in der Basalzellschicht (Pfeil) und im Stroma (A). HGPIN mit schwerem Verlust des ERβ (B). Knochenmetastase mit ausgebreiteter Expression des ERβ (C). Kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit partiellem Verlust des ERβ (D).

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) in präklinischen und klinischen Studien

Autoren	SERM	Studiendesign	Befunde
Neubauer et al. [37]	Raloxifen	PAIII-Ratten-PCa-Modell	reduziert die Metastasierung, verlängert Überleben
Kim et al. [38]	Raloxifen	LNCaP	induziert Apoptose
Kim et al. [39]	Raloxifen	PC-3, PC3M, DU145	induziert Apoptose
Neubauer et al. [40]	Trioxifen	PAIII-Ratten-PCa-Modell	reduziert die Metastasierung, verlängert Überleben
Bhattacharyya et al. [40]	Fulvestrant (ICI 182,780)	LNCaP	Abschwächung des AR, 70% Wachstumsinhibition
Chadha et al. [42]	Fulvestrant (ICI 182,780)	20 Patienten mit KRPCa Phase-II-Studie	keine klinische Aktivität
Raghow et al. [43]	Toremifen	TRAMP	senkt PCa-Inzidenz um 65% verhindert HGPIN, verlängert Überleben
Price et al. [13]	Toremifen	514 Patienten mit HGPIN Phase-IIB-Studie	senkt PCa-Inzidenz nach 12 Monate um 48,2%
Smith et al. [44]	Toremifen	1.392 Patienten unter ADT Phase-III-Studie	erhöht die Knochendichte
Smith et al. [45]	Toremifen	1.389 Patienten unter ADT Phase-III-Studie	senkt Cholesterin, LDL und Triglyzeride erhöht HDL

AR = Androgenrezeptor; TRAMP = „transgenic adenocarcinoma mouse prostate“; HGPIN = hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie; KRPCa = kastrationsresistente Prostatakarzinome; ADT = Androgendeprivationstherapie

aus Bonkhoff H & Berges R. Eur Urol 2009; 55: 533–42

TMPRSS2-ERG-Fusion, wobei zurzeit widersprüchliche Daten über die prognostische Bedeutung dieser genetischen Veränderung vorliegen. Unstrittig ist jedoch, dass sich die TMPRSS2-ERG-Fusion sowohl in metastasierten als auch in kastrationsresistenten und letal verlaufenen PCa nachweisen lässt [30]. Neue Studien zeigen, dass dieser molekulare Subtyp durch Östrogene und deren Rezeptoren reguliert wird, wobei die Genaktivität von TMPRSS2-ERG durch ER α -Agonisten gesteigert und durch ER β -Agonisten geschwächt wird [29]. Die Autoren schließen daraus, dass ER α -Antagonisten und ER β -Agonisten neue therapeutische Strategien bei TMPRSS2-ERG-positiven PCa eröffnen könnten.

Stromale (parakrine) Östrogeneffekte

Das Prostatastroma ist hormonabhängig und verfügt über den Androgenrezeptor (AR), den ER α und (etwas weniger stark ausgeprägt) den ER β . Östrogene und Androgene können somit über ihre stromale Rezeptoren parakrin auf das Prostataepithel oder PCa-Zellen einwirken. In tierexperimentellen Studien konnte eindrucksvoll demonstriert werden, dass die Morphogenese der Prostata, epitheliale Reifungsprozesse, AR-Expression und AR-abhängige Signalwege entscheidend durch stromale (parakrine) Östrogeneffekte beeinflusst werden [31]. Das Prostatastroma sezerniert teilweise unter Östrogeneinfluss eine Reihe von parakrinen Wachstumsfaktoren, die das Tumorstroma beeinflussen können. Dazu gehören der „insulin-like growth factor“ (IGF), der „fibroblast growth factor“ (FGF), und der „transforming growth factor beta“ (TGF β) [31]. Im Rahmen des Androgenentzugs und der Tumorstroma kommt es im Tumorstroma zu einer Zunahme des ER α und zu einem Verlust des AR, während die Expression des AR in den Tumorzellen selbst zunimmt [32–

35]. Durch die Zunahme der nukleären Rezeptordichte werden die Tumorzellen hypersensitiv gegenüber residuellen Androgenen und können im Androgenmangel überleben. Der hypersensitive AR gilt heute als die wichtigste Ursache für die Entstehung der Kastrationsresistenz [36]. In klinischen Studien korrelieren der Verlust des stromalen AR und die Überexpression des AR in den Tumorzellen signifikant mit dem Ansprechen auf den Androgenentzug und dem Überleben [33–35]. Die Unterdrückung der AR-Expression (was auch als „AR silencing“ bezeichnet wird) steht deshalb heute als therapeutisches Prinzip im Vordergrund. Sowohl Phytoöstrogene als auch der ER α -Antagonist ICI 182,780 (Fulvestrant) sind in der Lage, die Expression des AR im PCa abzuschwächen und somit AR-abhängige Signalwege zu unterdrücken [21, 41].

Präklinische und klinische Studien mit selektiven Östrogenrezeptormodulatoren

Unter den verschiedenen selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) lieferte der ER α -Antagonist Toremifen bislang die interessantesten Daten (Tabelle 1). Im „transgenen Adenokarzinom Mausmodell“ (TRAMP) entwickelten alle Tiere spontan über HGPIN PCa. Werden diese Tiere mit Toremifen behandelt entstehen keine HGPIN und PCa nur in 35 % der Fälle. In diesem Tiermodell verlängerte Toremifen auch signifikant das Überleben. Während alle unbehandelte Tiere innerhalb von 33 Wochen verstarben, waren 60 % der mit Toremifen behandelten Tiere zu diesem Zeitpunkt noch wohlauf und tumorfrei [43]. Ähnlich vielversprechend sind auch die klinischen Daten. Wie oben dargestellt senkt Toremifen bei Patienten mit HGPIN die Inzidenz des PCa in der Rebiopsie bereits nach zwölf Mo-

naten um 48,2% im Vergleich zum Placebo-Arm [13]. Im Gegensatz zu der nachgewiesenen Wirksamkeit von SERM in präklinischen Studien sind die Ergebnisse von klinischen Studien bei kastrationsresistenten Prostatakarzinomen eher enttäuschend (**Tabelle 1**). Tamoxifen wurde in klinischen Phase-2-Studien getestet und erbrachte keine greifbaren Erfolge. Ein Problem von Tamoxifen ist seine östrogene Wirkung [10]. Auch das in präklinischen Studien aktive Antiöstrogen ICI 182,780 (Fulvestrant) zeigte bei 20 Patienten mit kastrationsresistentem PCa klinisch keine Aktivität [42]. Wenigstens mit Toremifen konnten klinisch relevante Befunde bei PCa-Patienten unter Hormonentzug erhoben werden. Toremifen erhöht signifikant die Knochendichte und verbessert den Lipidstoffwechsel bei Männern unter Androgenentzug; inklusive Senkung des Cholesterins, LDL und Triglyzeride und Erhöhung des HDL [44, 45]. Eine cholesterinsenkende Therapie ist von potenzieller Bedeutung für Patienten unter Hormontherapie. Es ist bekannt, dass das PCa-Cholesterin für die intratumorale Testosteronsynthese nutzt, die im Rahmen der Kastrationsresistenz deutlich zunimmt [46]. Inwieweit Toremifen die Tumprogression verlangsamt, muss klinisch noch geprüft werden.

Offene Fragen

Relevante präventive und therapeutische Effekte sind von Antiöstrogenen nur dann zu erwarten, wenn HGPIN und die Tumorzellen des Patienten über ausreichende Mengen von ER α verfügen. Die Bestimmung des ER α -Status ist somit Voraussetzung für eine geeignete Patientenselektion. Der immunhistochemische Nachweis des ER α und des PR im histopathologischen Untersuchungsmaterial ist jedoch nicht einfach und erfordert neben dem Einsatz von hochsensitiven Antikörpern und Verstärkermethoden („antigen retrieval“) eine sofortige Fixierung des Gewebes in gepuffertem Formalin. Nach routinemäßiger Fixierung sind diese Rezeptoren in archivierten Paraffinblöcken immunhistochemisch oftmals nicht nachweisbar und liefern falsch-negative Befunde [6, 28].

Weitgehend unklar ist die klinische Bedeutung der verschiedenen Östrogenrezeptor-Isoformen. Für den ER α sind bislang drei Isoformen bekannt, ER α -A, ER α -B und ER α -C. Die Isoformen A und B können sowohl in permanenten PCa-Zelllinien als auch im Tumorgewebe von Patienten durch Hypermethylierung der entsprechenden Gene inaktiviert werden, während ER α -C unmethyliert ist und dementsprechend auch im Tumorgewebe des Patienten exprimiert werden kann [47, 48].

Die meisten Daten über den ER β in der Prostata beziehen sich auf die Isoform 1, während über die Funktionen, Lokalisationen und Regulierung der anderen vier ER β -Isoformen wenig bekannt ist [49].

Fazit

Östrogene und ihre Rezeptoren (ER α , ER β) sind an der Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms beteiligt. Dabei stehen im Rahmen der Kanzerogenese (HGPIN) die intraprostatische Östrogensynthese und der ER α im Vordergrund. Für den ER α -Antagonisten Toremifen konnte klinisch eine signifikante Senkung der PCa-Inzidenz nach zwölf Monaten dokumentiert werden. Die Regulierung der TMPRSS2-ERG-Fusion durch

Östrogene und deren Rezeptoren unterstreicht ferner die unterschiedliche Bedeutung des ER α und des ER β für die Entstehung und Progression des PCa. Auch wenn noch viele Fragen über die Funktion, Regulierung und Expression der verschiedenen ER α - und ER β -Isoformen offen bleiben, steckt in dem Konzept ein erhebliches Potenzial für die Entwicklung neuer präventiver und therapeutischer Strategien beim PCa.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. Helmut Bonkhoff

Praxis für Pathologie
Großbeerenstr. 12
12209 Berlin

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten lassen und dass keine potenziellen Interessenkonflikte vorliegen. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.