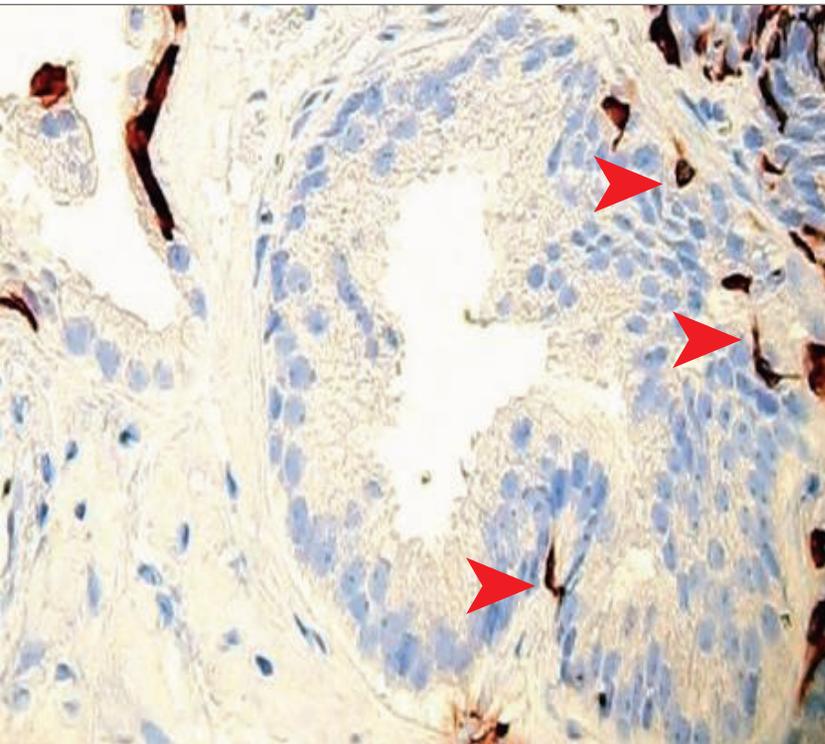


Von der Pathogenese zur Prävention des Prostatakarzinoms

Früherkennung oberstes Ziel

H. BONKHOFF



Bei vielen Prostatakarzinomen ist das maligne Potenzial schon in den Frühstadien angelegt. Die primäre Prävention setzt deshalb schon bei den prämaligen Vorläufern (PIN) an, die zwar klinisch nicht erfassbar sind, aber in der Stanzbiopsie diagnostiziert werden können.

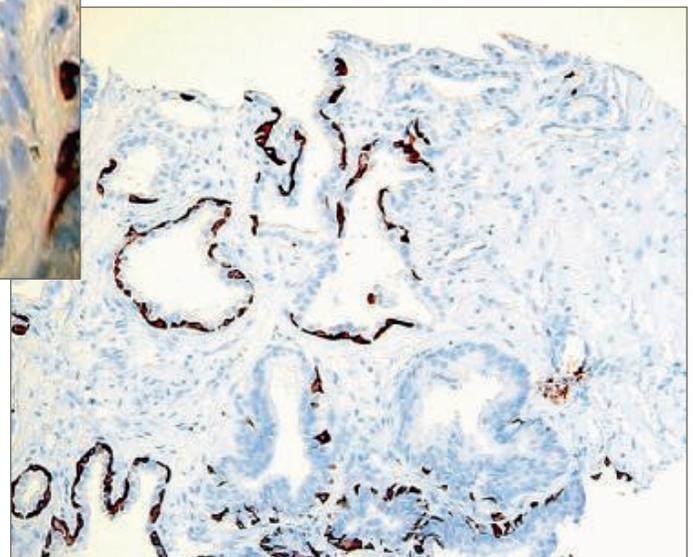


Abbildung 1a + b: HGPIN in einer Stanzbiopsie. Zytologisch ist die Läsion von einem Karzinom nicht zu unterscheiden. Entscheidend ist der immunhistochemische Basalzellbefund. In dieser HGPIN ist die Basalzellschicht bereits erheblich fragmentiert. Nur noch herdförmig sind Basalzellen nachweisbar (Pfeile). Beim definitiven Verlust der Basalzellendifferenzierung ist der Übergang in ein Prostatakarzinom vollzogen. HGPIN mit noch weitgehend intakter Basalzellschicht sind weniger progressionsgefährdet.

Das Prostatakarzinom ist eine heterogene Tumorerkrankung. Das Spektrum reicht von den indolenten Verlaufsformen, die keiner Therapie bedürfen, bis hin zu den aggressiven Tumoren mit letalem Ausgang. Ziel der Prävention sind nicht die latenten, erst nach dem Tod entdeckten Prostatakarzinome (etwa 30% der Männer zwischen 30 und 50 Jahren haben

bereits in ihrer Prostata latente Karzinome) oder die klinisch insignifikanten Prostatakarzinome; im Vordergrund stehen die klinisch relevanten Prostatakarzinome, die einer kurativen oder palliativen Therapie bedürfen. Diese Prostatakarzinome entstehen weniger über einen Prozess der Dedifferenzierung aus ursprünglich hoch differenzierten Karzinomen; vielmehr ist ihr malignes

Potenzial schon in den Frühstadien angelegt. Der Angriffspunkt der primären Prävention des Prostatakarzinoms sind deshalb seine prämaligen Vorläufer, die unter dem Begriff „Prostatische intraepitheliale Neoplasie“ (PIN) zusammengefasst werden [5, 10]. Man unterscheidet zwischen Low-grade-(LGPIN) und High-grade-(HGPIN) PIN. LGPIN ist eine mögliche Vorstu-

fe von HGPIN. Ob aus LGPIN Prostatakarzinome entstehen können, ist unklar. Für die klinische Diagnostik ist alleine HGPIN relevant [5] (Abb. 1a + b). HGPIN entsteht typischerweise in der peripheren Zone und ist ein Vorläufer der Prostatakarzinome der Kategorie Gleason ≥ 6 . Ein möglicher Vorläufer der hochdifferenzierten Prostatakarzinome (Gleason 2–5) ist die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH). PIN ist eine häufige Erkrankung (Tab. 1), die klinisch bislang nicht fassbar ist und die erst in der Stanzbiopsie diagnostiziert werden kann. HGPIN verursacht keine PSA-Erhöhung und erzeugt keinen suspekten Ultraschall- bzw. Tastbefund [5].

Wie hoch ist das Risiko bei HGPIN?

Über den natürlichen Verlauf der HGPIN und das individuelle Progressionsrisiko besteht nach wie vor Unklarheit. Nach Autopsiestudien entsteht HGPIN vor dem Auftreten des Prostatakarzinoms in einem Zeitraum von mehr als zehn Jahren [5]. In Stanzbiopsien ist die Detektion des Prostatakarzinoms nach der Diagnose HGPIN überwiegend abhängig von der Anzahl der Stanzbiopsien, in denen HGPIN ursprünglich diagnostiziert wurden, und dem Zeitpunkt der Rebiopsie. Frühere Arbeiten zeigten, dass die Diagnose HGPIN in einer Sextantenbiopsie ein Risiko von 30–50% impliziert, in der Rebiopsie ein Karzinom zu detektieren [5]. Diese hohe Detektionsrate hat weniger mit dem Progressionsrisiko von HGPIN zu tun als vielmehr mit dem „Sampling Error“ der Sextantenbiopsie. Wird HGPIN ursprünglich in einer 12-fachen Stanzbiopsie diagnostiziert, dann fällt die Detektionsrate in einer frühzeitigen Rebiopsie (< 1 Jahr) drastisch (auf weniger als 3% in einigen Studien). Eine signifikante Steigerung der Detektionsrate (auf 26% in einigen Studien) findet sich erst in den Rebiopsien nach drei Jahren [21]. Dies bedeutet, dass Patienten mit einer HGPIN in einer 12-fachen Stanzbiopsie ein Risiko haben, mit einer Latenzzeit von drei Jahren und mehr ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Heute geht man davon aus, dass bei den meisten Patienten mit der Diagnose HGPIN in den darauf folgenden zehn Jahren ein Pros-

tatakarzinom entsteht [5]. Diese lange Latenzzeit öffnet ein ausreichendes Zeitfenster für präventive Maßnahmen.

In der Diskussion über die Möglichkeiten und Limitationen einer Prävention steht die formale und kausale Pathogenese der HGPIN im Vordergrund. Zunächst soll erörtert werden, wie aus dem normalen Prostataepithel HGPIN entsteht und welche Faktoren dabei eine Rolle spielen.

Zellbiologie des Prostataepithels

Das normale Prostataepithel besteht aus drei unterschiedlichen Zelltypen (sekretorische Zellen, Basalzellen und endokrine Zellen), die sich zellbiologisch grundlegend unterscheiden [1, 10] (Abb. 2). Die **sekretorischen (PSA-produzierende) Zellen** bilden die Hauptmasse des Prostataepithels. Sie besitzen den Androgenrezeptor und sind androgenabhängig. Unter Androgenentzug erleiden die sekretorischen Zellen den programmierten Zelltod und sterben ab. Die **Basalzellen** grenzen das sekretorische Epithel vom Stroma ab. Sie verfügen über eine Reihe von Adhäsionsmolekülen und Rezeptoren, die eine normale Epithel-Stroma-Beziehung aufrechterhalten. Die Basalzellschicht enthält das Stammzellkompartiment des

Tabelle 1	
Inzidenz von PIN und HGPIN	
Altersgruppen	PIN und HGPIN*
20–29 Jahre	9,0%
30–39 Jahre	22,0%
40–49 Jahre	15,2%*
50–59 Jahre	24,0%*
60–69 Jahre	47,3%*
70–79 Jahre	58,4%*
80–89 Jahre	70,0%*

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

Prostataepithels. Hier befinden sich pluripotente Stammzellen, aus denen alle Zelltypen des Prostataepithels über einen Prozess der intermediären Differenzierung entstehen. Die Basalzellschicht enthält auch das Proliferationskompartiment des Prostataepithels. Die Proliferationsaktivität der Basalzell-

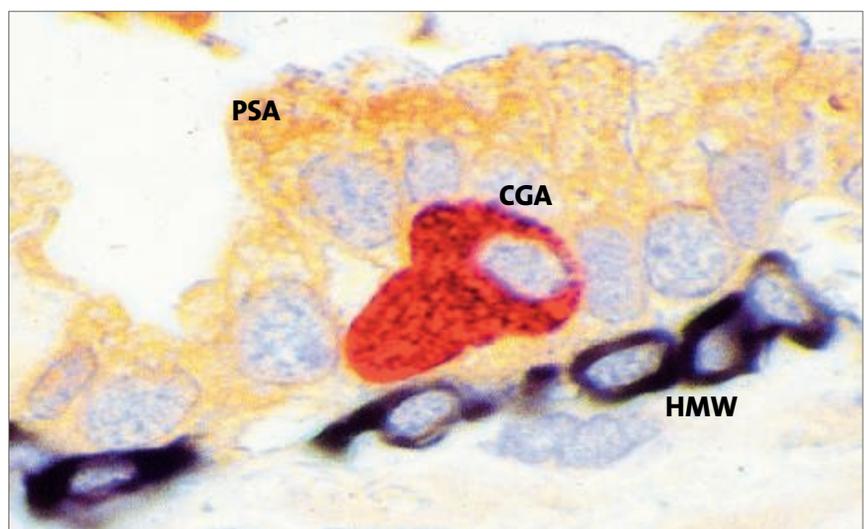


Abbildung 2: Zelluläre Zusammensetzung des Prostataepithels. Die Hauptmasse des Prostataepithels bilden die sekretorischen, PSA-produzierenden Zellen. Die Basalzellschicht (HMW) grenzt das sekretorische Epithel vom Stroma ab und enthält das Stammzell- und Proliferationskompartiment des Prostataepithels. Die neuroendokrinen Zellen produzieren Chromogranin A (CGA) und andere Hormone.

schicht wird von einer Reihe von Wachstumsfaktoren bestimmt, die z.T. im Prostatastroma gebildet werden. Die Basalzellschicht verfügt über die entsprechenden Rezeptoren bzw. Onkogene (EGF-R, erbB-2, erbB-3, P53, c-met) und Tumorsuppressorgenprodukte (nm-23-H1), die ihre Proliferationsaktivität kontrollieren [1, 10]. Die Basalzellschicht ist in ihrer Funktion androgenunabhängig und ist aufgrund ihrer hohen Expression des Apoptosensuppressors Bcl-2 und des Hitzeschockproteins HSP-27 resistent gegenüber dem androgenregulierten, programmierten Zelltod. Die Basalzellen des normalen Prostataepithels haben zellbiologisch gewisse Ähnlichkeiten mit dem androgeninsensitiven Prostatakarzinom. Sie sind androgenunabhängig, proliferationsaktiv, resistent gegenüber dem programmierten Zelltod, besitzen Stammeigenschaften und verfügen über eine Reihe von Wachstumsregulatoren, die im Prostatakarzinom in der Regel erst im androgeninsensitiven Stadium exprimiert werden (EGF-R, erbB-2, erbB-3, Bcl-2, HSP-27). Sie überstehen unbeschadet die totale Androgenblockade und die externe Bestrahlung. Der Schlüssel zum Verständnis der Androgen- und Strahlenresistenz des Prostatakarzinoms dürfte somit in der Zellbiologie der Basalzellen verborgen sein. Die **neuroendokrinen Zellen** kommen dis-

seminiert im Prostataepithel vor und bilden den dritten Phänotyp des Prostataepithels. Sie sind terminal differenzierte, extrem langlebige Zellen, die nicht mehr proliferieren, und produzieren eine Reihe von neuroendokrinen Wachstumsfaktoren. Sie besitzen keinen Androgenrezeptor und werden nicht von zirkulierenden Androgenen beeinflusst.

Die Differenzierungsvorgänge zwischen den verschiedenen Zelltypen und funktionellen Kompartimenten, die letztlich die Integrität des Prostataepithels aufrechterhalten, werden durch ein hormonelles Gleichgewicht zwischen Androgenen und Östrogenen bestimmt [1]. Der Differenzierungswandel von der Basalzelle zum sekretorischen Zelltyp ist ein androgenregulierter Prozess und abhängig von der Anzahl der androgenrezeptiven Basalzellen, die in diesen Differenzierungsprozess eintreten [1]. Dem gegenüber stehen die Östrogene, die diesen Differenzierungswandel blockieren und somit zur Atrophie des sekretorischen Epithels und zur Basalzellhyperplasie führen. Dieser Östrogeneffekt wird über den klassischen Östrogenrezeptor α (ER α) vermittelt, der im Prostataepithel ausschließlich in der Basalzellschicht exprimiert wird. Der neu entdeckte Östrogenrezeptor β (ER β), der vorzugsweise die pflanzlichen Phytoöstrogene

bindet, wird dagegen überwiegend im sekretorischen Epithel exprimiert [9]. Genetisch manipulierte sog. ER β -knock-out-Mäuse, denen dieser Rezeptor fehlt, entwickeln im Alter spontan eine benigne Prostatahyperplasie (BPH). Demnach schützt ein funktioneller ER β das Prostataepithel der Maus vor der Hyperplasie.

Formale Pathogenese der HGPIN

Bei der malignen Transformation des Prostataepithels (HGPIN) kommt es zu schweren Differenzierungs- und Proliferationsstörungen im Zellsystem des Prostataepithels [1,10]. Die Proliferationsaktivität verlagert sich aus der Basalzellschicht (dem Proliferationskompartiment des normalen Prostataepithels) in das sekretorische Epithel (dem Differenzierungskompartiment des normalen Prostataepithels). Diese Umkehrung der Proliferationszone ist eine typische prä-maligne Proliferationsstörung und beruht pathogenetisch auf einer abnormen Expression von Steroidrezeptoren (AR, ER α , ER β) und von Wachstumsfaktorrezeptoren (EGF-R, erbB-2, erbB-3), die im normalen Prostataepithel im Proliferationskompartiment (Basalzellschicht) exprimiert und deren Liganden im Prostatastroma produziert werden [1]. Hinzu kommen Störungen in der Regulierung des programmierten Zelltods. Bcl-2, das im normalen Prostataepithel die Basal-

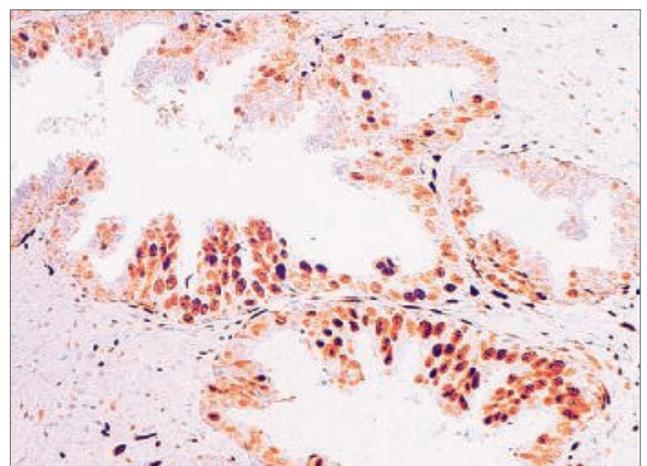


Abbildung 3a + b: HGPIN und Östrogenrezeptor α (ER α). Im normalen Prostataepithel ist die Expression des ER α auf mRNA-Ebene auf die Basalzellschicht beschränkt (Pfeil). In HGPIN verlagert sich die Genexpression in das maligne transformierte sekretorische Epithel. Bei 10% der HGPIN ist die ER α -Expression immunhistochemisch nachweisbar (rechts). Der Befund spricht für die pathogenetische Rolle des ER α und seines Liganden (Östradiol) bei der malignen Transformation des Prostataepithels.

zellschicht vor dem programmierten Zelltod schützt, wird bei etwa 20% der HGPIN im sekretorischen Epithel überexprimiert und verhindert jetzt im transformierten Epithel den programmierten Zelltod, was die Wachstumsfraktion (Proliferation/Apoptose) drastisch erhöht. Bcl-2-positive HGPIN zeigen auch eine verminderte oder fehlende Expression des Androgenrezeptors, wodurch ihre Androgensensitivität abgesenkt oder eingebüßt wird [4].

Ein weiterer auffälliger Befund in der HGPIN gegenüber dem normalen Prostataepithel ist die abnorme Expression der Östrogenrezeptoren ER α und ER β . In der normalen Prostata ist die Expression des ER α auf mRNA- und Proteinebene auf das Stroma und auf die Basalzellschicht beschränkt. In der HGPIN verlagert sich mit der Proliferationszone die Expression von ER α auf mRNA-Ebene konstant in das sekretorische Epithel, in dem sich die malignen Zellveränderungen histopathologisch manifestierten [2]. In etwa 10% der Fälle ist der Rezeptor auch auf Proteinebene (d.h. immunhistochemisch) nachweisbar [2] (Abb. 3a + b). Demnach wirkt der ER α als Onkogen, das bei der malignen Transformation des Prostataepithels überexprimiert wird und somit den kanzerogenen Effekt der Östrogene auf das Prostataepithel vermitteln kann [2]. Anders verhält es sich mit dem ER β , der

vorzugsweise Phytoöstrogene bindet und einen wachstumshemmenden Effekt auf das Prostataepithel ausübt. Dieser Rezeptor zeigt hohe Expressionsraten im normalen Prostataepithel und geht in der HGPIN partiell verloren. Etwa 40% der HGPIN zeigen deutlich verminderte Rezeptorexpressionsraten (Abb. 4a + b). Demzufolge verhält sich der ER β wie ein Tumorsuppressor, der bei der malignen Transformation des Prostataepithels partiell verloren geht, wodurch die protektive Wirkung der Phytoöstrogene auf das Prostataepithel abgeschwächt wird [9].

Kausale Pathogenese der HGPIN

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

► Bedeutung der Androgene für die Tumorentstehung in der Prostata

HGPIN ist wie das Prostatakarzinom eine primär androgenabhängige Erkrankung. Klinische Studien zeigen, dass eine neoadjuvante, totale Androgenblockade über drei Monate vor der Prostat-ektomie etwa 50% der HGPIN eliminiert [5]. Die Prozentzahl liegt bei einer sechsmonatigen Androgenblockade

noch höher. Dieser Therapieeffekt ist aber möglicherweise reversibel. Es gibt Hinweise, dass HGPIN wiederkommt, wenn die Therapie unterbrochen wird. Sicher ist, dass einige HGPIN auch eine längerfristige Hormontherapie überleben [5]. Wie hoch dieser Anteil ist, ist unbekannt und möglicherweise individuell sehr unterschiedlich. Ein Teil der HGPIN zeigt genetische Veränderungen und exprimiert Marker, die mit einer primären Androgenresistenz assoziiert werden. Dazu gehören Bcl-2, EGF-R HER-2/neu und eine aneuploide DNA-Verteilung [1, 10]. Etwa 20% aller HGPIN zeigen eine abnorme Expression des Apoptosensuppressor Bcl-2, die mit einer verminderten Expression oder Verlust des Androgenrezeptors einhergeht [4]. HGPIN mit Überexpression von BCL-2 verfügen somit über Schutzmechanismen, die ihnen erlauben, selbst einen längerfristigen Androgenentzug zu überleben.

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

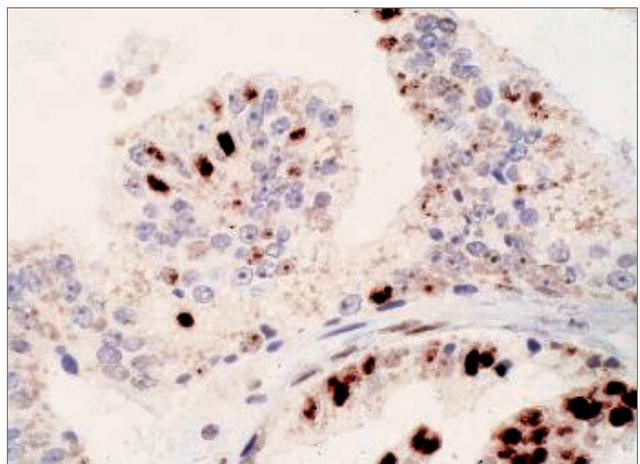
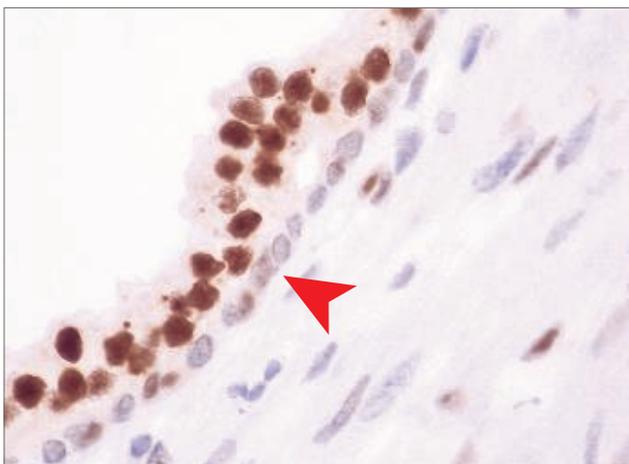


Abbildung 4a + b: HGPIN und Östrogenrezeptor β (ER β). Die sekretorischen Zellen des normalen Prostataepithels zeigen eine hohe Expression des ER β (links). Die Basalzellschicht ist nur schwach positiv (Pfeil). HGPIN mit schwerem Verlust des ER β im malignen transformierten sekretorischen Epithel (rechts). Damit entfällt der wachstumshemmende Effekt des ER β und seiner Liganten (Phytoöstrogene) auf das transformierte Prostataepithel.

Die PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial)-Studie hat eindrucksvoll demonstriert, dass die durch die Einnahme von Finasterid die Detektionsrate um 25% gesenkt wird [22]. Im Gegensatz zur totalen Androgenblockade, die wegen der erheblichen Nebenwirkungen für die primäre Prävention nicht in Frage kommt, hinterlässt Finasterid morphologisch kaum fassbare Spuren an der HGPIN und am Prostatakarzinom. Ein nachweisbarer Finasterid-Effekt ist allerdings die Reduzierung der Angiogenese. Es ist möglich, dass durch die Unterdrückung der Angiogenese die Entstehung von HGPIN und die Progression in ein Karzinom verlangsamt wird. Die Rückbildung einer vorhandenen HGPIN oder eines Karzinoms durch Finasterid scheint dagegen sehr unwahrscheinlich.

Eines der kontrovers diskutierten Ergebnissen der PCPT-Studie ist die Zunahme von aggressiven Prostatakarzinomen (Gleason > 7), die im Finasterid-Arm 1,25-mal häufiger diagnostiziert wurden [22]. Nach dem heutigen Stand der Datenanalyse ist die plausibelste Erklärung für diese Beobachtung die folgende: Durch die Verkleinerung des Prostatavolumens durch Finasterid wird der Sampling Error der Stanzbiop-

sie reduziert. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, in den Stanzbiopsien kleine Herde von aggressiven Prostatakarzinomen zu erfassen und somit früher zu diagnostizieren. Bislang gibt es jedenfalls keinen effektiven Hinweis darauf, dass Finasterid die Entstehung von aggressiven Prostatakarzinomen begünstigen würde [22].

Auch wenn die höhere Detektionsrate der aggressiven Prostatakarzinome im Finasterid-Arm mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein Sampling-Problem zurückzuführen ist, lässt sich nicht von der Hand weisen, dass gerade auch die aggressiven Prostatakarzinome im Androgenmangel entstehen können. Patienten mit aggressiven Prostatakarzinomen (Gleason > 7) weisen zum Zeitpunkt der Diagnose auffällig häufig niedrige Testosteronspiegel auf [13]. Wie lässt sich dieses Phänomen erklären?

Der Androgenmangel führt zu einer Erhöhung der Expression des Androgenrezeptors (AR). Die Zunahme der Rezeptordichte erhöht ihre Sensitivität gegenüber den residualen Androgenen, wodurch die Transaktivierung des AR und anderer androgenregulierter Gene gesteigert wird [8, 20]. Man spricht auch von einem sog. hypersensitiven

AR-Mechanismus, der in der Biologie des Prostatakarzinoms (und in der aktuellen Grundlagenforschung) eine Schlüsselrolle einnimmt [20]. Prostatakarzinome mit Überexpression des AR gehören zu den aggressiven Tumoren mit hohem Gleason-Grad und erhöhtem Progressionsrisiko. Das Auftreten von hypersensitiven Androgenrezeptoren ist auch einer der wichtigsten, bis heute bekannten Ursachen für die Entstehung der klinischen Androgenresistenz. Ein rationaler Ansatz für die Prävention dieser Tumoren ist es, die Expression des AR zu unterdrücken, was auch als „AR silencing“ bezeichnet wird [20]. Experimentell ist es möglich, die Expression des AR mit Hilfe sog. synthetic small interference RNA (siRNA), AR Antisense- Oligonukleotiden (ASO) oder mit Geldanamycin-Analoga im Prostatakarzinom zu vermindern und somit das Tumorstadium zu drosseln [20]. Es gibt aber auch eine Reihe von natürlichen Nahrungsbestandteilen, die die Transkriptionsaktivität des AR und die PSA-Produktion in vitro und in vivo signifikant senken können. Dazu gehören Vitamin E (α -Tocopherol), Selen und die Phytoöstrogene (siehe unten).

► Bedeutung der Östrogene für die Tumorentstehung in der Prostata

Die Rolle der Östrogene als Kanzerogene für die Prostata ist im Tiermodell recht gut dokumentiert [6]. Nobel-Ratten entwickeln unter geringer Testosterongabe über HGPIN in 35–40% der Fälle Prostatakarzinome. Wenn Östradiol mit Testosteron administriert wird, dann entstehen zu 100% Prostatakarzinome. Demnach potenziert Östradiol die kanzerogene Wirkung von Testosteron [6]. Dieser Östrogeneffekt wird über den klassischen Östrogenrezeptor α ($ER\alpha$) vermittelt. Wird das $ER\alpha$ -Gen ausgeschaltet ($ER\alpha$ knocked-out), dann entstehen unter den gleichen Bedingungen (Testosteron + Östradiol) keine HGPIN und keine Prostatakarzinome [6]. Es gibt Hinweise, dass auch beim Menschen der $ER\alpha$ an der Entstehung des Prostatakarzinoms beteiligt ist [2]. Wie oben dargestellt verlagert sich bei der malignen Transformation des Pros-

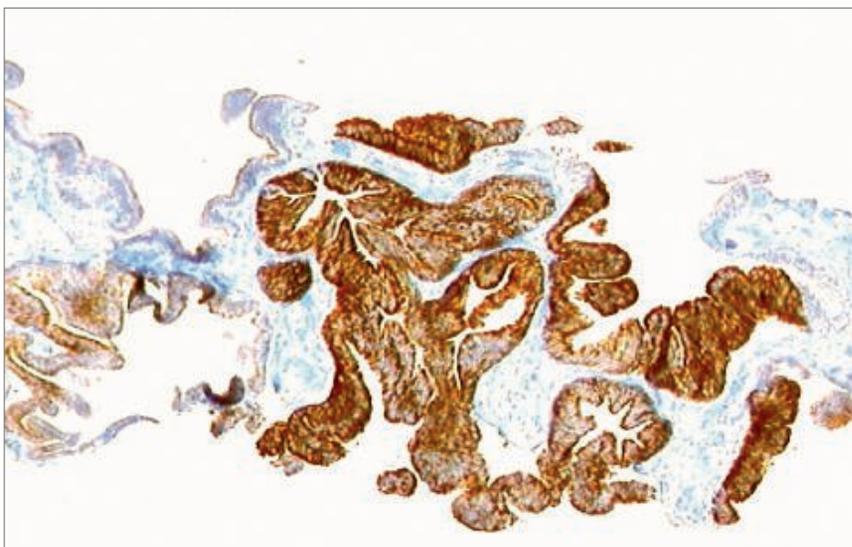


Abbildung 5: HGPIN mit einer sehr hohen Expression von AMACR. Der Befund dokumentiert eine pathogenetische Rolle des Fettsäurestoffwechsels bei der malignen Transformation des Prostataepithels und impliziert ein höheres Progressionsrisiko im Vergleich zu HGPIN mit schwacher Expression von AMACR.

tataepithels (HGPIIN) die Expression des ER α auf mRNA- Ebene konstant in das sekretorische Epithel, in dem sich die malignen Zellveränderungen histopathologisch manifestierten. In etwa 10% der Fälle ist der Rezeptor auch auf Proteinebene (d.h. immunhistochemisch) nachweisbar [2] (Abb. 3). Ein weiterer Hinweis auf einen ER α -regulierten Prozess ergibt sich aus der Tatsache, dass ein Teil der HGPIIN eine Expression des ER α -regulierten PS-2-Proteins aufweist [3]. Demnach ist die Blockierung des ER α ein rationaler Ansatz für die Chemoprävention des Prostatakarzinoms. Für dieses Konzept sprechen mittlerweile auch klinische Daten über die präventive Wirkung des ER α -Antagonisten Toremifen (siehe unten).

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

Toremifen ist ein mit dem Tamoxifen verwandtes Antiöstrogen, das den ER α blockiert. In einer multizentrier Phase-IIb-Studie wurde der präventive Effekt von Toremifen getestet [19]. 514 Männer mit der Diagnose HGPIIN wurden randomisiert und nach sechs und zwölf Monaten rebiopsiert. In der Rebiopsie nach sechs Monaten wurden in beiden Armen in etwa 15% der Fälle Prostatakarzinome diagnostiziert, was die Homogenität und Vergleichbarkeit beider Gruppen demonstrierte. Nach zwölf Monaten fanden sich in den Rebiopsien Prostatakarzinome in weiteren 17,4% im Placebo-Arm und in 9,1% im Toremifen-Arm, was einem Rückgang der Detektionsrate um 48,2% entspricht. Der Befund unterstreicht die Bedeutung des ER α als Target für die Prävention [21]. Der optimale präventive Effekt von Toremifen wurde mit einer Dosis von 20 mg/Tag erreicht. Im Gegensatz

zum Finasterid hat Toremifen keinen Einfluss auf das Prostatavolumen und führt nicht zu einer vermehrten Detektion von aggressiven Karzinomen. Toremifen erhöht jedoch den PSA-Wert. Dieser Effekt erfolgt über die Blockierung des ER α , was über die vermehrte Ausschüttung von LHRH im Hypothalamus zur Erhöhung der Testosteronproduktion im Hoden führt. Wegen seiner sehr guten Verträglichkeit ist Toremifen ein vielversprechender Kandidat für die Chemoprävention des Prostatakarzinoms.

► **Protective Wirkung der Phytoöstrogene**

Der Gegenspieler des ER α ist der ER β , der eine hohe Affinität gegenüber den Phytoöstrogenen aufweist und funktionell einem Tumorsuppressor entspricht. Phytoöstrogene und vor allem die in Soja reichlich vorhandenen Isoflavone (Genistein) sind nichtsteroidale Pflanzenstoffe mit einer sehr schwachen Östrogenwirkung, die aber eine – dem Tamoxifen vergleichbare – Affinität gegenüber den Östrogenrezeptoren aufweisen. Im gesamten asiatischen Raum mit einer traditionell fettarmen und phytoöstrogenreichen Diät ist die Inzidenz des klinischen Prostatakarzinoms gering. Zwischen den Harn- und Serumkonzentrationen der Isoflavone und der Inzidenz des klinisch manifesten Prostatakarzi-

noms besteht eine direkte, inverse Korrelation [6, 7, 14]. Die antitumoralen Eigenschaften der Isoflavone (Genistein) wurden in mehreren experimentellen Studien im Tiermodell für das Prostatakarzinom dokumentiert. Ihr biologisches Wirkungsspektrum umfasst unter anderem:

- die Senkung des SHBG- Spiegels mit konsekutiver Erniedrigung des freien Testosterons,
- die Absenkung der 5- α -Reduktase-Aktivität,
- die Inhibition der P450-Aromatase und Tyrosinkinase,
- die Reduzierung der Androgenrezeptor-Expression und der PSA-Produktion,
- die Reduzierung der Proliferation.

Der präventive Effekt der Phytoöstrogene ist jedoch eng mit der Präsenz und Funktionalität des ER β und mit der genetischen Disposition verknüpft. Die Expression des ER β in HGPIIN ist gegenüber dem normalen Prostataepithel sehr heterogen und individuell unterschiedlich [9]. Etwa 40% dieser prä-malignen Läsionen zeigen eine deutlich verminderte Rezeptorexpression im Vergleich zum normalen Prostataepithel (Abb. 4a + b). Derartige HGPIIN werden wahrscheinlich schlechter auf Phytoöstrogene ansprechen im Vergleich zu HGPIIN mit einer hohen Expression des ER β . Hinzu kommen die genetischen

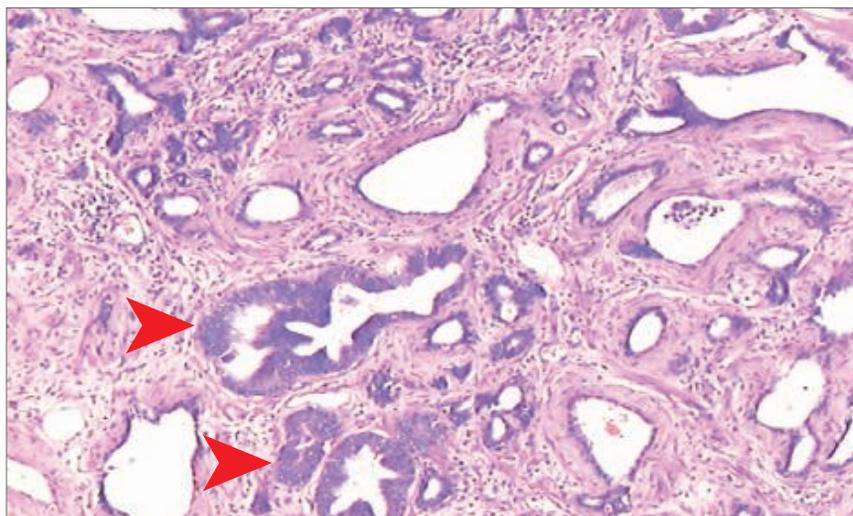


Abbildung 6: Entstehung eines Prostatakarzinoms (Pfeile) in der postinflammatorischen Atrophie

Polymorphismen des ER β -Gens. Bei schwedischen Männern besteht ein direkter Zusammenhang zwischen spezifischen Polymorphismen in der Promotorregion des ER β -Gens und der Reduktion des Prostatakarzinoms durch die Einnahme von Phytoöstrogenen [11].

► **Störungen im Fettstoffwechsel**

Die Mehrzahl der HGPIN zeigt im Vergleich mit dem normalen Prostataepithel eine Expression von Enzymen, die am Fettsäurestoffwechsel beteiligt sind (fatty acid synthase, AMACR oder P504-s). Die AMACR-Immunreaktion ist mittlerweile ein Standardverfahren für die Diagnose von HGPIN und des Prostatakarzinoms in Stanzbiopsien. HGPIN mit starker Expression von AMACR haben ein höheres Progressionsrisiko als HGPIN mit niedrigen Expressionsraten (Abb. 5, S. 64). Zahlreiche epidemiologische Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Adipositas bzw. assoziierten metabolischen Störungen (Diabetes mellitus) und der Aggressivität des Prostatakarzinoms. Neue epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen und einer signifikanten Reduktion um 46% bzw. 66%, an einem lokal vorgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinom zu erkranken und zu versterben [18].

► **Chronische Entzündung, Atrophie und oxydativer Stress**

Der kausale Zusammenhang zwischen chronischen entzündlichen Prozessen

und der Entstehung des Prostatakarzinoms ist relativ neu und beruht auf der folgenden Beobachtung: Die Glutathion-s-Transferase (GSTP1), ein Detoxifikationsenzym, das durch entzündliche Prozesse induziert und aktiviert wird, geht in fast allen HGPIN und Prostatakarzinomen durch Hypermethylierung des GSTP1-Gens verloren [17]. Daraus lässt sich schließen, dass die Inaktivierung von GSTP1 eine wichtige Rolle bei der Tumorentstehung in der Prostata spielt. Gegen eine entzündliche Genese des Prostatakarzinoms spricht jedoch die bekannte Tatsache, dass weder HGPIN noch das Prostatakarzinom auffällige entzündliche Stromaveränderungen aufweisen. Das schließt freilich nicht aus, dass chronische entzündliche Prozesse in den initialen Stadien der Kanzerogenese eine Rolle spielen. In der Transitionalzone der Prostata sind bei BPH-Patienten Entzündungen in unterschiedlicher Ausprägung ein sehr häufiger Befund. In der peripheren Zone führt die chronische Prostatitis zur Atrophie des Drüsenparenchyms (postinflammatorische Atrophie). Immunhistochemische Untersuchungen führten zur Beschreibung einer neuen Entität, der sog. proliferativen, inflammatorischen Atrophie (PIA). Histopathologisch entspricht PIA einer unverdächtigen, entzündlich überlagerten Atrophie der peripheren Zone, die aber immunhistochemisch durch die folgende Markerkonstellation gekennzeichnet ist [17]:

- Überexpression der Glutathion-s-Transferase (GSTP1),
 - Überexpression der Cyclooxygenase-2 (COX-2),
 - Überexpression von BCL-2,
 - gesteigerte Proliferationsaktivität (MIB-1),
 - Verlust des Zellzyklusinhibitors p27.
- Die Überexpression von GSTP1 und von COX-2 in der PIA dokumentiert, dass diese atrophischen Läsionen einem chronischen oxydativen Stress ausgesetzt sind [17]. Dabei schützt GSTP1 zunächst das Epithel vor oxydativen Genomschäden. Erst bei Hypermethylierung und Inaktivierung der protektiven GSTP1 (die in 6% der PIA nachweisbar ist) entsteht dann aus der PIA entweder direkt oder indirekt über HGPIN das Prostatakarzinom [17] (Abb. 6, S. 65). Im Vergleich zu der protektiven Funktion der GSTP1, ist COX-2 direkt an der malignen Transformation des Prostataepithels beteiligt und bietet einen möglichen Angriffspunkt für die Chemoprävention [17]. COX-2 wird nicht nur in der PIA, sondern auch in einem Teil der HGPIN und der Prostatakarzinome überexprimiert. COX-2 Inhibitoren (Celecoxib) führen zur Rückbildung von HGPIN im Tiermodell. Einige, aber nicht alle epidemiologischen Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen der chronischen Einnahme von Aspirin (ein potenter COX-2 Inhibitor) und einer geringen Detektionsrate des Prostatakarzinoms [17]. Zu den COX-2-Inhibitoren gehören auch die Omega-3-Fettsäuren (Fischöl), die die Expression von COX-2 im Prostatakarzinom absenken. Eine schwedische Arbeit zeigt, dass Männer, die mindestens einmal pro Woche Lachs essen, ein um 70% reduziertes Erkrankungsrisiko haben, wenn bestimmte Polymorphismen des COX-2-Gens vorhanden sind. 60% der Männer in dieser Studie waren Träger dieser günstigen COX-2-Variante [12].

Weitere Hinweise auf eine entzündliche Genese des Prostatakarzinoms ergeben sich aus einer Reihe von epidemiologischen und experimentellen Studien, die die antitumoralen und präventiven Eigenschaften von Antioxidantien belegen [7, 13,14]. Die natürlichen Antioxidantien richten sich gegen die Bil-

Tabelle 2

Pathogenese und Prävention des Prostatakarzinoms		
Ursache/Noxe	Target	Prävention
Androgene	5- α -Reduktase Androgenrezeptor (AR)	Finasterid, Dutasterid AR silencing
Östradiol	Östrogenrezeptor α (ER α)	Toremifen
Mangel an Phytoöstrogenen	Östrogenrezeptor β (ER β)	Phytoöstrogene
Fettstoffwechselstörungen	AMACR, FAS β -Oxydation der Fettsäuren	Gewichtsreduktion, Statine, Antioxidantien
Entzündung	Oxidative Genomschäden Angiogenese COX-2	Antibiotika, Anti-oxidantien, Finasterid, Dutasterid, COX-2-Inhibitoren (Aspirin, Fischöl)

dung freier Sauerstoffradikale, die unter den verschiedensten Bedingungen (Entzündung, β -Oxidation der Fettsäuren, Alterungsprozesse etc.) entstehen und die oxidative Genomschäden verursachen können. Zu den wichtigsten Antioxidantien, die bei der Prävention des Prostatakarzinoms aktiv sind, gehören Selen, Vitamin E und D, Lycopene (Tomaten), Granatapfelsaft und Epigallocatechin (Grüner Tee) [7, 13,14]. Der Selen und Vitamin E Cancer Prevention Trail (SELECT) wurde 2002 initiiert und testet den Einfluss von Selen und Vitamin E alleine oder in Kombination auf die Detektionsrate des Prostatakarzinoms. Die Endergebnisse dieser Studie werden 2013 erwartet.

Prävention oder Detektion?

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

- Die Diagnose HGPIN erfolgte in einer Sextantenbiopsie, in weniger als sechs Stanzes oder in nicht repräsentativen Stanzbiopsien;
- es handelt sich um multifokale und ausgedehnte HGPIN;
- es ist eine erhebliche Diskrepanz zwischen dem Stanzbefund und der Höhe des PSA-Werts zu beobachten. Finden sich in den Stanzbiopsien neben HGPIN andere Prostataerkrankungen, die die Höhe des PSA-Werts hinreichend erklären können (z. B. Prostatitis), ist die Notwendigkeit und Dringlichkeit einer Rebiopsie nach der Diagnose HGPIN anders zu bewerten als in den Biopsien, die keine PSA-relevanten Veränderungen aufweisen;
- Höhe und Anstiegsgeschwindigkeit des PSA-Werts.

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

Patienten mit einem hohen familiären Risiko und Patienten mit der Di-

agnose HGPIN sind potenzielle Kandidaten für präventive Maßnahmen. Eine weitere Zielgruppe sind Patienten, die eine abwartende und kontrollierte (watchful waiting) Strategie im Rahmen einer sekundären Prävention verfolgen.

Die Diagnose HGPIN sollte zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms und der vielen PIN-ähnlichen Veränderungen (Basalzellhyperplasie, Drüsenparenchym der zentralen Zone etc.) immunhistochemisch gesichert werden. In jedem Fall sollte sichergestellt sein, dass das intraduktale Prostatakarzinom nicht unter den Begriff HGPIN subsumiert wird. Diese Patienten brauchen keine Prävention, sondern eine Therapie.

Welche Prävention für welchen Patienten?

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

Krankheitsprozess auch relevant sind. Der Stanzbefund könnte hier im Einzelfall Hinweise auf die zugrunde liegende Pathogenese und die entsprechenden Targets liefern.

Zum Beispiel bei HGPIN mit Überexpression des Androgenrezeptors (AR) wären Substanzen, die die Rezeptorexpression absenken (Phytoöstrogene, Vitamin E, Selen), ein rationaler Ansatz für die Prävention (AR silencing). Dagegen sind Bcl-2-positive HGPIN (etwa 20% der Fälle) möglicherweise schon resistent gegenüber dem androgenregulierten Zelltod. Präventive Maßnahmen, die gegen den Androgenrezeptor oder seinen Liganden (DHT) gerichtet sind (Finasterid), dürften in dieser Situation wenig bewirken. HGPIN mit Verlust des ER β werden wohl kaum von der Einnahme von Phytoöstrogenen beeinflusst. Hohe ER β -Expressionsraten dagegen signalisieren eine mögliche chemopräventive Wirkung von Phytoöstrogenen. Der Nachweis des ER α oder des ER α -regulierten PS-2 in HGPIN spricht für eine Östrogen-induzierte Läsion (Abb. 3). Der ER α -Antagonist Toremifen wäre dann die best mögliche Option.

Hohe Expressionsraten von AMACR und der FAS (fatty acid synthase) in HGPIN dokumentieren die Rolle eines gestörten Fettstoffwechsels bei der malignen Transformation des Prostataepithels und signalisieren eine mögliche Wirksamkeit von Statinen, um diesen Prozess zu stoppen. Aspirin oder andere COX-2-Inhibitoren (Ome-

Tabelle 3

Protektive Substanzen und deren Nahrungsquellen	
Epigallocatechin	Grüner Tee, Äpfel
Lycopene	Tomaten in jeder Form (Tomatenmark, Ketchup), Pampelmuse, Aprikosen, Papaya, Kaki, Fichte
Selen	Fisch (auch Thunfisch in Dosen), Meeresfrüchte, Geflügel, Eier, Zwiebel, Knoblauch, Broccoli, Pilze, Getreide
Isoflavone	Sojabohnen, Sojamilch, Tofu, Curry, Chili, Kichererbsen
Vitamin E	Öle (Weizenkeim-, Sonnenblumen-, Mandel-, Nussöl), Haselnüsse, Spinat, Salat
Vitamin D	Milchprodukte, Eier, Lachs- und Thunfisch
Omega-3-Fettsäuren	Lachs, Fischöl

ga-3-Fettsäuren) wären eine Option für die Patienten mit einer nachgewiesenen Überexpression von COX-2 in HGPIN. Prospektive klinische Studien, die die verschiedenen pathogenetischen Faktoren (AR, ER α , ER β , AMACR, COX-2 etc) im Studiendesign berücksichtigen, gibt es zurzeit noch nicht. Für die Entwicklung präventiver Strategien gegen das Prostatakarzinom wird jedoch das molekulare Targeting der HGPIN in Zukunft eine immer größere Rolle spielen.

Weiterer Ansatz: Prostatitis

In der aktuellen Diskussion um die Prävention des Prostatakarzinoms ist neben HGPIN auch die Prostatitis ein möglicher Angriffspunkt für präventive Maßnahmen. Fokale Herde einer chronischen und floriden Prostatitis sind ein sehr häufiger Befund in Stanzbiopsien, ohne dass man daraus ein erhöhtes Risiko ableiten könnte. Nicht selten finden sich jedoch ausgedehnte Herde einer postinflammatorischen Atrophie mit chronischer und florider Entzündung in der peripheren Zone. Brauchen diese Patienten eine Prävention?

Es gibt erste Hinweise, dass bei Patienten mit einer substanziellen Prostatitis in der Erstbiopsie häufiger Prostatakarzinome in der Rebiopsie diagnostiziert werden als bei den Patienten ohne Entzündung (20% versus 6%) [16]. Wenn sich dieser Trend in weiteren Studien bestätigt, dann steht die Entzündungsbekämpfung durch Antibiotika, Entzündungshemmer und Antioxidantien bei diesen Patienten im Vordergrund der Prävention.

Auch das Finasterid bietet Angriffspunkte bei chronischen entzündlichen Prozessen. Finasterid unterdrückt die Angiogenese (ein wesentlicher Bestandteil jeder Entzündung) und reduziert die obstruktive Komponente durch die Verkleinerung der Prostata. Es gibt bislang keine klinischen Studien, in denen geprüft wurde, ob bei Patienten mit einer substanziellen Prostatitis in der Erstbiopsie durch eine zielgerichtete Prävention (Antibiotika, Entzündungshemmer, Antioxidantien) die Detektion des Prostatakarzinoms gesenkt werden kann. Auch bezüglich des COX-2 Mechanis-

Fazit

Die Prävention des Prostatakarzinoms basiert auf dem Verständnis der Pathogenese und der molekularen Ursachen dieser Erkrankung und seiner prämaligen Vorläufer. HGPIN ist der einzige, bislang bekannte Vorläufer des klinisch relevanten Prostatakarzinoms und ist das Ziel der primären Prävention. Bei der Entstehung und Progression der HGPIN spielen verschiedene pathogenetische Faktoren eine Rolle, für die heute bereits entsprechende präventive Ansätze zur Verfügung stehen (Tabelle 2). Unklar ist welche der bekannten Faktoren für den individuellen Krankheitsprozess ursächlich relevant sind und welche der zur Verfügung stehenden präventiven Maßnahmen für den Patienten die bestmögliche Option darstellen. Auch wenn noch viele Fragen zur praktischen Umsetzung der Prävention offen bleiben, steckt in diesem Thema ein enormes Entwicklungspotential für die Zukunft.

mus, der für die Entstehung des Prostatakarzinoms offensichtlich eine wichtige Rolle spielt, existieren bislang keine prospektiven klinischen Studien. Ist die postinflammatorische Atrophie mit Überexpression von COX-2 ein Risikofaktor? Profitieren diese Patienten von präventiven Maßnahmen, die gezielt gegen COX-2 gerichtet sind? An einer rationalen Begründung für die Initiierung solcher Studien fehlt es kaum, zumal die postinflammatorische Atrophie ein relativ häufiger Befund in tumorfreien Stanzbiopsien darstellt.

Einige präventive Maßnahmen ergeben sich freilich auch aus den klinischen Risikofaktoren, wie z.B. Übergewicht (Gewichtsreduktion, evtl. Statine), Rauchen (Vitamin E), Selenmangel (Selen substitution) und eine unausgewogene Ernährung (Phytoöstrogene, natürliche Antioxidantien, s. Tab 3, S. 67).

Ein weiterer, nicht unwesentlicher Aspekt der Prävention des Prostatakarzinoms ist seine Vernetzung mit der Prävention von anderen Erkrankungen. Einige präventive Maßnahmen, die gegen das Prostatakarzinom gerichtet sind, haben auch Bedeutung für die Prävention anderer Tumoren und Erkrankungen. Dazu gehören Kolonkarzinome (Aspirin), Bronchialkarzinome (Selen, Vitamin E) und vor allem auch die kardiovaskulären Erkrankungen (Gewichtsreduktion, Phytoöstrogene, Statine, Aspirin, Fischöl, Vitamin E). Jeder Mann, der auf eine ausgewogene Ernährung achtet, tut nicht nur etwas für

seine Gesundheit, sondern auch etwas für seine Prostata. Darüber hinaus gehende präventive Maßnahmen in Form von Nahrungsergänzungsmitteln sind in der Regel unbedenklich. Nur bei Missbrauch (Überdosierung) können Nebenwirkungen auftreten wie z.B. Herz- und Hirninfarkte (Vitamin E), innere Blutungen (Vitamin E und A), neurologischen Störungen und Haarausfall (Selen).

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. Helmut Bonkhoff
 Praxis für Pathologie
 Tietzenweg 129, 12203 Berlin
 E-Mail: info@prostapath.de
 www.prostapath.de