

# JOURNAL CLUB



**Dr. med. Karl-Ernst Ambs**  
Urologische Privatpraxis & Praxisklinik im Medico Palais  
Parkstr. 6 65812 Bad Soden  
[www.dr-ambs.com](http://www.dr-ambs.com)



# **Prognostische und prädiktive Marker des Prostata-Karzinoms Teil 2**

Der Gleason Grad, die Tumorgroße (Tumorzusammenhang), das Tumorstadium und der PSA-Verlauf sind die entscheidenden Parameter für die Abschätzung der Aggressivität des Prostatakarzinoms.

Die klassischen Prognosefaktoren sind jedoch nicht in der Lage, den individuellen Krankheitsverlauf hinreichend vorherzusagen.

Für die individuelle Risikoabschätzung stehen heute aus der Grundlagenforschung eine Reihe von Markern zur Verfügung, die zusätzliche Informationen über Prognose (PSA-Rezidiv, Tumorzusammenhang) und über das Ansprechen oder die Resistenz gegenüber einer bestimmten Therapie liefern.

Der Einsatz eines oder mehrerer Marker ist immer abhängig von der Ausgangssituation (PSA, Gleason-Grad, Tumorzusammenhang, klinisches Stadium) und den therapeutischen Optionen.

Ich möchte hier einen Überblick über die derzeit praktikablen Tumormarker geben, ohne auf Fusionsgene einzugehen.

Im Anschluss daran folgt eine Zusammenfassung der Tumormarker und ihre Anwendung bei unterschiedlichen Prostata-Ca-Formen.

# AMACR

- Enzym des Fettsäurestoffwechsels
- spielt bei der Entstehung des Prostata-Ca eine Rolle
- hoher Gleason-Score und niedrige AMACR-Expression >> 18-fach erhöhtes Risiko, an einem Prostata-Ca zu versterben
- nach radikaler Prostatektomie **Risikofaktor für ein PCA-Rezidiv**

# Androgenrezeptor (AR)

- vermittelt Zellproliferation
- Hohe Expression des AR signalisiert hypersensitiven Rezeptor.
- Hohe Expression korreliert mit:
  - klinischem Stadium
  - Lymphknotenstatus
  - extraprostatischer Tumorausdehnung (pT3a)
  - Samenblaseninfiltration (pT3b)
  - Gleason-Score
  - rezidivfreiem Überleben nach radikaler PE

# AR

- Patienten mit hypersensitivem AR profitieren von einer totalen Androgenblockade.
- Überexpression des AR führt zu Androgenresistenz.
  - Antiandrogene stimulieren den AR.
  - AR kann jetzt auch andere Steroide zum Tumorwachstum nutzen.
- „AR-silencing“ durch
  - small interference RNA
  - Antisensoligonucleotide (ASO)
  - Geldamycinanaloga
  - Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol)
  - Selen

## Andere Ursachen der Androgenresistenz

- Verlust der AR in der Tumorzellen
- Falls ein Verlust nachgewiesen ist, muss der Proliferationsstatus der TU-Zellen ermittelt werden.
- Zellen mit hoher Proliferation ohne AR sind androgeninsensitiv.

# AZGP1

- Glycoprotein = Zinc-alpha2-Glycoprotein
- P-Ca's mit hoher Expression >> günstiger Verlauf
- Der Verlust von AZGP1 korreliert signifikant mit
  - dem PSA-Rezidiv
  - der Tumorprogression
  - dem Überleben nach Radikaler PE

# Basalzellmarker (34 $\beta$ E12)

- identifiziert intraduktale Ausbreitung.
  - Ca. 15%–45% aller Prostata-Ca's sind intraduktal.
- Viele Pathologen bezeichnen diese Form als High-Grade-Pin (HG PIN).

# Bcl2

- Apoptosehemmung
- aggressiver Verlauf
- Bcl2 in Stanzbiopsien: V.a. Strahlenresistenz
- Vitamin E, Aspirin, Taxane unterdrücken die Bcl2-Expression.
- Bcl2-Ca's sprechen gut auf Taxane an.

# Chromogranin A (CGA)

- in ca. 10% aller P-Ca's
- spricht für neuroendokrine Differenzierung (NE)
- keine PSA-Produktion
- androgenunabhängig
- resistent gegen Androgenentzugstherapie
- potenziell unsterblich
- Produktion von VEGF (vascular endothelial growth factor), ist damit an der Angiogenese beteiligt
- von DHB ist abzuratet
- Falls eine NE-Differenzierung unter Hormonblockade auftritt:  
>> intermittierende Hormonblockade..
- Chemotherapie mit Somatostatin-Analoga z.B. Lanreotide®, Sandostatin® sowie Angiogenesehemmern (Thalidomid®, Avastin®)

# COX-2 (Cyclooxygenase-2)

- unabhängiger Prognosefaktor für PSA-Rezidiv nach Radikaler PE
- Bei einer Nachbeobachtungszeit von 62 Monaten sah der COX-2-Test das Tumorrezidiv mit einer Sensitivität von 82,4% und einer Spezifität von 81,3% voraus.
- Therapie: COX-2 Hemmer Celecoxip

## Disseminierte Tumorzellen im Lymphknoten

- pT3, pN0
- In ca. 15% aller Prostatakarzinome kommen immunhistochemisch LK-Metastasen vor (= occulte Metastasierung).
- **Risikofaktor für Rezidive**

- DNA-Ploidie

- Aneuploidie spricht für aggressive Tumoren.

- Endothelmarker (D2-40, CD34)

- erforderlich, um Tumorzelleinbrüche in Lymph- oder Blutgefäße zu erfassen
- Lymphspalteneinbrüche: D2-40+, C34+ oder-
  - häufig Metastasen nach Bestrahlung
- Nachweis von Blugefäßeinbrüchen: CD34+, D2-40-
  - **Risikofaktor für Knochen- oder andere Fernmetastasen**

Fatty acid synthase (FAS)

HER2/neu und EGF-R (HER1)

Fatty acid synthase (FAS)

- beeinflusst Entstehung und Progression des Prostata-Ca
- kann durch Orlistat® gehemmt werden

HER2/neu und EGF-R(HER1)

Tyrosinkinaserzeptoren (EGF-R)

- aktivieren den Androgenrezeptor (AR) ligandenunabhängig
- Falls vorhanden, kann der Tumor androgenunabhängig wachsen.
- Der Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib hemmt HER2/neu und HER1.

# HSP-27: heat shock protein

- wird in normalem Epithel exprimiert
- geht bei maligner Transformation (zunächst) verloren
- wird bei höherem Gleason-Score wieder exprimiert
  - >> Androgenresistenz
  - >> aggressives Tumorwachstum

# MIB-1

# MUC-1

## MIB-1

- ermittelt die Proliferationsaktivität des Tumors
  - Proliferationsaktivität >10% bedeutet ein hohes Aggressionspotenzial.

## MUC-1

- Glycoprotein
- in 90% der Lymphknotenmetastasen
- ist mit dem Vorliegen einer systemischen Tumorerkrankung assoziiert

# PAP und PSA

- werden durch Androgene reguliert
  - Voraussetzung ist ein funktionierender Androgenrezeptor (AR)
- Der Verlust dieser Enzyme ist ein Hinweis auf einen defekten AR.
- Ein niedriges PSA im antiandrogen behandelten Tumorgewebe ist prognostisch ungünstig. Dies gilt für die kontinuierliche Hormonblockade !

T-PSA	Progressionsrate	† nach 71 Monaten Androgenentzug
niedrig	93%	87%
intermediär	15%	10%
hoch	0%	0%

## Tumorsuppressor

- verhindert den Eintritt von Tumorzellen in den Zellzyklus
- verminderte Expression bedeutet kürzere PSA-freie Intervalle
- ist in Stanzbiopsien ein unabhängiger Marker für das Rezidivrisiko nach radikaler PE
- Bei hormonabhängigem Prostatakarzinom nimmt die p27-Expression unter antiandrogener Therapie zu.
- **Geringe Expressionsraten sind ein Risikofaktor für die Entstehung einer Androgenresistenz.**

## p53

## Onkogen

- wird im aggressiven P-Ca ( $\geq$ GS 4+3) exprimiert
- **Risikofaktor**
  - für Fernmetastasen bei Bestrahlung unter Androgenentzug
  - für PSA-Rezidiv nach rad. PE

## Somatostatin Rezeptoren

- Neuroendokrine (NE-)Zellen produzieren Somatostatin.
- Dadurch werden Rezeptoren aktiviert.
- können durch Somatostatin-Analoga blockiert werden

# Thymosin $\beta$ -15

reguliert das Invasionsverhalten

- Erhöhte Thymosin  $\beta$ -15 – Werte signalisieren ein erhöhtes Risiko für Knochenmetastasen.

# Zusammenfassung

Die Aggressivität des Prostatakarzinoms ergibt sich nicht nur aus dem Gleason Grad, der Tumorgroße (Tumorvolumen) und der Höhe bzw. Anstiegsgeschwindigkeit des PSA Wertes, sondern auch aus seinen biologischen Eigenschaften.

Die folgenden Marker sind mit einer aggressiven Tumorerkrankung assoziiert:

# Markerprofil des aggressiven Prostatakarzinoms

## Marker Profil

Hohe Proliferationsaktivität (MIB-1)

Verlust von p27

p53

HER1 und HER-2/neu

BCL-2

MUC-1

HSP-27

Verlust von AZGP1

Verlust von PSA, PAP, AMACR

DNA Aneuploidie

Lymph- und Blugefäßeinbrüche (D2-40, CD34)

Disseminierte Tumorzellen (occulte Metastasierung)

Intraductale Tumorausbreitung (34βE12)

Bei ungünstigem Markerprofil besteht die Gefahr einer systemischen Tumorerkrankung.

Der Lymphknotenstatus steht dann im Rahmen einer Therapieentscheidung ganz im Vordergrund.

## Zu den Markern der Strahlenresistenz gehören:

- alle die Risikofaktoren, die mit einer systemischen Tumorerkrankung assoziiert werden
- multifokale und ausgedehnte neuroendokrine Differenzierung
- intraduktale Tumorausdehnung

## Markerprofil des Androgen-insensitiven Prostatakarzinoms

Bei einer ungünstigen Markerkonstellation besteht die Gefahr einer sich schnell entwickelnden Androgenresistenz.

Marker/ Target	Marker Profil	Therapieoption
Androgenrezeptor	hypersensitive AR	ADT3 AR silencing*
BCL-2	Positiv	Taxane, Vitamin E, Aspirin
Chromogranin A (CGA)	Positiv (multifokal und ausgedehnt)	RP besser als RT Intermittierende AB, Somatostatin- Analoga Anti-Angiogenese (Thalidomid)
COX-2	Hohe Expressionsraten (2+,3+)	COX-2 Inhibition
FAS	Hohe Expressionsraten (2+,3+)	Orlistat
HER1 and HER2/neu	>10%	ADT3, Lapatinib*
MUC-1	Positiv	MVA-MUC-1-IL2
PAP	Positiv	Provenge
Somatostatin-Rezeptor	Positiv	Somatostatin-Analoga
Okkulte Metastasierung	Disseminierte Tumorzellen	Systemische Therapie

# Markerprofil und therapeutische Optionen

(molekulares Targeting)

Marker/ Target	Marker Profil	Therapieoption
Androgenrezeptor	hypersensitive AR	ADT3 AR silencing*
BCL-2	Positiv	Taxane, Vitamin E, Aspirin
Chromogranin A (CGA)	Positiv (multifokal und ausgedehnt)	RP besser als RT Intermittierende AB, Somatostatin- Analoga Anti-Angiogenese (Thalidomid)
COX-2	Hohe Expressionsraten (2+,3+)	COX-2 Inhibition
FAS	Hohe Expressionsraten (2+,3+)	Orlistat
HER1 and HER2/neu	>10%	ADT3, Lapatinib*
MUC-1	Positiv	MVA-MUC-1-IL2
PAP	Positiv	Provenge
Somatostatin-Rezeptor	Positiv	Somatostatin-Analoga
Okkulte Metastasierung	Disseminierte Tumorzellen	Systemische Therapie

\*experimentell

Quelle:

Prostatapathologie Berlin, Konsultationszentrum

Prof. Dr. med. Bonkhoff

[www.prostapath.de](http://www.prostapath.de)

Zusammenstellung und Layout:

Dr. med. Bettina Ambs