

Aus der Urologischen Klinik der Städtischen Kliniken Neuss
(Direktor Professor Dr. med. F. Boeminghaus)

Zellproliferation im Prostatakarzinom nach neoadjuvanter Hormonblockade

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Georgios Nomikos
2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch M.A.
Dekan
Referent: Prof. Dr. Boeminghaus
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Vögeli

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	01
1.1	Anatomie der Prostata	01
1.1.1	Morphologie und Lage	01
1.1.2	Anatomische Unterteilung	01
1.1.3	Arterien, Venen, Nerven, Lymphe	01
1.1.4	Histologie	02
1.1.5	Endokrinologie	03
1.2	Das Prostatakarzinom	04
1.2.1	Epidemiologie und Ätiologie	04
1.2.2	Risikofaktoren	05
1.2.3	Karzinogenese	06
1.2.4	Klinik	07
1.2.5	Diagnostik	07
1.2.6	Therapie	09
1.2.7	Prognosefaktoren	10
1.3	Das Stammzell-Modell	13
1.4	Apoptose	14
1.4.1	Kaspasenkaskade	15
1.4.2	Rezeptorfremie Aktivierung (p53-Tumorsuppressorprotein, Zytochrom C, zytotoxische T-Lymphozyten)	15
1.4.3	Rezeptorgebundene Aktivierung (FAS-Apoptoseweg)	16
1.4.4	Kontrollmechanismen (Bcl-2-Familie, TGF- β 1, SMAD-Proteine)	17
2.	Fragestellung	19
3.	Material und Methoden	20
4.	Ergebnisse	22
5.	Diskussion	35
6.	Zusammenfassung	38
7.	Literatur	39

1. EINLEITUNG

1.1 Anatomie der Prostata

1.1.1 Morphologie und Lage

Die Prostata ist ein eßkastaniengroßes Organ und mißt in ihrer Länge 3,2 bis 4,2 cm, in ihrer Breite 3,5 bis 5 cm, in ihrer Dicke 1,7 bis 2,3 cm. Sie wiegt bei ausgewachsenen jungen Männern zwischen 17 und 28 g und liegt extraperitoneal im Bindegewebe des Spatium subperitoneale eingebettet. Zur Befestigung tragen das Eingeweideblatt der Beckenfaszie und der M. puboprostaticus bei, der im Lig. puboprostaticum von der Symphyse zur Prostata zieht. Die Lig. vesicosacralia, Bindegewebeszüge des Subperitonealraumes in den Plicae vesicourethralia, verankern die Prostata (und mit ihr die Harnblase) sowie das Rektum an der Vorderfläche des Kreuzbeines. An der Prostata unterscheidet man die oben gelegene, mit dem Blasenfundus verwachsene Basis prostatae, die nach unten zum Diaphragma urogenitale gerichtete Spitze, Apex prostatae, sowie die vordere, die untere seitliche und die hintere Fläche. In die Basis dringt der Blasen Hals vor. Die Prostata wird vertikal von der Harnröhre durchquert. An der dorsalen Fläche befinden sich die beiden Samenblasen und dringen mit ihren Ductus ejaculatorii in die Prostata ein. Innerhalb dieser münden die beiden Ductus, nach unten konvergierend, auf dem Colliculus seminalis der Pars prostatica der Harnröhre [67].

1.1.2 Anatomische Unterteilung

Sowohl an der Prostataoberfläche als auch am Horizontalschnitt ist eine unscharf abgrenzbare Lappengliederung erkennbar. Man unterscheidet einen rechten und einen linken Drüsenlappen, Lobus dexter und Lobus sinister. Beide Lappen werden von der Harnröhre durch den drüsenarmen Isthmus prostatae verbunden. Der kleine mittlere Lappen Lobus medius, der den in der weiblichen Harnröhre gelegenen Harnröhrendrüsen, Glandulae urethrales, entspricht, füllt hinten keilförmig den Winkel zwischen Harnblasenfundus, Harnröhre und Ductus ejaculatorii aus [67].

1.1.3 Arterien, Venen, Nerven, Lymphe

Die Prostata wird von einer bindegewebigen Organkapsel umgeben. Zwischen dieser und dem Eingeweideblatt der Beckenfaszie ist ein starker periprostaticher Venenplexus, Plexus venosus prostaticus, ausgebildet.

Die dorsale Fläche der Prostata ist insgesamt abgeflachter als der übrige Teil und dem Rektum zugewandt. Dazwischen befindet sich die Denonvilliers-Faszie, die aus mehreren Schichten kollagener sowie muskulärer Fasern besteht. In ihr verlaufen neurovaskuläre Bündel mit Fasern, die die Samenblasen sowie die Kapsel der Prostata insbesondere im Bereich der Apex und der Basis durchsetzen.

Die Arterien und Venen besitzen häufig Längsmuskelbündel in der Intima und weisen zudem subendotheliale Epitheloidzellpolster auf. Sie sind Zweige der A. vesicalis inferior. Die Venen der Drüsen münden in einen periurethralen Venenplexus, außerdem in den Plexus venosus vesicalis am Blasenfundus und in den Plexus venosus vesicoprostaticus zwischen Organfaszie und visceralem Blatt der Beckenfaszie. Die kapilläre Vaskularisation nimmt nach dem 45. Lebensjahr ab.

Lymphgefäße ziehen zu Nodi lymphatici iliaci externi an der A. iliaca externa und Nodi lymphatici lumbales an der Bauchaorta.

Nervenfaser des Parasympathikus und Sympathikus verlaufen im Plexus prostaticus, einem Ausläufer des Plexus hypogastricus inferior, zu den Drüsen. Die für die Erektion wichtigen Parasympathikusfasern entstammen den zweiten bis fünften Sakralsegment und verlaufen über die Nn. splanchnici pelvini. Die Sympathikusfasern, über die die Ejakulation ausgelöst wird, kommen über die Nn. splanchnici lumbales aus den ersten bis dritten Lumbalsegmenten. Der vegetative Plexus prostaticus an der Organoberfläche enthält zahlreiche multipolare Zellen, die bis in den Drüsenkörper hineinreichen können. Nervenendapparate im Drüsenkörper (Endknäuel, Vater-Pacini-Körperchen) dienen der Durchblutungssteuerung [67, 48].

1.1.4 Histologie

Nach abgeschlossener spezifischer Differenzierung unter Androgeneinfluß finden sich 30 bis 50 tubuloalveoläre, verästelte Drüsenschläuche mit etwa 15 bis 30 Ausführungsgängen. Diese münden in die Furchen seitlich des Colliculus seminalis im Sinus prostaticus der Pars prostatica der Urethra.

Die Prostata wird von einer derben elastischen Kapsel umgeben, deren innere Schicht viele glatte Muskelzellen enthält. Von hier ziehen breite Bindegewebssepten in das Organinnere. Das Bindegewebe der Prostata (Stroma) ist dicht und enthält außer zahlreichen kollagenen Fasern und einem Netzwerk elastischer Fasern als besonderes morphologisches Kennzeichen viele glatte Muskelzellen. Außerdem kommen im Stroma zahlreiche Gefäße und Nerven vor. Sympathische Nerven steuern die Sekretabgabe während der Ejakulation.

Die Prostatadrüsen selbst sind vielgestaltig, teilweise weitlumig, teilweise eng, häufig verzweigt. Die Drüsenazini werden von einer schmalen Bindegewebschicht mit wenigen elastischen Fasern, v.a. von dünnen Scheiben glatter Muskelzellen umgeben. Um größere Drüsenabschnitte und um größere Gänge sind die glatten Muskelfaserzüge zirkulär und in Längsrichtung angeordnet. Das Drüsenlumen ist durch kleine Schleimhautfalten unterkammert. Das Epithel ist uneinheitlich und abhängig vom Funktionszustand. Meist ist es einschichtig hochprismatisch, aber auch mehrschichtig oder mehrreihig sowie in Gebieten mit weitem Lumen platt oder kubisch. Es zeigt verschiedene Zelltypen, v.a. sekretorische Hauptzellen sowie deren Vorläufer (Basalzellen), aber auch in geringer Zahl enterochromaffine Zellen, kleine granuliert und sialomuzinbildende Zellen. Die Hauptzellen liegen in verschiedenen Funktionsstadien vor, zeigen aber stets alle Charakteristika von proteinbildenden Zellen: viel endoplasmatisches Retikulum, einen deutlichen Golgi-Apparat, viele Mitochondrien und Sekretvakuolen. Außerdem sind sie sehr lysosomenreich und zeichnen sich histochemisch durch hohe Enzymaktivität aus. Ein Leitenzym ist die saure Phosphatase.

Eingedicktes Sekret tritt etwa ab dem 20. Lebensjahr in Form von Prostatasteinchen, lamellär erscheinenden Konkrementen aus Proteinen, Cholesterol, und tertiärem Kalziumphosphat, in zunehmenden Maße auf. Diese können einen Durchmesser von 1 bis 2 mm erreichen.

Es werden 3 Zonen nach histologischen und funktionellen Kriterien unterschieden, die schalenartig um die Harnröhre herum angeordnet sind:

1. Die zentrale Zone, die die Urethra und die beiden Ductus ejaculatorii umgibt, liegt dorsokraniel. Sie stellt die Innenzone der Prostata dar und entspricht in etwa dem Lobus medius. Inmitten eines aufgelockertem Stroma findet man hier weitlumige, dicht gelagerte, stark verzweigte, teilweise sackförmig ausgeweitete Drüsen, die ca. ein Drittel der Gesamtdrüsenmasse ausmachen.
2. Die Transitionszone oder präprostatiches Segment bzw. periurethrale Mantelzone, liegt mediolateral der Urethra und besteht aus einem straffem Stroma aus Bindegewebe und Muskelgewebe mit englumigen Drüsen, den periurethralen Drüsen, die aus Divertikeln der

Urethra hervorgegangen sind und im periurethralen Bindegewebe sowie zwischen der die Urethra umgebenden glatten Muskulatur liegen. Diese Zone gehört im eigentlichen Sinne nicht zur Prostata.

3. Die periphere Zone ist mit lockerem Stroma und gestreckten Drüsen ausgestattet, die weniger verzweigt sind und wenige sowie kleine Ausstülpungen haben, ähnlich der Transitionszone. Hauptsächlich wird diese Zone vom linken und rechten Drüsenlappen gebildet. Das Zytoplasma enthält Sekregranula und Lipidgranula sowie Lysosomen und Glykogenpartikel. Die Zellen zeigen apikal Zeichen einer apokrinen Sekretion. Die im Epithel der Prostata und Pars prostatica urethrae nachweisbaren agyrophilen Zellen erweisen sich immunhistochemisch als serotoninhaltige endokrine Zellen. [67, 48, 14].

1.1.5 Endokrinologie

Wie die Samenblasen, so werden auch die Einzeldrüsen der Prostata durch Sexualhormone zu Wachstum und Sekretion stimuliert. Testosteron wirkt besonders auf die periphere Zone, auf den linken und rechten Prostatalappen; Testosteronrezeptoren sind hier nachweisbar. Auch Östrogene beeinflussen die Prostata, besonders deren zentrale Zone, die dem Lobus medius entspricht; Östrogenrezeptoren sind hier bevorzugt in den Kernen des fibromuskulären Prostatastromas nachweisbar. Für den Androgenrezeptor besteht hier nur eine schwache Reaktion. Durch eine im Alter oft bereits um das 40. Lebensjahr beginnende Verschiebung im Hormonhaushalt kommt es sehr häufig zu einer Vergrößerung des zentralen Drüsenanteils, zur Prostatahyperplasie mit Beeinträchtigung der Harnröhrentätigkeit. Bösartige Prostatatumore dagegen treten bevorzugt in der peripheren Zone auf.

Das typische sekretorische Epithel besteht aus hochzylindrischen Zellen mit wabigem Zytoplasma und kleinen Mitochondrien. Die apikale Zone zeigt reife Sekretgranula. Immunhistochemisch exprimieren die sekretorischen Zellen prostataspezifische saure Phosphatase (PAP) und prostataspezifisches Antigen (PSA). Ferner sind Zytokeratine 7, 8, 18, 19, Alpha-1-Chymotrypsin, karzinoembryonales Antigen, sowie AB0-Gruppen nachweisbar. Der Androgenrezeptor wird vom sekretorischen Drüsenepithel exprimiert, d.h. daß die sekretorischen Epithelien androgenabhängig sind. Dagegen sind Progesteron- und Östrogenrezeptoren nicht nachweisbar.

Die zweite wichtige Zellart ist die Basalzelle. Die Basalzellen liegen in geschlossenem oder unterbrochenem Verband. Sie sind untereinander und zum Teil auch mit den sekretorischen Epithelien komplex verzahnt. Die immunhistochemische Reaktion auf Zytokeratine 5, 10, 11, 13, 14 und 16 ist in den Basalzellen positiv. Die Expression von PAP und PSA ist dagegen negativ. Östrogen und Progesteronrezeptoren sind in den Basalzellen positiv [48, 14, 67, 26].

Obwohl die Basalzellenlage androgenunabhängig ist, enthält sie androgenresponsive Zielzellen und exprimiert unterschiedlich stark den nukleären Androgenrezeptor und das 5-alpha-Reduktase-2-Isoenzym. Aus der Gruppe der androgenresponsiven Zellen in der Basalzellenlage erfolgt unter Androgeneinfluß die Differenzierung in sekretorisch-luminale Zellen. Zellkinetische Analysen mit Ki67/MIB1-Proliferationsantigenen haben gezeigt, daß die wesentliche proliferative Aktivität bei der normalen und hyperplastischen Prostata in den Basalzellen liegt. Das proliferative Zellkompartiment der Prostatadrüsen liegt somit in der Basalzellschicht, ist zwar androgenunabhängig, allerdings hinsichtlich seiner proliferativen Aktivität androgenresponsiv.

Die sekretorisch-luminalen Zellen stellen dagegen das Differenzierungskompartiment dar. Sie sind androgenabhängig und besitzen nur eine eingeschränkte proliferative Aktivität.

Innerhalb des proliferativen Zellpools befindet sich die Stammzellpopulation, die sich permanent selbst erneuert und aus der über Intermediärformen Basalzellen, anschließend sekretorisch-luminale und endokrin-parakrine Zellen entstehen. Dieser Differenzierungsprozeß

wird über zirkulierende Steroidhormone reguliert. Östrogene verursachen eine Basalzellenhyperplasie und blockieren den Differenzierungsweg zu sekretorisch-luminalen Zellen. Androgene fördern diese Differenzierung in Abhängigkeit von der Zahl androgenresponsiver Zielzellen.

Zwischen den Drüsenzellen liegen vereinzelt eingestreut für Chromogranin A und B sowie für neuronenspezifische Enolase positive neuroendokrine Zellen. Im Bereich der großen Drüsengänge sind sie häufiger, vor allem in Utrikulus und Urethra. Die neuroendokrinen Zellen enthalten Serotonin, selten auch Kalzitonin und ein TSH-haltiges Antigen. Die peptidartigen Hormone modulieren offenbar die Zellproliferation im Rahmen der Hyperplasie und des Karzinoms. Der Androgenrezeptor wird von den endokrinen Zellen nicht exprimiert, womit auch diese androgenunabhängig sind. Als postmitotische Zellen sind sie negativ für Ki67/Mib1 [7].

1.2 Das Prostatakarzinom

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Mittlerweile stellt mit einer vom Robert Koch-Institut geschätzten Inzidenz von nahezu 79 / 100.000 Männer pro Jahr (1998) in der Bundesrepublik Deutschland das Prostatakarzinom den häufigsten bösartigen Tumor des Mannes dar und ist damit häufiger als das Bronchialkarzinom. Insgesamt ist weltweit schon seit Jahren ein auffallend ansteigender Trend der Inzidenz zu bemerken. Zwischen 1979 und 1995 erhöhte sich die Zahl der Erkrankten in den USA von 64.000 auf 244.000 [110]. Dies liegt einerseits an der stetig zunehmenden Lebenserwartung, andererseits vor allem an der verbesserten Diagnostik, allem voran die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA), die immer mehr Prostatakarzinome in früheren Stadien entdecken läßt [25]. Hohe Prävalenzzahlen, wie aus Autopsiestudien bekannt wurden, zeigen, daß auch weiterhin das Potential noch nicht ausgeschöpft ist. So sind bei Vierzigjährigen in 3 %, bei Fünfzigjährigen in 10 %, bei Sechzigjährigen in 20 %, bei Siebzigjährigen in 37 % und bei Achzigjährigen in 56 % der Fälle latente Prostatakarzinome zu finden [109].

Obwohl immer mehr Karzinome in früheren Stadien gefunden wurden, stieg auch die Mortalität beispielsweise in den USA von 1979 bis 1995, wenn auch langsamer von 21.000 auf 40.400 und zeigte damit nahezu eine Verdopplung in diesem Zeitraum [25].

Unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet weisen die Inzidenzraten beim Prostatakarzinom weltweit eine erhebliche Variation auf. So bestehen insbesondere Abhängigkeiten in Hinblick auf Alter und ethnische sowie geographische Herkunft.

Vor dem 50. Lebensjahr ist ein Prostatakarzinom selten. Danach ist eine nahezu exponentielle Zunahme beispielsweise bis fast 1200 / 100.000 Einwohner pro Jahr bei den über 80jährigen der männlichen weißen Bevölkerung der USA auszumachen [57].

Geographische Unterschiede lassen sich gut in einer Übersichtsarbeit von Hsing et al. veranschaulichen. Dabei wurden unter anderem altersstandardisierte Inzidenzraten von 13 verschiedenen Staaten zwischen 1988 und 1992 verglichen. Die USA und Kanada zählen zu den Ländern mit den höchsten Inzidenzraten. Hierbei sind bei Afroamerikanern Werte von 137, beim weißen Anteil der US-Bevölkerung Werte von 101 / 100000 Einwohnern zu verzeichnen. British Columbia in Kanada weist immerhin eine Inzidenz von 85 / 100000 Einwohnern auf. Die westeuropäischen Länder sind im mittleren Feld anzusiedeln. Die Inzidenzraten liegen hier beispielsweise für England bei 29, für Italien bei 28 oder für Spanien bei 27 / 100000 Einwohnern. Niedrige Inzidenzraten weisen osteuropäische und vor allem asiatische Länder auf. Insbesondere der Vergleich der Inzidenzraten zwischen den USA und Japan mit 9 / 100000 Einwohnern verdeutlicht aufgrund vergleichbaren Gesundheitsstandards, daß diese Diskrepanzen sicherlich nicht nur Resultat unterschiedlicher Diagnostik und epidemiologischer

Registrierung der Krankheit sein können [50, 3]. Insgesamt rangieren die westlichen vor den östlichen Ländern. Dies ist auch bei den altersstandardisierten Mortalitätsraten zu bemerken [110].

1.2.2 Risikofaktoren

Wie Auswanderungsstudien belegen, scheinen neben der ethnischen Herkunft auch Umwelteinflüsse hinsichtlich der Inzidenz des Prostatakarzinoms eine Rolle zu spielen. So beschreiben Shimizu et al. bei Japanern, die in die USA auswanderten, ein Anstieg der Inzidenz, die durch verschiedene Lebens- und Ernährungsgewohnheiten erklärt werden können [92].

Zahlreiche epidemiologische Studien fanden einen Einfluß von fettreicher, faserarmer Nahrung auf die Prostatakarzinominzidenz. Es zeigten sich Unterschiede zwischen dem Fettgehalt in Gegenden mit hohem Risiko und niedrigem Risiko, darüber hinaus fand man heraus, daß die Mortalität in 32 Ländern eine hohe Korrelation zum Fettkonsum aufwies [2].

Diphenolische Verbindungen, pflanzliche Ligane und Isoflavonoide (in Getreide, Soja, Gemüse enthalten) werden von Darmbakterien zu schwachen Östrogenen abgebaut, die möglicherweise die niedrige Inzidenz bei den Ostasiaten erklären.

Auch wird schon lange eine familiäre Belastung beim Prostatakarzinom diskutiert. Die Inzidenz bei männlichen Verwandten von Prostatakarzinompatienten wird als erhöht beschrieben [99]. Das Risiko eines Mannes ein Prostatakarzinom zu entwickeln, ist abhängig vom Alter bei Krankheitsbeginn und der Anzahl der erkrankten Verwandten. [18]. Der Vater oder Bruder eines Patienten, bei dem ein Prostatakarzinom im Alter von 50 Jahren diagnostiziert wurde und der einen zusätzlichen erkrankten Verwandten ersten Grades hat, trägt ein relatives Risiko von sieben ein Prostatakarzinom zu entwickeln, im Vergleich zu einem Bruder oder Vater eines Patienten mit der Diagnose im Alter von 70 Jahren und keinen zusätzlich erkrankten Verwandten .

Insbesondere bei verhältnismäßig jungen Patienten mit Prostatakarzinom kann ein genetischer Aspekt gefunden werden. Bei 45 % aller Männer unter 55 Jahren mit einem Prostatakarzinom läßt sich eine autosomal dominante Vererbung nachweisen [17].

Es gibt eine Anzahl weiterer potentieller Risikofaktoren, die diskutiert werden, allerdings keine wirklich überzeugende Studien nach sich ziehen.

Die Vasektomie war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, erbrachte allerdings keinen nennenswerten Zusammenhang. Von hoher Signifikanz ist eine Fall-Kontroll-Studie von John et al., in der bei 1642 Prostatakarzinompatienten und 1636 Kontrollpersonen keine erhöhte Assoziation zwischen Prostatakarzinom und Vasektomie nachgewiesen werden konnte [58].

Zahlreiche Studien demonstrierten einen schwachen Zusammenhang zwischen Kadmiumexposition und Prostatakarzinomrisiko [61, 66]. Ein Erklärungsvorschlag ist, daß Kadmium das Prostatakarzinomrisiko durch Interaktion mit Zink, einem notwendigen Spurenelement in verschiedenen intrazellulären Vorgängen, die in der Prostata zahlreich vorkommen, erhöht [60].

Auch Vitamin D steht als einflußnehmender Faktor zur Diskussion. Hierbei führt die Erkenntnis einer umgekehrten Proportionalität der Mortalitätsrate des Prostatakarzinoms zur Exposition von ultraviolettem Licht [93] zur Annahme, daß dies über eine niedrigere Vitamin D-Synthese erfolgt. Im Labor bewirkte Vitamin D eine vermehrte Differenzierung sowie eine Erniedrigung der Wachstumsrate von Prostatakarzinomzellen.

Vitamin A dagegen, als ein Vertreter der Antioxidanzien, wird in einigen Studien ein protektiver Beitrag zugesprochen [84], allerdings gibt es auch einige Studien, die das Gegenteil herausfanden [70, 72].

1.2.3 Karzinogenese

Nicht nur beim Prostatakarzinom, sondern auch bei anderen soliden Tumoren stellt eine Unregelmäßigkeit in der Methylierung von DNA-Abschnitten einen typischen Faktor der Karzinogenese dar. In diesem Zusammenhang sind Inaktivierungen von suppressorgenkodierenden Genabschnitten bekannt. [54]. Der Promoter für Glutathiontransferase, ein Radikalfänger und damit DNA-Protektor, ist in prostatiscen Karzinomgewebe durch Methylierung inaktiviert, in gesundem Gewebe nicht [65].

Der Einfluß von Tumorsuppressorgenen ist in der Karzinogenese des Prostatakarzinom zeitlich eher später einzuordnen. Vor allem Entwicklung und Progression werden deutlich geprägt. Bekannte Onkogene sind das p53-Suppressorgen sowie c-myc, Ki-ras, Ha-ras, c-fos, v-erbB. Die meisten lassen sich als prognostische Marker einsetzen [48]. Mögliche Tumorsuppressorgene sind auf Chromosom 8p, 10q, 13q, 16q, 17p, and 18q zu finden, wie aus Studien von Macosca et al. über Verluste der Heterozygotität hervorgingen [68].

Der Verlust des Retinoblastom-Supressorgens (Rb) auf Chromosom 13q scheint in 25 % der Fälle mit dem Prostatakarzinom zu korrelieren[10].

Die Inaktivierung von KAI1, einem Metastasen-Supressor-Gen, wiederum scheint für den Übergang in ein metastasierendes Prostatakarzinom verantwortlich zu sein [28].

Die Expression von Her-2/neu-Onkogen ist verbunden mit einem Anstieg des Malignitätsgrades, einer Aneuploidie der Prostatakarzinomzellen und assoziiert mit Metastasierung und schlechter Prognose.

Das Suppressorgen 8p22 senkt den Anteil androgenabhängiger Tumorzellen zugunsten androgenunabhängiger Tumorzellen und ist somit auch ein Marker für eine schlechte Prognose. Ferner ist das apoptosesupprimierende Onkoprotein bcl-2 nachgewiesen. Es nimmt ebenfalls Einfluß auf die Hormonabhängigkeit von Prostatakarzinomzellen [48].

E-cadherin, ein Oberflächenmolekül verantwortlich für Zellvermittlung und interzelluläre Adhäsion, stellt in einer abnormen Expression einen ungünstigen prognostischen Faktor im Sinne einer beschleunigten Tumorprogression dar [108].

Gut erforscht ist das p53-Gen, befindlich auf dem Chromosom 17p, das ein Verharren von Zellen im G1-Zustand erlaubt und deswegen mehr Zeit für DNA-Reparaturen läßt. Ein Umstand, der protektiv gesehen nicht unerheblich ist, zumal in metastasierten Prostatakarzinomen in 50 % der Fälle eine p53-Mutation zu finden ist. Mutationen dieses Gens können eventuell mit der Entwicklung eines hormonrefraktären Prostatakarzinoms zusammenhängen [76].

Ferner konnten Taplin et al. in 50 % aller in Metastasen befindlichen Prostatakarzinomzellen eine Androgenrezeptormutation nachweisen [108]. Dies stellt für diese Zellen im Rahmen der hormonablativen Behandlung insofern ein Selektionsvorteil dar, als daß diese Rezeptoren durch ihre Veränderung von anderen Stoffen wie insulin-like growth factor-1 oder auch keriginocyte growth factor zum Wachstum angeregt werden [106, 112, 22].

Es konnte nachgewiesen werden, daß Wachstumsfaktoren, wie growth factor beta, epidermal growth factor, platelet-derived growth factor sowie neuroendokrine Peptide einen großen Einfluß auf prostatiscche Epithelzellproliferation, -differenzierung und -invasivität haben [49, 21, 37, 103]. Bei der Vermittlung der jeweiligen Effekte interagieren dabei teilweise Epithelzellen mit Stromazellen miteinander, wobei Stromazellen bzw. Mesenchymalzellen zahlreiche dieser Wachstumsfaktoren produzieren. Interessanterweise sezernieren Knochenzellen einen bestimmten Wachstumsfaktor, der Prostatazellen zum Wachstum stimuliert, auch umgekehrt ist dies der Fall, ein Umstand, der die bevorzugte Metastasierung in den Knochen erklären könnte [40].

Sowohl als gesundes Organ, als auch zu einem bestimmten Anteil in entarteter Version, ist das Prostatakarzinom stark androgenabhängig. Bei präpuberal Kastrierten ist beispielsweise kein

Prostatakarzinom zu erwarten. Bei vorhandenem Karzinom ist eine Tumorreduktion durch Orchiektomie bis zu einem gewissen Grad möglich. Das Risiko einer Karzinomentwicklung scheint dabei auch in einer quantitativen Beziehung zum Hormoneinfluß zu stehen. Der Testosteronspiegel junger schwarzer Männer liegt durchschnittlich 15 % über dem vergleichbarer junger weißer Männer, was die erhöhte Inzidenz bei Schwarzen erklären könnte [87].

1.2.4 Klinik

Eine frühe Symptomatik ist beim Prostatakarzinom ein eher untypisches Ereignis. Anders als beim Prostataadenom, wo der Ursprung der Proliferation vorwiegend periurethral zu suchen ist, geht das Prostatakarzinom von kapselnahen Bereichen der Prostata aus. Es bedarf also oft einige Zeit, bis die Urethra in Mitleidenschaft gezogen wird und es zur Obstruktion kommt.

Trotzdem stellen obstruktive und irritative Miktionsbeschwerden die am häufigsten vorzufindenden Symptome beim Prostatakarzinom dar. Ca. 75 % der Patienten suchen den Arzt in erster Linie wegen dieser Beschwerden auf. Wie beim Prostataadenom, klagen die Patienten über Pollakisurie, Nykturie, unvollständige Miktion mit Nachträufeln, Startschwierigkeiten, abgeschwächten Harnstrahl bis hin zum Harnverhalt. Selten ist auch eine Hämaturie sowie eine Hämospemie oder auch eine Verringerung des Ejakulationsvolumens bei Befall der Ductuli ejaculatorii festzustellen.

Durch maligne Infiltration der Äste des Beckenplexus, genauer gesagt des neurovaskulären Bündels, kann es zu einer Beeinträchtigung der Innervation der Corpora cavernosa und damit zur Impotenz kommen. Erfolgt eine Mitbeteiligung der Beckenlymphknoten oder gar der Venae iliacae, so beobachtet man auch Ödeme im Bereich der unteren Extremität oder des Genitals.

Urämische Symptome im Sinne eines postrenalen Nierenversagens ergeben sich bei Kompression eines Harnleiters durch befallene Lymphknoten oder durch Befall des Blasenhalbes bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen. Unspezifische Tumorsymptome wie Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß sowie Tumoranämie sind auch beim Prostatakarzinom zu beobachten. Selten kommen eine retroperitoneale Fibrose, ein paraneoplasches Syndrom oder eine disseminierte intravasale Gerinnung vor.

Die lymphogene Metastasierung erfolgt zunächst in die obturatorischen Lymphknoten, anschließend in die iliakalen, später in die lumbalen Lymphknoten. Von der hämatogenen Metastasierung ist in erster Linie das Achsenskelett betroffen mit entsprechenden Symptomen wie beispielsweise Rückenschmerzen. Im Endstadium werden auch parenchymatöse Organe, insbesondere Leber, Lunge oder Gehirn befallen [43].

1.2.5 Diagnostik

Jahrzehntelang stellte die digitorektale Untersuchung (DRU) die einfachste und zugleich wichtigste Untersuchung dar. Bereits hier konnte ein Großteil der Prostatakarzinome als verdächtig eingestuft werden und der weiteren Diagnostik zugeführt werden. Die rektale Palpation der Prostata ergibt im charakteristischen Fall eine derb tastbare Induration von hölzerner Konsistenz. Seit Anfang der achziger Jahre steht mit der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens, kurz PSA, das zweite Standbein der Basisuntersuchungen zur Verfügung. Ab dem 45. Lebensjahr sollte sie zusammen mit der DRU im Rahmen der Vorsorge zusätzlich stattfinden. Es handelt sich hier um ein nahezu nur von der Prostata sezerniertes Glykoprotein, das eine hohe Organspezifität aufweist, aber keine Diskriminierung zwischen Tumorgewebe und gesundem Prostatagewebe zuläßt. Der Normbereich beläuft sich auf Werte

bis 4 µg/ml. Pathologisch sind Werte über 10 µg/ml. Von 4 bis 10 µg/ml befindet man sich in einer Grauzone. Hier empfiehlt sich die Bestimmung des Verhältnisses von freiem PSA zum Gesamt-PSA. Dabei weist ein Quotient von freiem PSA zu gesamten PSA, der kleiner als 0,25 µg/ml ist, eher auf ein Karzinom hin, während umgekehrt eher ein Adenom zu erwarten ist. Auch die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, d. h. der PSA-Anstieg innerhalb eines Jahres kann richtungsweisend sein. So spricht eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von unter 20 % für ein Adenom und bei höheren Werten für ein Karzinom. Bei der PSA-Dichte, also dem Quotienten aus PSA-Wert und sonographisch bestimmtem Prostatagewicht, würde man von einem Karzinom ausgehen, wenn die 15 %-Marke überschritten ist. Eine Stadieneinteilung ist mit Bestimmung von PSA-Werten nicht möglich. Allerdings ist zumindest bei einem PSA-Wert von unter 10 µg/ml eine Metastasierung unwahrscheinlich, wogegen bei Werten von über 50 µg/ml in 80 % der Fälle von einer Metastasierung auszugehen ist [64]. Nicht zu vergessen ist, daß die Blutentnahme zur PSA-Bestimmung stets vor einer Manipulation der Prostata durchgeführt werden sollte oder nach einer Latenz von mindestens drei Tagen, denn DRU sowie auch transrektaler Ultraschall (TRUS) erhöhen den PSA-Spiegel im Blut und führen zu falsch hohen Ergebnissen.

Bei suspekten Befunden würde der nächste Diagnoseschritt der transrektale Ultraschall der Prostata sein, der Aufschluß über Form und Größe der gesamten Prostata und damit auch der ventralen Anteile gibt. Hierbei wird durch Einsatz einer hochauflösenden Sonde (7-8 Mhz) eine genaue Beurteilung des Prostatagewebes ermöglicht, wobei Karzinome sich als hypodense Areale zeigen können. Auch hinsichtlich einer eventuellen Kapselpenetration stellt der TRUS eine geeignete Untersuchungsmethode dar. Miteinbezogen werden sollten bei der Sonographie auch stets die Nieren, zur Abklärung eines Harnstaus, sowie die Leber zum Ausschluß einer Metastasierung.

Als weitere diagnostische Konsequenz eines suspekten Befundes beim TRUS oder eines PSA-Wertes von über 10 µg/ml, ergibt sich die Prostatabiopsie. Zur Option stehen der transperineale und transrektale Zugang, früher als Feinnadelsaugbiopsie, heute als Standard in Form einer Stanzbiopsie. Die Hinzunahme des TRUS senkt dabei die Rate an Fehlpunktionen. Es werden bis zu 18 Gewebeproben entnommen, um die Aussagekraft der histologischen Begutachtung zu erhöhen. Letztlich läßt sich ein verlässlicher maligner Nachweis nur mittels der histologischen Begutachtung erzielen.

Ist ein Prostatakarzinom nachgewiesen, so schließen sich unmittelbar Staginguntersuchungen an. In diesen Zusammenhang sind die anfangs erwähnte Leber-sonographie, eine Lungenübersichtsaufnahme sowie insbesondere eine Knochenszintigraphie entsprechend der Hauptmetastasierungsorte (Achsen skelett, Leberfiliae, Lungenfiliae) aufzuführen. Eine fragliche Lymphknotenmetastasierung, zunächst in die Obturatorius-, sowie in die iliakalen Lymphknoten, wird initial vor einer radikalen Prostatovesikulektomie im Rahmen einer Lymphadenektomie eruiert.

Optional stehen dem Untersucher noch weitere diagnostische Verfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Schädelübersichtsaufnahme oder auch ein Ausscheidungsurogramm (AUG) zur genaueren Klärung des Tumorumfangs und der Metastasierung zur Verfügung [43, 51]. Hierbei finden auch weitere Parameter oder deren Kombinationen zur präoperativen Einschätzung der Tumorausbreitung Verwendung und erleichtern die Auswahl adäquater Diagnostik. Bei den Partin-Tafeln beispielsweise lassen sich auf der Basis von präoperativer Parameter (PSA, klinischer TNM-Klassifikation, Gleason Score) Wahrscheinlichkeiten hinsichtlich zu erwartender pathologischer Stadien ablesen [80].

1.2.6 Therapie

Bei der Behandlung des Prostatakarzinoms müssen verschiedene Aspekte wie Alter, Allgemeinzustand, individuelle Lebenserwartung, Tumorstadium, Differenzierungsgrad und Höhe des Serum-PSA Wertes in Erwägung gezogen werden.

Grundsätzlich ist die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms von der des lokal fortgeschrittenen Karzinoms abzugrenzen. In Anlehnung an die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie ergeben sich die im folgenden genannten Therapieoptionen [71].

Im Stadium pT1a, N0, M0, einem inzidentellen Tumor in 5 % oder weniger des histologischen Resektionspräparates, bietet sich einerseits eine abwartende kontrollierende Haltung im Sinne von „wait and see“ oder eine radikale Prostatovesikulektomie an. Eine Einteilung sollte in Abhängigkeit von der Lebenserwartung des Patienten getroffen werden, da Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen diesen beiden Gruppen sich erst nach 10 bis 15 Jahren zeigen [6].

Im Falle eines pT1c Tumors (durch Nadelbiopsie identifizierter Tumor aufgrund suspektem PSA) ist die radikale Prostatovesikulektomie indiziert, da in 90 % der Fälle ein klinisch relevantes Karzinom vorliegt.

Ebenfalls als Indikation zur Prostatovesikulektomie zu verstehen ist das Stadium pT1b (inzidenteller Tumor in mehr als 5 % des histologischen Resektionspräparates) und pT2 N0 M0. Hierbei bietet sich alternativ auch eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung an. Dabei geht die externe Strahlentherapie (Telekobalt, Linearbeschleuniger) oder die interstitielle Strahlentherapie (Gold, Iridium, Jod) mit einer geringeren Impotenz- und Inkontinenzrate einher [43]. Aufgrund der schlechteren Langzeitergebnisse wird jedoch die operative Therapie allgemein favorisiert [71], wobei in diesem Zusammenhang nicht unerwähnt bleiben sollte, daß sich Therapieerfolge zwischen Operation und Radiatio schwer vergleichen lassen. Gründe hierfür liegen beispielsweise am Mangel randomisierter Studien oder erschwerter Interpretationen eines PSA-Verlaufs insbesondere im Falle der Nachsorge bei Radiatio [1].

Diese kommt auch bei einer extrakapsulären Ausbreitung (pT3a) oder einer Infiltration der Samenblasen (pT3b) in Frage, jedoch müssen diese Patienten aufgrund des organüberschreitenden Wachstums häufiger mit einem Lokalrezidiv oder einem systemischen Progreß rechnen [71]. Als adjuvante Maßnahmen bieten sich hierbei die Bestrahlung und die antiandrogene Behandlung an, wobei noch Unklarheit darüber herrscht, ob der Einsatz der Hormonbehandlung erst nach erfolgtem Progreß nicht prognostisch genauso effektiv ist wie der sofortige Beginn postoperativ. Ähnliches gilt auch für positive Absetzungsränder. Geprüfte Therapieregime im Sinne von Hormonablation, Radiatio oder Chemotherapie fehlen.

Der radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie geht in aller Regel eine Lymphadenektomie voraus. Auch bei dem perinealen Zugang ist potentiell eine Lymphadenektomie im Rahmen einer vorhergehenden Laparoskopie möglich. Sind Lymphknoten befallen, so wird der Eingriff meistens abgebrochen, da fraglich ist, ob die Patienten von diesem profitieren und nicht etwa mit alleiniger Hormontherapie prognostisch genauso gut versorgt sind.

Liegen Fernmetastasen vor, so wird zunächst mit einer Androgendeprivation behandelt. Zur Auswahl stehen medikamentöse Lösungen (Östrogene, Antiandrogene, LH-RH-Analoga) aber auch die Orchiektomie als einfach durchzuführende operative Alternative zur Verfügung. Nach einiger Zeit, die sehr differieren kann, kommt es aufgrund von hormonrefraktären Tumorzellen zum Progreß, der sich zuerst durch einen PSA-Anstieg später durch klinische Zeichen bemerkbar macht. Da in diesem Stadium kein kuratives Vorgehen möglich ist, ist die Behandlung der begleitenden Beschwerden (Lymphödem, Harnstau, subvesikale Obstruktion und Knochenschmerzen) vorrangig [88].

Wenngleich eine Chemotherapie beim Prostatakarzinom durch die lange Tumorverdopplungszeit wenig Wirkung im Vergleich zu anderen Tumoren zeigt und komplette

Remissionen nicht zu erwarten sind, kommt sie dennoch zur Anwendung, da sie teilweise die Symptome zu verbessern vermag. Zur Anwendung als Monotherapie kommen hierbei Epirubicin, Ifosfamid, Endoxan, Mitomycin und Estramustinphosphat.

Weitere palliative Maßnahmen können in Form der Strahlentherapie bei schmerzhaften oder frakturgefährdeten, meist osteoblastischen Knochenmetastasen zum Einsatz kommen. Dabei kann im Falle einer drohenden Fraktur auch eine Osteosynthese nötig sein.

1.2.7 Prognosefaktoren

Unter den patientenbezogenen Prognosefaktoren stellt das Alter eines Patienten mit Prostatakarzinom ein Prognosefaktor mit hohem Wert dar. Betrachtet man Patienten, die nur palliativ transurethral reseziert wurden, dann zeigten die über Achtzigjährigen gegenüber den jüngeren Patienten ein längeres Überleben [47]. Bei unbehandelten G1- oder G2-Karzinomen war jedoch in einer Metaanalyse das krankheitsspezifische Überleben bei einem Grenzwert von 61 Jahren unabhängig vom Alter.

Patienten mit einem niedrigen sozioökonomischen Status haben häufiger ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom und damit die Aussicht auf ein schlechteres Überleben als Patienten der Mittel- oder Oberschicht [12].

Die körperliche Verfassung zum Diagnosezeitpunkt ist von erheblicher prognostischer Bedeutung [16, 24]. Die Metastasierung an sich ist hierbei, wie bei allen Tumorerkrankungen, der stärkste prognostische Faktor. Daher sind andere Faktoren zweitrangig, zum Beispiel Gewichtsverlust, Blutsenkungsgeschwindigkeit oder Harnstau; sie sind Ausdruck des fortgeschrittenen Tumorleidens bzw. der Metastasierung und können allenfalls ergänzende prognostische Informationen liefern. So fanden Eisenberger et al. bei Patienten mit ossären Metastasen Signifikanzen für eine gleichzeitig bestehende Anämie, für Gewichtsverlust, für multiple Metastasen im Vergleich zu einer solitären Knochenmetastase und für erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase [30].

Für eine Vielzahl einzelner präoperativ erhobener Tumorcharakteristika konnte ein Einfluß auf die Prognose des Prostatakarzinoms nachgewiesen werden. So konnte gezeigt werden, daß ein hoher PSA-Wert mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Cookson et al. berichtete über eine PSA-rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate (JÜR) von 93 % bei präoperativen Werten unter 10 ng/ml und 71 % bei Werten über 10 ng/ml [23]. In einer multivariaten Analyse wurde der PSA-Wert als der entscheidendste prognostische Prädiktor eines Rezidives bei T1- und T2-Tumoren ermittelt [63]. Es konnte gezeigt werden, daß die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidives bei Patienten mit PSA-Werten über 10 ng/ml deutlich kürzer ist, als bei solchen mit Werten unter 10 ng/ml [97]. In einer weiteren multivariaten Analyse an 315 Patienten, in welche sieben präoperative Faktoren einfließen, war der PSA-Wert der einzige Parameter, welcher in einer Untergruppe der Patienten neben der Analyse der systematischen Sextanten-Biopsie eine unabhängige prognostische Bedeutung hatte [42].

Die Einschätzung des klinischen Stadiums mittels DRU stellt traditionell einen wichtigen Schritt bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms dar. Die Einschätzung der Prognose ist hierdurch jedoch nur sehr eingeschränkt möglich. Lokal fortgeschrittene Tumoren können mittels rektaler Untersuchung einigermaßen gut zugeordnet werden, wenn sich eine extrakapsuläre Infiltration tasten lässt. Hinsichtlich palpatorisch ermitteltem klinischen T2-Stadium konnte in einer umfangreichen Literaturübersicht von 17 Prostatektomieserien gezeigt werden, daß in nur 48 % tatsächlich ein pathologisches T2-Stadium vorlag [77]. Die klinische Zuordnung zur Kategorie pT1c (Tumor nicht tastbar, Nachweis über Biopsie wegen eines erhöhten PSA-Wertes) bedeutet noch keine sorgenlose Prognose; bis zu einem Drittel dieser

Fälle zeigen trotzdem noch ein extrakapsuläres Wachstum [95]. Zusammenfassend konnte somit demonstriert werden, daß die DRU zur Einschätzung der Prognose nicht geeignet ist.

Die Bedeutung der bildgebenden Diagnostik (TRUS, CT, MRT) ist für die Erfassung des extrakapsulären Wachstums marginal [69]. Für die Vorhersage eines organbegrenzten Prostatakarzinoms wird für den TRUS eine Spezifität von 46% und eine Sensitivität von 66% beschrieben [86]. Die Ergebnisse des CT beim Staging des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms sind so unspezifisch, daß die Amerikanische Urologische Gesellschaft (AUA) in ihren Leitlinien die Durchführung dieser Untersuchung nicht befürwortet. In einer Zusammenfassung von sieben Studien zum MRT beim Prostatakarzinom konnte zur Vorhersage eines fortgeschrittenen Stadiums eine Sensitivität von 34,8 % und eine Spezifität von 96,1 % ermittelt werden [111]. Auch das MRT wird deshalb von der AUA zum Staging des Prostatakarzinoms nicht mehr empfohlen.

Die größte Bedeutung besitzt der Tumorgrad in den präoperativen Prostatabiopsien. In einer Studie an 223 Patienten, welche nach Diagnostik des Karzinoms zunächst ohne Behandlung blieben, waren nach zehn Jahren 68,3 % der Patienten mit einem G1-Tumor, 21,6% mit einem G2-Tumor und kein Patient mit einem G3-Tumor progressionsfrei [55]. In einer multivariaten Analyse konnten Stapleton et al. zeigen, das lediglich der Tumorgrad und der Serum-PSA-Wert unabhängige prognostisch signifikante Parameter darstellen [102]. Die konsequente Durchführung einer systematischen Sextantenbiopsie der Prostata bietet neben der Erfassung der Tumordifferenzierung zusätzlich die Möglichkeit, das Tumolvolumen und den jeweils vorliegenden Anteil der einzelnen Tumorgrade bereits präoperativ abzuschätzen [27, 101, 107]. Insbesondere der die Prognose bestimmende niedrigdifferenzierte Tumoranteil in dem Biopsiematerial korreliert mit dem Anteil des niedrigdifferenzierten Tumors im Prostatektomiepräparat. Dabei wird häufig auf die Klassifizierung von Gleason zurückgegriffen, die eine weitaus differenziertere Einteilung im Vergleich zum klassischen Gradingssystem der WHO zuläßt und sich aufgrund ihrer guten Korrelation zum klinischen Verlauf in der pathologischen Aufarbeitung etablieren konnte. Weil weitaus mehr als die Hälfte der Tumore nicht nur ein sondern mehrere histologisches Muster aufweisen, setzt sich der Gleason-Score aus zwei Summanden zusammen. So repräsentiert der erste Summand das vorherrschende, der zweite Summand das übrige Wachstumsmuster, die jeweils mit einem bis fünf Punkten bewertet werden. Terris et al. beschreiben einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,796$ zwischen dem prozentualen Gleason-Grad 4 oder 5 Karzinomanteil in den 6 Biopsien und dem tatsächlichen Gleason-Grad 4 oder 5 Karzinomanteil im Präparat [107]. Aus der Biopsie läßt sich ferner die Ploidie gut bestimmen und liefert über die Alternativen euploid und aneuploid prognostische Informationen, jedoch nur unterhalb eines Gleason-Scores von sieben [4]. Auf der Ebene des Zellkerns lassen sich zusätzlich Informationen finden, die möglicherweise unabhängig vom Gleason-Score sind. So konnte Jorgensen et al. zeigen, daß die Chromatinverteilung im Zellkern unabhängig von den klassischen Faktoren Informationen zur Prognose liefern kann [59]. Andererseits gestattet die Biopsie keine repräsentative Aussage; pathohistologische Faktoren werden bei bis zu 55% der Fälle unterschätzt [34]. Nur bei etwa einem Drittel der Fälle entspricht der Gleason-Score aus der Biopsie dem aus dem Radikalpräparat [11].

Postoperative Prognosefaktoren beziehen sich in erster Linie auf pathologische Parameter. Wurde bei Patienten eine radikale Prostatektomie durchgeführt, erlaubt die histopathologische Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates, anders als nach externer Radio- oder Brachytherapie, eine detaillierte Charakterisierung des Karzinoms. Ein hoher Anteil an niedrigdifferenziertem Tumor, ein großes Karzinomvolumen, eine Kapselpenetration, ein positiver Absetzungsrand sowie eine Samenblaseninfiltration sind mit einer schlechten Prognose assoziiert [41]. Zwischen diesen Faktoren besteht eine deutliche Kolinearität, so daß es zur Analyse der entscheidenden Prädiktoren der Prognose multivariater Analysen bedarf.

Stamey et al. (1999) konnten den prozentualen Anteil des niedrigdifferenzierten Tumors als den Prädiktor von höchster prognostischer Bedeutung identifizieren [100]. Signifikanzniveau erreichten in dieser umfangreichen Arbeit an 379 Patienten mit einem mittleren Follow-up von fünf Jahren neben dem Karzinomvolumen noch der Lymphknotenstatus sowie die intraprostatäre Gefäßinvasion. Stamey et al. beschreiben weiterhin, daß in der angeführten Serie 98 % aller Rezidive in den ersten fünf postoperativen Jahren auftraten, so daß zur Beurteilung von Prognosefaktoren in Prostatektomieserien ein solches Nachsorgeintervall durchaus gerechtfertigt ist. Eine sinnvolle Unterscheidung dieser Arbeit zeigt sich darin, daß Karzinome der Übergangszone ausgeschlossen und nur reine Tumoren der peripheren Zone berücksichtigt wurden, die ein anderes biologisches Verhalten aufzeigen [27, 35].

In einer weiteren multivariaten Analyse an 315 Patienten mit einem mittleren Follow-up von zwei Jahren wurde die hohe prognostische Bedeutung des niedrigdifferenzierten Karzinomanteiles bestätigt. In der Cox-Regressions-Analyse erreichte nur das Volumen des niedrigdifferenzierten Tumors gefolgt vom Lymphknotenstatus Signifikanzniveau [42]. Das pathologische Stadium, der Absetzungsrand, der Gleason-Score aber auch das Karzinomvolumen konnten keine unabhängige prognostische Information liefern. Eine zusätzlich durchgeführte Analyse wertete ebenfalls das Volumen des niedrigdifferenzierten Tumors als wichtigsten Prognosefaktor, in weiteren Untergruppen wurde noch das pathologische Stadium in der Analyse berücksichtigt.

In der von Stamey et al. präsentierten multivariaten Analyse wurde neben acht morphologischen Variablen des Primärtumors der präoperative PSA-Wert einbezogen. Viele der bislang angewandten Prognosefaktoren wie der chirurgische Absetzungsrand, die Samenblaseninfiltration, eine Kapselpenetration und der Gleason-Score konnten keine unabhängige prädiktive Information beitragen. Aufgrund des starken Einflusses des niedrigdifferenzierten Karzinomanteiles auf die Prognose des Prostatakarzinoms empfehlen Stamey et al. deshalb, statt des Gleason-Scores den Gleason-Grad zu verwenden, da hierdurch eine Quantifizierung der jeweiligen Tumoranteile möglich ist. Diese Empfehlung erscheint naheliegend, da sich die Prognose eines Patienten mit einem Gleason-Score von 7 mit einem 95-prozentigen Gleason 4-Anteil (somit Gleason-Grad 4+3) deutlich von einem Patienten mit gleichem Score aber nur 10-prozentigen Gleason 4-Anteil (somit Gleason-Grad 3 + 4) unterscheidet.

Die Bedeutung des Karzinomvolumens als Prognostikator wird kontrovers diskutiert. Stamey et al. sowie McNeal und Mitarbeiter konnten einen signifikanten unabhängigen Einfluß auf die Prognose und eine Lymphknotenmetastasierung nachweisen [100, 73]. Bestätigt wird dies durch die Arbeit von Humphrey und Walther [52]. Stapelton et al. werteten hingegen das Karzinomvolumen als einen sehr schwachen Prognostikator, wichtiger erschien ihnen der Gleason-Score, der Absetzungsrand sowie eine Samenblaseninfiltration [102]. Auch Epstein et al. fanden keine unabhängige prognostische Relevanz des Tumolvolumens [32].

Die prognostische Bedeutung des positiven Absetzungsrandes wird unterschiedlich bewertet. Während eine univariate Analyse an 315 Patienten eine hohe prognostische Relevanz des Absetzungsrandes zeigte, konnte diese in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden [42]. In einer großen Serie (n = 894) von operierten pT3-Karzinomen hatte das Vorliegen positiver Schnittländer keinen entscheidenden Einfluß mehr auf die Entwicklung einer systemischen Progression [83]. In kleineren Serien und niedrigerer Tumorkategorie scheint der positive Schnitttrand doch eine Bedeutung zu haben [78]. Somit scheint dieser eher ein Produkt der Tumorgroße als ein unabhängiger Marker zu sein. Dagegen fanden Epstein et al. in zwei publizierten multivariaten Analysen eine unabhängige prognostische Bedeutung des Absetzungsrandes, wobei der Gleason-Score einen höheren prädiktiven Wert aufwies [32, 31]. In der oben erwähnten Arbeit von Stamey et al. wurde der Absetzungsrand in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosemarker ausgeschlossen [100]. Aufgrund der umstrittenen

Beurteilung scheint der Absetzungsrand nur bei bestimmten Tumorkonstellationen ein unabhängiger Prognosefaktor zu sein.

Die Bedeutung des pathologischen Stadiums für die Prognose ist umstritten. In der multivariaten Analyse von Stamey et al. zeigte sich, daß das pathologische Stadium eher ein Produkt des Tumolvolumens zu sein scheint, d.h. je größer der Tumor, je wahrscheinlicher liegt eine Kapselpenetration oder Samenblaseninfiltration vor. Ein unabhängiger prognostischer Wert konnte von dieser Arbeitsgruppe nicht ermittelt werden [100, 42].

1.3 Das Stammzellmodell

Trotz aktueller Fortschritte in der Diagnostik und der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms zeigt die Behandlung der nicht erfolgreich radikal behandelten oder bereits metastasierten Patienten nur geringe Effektivität. Obwohl der Großteil dieser Patienten zwar initial auf eine antiandrogene Therapie anspricht, entwickeln sie in aller Regel einen androgenresistenten Tumor. Allerdings können sich hierbei recht unterschiedliche Krankheitsverläufe ergeben [15].

In einer Arbeit von Grossfeld et al. wurde die Wahrscheinlichkeit, nach operativer Therapie eine weitergehende Behandlung zu benötigen, klassifiziert. Eine geringe Wahrscheinlichkeit haben die Fälle mit einem PSA-Wert unter 5 ng/ml, einem pT1- bis pT2a-Tumor und einem Gleason-Score nicht über sechs. Mit hoher Wahrscheinlichkeit benötigen Patienten mit einem PSA über 15 ng/ml, einem lymphknotenpositiven pT3- oder pT4-Tumor und einem Gleason-Score über sechs eine weitere Therapie. Alle übrigen Fälle fallen in eine intermediäre Gruppe mit einer mittleren, d.h. nicht genauer zu erfassenden Wahrscheinlichkeit der Progression. Dies stellt das Grundproblem aller prognostischen Klassifizierungssysteme dar. Extrem gute oder schlechte Verläufe können gut prognostiziert werden. Fälle aus der großen Gruppe indifferenter Score-Werte können dagegen nicht sicher genug erfaßt werden. Zudem gesellen sich noch Unsicherheiten aus der pathologischen Beurteilung [45].

Dieser Umstand verdeutlicht, daß zuverlässige Prognosefaktoren immer noch rar sind und eine Therapieentscheidung schwer fällt, sofern kein Extremfall vorliegt. Uniforme Behandlungsregime führen so zwangsläufig zu einem Übermaß oder Mangel an Therapie.

Eine ganze Reihe von Studien befaßt sich mit Prognostikoren insbesondere aus dem zellulären angiogenetischen und molekularbiologischen Bereich, jedoch mit zweifelhafter Überlegenheit gegenüber den bekannten klassischen Parametern [41].

Einen zusätzlichen Ansatz stellt die Zellbiologie dar, insbesondere mit dem Ursprung der Androgenresistenz. Das wesentliche Merkmal in der Entwicklung eines androgenresistenten Tumors ist das Auftauchen androgenunabhängiger Tumorzellen. Die kritische Frage hierbei ist, wie und wann es zur Entwicklung solcher androgenunabhängiger Zellen kommt [53].

Studien über Differenzierungsvorgänge in normalem sowie neoplastischem Prostatagewebe führten zur Entwicklung eines Stammzellmodells des Prostatakarzinoms. Einige Arbeiten weisen darauf hin, daß das Prostatakarzinom sich der Apoptose entzieht und Merkmale normaler Stammzellen bzw. Vorläuferzellen erwirbt. Basalzellen, die vermeintlichen Stamm- bzw. Vorläuferzellen der Prostata, besitzen diese Eigenschaften der Androgenunabhängigkeit, wie die meisten fortgeschrittenen Prostatakarzinome, so daß diese als Ursprung der Karzinogenese im Sinne eines Stammzellmodells denkbar wären [15].

Dem Stammzellmodell zufolge findet auf Basis einer prostatistischen intraepithelialen Neoplasie unter Androgeneinfluß eine Transformation einer in der Basalzellenlage lokalisierten Stammzelle statt. Es handelt sich dabei in diesem Stadium um Zellen mit sowohl sekretorischen als auch unter Androgeneinfluß vorhandenen proliferativen Eigenschaften. Allerdings haben diese Zellen den Basalzellphänotyp verloren. Im Rahmen dieser erhöhten Proliferationskinetik und einer gleichzeitigen erniedrigten Apoptoserate, im Zusammenhang mit einer

Überexpression des Apoptosesuppressorgens bcl-2, kommt es zu einem ungeordneten und gesteigerten Wachstum [7].

Unterstützt wird diese Modell beispielsweise durch Studien über neuroendokrine Zellen. Diese stammen aller Wahrscheinlichkeit nach von lokalen Stammzellen ab und repräsentieren ausdifferenzierte und androgenunabhängige Zellpopulationen in benignem Prostatagewebe. Die Tatsache, daß diese Zellen regelmäßig auch im Prostatakarzinom vorkommen, spiegelt deutlich das Differenzierungspotential des Tumors und damit seiner Stammzellen wieder. Neuroendokrine Zellen entbehren nukleärer Androgenrezeptoren und stellen somit eine androgenunabhängige Zellpopulation im Prostatakarzinom dar [8].

Wichtig sind auch Erkenntnisse aus dem Bereich der Apoptose, welche die Wichtigkeit der Basalzellen im multifaktoriellen Prozeß der Karzinogenese betonen. Das bcl-2 Onkoprotein, welches normalerweise den programmierten Zelltod im proliferativen Zellkompartiment (der Basalzellschicht) blockiert, ist schließlich auch im Bereich der sekretorisch-luminalen Zellen sowohl in prostatistischen intraepithelialen Neoplasien als auch typischerweise im Prostatakarzinom zu finden [9, 75].

Auch das Prostata-Stammzellen-Antigen (PSCA), bei dem es sich um ein Homolog der Thy-1/Ly-6 Familie der GPI-verankerten Zelloberflächenantigene handelt, gibt weitere Hinweise auf den Ursprung des Prostatakarzinoms. PSCA-mRNA wird in Basalzellen der normalen Prostata und in über 80 % aller Prostatakarzinome exprimiert. Gu et al. fanden in ihrer Studie in 94 % der untersuchten primären Prostatakarzinomresektaten PSCA-Expression, sowie in allen neun untersuchten Knochenmetastasen [46].

Somit kann zusammenfassend gesagt werden, daß seit geraumer Zeit ein Stammzellmodell mit der Karzinogenese in Zusammenhang gebracht wird, auf der Basis einer zellulären Ähnlichkeit der Zellen des Prostatakarzinoms mit Stamm- bzw. Basalzellen.

1.4 Apoptose

Zellen besitzen ein genetisches Programm zur Selbstzerstörung. Dieser programmierte Zelltod, die Apoptose, kann zur kontrollierten Vernichtung einzelner Zellen als auch ganzer Zellgruppen gezielt ausgelöst werden. Apoptose kann extrazellulär durch Signale anderer Zellen (Hormone und Hormonentzug, Fehlen von Wachstumsfaktoren), ionisierende Strahlung, Medikamente (Chemotherapie), Sauerstoffmangel, Peroxide, Kälte oder Virusinfektionen ausgelöst werden. Ohne äußere Auslöser wird Apoptose von Zellen unter Stress (Sauerstoffmangel), bei DNA-Schädigung, bei Mitochondrienschäden (toxische Stoffe) und bei falsch gefalteten Proteinen im endoplasmatischem Retikulum eingeleitet. Apoptose spielt in der Entwicklungsphase, beispielhaft bei der Rückbildung der sogenannten Schwimmhäute der menschlichen Hand oder der neuronalen Ausbildung des Gehirns, eine wichtige Rolle. Wichtige Funktionen des Immunsystems, Selektion der Lymphozyten, Verhinderung von Autoimmunerkrankungen und Virusbekämpfung beruhen auf apoptotischen Vorgängen.

Vor allem im Rahmen der Tumorgenese und Tumorentwicklung spielt Apoptose eine wichtige Rolle, indem sie das Gleichgewicht zwischen Zellerneuerung und Zellsterben regelt [36]. Im Falle normaler Prostatazellen gibt es eine ausgeglichene wengleich auch niedrige Proliferations- und Apoptoserate. Diese führt zu einem Fließgleichgewicht, in dem es zu keinem Nettozuwachs an Zellen kommt, obwohl die Zellen kontinuierlich durchschnittlich alle 500 Tage erneuert werden. Eine maligne Transformation der Zellen führt dabei zu einem Nettoanstieg der Zellzahl aufgrund eines Anstiegs der täglichen Proliferationsrate im Verhältnis zur Sterberate [5]. Diesbezüglich und aufgrund der dieser Studie zugrundeliegenden Methodik soll im folgenden näher auf das Grundverständnis der Apoptose eingegangen werden.

1.4.1 Kaspasenkaskade

Bis heute wurden in Säugerzellen zehn Kaspasen identifiziert. Kaspasen sind Zysteinproteasen, die im aktiven Zustand ihre Substrate an der Karboxylseite von Aspartatresten spalten. Sie werden stets als inaktive Vorstufen synthetisiert und später durch proteolytische Spaltung in die aktive Form überführt. In der Regel erfolgt diese Spaltung durch bereits aktivierte Kaspasen [36].

Innerhalb der Kaspasenfamilie sind Kaspasen 1, 2, 8 und 10 bei der Apoptoseinitiierung verwickelt, wogegen Kaspasen 3, 6, 7 und 9 bei der Apoptoseausführung beteiligt sind. Kaspasen spalten sowohl Strukturproteine, die in der Zellarchitektur und funktionelle Proteine, die in der Zellzyklusregulation und DNA-Reparatur verstrickt sind. Die Inaktivierung des DNA-Reparaturenzyms PARP durch kaspasenvermittelte Spaltung ist ein entscheidendes Ereignis in der zellulären Apoptoseausübung [13].

Im Rahmen der rezeptorgebundene Aktivierung kommt es zur Wechselwirkung zwischen dem Adapterprotein und Prokaspase 8. Es folgt die Freisetzung der aktiven Kaspase 8-Untereinheiten (p11 und p18) vom Rezeptor. Dies geschieht durch proteolytische Prozesse, entweder in Folge autoproteolytischer Aktivierung durch die Kaspase 8 selbst oder durch andere Proteasen. Ein Teil der Vorstufe bleibt am Rezeptor gebunden. Die Untereinheiten spalten nun eine Reihe weitere Substrate und andere Kaspasevorstufen. In vitro wurde gezeigt, daß Kaspase 8 in der Lage ist die Vorstufen der Kaspasen 3, 4, 7, 9 und 10 direkt und die Vorstufen der Kaspasen 2 und 6 indirekt über die Spaltung anderer Kaspasen zu aktivieren.

Kaspase 8 startet also die sogenannte Kaspasenkaskade, an deren Ende eine Vielzahl aktivierter Kaspasen im Zytosol vorhanden sind. Von diesen ist besonders Kaspase 3 von Bedeutung. Kaspase 3 ist in der Lage den DNA-Fragmentationsfaktor (DFF) zu spalten. Beim DFF handelt es sich um das einzige Kaspasesubstrat, welchem bis heute eine Hauptaufgabe bei der Apoptose zugewiesen werden konnte. Durch die Spaltung des DFF kommt es zur Aktivierung von Endonukleasen und durch diese schließlich zur DNA-Fragmentierung [36].

Die Freisetzung von Zytochrom C (siehe unten) aus den Mitochondrien und die folgende Bindung an Kaspase 9 aktiviert diese und kann die sequenzartige Aktivierung von Kaspase 3 triggern [13].

1.4.2 Rezeptorfrem Aktivierung (p53-Tumorsuppressorprotein, Zytochrom C, zytotoxische T-Lymphozyten)

Die Auslösung einer Apoptose kann rezeptorgebunden oder rezeptorfrem initiiert werden. In der Rubrik der rezeptorfrem Aktivierung fällt unter anderem das p53-Tumorsuppressorprotein. Wird infolge von ultravioletter Strahlung, Gammastrahlung oder toxischen Chemikalien die DNA geschädigt, steigt die Konzentration von p53 rapide an. ATM, eine Kinease, phosphoryliert die Tyrosinkinease c-Abl. Das instabile p53 wird durch c-Abl stabilisiert und aktiviert [36].

Beim p53 handelt es sich um ein Transkriptionsfaktor, der die Zellzyklusprogression, DNA-Reparatur und Apoptose reguliert. Als Antwort auf einen DNA-Schaden gewährleistet es die Genomstabilität und reduziert das Auftreten von Mutationen einerseits dadurch, daß der Übergang in den Zellzyklus verhindert wird mit folgender DNA-Reparatur oder indem Apoptose induziert wird. Als Antwort auf einen solchen genotoxischen Schaden vermittelt p53 eine Stase der Zelle in der G1-Phase des Zellzyklus. Es wird angenommen, daß die Wachstumsfehlregulation, bedingt durch Hemmung des Retinoblastom-Suppressorgens, durch Apoptoseinduktion eines normal funktionierenden p53 in Schach gehalten werden kann. Diese Erkenntnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen dem p53 und dem Rb bezüglich Zellzyklusregulation, Apoptose und Tumorprogression hin [13].

Unabhängig davon vermag p53 über die Bindung an Proteinen der Bcl-2-Familie zusätzlich in den Regulationsmechanismus der Apoptose einzugreifen. Unter anderem wird das Verhältnis von Bcl-2 zu Bax von p53 beeinflusst, einem aus Proteinen bestehenden Promotor-Supressor-Gespann, welches über Prokaspase 9 die Apoptose auszulösen vermag (siehe weiter unten). Wie bereits angedeutet kann p53 die Transkription bestimmter apoptoseinduzierender Proteine initiieren. Zu diesen Proteinen gehören unter anderen Bax und CD95 [36].

Verschiedene Tumortypen besitzen somatische Mutationen im p53-Gen. Im Falle des Prostatakarzinoms legen immunhistochemische Beweise nahe, daß die Häufigkeit von p53-Mutationen in Proben von Prostataktomiepräparaten zwischen 47 % und 80 % variiert [13].

Das Protein Zytochrom C fungiert als Elektronencarrier der Endoxidationskette in den Mitochondrien. Geschädigte Mitochondrien können Zytochrom C ins Zytoplasma entlassen. Im Zytoplasma stellt Zytochrom C (auch als Apaf-2 bezeichnet), den Kofaktor für das Protein Apaf-1 (CED-4-like Protein) dar. Die Zytochrom C/Apaf-1-Komplexe bilden Aggregate und binden Prokaspase 9. Die Prokaspasen aktivieren sich gegenseitig und lösen so die Kaspasenkaskade aus. In Versuchen löste in verschiedene Zelle injiziertes Zytochrom C Apoptose aus. Zytochrom C kann demnach als Apoptoseauslöser betrachtet werden. Auch in Fällen, in denen Apoptose nicht primär durch Zytochrom C ausgelöst wird, ist es dennoch am Apoptoseprozeß beteiligt. Die Mitochondrienmembran ändert im Verlauf des Prozesses ihre Permeabilität und wird, kontrolliert von Bcl-2, für Zytochrom C durchlässig. So kann dieses ins Zytoplasma gelangen und den apoptotischen Prozeß beschleunigen [36].

Durch Virusinfektionen oder Tumorzellen aktiviert, können zytotoxische T-Lymphozyten Apoptose auslösen. Neben einer rezeptorgebundenen Aktivierung der Apoptose kann auch auf eine rezeptorfremde Apoptoseinduktion zurückgegriffen werden. Hierbei senden zytotoxische T-Lymphozyten das Protein Perforin als Monomer zur Zelloberfläche der Zielzelle. Perforin dringt in die Membran der Zielzelle ein, polymerisiert und bildet so Poren in der Membran. Dieser Prozeß ist kalziumabhängig und verlangt einen neutralen pH-Wert. Während bei der Osmolyse Transmembranporen aus 10 bis 20 Perforinmonomere im Elektronenmikroskop beobachtet werden können, wird beim apoptotischen Prozeß die Porengröße durch spezifische Polypeptide auf 4 ± 1 Perforinmonomere beschränkt. Diese Polypeptide bestehen aus den 22 N-terminalen Aminosäuren des Perforins und bilden zusammen mit Perforin einen biologisch aktiven Komplex.

Die von den T-Lymphozyten synthetisierte Serin-Protease Granzym B dringt durch die Perforinpore in die Zelle ein. Granzym B kann Kaspasen 3, 6 und 7 aktivieren und somit die Kaspasenkaskade auslösen. Außerdem bewegt sich Granzym B sehr schnell vom Zytoplasma in den Zellkern, wodurch innerhalb kürzester Zeit DNA-Fragmentierung stattfindet.

Die Funktion des Perforins ist nicht auf die Ausbildung von Poren beschränkt. In Versuchen mit Granzym B und Detergenzien, die Transmembranporen formen, wurde keine Apoptose ausgelöst. Nur das Zusammenspiel von Perforin und Granzym B scheint Apoptose auszulösen. Außerdem wird, da die in ihrer Größe beschränkte Perforinpore zu klein für den Einlaß von Makromolekülen wie Granzym B ist, vermutet, daß es sich um einen rezeptorbasierenden Mechanismus handelt [36].

1.4.3 Rezeptorgebundene Aktivierung (FAS-Apoptoseweg)

Zellen besitzen Rezeptoren, die nach Bindung ihres Liganden Apoptose auslösen können. Diese Rezeptoren werden Death-Rezeptoren, die Liganden Death-Liganden genannt.

In der Gewebedifferenzierung und besonders im Immunsystem spielt das Death-Rezeptor-Liganden-System eine wichtige Rolle. Stellvertretend soll im folgenden am Beispiel des FAS-

Antigen/CD95-Modells die rezeptorgebundene Apoptoseinduktion veranschaulicht werden [36].

FAS-Antigen/CD95 ist ein Zelloberflächenrezeptorprotein, das bestimmte intrazelluläre Signalwege initiieren kann, die zur Apoptose führen, wenn es durch seinen natürlichen Liganden (FAS) aktiviert wird oder wenn es unspezifisch durch divalente Antikörper aktiviert wird, die gegen seine inneren Bereiche gerichtet sind. Das Ende dieses FAS-Aktivierungsprozesses ist eine Aufdeckung der proteolytischen Aktivität von Kaspase 8, eine effektive Komponente der Apoptosemaschinerie. Die Aggregation des cas8 trägt zur Initiierung der Proteasenkaskade bei, welche Kaspasen 1 und 3 beinhaltet.

Mitochondrial hergeleitete Faktoren, v.a. Zytochrom C, scheinen essentiell für die Aktivierung der meisten Mitglieder dieser Proteasenkaskade inklusive Kaspasen 3, 7 und 9 zu sein [13].

1.4.4 Kontrollmechanismen (Bcl-2-Familie, TGF- β 1, SMAD-Proteine)

Die Hemmschwelle gegenüber apoptotischen Signalen variiert zwischen den verschiedenen Zelltypen. Leicht ersetzbare Zellen sind empfindlicher als solche, die nur unter größeren Nachteilen oder gar nicht neugebildet werden können. Das intrazelluläre Verhältnis spezieller Suppressor- bzw. Promotorproteine, die untereinander wechselwirken, scheint maßgeblich die spezifische Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Apoptose zu bestimmen.

Bei der Bcl-2-Familie handelt es sich um Proteine, die sich grob in zwei Gruppen einteilen lassen. In dieser Proteinfamilie gibt es Anti-Apoptose-Mitglieder (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, A1, Mcl-1, Ced-9), die die Apoptose hemmen und Pro-Apoptose-Mitglieder (Bax, Bcl-xS, Bak, Bad, Bik/Nbk, Bid, Harakiri), die die Apoptose verstärken [36].

Als ein Vertreter der Promotoren fungiert beispielsweise das Protoonkogen Bcl-2. Eine verstärkte Bcl-2-Expression resultiert hierbei weniger in einer verstärkten Proliferation als vielmehr in einer Suppression des apoptotischen Zelltodes [115]. Dies geschieht durch Bindung des Bcl-2 an das CED-4-like-Adapterprotein. So steht das CED-4-like-Adapterprotein nicht zur Verfügung, um Prokaspase 9 (CED-3) zu aktivieren. Die Kaspasenkaskade bleibt aus.

Auf Seiten der Promotoren binden Proteine wie Bax, Bad, Bid, EGL-1 an Suppressor-Proteine (Bcl-2, Bcl-x, CED-9). Die CED-4-like-Adapterproteine können von Bcl-2 nicht mehr gebunden werden, so daß sie Aggregate bilden und über Kaspase 9 (CED-3) Apoptose auslösen können [36].

Der TGF- β 1 ist ein multifunktionaler Wachstumsfaktor, beteiligt an der Proliferationsregulation, Produktion extrazellulärer Matrix und Degradation sowie Zelldifferenzierung und Apoptoseinduktion.

TGF- β -Signalisierung resultiert aus der Interaktion des TGF- β mit seinem Zelloberflächenrezeptor Typ I (T β RI) und Typ II (T β RII). TGF- β bindet selektiv an T β RII was die Wiedererkennung durch T β RI erlaubt. Einmal wiedererkannt bildet sich ein stabiler dreifacher Komplex (Tertiärkomplex) und der TGF- β -Signalweg wird durch die gegenseitige Phosphorylierung von T β RI und T β RII, welche beide auch Serin- bzw. Threoninkinasen sind, initiiert. Eine inadäquate Antwort auf TGF- β 1 kann in ernsten Störungen der normalen Wachstumsregulation resultieren und potentiell Tumorentstehung und Progression beeinflussen. Die Resistenz gegenüber der negativen Wachstumskontrolle durch TGF- β 1 könnte einerseits durch den Verlust des spezifischen Rezeptors für TGF- β 1 oder durch Veränderungen im Postrezeptorsignalweg des TGF- β 1 bedingt sein. Der zelluläre Schaltkreis, der die Apoptosesignale des TGF- β 1 vermittelt umfaßt auch Onkogene und Tumorsuppressorgenprodukte. TGF- β 1 kann die Transkription des c-myc Protoonkogens suprimieren oder es kann das Rb in seinem unphosphorylierten wachstumssuprimierenden Zustand zurückhalten. Darüberhinaus vermindert mutiertes p53 die Antwortfähigkeit der

menschlichen Epithelzellen auf TGF- β 1 wahrscheinlich, indem es als Kontrollpunkt des Zellzyklus funktioniert.

Bei den intrazellulären Ereignissen die zum negativen Wachstumseffekt des TGF- β 1 führen, scheint eine Induktion von Inhibitoren in Form von zyklinabhängigen Kinasekomplexe wie p27^{Kip1}, p21^{WAF-1/CIP1} und p15^{INK4} mitbeteiligt zu sein. Dabei bindet das P27^{Kip1}-Protein an TGF- β 1 und unterbindet seine Kinaseaktivität und damit die Fortführung des Zellzyklus.

Wegen seiner Fähigkeit die Zellproliferation zu hemmen und die Apoptose zu induzieren, ist TGF- β 1 schon lange als physiologischer Regulator des Prostatawachstums etabliert. TGF- β 1 kann gleichzeitig die normale Prostataepithelzellproliferation hemmen und direkt die Apoptose in Anwesenheit physiologischer Androgenspiegel aktivieren.

SMAD-Proteine fungieren als intrazelluläre Proteine, welche das TGF- β 1-Signal von der Zellmembran zum Zellkern weiterleiten. Bei der Initiierung des TGF- β 1-Signalweges werden rezeptorregulierende SMADs (SMAD 1, 2, 3, 5, und 8) phosphoryliert, welche eine Interaktion mit dem Koaktivator SMAD 4 erlaubt. Hemmende SMAD (6 und 7) können die Funktion der rezeptorregulierenden SMAD genauso wie die Interaktionen zwischen diesen mit SMAD 4 blockieren. Die SMAD Komplexe fungieren als Transkriptionsfaktor, indem sie an spezifische DNA-Sequenzen binden und somit transkriptionsregulierende Zielgene aktivieren. Seitdem SMAD 4 als Tumorsuppressorgen identifiziert wurde, sind Mutationen bei den Proteinen der SMAD-Familie in verschiedenen menschlichen Karzinomen entdeckt worden. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, daß SMAD-Expression und Aktivierung nach Kastration zeitlich mit der Apoptoseinduktion korreliert. Interessanterweise ist der Grad der SMAD-Expression im prostatistischen Tumorgewebe in Verhältnis zu normalem Prostatagewebe reduziert, was impliziert, daß niedrigere SMAD-Expression in einer verminderten Apoptose-Sensitivität bei Hormonentzug führt [13].

2. Fragestellung

Der Einsatz der antiandrogenen Therapie ist seit über 60 Jahren eine wichtige Option bei der Behandlung des disseminierten Prostatakarzinoms. Allerdings ist eine derartige Therapie nicht kurativ. Dies basiert auf Veränderungen der Tumorzusammensetzung im Zuge seiner Entwicklung.

Dabei ist das wesentliche Merkmal in der Entwicklung eines androgenresistenten Tumors das Auftauchen androgenunabhängiger Tumorzellen. Die kritische Frage hierbei ist, wie es zur Entwicklung solcher androgenunabhängiger Zellen kommt.

Entwickeln sich derartige Zellklone erst unter Hormonablation in Spätstadien oder sind sie generell und damit bereits in frühen Tumorstadien vorhanden? Letzteres wäre ein Indiz dafür, daß die ursprünglich transformierte Zelle androgenresistent sein könnte.

Desweiteren soll in dieser Studie die Bedeutung der androgenunabhängigen Karzinomzellen mit der jeweiligen Proliferationsrate im Prostatakarzinom unter prognostischen Gesichtspunkten eingeschätzt werden. Können androgenunabhängige Karzinomzellen als Prognosefaktor fungieren und somit eine Entscheidung zu einem offensiveren oder mehr zurückhaltenden Vorgehen erleichtern; wenn ja, inwieweit besteht ein quantitativer Zusammenhang zwischen androgenunabhängigen Karzinomzellen und Krankheitsverlauf?

3. Material und Methoden

Zum Nachweis androgenunabhängiger Zellen im Prostatakarzinom wurde auf Prostatektomiepräparate neoadjuvant antiandrogen therapierter Patienten zurückgegriffen. Hierbei fanden sowohl Antiandrogene als auch LH-RH-Analoga Verwendung. Aufgrund des durchgeführten Hormontzuges und der damit verbundenen Apoptoseinduktion verblieben letztlich nur androgenunabhängige Tumorzellen in den histologischen Präparaten, die zur weiteren Untersuchung auf proliferative Aktivität zur Verfügung standen.

Dabei wurde auf Prostatektate von 52 neoadjuvant antiandrogen therapierten Patienten der Abteilung für Urologie des Lukaskrankenhauses in Neuss zurückgegriffen, welche sich im Zeitraum zwischen Februar 1990 und März 1995 aufgrund eines organbegrenzt Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Diese Prostatektate lagen histopathologisch aufbereitet mit entsprechender dokumentierter Beurteilung vor, so daß die pathologische Einteilung entsprechend der TNM-Klassifikation von 1999 aktualisiert werden konnte. Die Beurteilung des Differenzierungsgrades lag entsprechend der Klassifizierung der WHO vor. Auf den Gleason-Score mußte verzichtet werden, da diese Klassifizierung erst nach 1995 in die hiesige pathologische Routinebeurteilung einbezogen wurde.

Mittels der vorliegenden Gewebelöcke erfolgte ein immunhistochemischer Nachweis apoptotischer Zellen in sämtlichen Präparaten zur Sicherstellung einer suffizienten neoadjuvanten Hormonablation.

Dabei machte man sich die Tatsache zunutze, daß während der Apoptose Endonukleasen das Genom einer Zelle in zahlreiche doppelstrangförmigen DNA-Fragmenten der Größenordnung 180 bis 200 bp zerlegen mit entsprechend hoher Anzahl an freien 3'-Hydroxyl-Deoxynukleotid-Enden. Diese neu produzierte 3'-Hydroxyl-Gruppen können an ihren Enden nach histologischer Aufarbeitung, d.h. in formalinfixiertem, Paraffin eingelegtem und geschnittenem Zustand, durch Inkubation nach erneuter Deparaffinierung mit 300 U/ml gereinigter terminaler Deoxynukleotidyl Transferase (z.B. TT, Boehringer Mannheim) und ein Biotin-16-2',3'-dideoxy-uridin-5'-triphosphat (Biotin-16-ddUTP, Boehringer Mannheim) markiert werden. Anschließend wird die endmarkierte DNA mit Vectostain-ABC-Kit (Vector Laboratories, Inc. Burlington, USA) unter Benutzung von 3,3'-Diaminobenzidin Peroxidase Substrat (DAB, Sigma, Taufkirchen) mikroskopisch sichtbar gemacht [5].

Die so behandelten histologischen Schnitte wurden anschließend auf noch vorhandene apoptotische Zellen hin untersucht und zur weiteren Untersuchung nur dann herangezogen, wenn allenfalls noch vereinzelt Apoptose zu finden war. Somit fand innerhalb dieser Studie nur Prostatagewebe Verwendung, das aus androgenunabhängigen Zellen bestand.

Den nächsten Schritt stellte die immunhistochemische Darstellung proliferierender Zellen und damit auch proliferierender Karzinomzellen in histologischen Schnitten dar.

Hierfür wurden erneut histologische Schnitte angefertigt, die immunhistochemisch mit dem kommerziell erhältlichen monoklonalen Mäusantikörper MIB1 behandelt wurden. Dieser Antikörper wurde von Cattori et al. vorgestellt und weist Epitope des Ki67-Antigen in mikrowellenbehandelten, formalinfixierten, dekalzifizierten Paraffinschnitten nach. Bei dem Ki67-Antigen handelt es sich um ein nukleäres nicht-Histon-Protein von 395 und 345 kDa, welches in allen Abschnitten des Zellzyklus (G1, S, G2 und Mitose) mit Ausnahme der Ruhephase (G0-Phase) nachweisbar ist. Für diese immunhistochemische Markierung wurde das Mikrowellen-Protokoll, wie es von Cattoretti et al. [19] beschrieben wurde, benutzt, mit dem Unterschied, daß der zweite benutzte Antikörper ein biotinylierter Kaninchen-anti-Maus-Antikörper (Vector Laboratories, Inc. Burlington, USA) war und die Detektion Vectostain-ABC-Kit (Vector Laboratories, Inc. Burlington, USA) durchgeführt wurde, wobei auch hier 3,3'-Diaminobenzidin Peroxidase Substrat (DAB, Sigma, Taufkirchen) benutzt wurde. Nach der immunhistochemischen Markierung der Schnitte erfolgte eine Gegenfärbung mit Ethylgrün [5].

Anschließend wurden zur Erfassung der proliferativen Aktivität des androgenunabhängigen Karzinomanteils 2000 Karzinomzellen pro histologischen Schnitt bei 400facher Vergrößerung randomisiert gezählt und innerhalb dieser Zellen die Anzahl der proliferierenden Karzinomzellen (Proliferationswerte) bestimmt. Anschließend wurde über die so ermittelten Proliferationswerte sämtlicher histologischer Schnitte eines jeden Patienten der Durchschnitt gebildet und als Prozentangabe festgehalten.

Zusätzlich wurden der Krankheitsverlauf sowie zahlreiche klinische Parameter der einzelnen Patienten mittels stationärer als auch ambulanter Patientenakten in Zusammenarbeit mit den entsprechenden niedergelassenen Urologen erhoben, um diese Informationen zur ermittelten proliferativen Aktivität in Beziehung zu setzen.

Hierbei wurde auf folgende Daten zurückgegriffen: Patientennamen, Alter, Zeitpunkt der Erstdiagnose, klinisches Staging, PSA-Wert vor Beginn der neoadjuvanten antiandrogenen Therapie, Dauer der neoadjuvanten antiandrogenen Therapie, PSA-Wert kurz vor der radikalen Prostatektomie, Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie, TNM-Klassifikation und Grading, eventuelle positive Schnittränder, postoperative PSA-Werte im Verlauf, Dauer der beobachteten Nachsorge, Erfassung eventueller Rückfälle im Sinne von PSA-Anstiegen sowie Lokalrezidiven und Metastasierungen, Todesfälle als Folge des Prostatakarzinoms.

4. Ergebnisse

Die Studie umfaßt Daten von insgesamt 52 Patienten, die sich zwischen Februar 1990 und August 1995 einer radikalen Prostatektomie aufgrund eines Prostatakarzinoms unterzogen. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren die Patienten im Durchschnitt 62,8 Jahre alt, mit einem Minimum von 48 und ein Maximum von 72 Jahren. 25 Patienten wiesen postoperativ ein pathologisches T2-Stadium auf, 27 Patienten ein T3-Stadium. Bei neun Patienten konnte ein Tumorbefall der Lymphknoten festgestellt werden. Präoperativ wurde bei sämtlichen Patienten eine systemische Metastasierung mittels einer Knochenszintigraphie, einer Leberzonographie und einer Lungenübersichtsaufnahme ausgeschlossen. Positive Schnittträger fanden sich bei vier Patienten. Bei der Beurteilung der Differenzierungsgrade wiesen 16 Patienten G1, 27 Patienten G2 und 9 Patienten G3 auf (siehe Tabelle 1).

Patient Nummer	Patienteninitialen	Alter bei Erst-diagnose	TNM (1999)	Grading (G)
1	J. A.	65	pT2b N0 M0	G1
2	F. A.	61	pT2b N0 M0	G2
3	K.-H. B.	58	pT2b N0 M0	G1
4	K. B.	69	pT2b N0 M0	G2
5	H. B.	62	pT3a N0 M0	G1
6	M. B.	57	pT3b N2 M0	G3
7	F. D.	58	pT2a N0 M0	G2
8	N. E.	65	pT3a N0 M0	G2
9	K. E.	61	pT3b N1 M0	G3
10	J. E.	58	pT3b N2 M0	G2
11	W. F.	62	pT3b N0 M0	G2
12	H. Gz.	62	pT3a N0 M0	G2
13	H. Gr.	65	pT2b N0 M0	G1
14	W. G.	68	pT3b N0 M0	G2
15	M. G.	66	pT3b N0 M0	G2
16	G. H.	71	pT3a N0 M0	G2
17	K.-E. J.	58	pT3a N0 M0	G2
18	W. J.	70	pT2b N0 M0	G2
19	H. J.	60	pT2b N0 M0	G1
20	J. K.	66	pT2b N0 M0	G1
21	H. K.	67	pT3b N0 M0	G3
22	G. K.	53	pT2b N0 M0	G2
23	K.-H. K.	67	pT2b N0 M0	G2
24	V. K.	65	pT3b N1 M0	G3
25	M. K.	59	pT2b N0 M0	G2
26	H.-J. Ko.	65	pT3b N0 M0	G2
27	H.-J. Ku.	57	pT3b N0 M0	G3
28	F. K.	70	pT2a N0 M0	G2
29	G. K.	66	pT2b N0 M0	G1
30	D. L.	56	pT2a N0 M0	G1
31	A. L.	57	pT3a N1 M0	G2
32	W. Le.	64	pT3b N0 M0	G3
33	W. Li.	65	pT2b N0 M0	G2
34	F. L.	58	pT3a N0 M0	G2
35	H. L.	70	pT2b N0 M0	G1

Patient Nummer	Patienteninitialen	Alter bei Erst- diagnose	TNM (1999)	Grading (G)
36	J. M.	61	pT3a N0 M0	G2
37	K.-H. M.	58	pT3b N0 M0	G3
38	H. M.-W.	72	pT2b N0 M0	G1
39	M. R.	55	pT3b N0 M0	G2
40	J. R.	63	pT3b N2 M0	G2
41	W. S.	60	pT3b N0 M0	G3
42	H. S	71	pT3b N2 M0	G1
43	K. S.	67	pT2b N0 M0	G1
44	J. Sr.	61	pT3b N1 M0	G2
45	J. Sa.	57	pT2b N0 M0	G1
46	F. T.	61	pT3a N0 M0	G2
47	M. T.	62	pT2b N0 M0	G1
48	G. W.	63	pT2b N1 M0	G2
49	K. W.	66	pT2b N0 M0	G3
50	P. W.	69	pT2b N0 M0	G1
51	J. W.	71	pT2b N0 M0	G2
52	E. Z.	48	pT3b N0 M0	G2

Tabelle 1: Alter, TNM-Stadien und Grading der Patienten

Die PSA-Werte bei Erstdiagnose lagen im Mittel bei 36,3 ng/ml, minimal bei 2,5 ng/ml maximal bei 610 ng/ml (n=51). Die neoadjuvante antiandrogene Hormontherapie wurde im Durchschnitt 3 Monate praktiziert (n=50), im kürzesten Fall 1,1 sowie im längsten Fall 13,1 Monate lang. In 18 Fällen wurde diese adjuvant fortgesetzt. Bei der Bestimmung der PSA-Werte nach Beendigung der neoadjuvanten Therapie bzw. kurz vor der radikalen Prostatektomie, wurde im Durchschnitt ein Wert von 3,16 erhoben (n=38), als minimaler Wert 0 ng/ml sowie als maximaler Wert 33,2 ng/ml (siehe Tabelle 2).

Patient Nummer	Patienteninitialen	PSA bei Erstdiagnose	PSA nach neoadjuvanter antiandrogener Therapie
1	J. A.	8,7	n.d.
2	F. A.	43	0
3	K.-H. B.	8,9	2,6
4	K. B.	21	0,6
5	H. B.	22,4	2,6
6	M. B.	9,7	2,2
7	F. D.	n.d.	1,5
8	N. E.	29	n.d.
9	K. E.	15,2	n.d.
10	J. E.	53,5	1,2
11	W. F.	28	n.d.
12	H. Gz.	24,2	0
13	H. Gr.	2,5	0
14	W. G.	12,3	0,5
15	M. G.	35,6	4,3

Patient Nummer	Patienteninitialen	PSA bei Erstdiagnose	PSA nach neoadjuvanter antiandrogener Therapie
16	G. H.	13,1	3,3
17	K.-E. J.	2,6	1,2
18	W. J.	141,5	6,5
19	H. J.	3,7	n.d.
20	J. K.	8	13
21	H. K.	28,6	n.d.
22	G. K.	14,4	n.d.
23	K.-H. K.	8,4	n.d.
24	V. K.	28,4	3,5
25	M. K.	32	0,4
26	H.-J. Ko.	35,4	2,4
27	H.-J. Ku.	25,4	n.d.
28	F. K.	13,1	1,8
29	G. K.	35,6	n.d.
30	D. L.	10,3	0
31	A. L.	610	5,8
32	W. Le.	5,9	n.d.
33	W. Li.	29,7	2,2
34	F. L.	6,4	n.d.
35	H. L.	4,6	0,5
36	J. M.	10,7	1,7
37	K.-H. M.	6,8	n.d.
38	H. M.-W.	3,6	n.d.
39	M. R.	44	2,4
40	J. R.	45,7	1,6
41	W. S.	4,2	0,6
42	H. S.	21	7,9
43	K. S.	13,7	0
44	J. Sr.	136	33,2
45	J. Sa.	3	2,5
46	F. T.	5,9	0,3
47	M. T.	12,5	1,5
48	G. W.	29,1	2,7
49	K. W.	18,3	0
50	P. W.	48,5	3,9
51	J. W.	20,9	0,1
52	E. Z.	55,1	5,7

Tabelle 2 : PSA bei Erstdiagnose und nach neoadjuvanter antiandrogener Therapie

Abkürzungen : PSA = prostataspezifisches Antigen

n. d. = nicht durchgeführt

Die Nachsorge wurde durchschnittlich 49 Monate lang verfolgt, mit einem Minimum von 20 und einem Maximum von 91 Monaten. In dieser Zeit zeigte sich in 26 Fällen ein Progreß, d.h. 24 Patienten wiesen einen PSA-Anstieg, zehn Patienten ein Lokalrezidiv und neun Patienten eine Metastasierung auf. Sechs Patienten starben infolge des Tumorleidens (siehe Tabelle 3).

Patient Nummer	Patienten-initialen	Follow-up in Monaten	Zeitraum in Monaten bis...			
			zur postoperativen PSA-Erhöpfung in Monaten	zur Diagnose eines Lokalrezidivs in Monaten	Diagnose von Filiae in Monaten	Tod durch Prostatakarzinom in Monaten
1	J. A.	54,0				
2	F. A.	74,2	24,8			
3	K.-H. B.	48,7				
4	K. B.	31,2	25,0			
5	H. B.	24,9				
6	M. B.	49,2	2,3	26,5	44,8	
7	F. D.	35,9				
8	N. E.	52,5	2,9		38,2	52,5
9	K. E.	44,6	20,6		30,4	
10	J. E.	57,2	26,8	29,5		
11	W. F.	79,0	71,7			
12	H. Gz.	60,7				
13	H. Gr.	41,6				
14	W. G.	25,3				
15	M. G.	48,6	11,6	11,6		
16	G. H.	42,8				
17	K.-E. J.	43,0				
18	W. J.	50,8	32,9			
19	H. J.	45,7				45,7
20	J. K.	47,4				
21	H. K.	24,7	3,3	12,7	12,0	24,7
22	G. K.	90,6				
23	K.-H. K.	47,6				
24	V. K.	52,9			31,1	52,9
25	M. K.	36,2	5,4	13,3		
26	H.-J. Ko.	65,1				
27	H.-J. Ku.	27,8	3,9	17,7	9,3	
28	F. K.	41,7				
29	G. K.	32,9				
30	D. L.	61,4				
31	A. L.	67,1	4,3			
32	W. Le.	55,6	33,6		36,4	55,6
33	W. Li.	24,7				
34	F. L.	43,0				
35	H. L.	51,7				
36	J. M.	48,4	14,3			
37	K.-H. M.	46,5	19,1		28,5	46,5
38	H. M.-W.	19,7				
39	M. R.	48,1	19,0	24,1		
40	J. R.	55,1				
41	W. S.	28,5				
42	H. S.	28,5	6,7	6,7		
43	K. S.	55,5				
44	J. Sr.	75,7	5,9			
45	J. Sa.	65,3				
46	F. T.	28,8	21,4	22,2		
47	M. T.	25,1				
48	G. W.	40,5	16,7		23,0	
49	K. W.	67,4	13,6			

Patient Nummer	Patienten-initialen	Follow-up in Monaten	Zeitraum in Monaten bis...			
			zur postoperativen PSA-Erhöhung in Monaten	zur Diagnose eines Lokalrezidivs in Monaten	Diagnose von Filiae in Monaten	Tod durch Prostatakarzinom in Monaten
50	P. W.	65,6	56,4			
51	J. W.	42,3				
52	E. Z.	66,9	7,6	40,3		

Tabelle 3 : postoperativer Krankheitsverlauf

Abkürzung : PSA = prostataspezifisches Antigen

Apoptose konnte nach neoadjuvanter antiandrogener Therapie nur in Einzelfällen nachgewiesen werden.

Proliferierende Karzinomzellen konnten in sämtlichen Präparaten nachgewiesen werden, wobei durchschnittlich ein Wert von 1,4 % erhoben wurde, d.h. von 100 Zellen im Prostatakarzinom befanden sich durchschnittlich 1,4 Zellen in einer der Teilungsphasen trotz neoadjuvanter antiandrogener Therapie (Proliferationsrate = 1,4 %). Die Spannbreite betrug 4,69 mit einem Minimum von 0,32 und einem Maximum von 5,01. Der Median betrug 1,21. Vergleichend hierzu wiesen Berges et al. in normalem Prostatagewebe eine Proliferationsrate von weniger als 0,2 % nach [5].

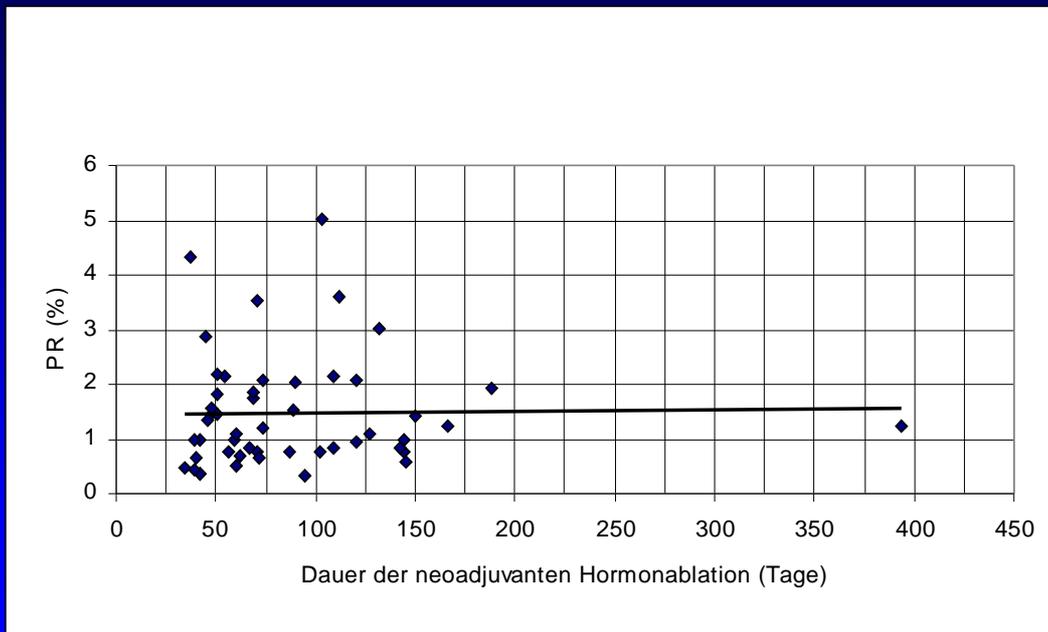
Patient Nummer	Patienteninitialen	Proliferationsrate in %
1	J. A.	0,52
2	F. A.	0,94
3	K.-H. B.	2,15
4	K. B.	2,03
5	H. B.	0,64
6	M. B.	2,06
7	F. D.	0,76
8	N. E.	3,59
9	K. E.	4,33
10	J. E.	0,75
11	W. F.	0,36
12	H. Gz.	0,32
13	H. Gr.	0,76
14	W. G.	1,24
15	M. G.	0,46
16	G. H.	0,77
17	K.-E. J.	2,15
18	W. J.	0,38
19	H. J.	1,74
20	J. K.	0,85
21	H. K.	5,01
22	G. K.	0,43
23	K.-H. K.	1,48
24	V. K.	1,94
25	M. K.	1,87
26	H.-J. Ko.	1,19
27	H.-J. Ku.	2,86

Patient Nummer	Patienteninitialen	Proliferationsrate in %
28	F. K.	1,41
29	G. K.	1,45
30	D. L.	1,00
31	A. L.	2,08
32	W. Le.	1,91
33	W. Li.	0,97
34	F. L.	1,09
35	H. L.	1,34
36	J. M.	1,54
37	K.-H. M.	2,18
38	H. M.-W.	1,23
39	M. R.	0,66
40	J. R.	0,96
41	W. S.	1,00
42	H. S.	1,58
43	K. S.	0,77
44	J. Sr.	0,60
45	J. Sa.	3,01
46	F. T.	3,51
47	M. T.	1,81
48	G. W.	0,82
49	K. W.	0,84
50	P. W.	1,23
51	J. W.	1,09
52	E. Z.	0,68

Tabelle 4 : Proliferationsraten in Prozent

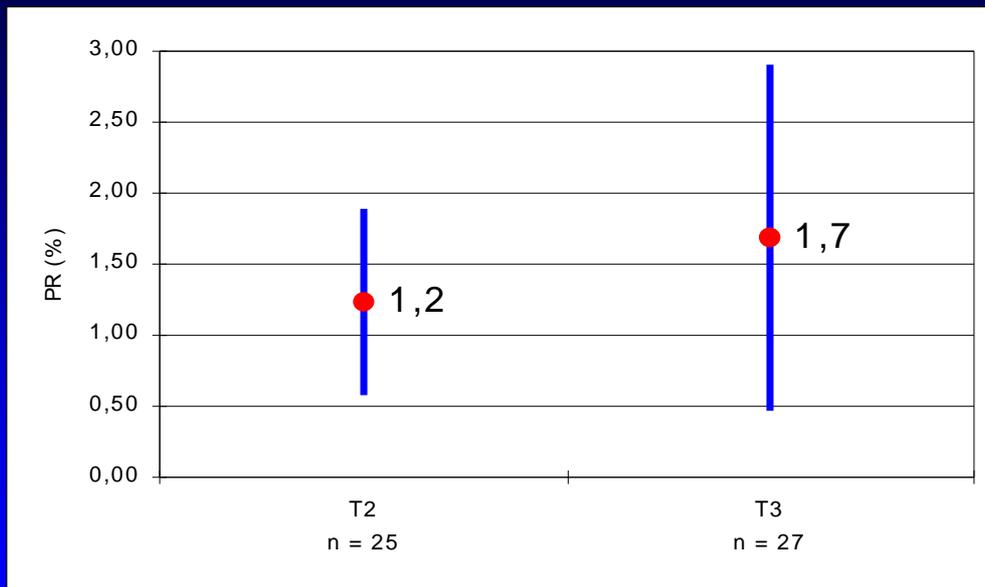
Setzt man die einzelnen Proliferationsraten in Beziehung zur Dauer der neoadjuvanten antiandrogenen Therapie, so ist bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,02 keine Gesetzmäßigkeit feststellbar (siehe Diagramm 1).

Verhältnis der Proliferationsraten zur Dauer der neoadjuvanten Hormonablation



Vergleicht man die durchschnittliche Proliferationsrate der Prostatae im T2-Stadium mit derjenigen in T3-Stadien, so ist innerhalb der T2-Tumore eine durchschnittlich niedrigere Proliferationsrate als bei den T3-Tumoren zu vermerken. Sämtliche T2-Tumore (n=25) haben durchschnittlich Proliferationsraten von 1,24 %, sämtliche T3-Tumore (n=27) Raten von 1,68 % (ANOVA, F-Test p=0,110; siehe Diagramm 2).

Proliferationsrate und pT-Stadium



ANOVA, F-Test, P=0,110

Die Bestimmung der durchschnittlichen Proliferationsraten, gestaffelt nach den Differenzierungsgraden der einzelnen Tumore, erzielt folgende Werte. Innerhalb der G1-Tumore (n=16) beträgt die durchschnittliche Proliferationsrate 1,34 % und innerhalb der G2-Tumore (n=27) 1,21 %. Faßt man G1 und G2-Tumore (n=43) zusammen, so sind im Durchschnitt Proliferationsraten von 1,26 % zu verzeichnen. Demgegenüber erreicht die Gruppe der G3-Tumore (n=9) eine signifikant höhere Proliferationsrate von 2,46 % (ANOVA, F-Test p=0,001; siehe Diagramm 3).

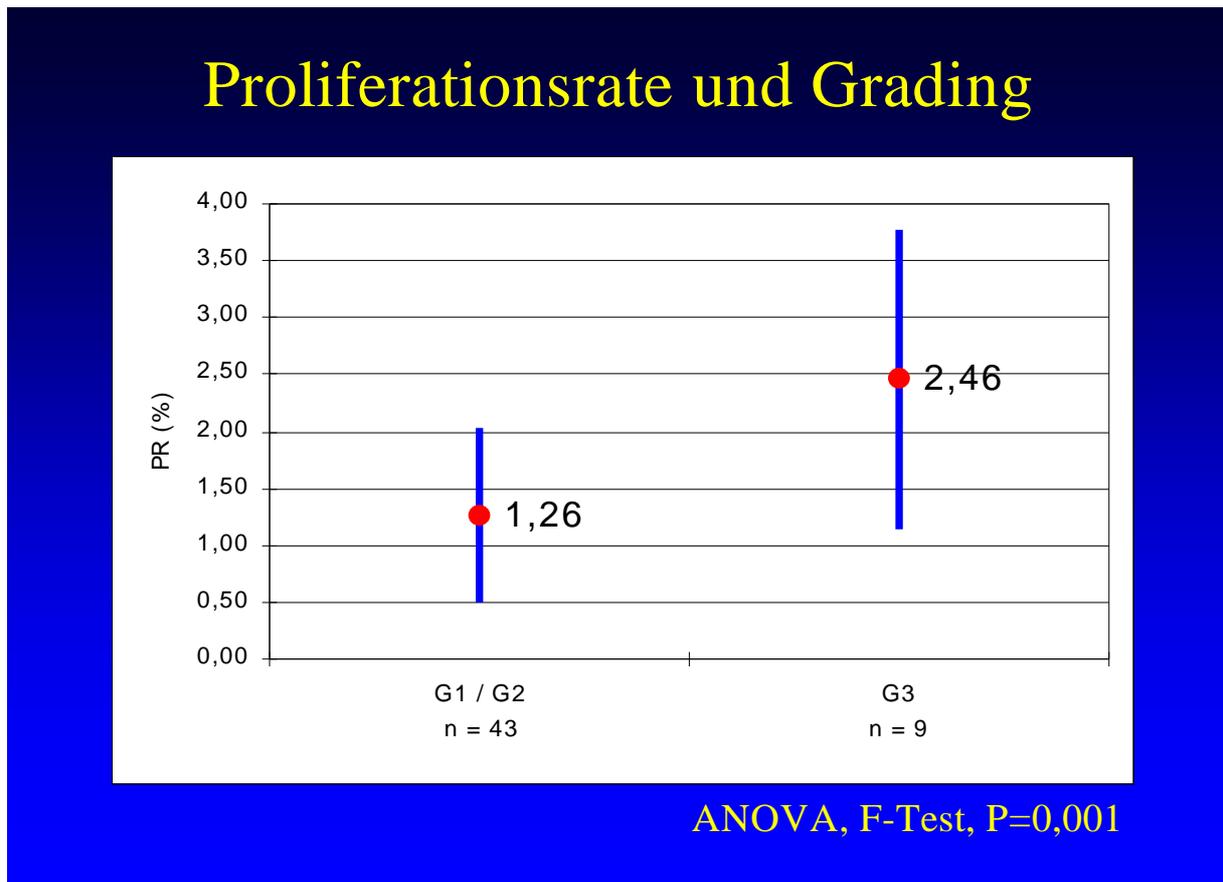
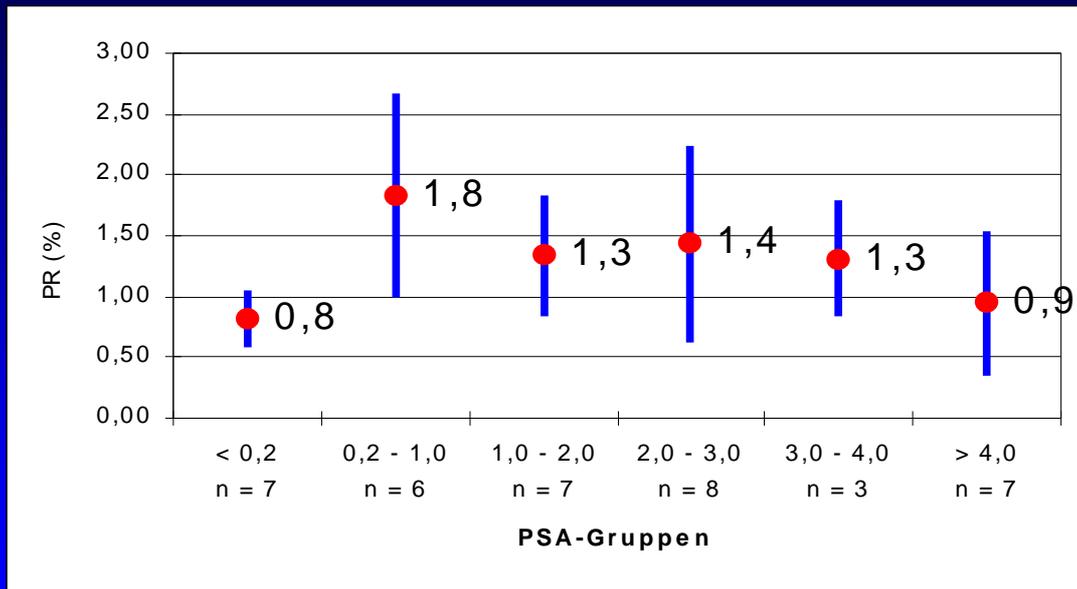


Diagramm 3: Vergleich der Proliferationsraten der G1/2- und G3-Patienten

Abkürzungen: PR = Proliferationsrate
n = Patientenzahl
p = Signifikanzniveau

Werden die PSA-Werte nach erfolgter neoadjuvanter Hormonablation mit den entsprechenden Proliferationsraten verglichen, so ergibt sich kein Zusammenhang (Spearman-Korrelation, $p=0,406$, siehe Diagramm 4).

Proliferationsrate verschiedener PSA-Gruppen nach neoadjuvanter Hormonablation



Spearman-Korellation; $p=0,406$

Diagramm 4: Verhältnis der Proliferationsraten zu PSA-Werten nach neoadjuvanter Hormonblockade

Abkürzungen: PSA = prostataspezifisches Antigen
 RRP = radikale retropubische Prostatektomie
 n = Patientenzahl
 p = Signifikanzniveau

Der Vergleich von Proliferationsraten von Patienten ohne und mit einem postoperativem biochemischen Rezidiv oder einem Lokalrezidiv erweist sich als nicht signifikant. Vergleicht man jedoch zwischen postoperativ nicht metastasierten und metastasierten Patienten, so zeigt sich hier eine signifikante Erhöhung der Proliferationsrate um mehr als das Doppelte von 1,2 % auf 2,7 % (ANOVA, F-Test, $p < 0,001$; siehe Diagramm 5).

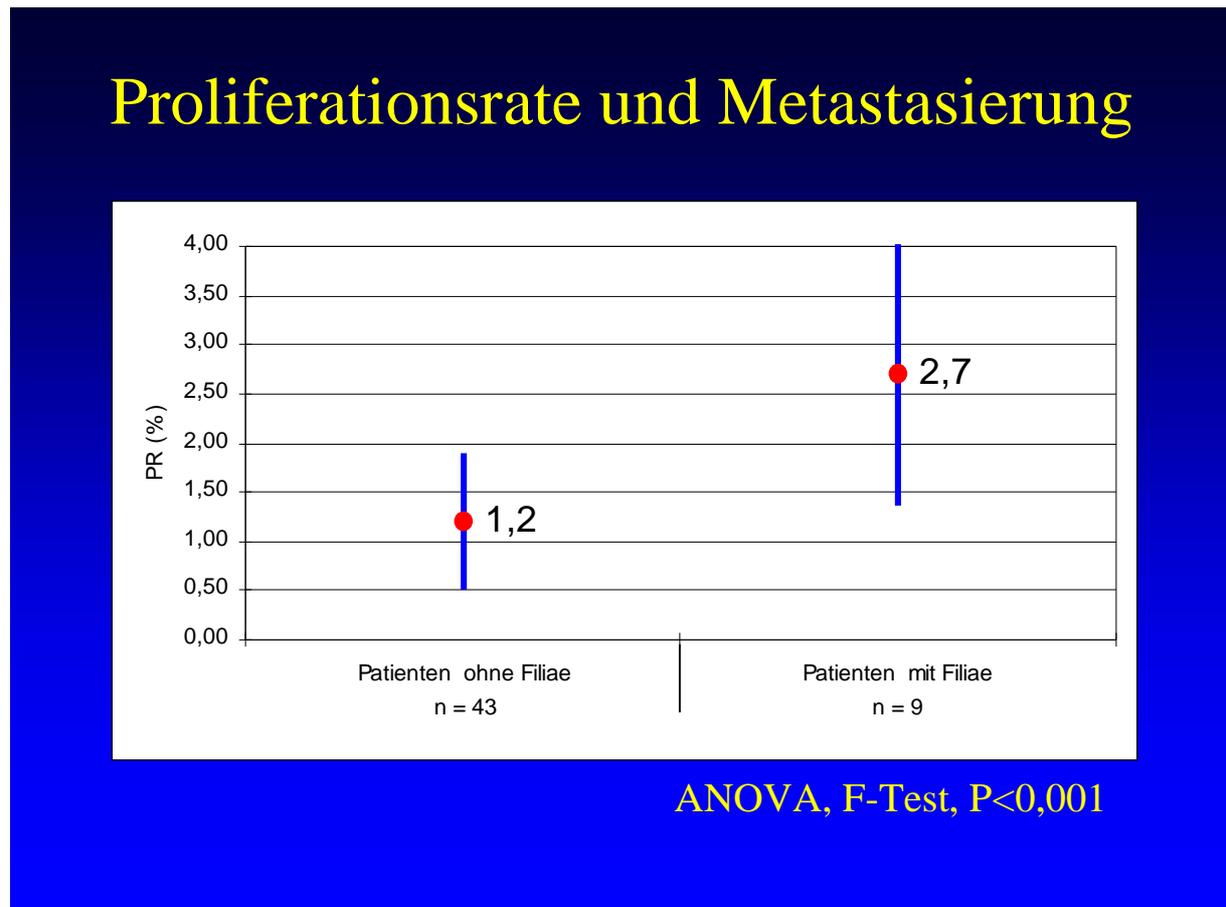


Diagramm 5: Verhältnis der Proliferationsraten zu PSA-Werten nach neoadjuvanter Hormonblockade

Abkürzungen: PSA = prostataspezifisches Antigen
RRP = radikale retropubische Prostatektomie
n = Patientenzahl
p = Signifikanzniveau

Betrachtet man die Gesamtheit der Patienten, so ist die Spearman-Korrelation zwischen der Proliferationsrate der Patienten und ihrer postoperativ progrefreien Zeit signifikant ($r = -0,295$; $p = 0,034$). Dagegen weisen Untergruppierungen nach Differenzierungen und Tumorstadien, außer bei den T3-Tumoren, keine Signifikanz auf (siehe Tafel 1).

Spearman-Korrelation von PR und Zeit bis zum PSA-Progress

- alle (n=52): $r = -0,295$ (p=0,034)
- innerhalb G1/G2 (n=43): $r = -0,192$ (p=0,217)
- innerhalb G3 (n=9): $r = -0,167$ (p=0,516)
- innerhalb von pT2 (n=25): $r = -0,063$ (p=0,764)
- innerhalb von pT3 (n=27): $r = -0,421$ (p=0,031)

(Signifikanzniveau $p < 0,05$)

Tafel 1: Spearman-Korrelation zwischen der Proliferationsrate und der entsprechenden postoperativ progrefreien Zeit

Abkürzungen: PR = Proliferationsrate
n = Patientenzahl
r = Spearman-Korrelationkoeffizient
p = Signifikanzniveau

Auch in der Darstellung von Kaplan-Meier-Mittelwerten in Abhängigkeit von dichotomisierten Proliferationsraten mit einer Einteilung über und unter 2 % wird nur in der Gruppe der T3-Tumore Signifikanzniveau erreicht (siehe Diagramm 5) .

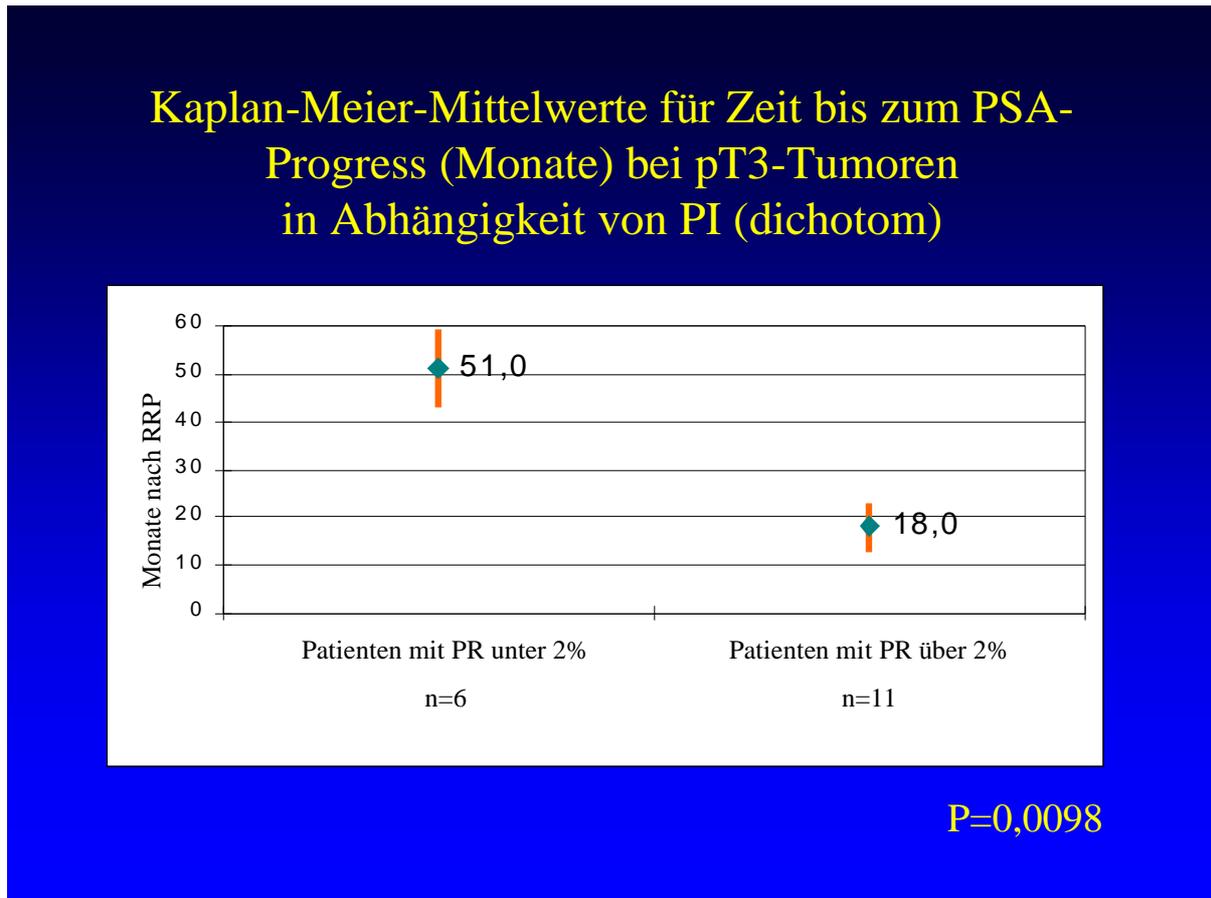


Diagramm 5: Kaplan-Meier-Mittelwerte für die Zeit bis zum PSA-Progress (Monate) bei pT3-Tumoren in Abhängigkeit von Proliferationsrate (dichotom)

Abkürzungen: PSA = prostataspezifisches Antigen
RRP = radikale retropubische Prostatektomie
n = Patientenzahl
p = Signifikanzniveau

5. Diskussion

Es konnten in allen Prostatakarzinomen nach durchschnittlich drei Monaten neoadjuvanter Therapie proliferierende Karzinomzellen nachgewiesen werden. Aufgrund vorausgegangener antiandrogener Behandlung sämtlicher Patienten muß davon ausgegangen werden, daß es sich bei diesen proliferierenden Zellen um hormonrefraktäre Tumorzellen handelt. Die Tatsache, daß diese Zellen ausnahmslos in allen untersuchten Prostatakarzinomen vorkommen, entkräftet die These, daß solche Zellklone erst im späteren Verlauf der Tumorentwicklung entstehen. Zwar wäre der Erwerb einer solchen Androgenresistenz im späteren Tumorverlauf unter der genetischen Instabilität, dem höheren Zellumsatz sowie dem antihormonellen Selektionsdruck durchaus denkbar, müßte aber dann zur Folge haben, daß zumindest in einigen Fällen, in denen diese Metamorphose innerhalb des Tumors noch nicht vollzogen ist, auch keine proliferierenden Tumorzellen mehr nachzuweisen sind. Ebendies liegt jedoch nicht vor. Alle 52 untersuchten Fälle beinhalten proliferierende androgenresistente Tumorzellen. Ein Hinweis dafür, daß bereits die ursprünglich transformierte Zelle potentiell androgenresistent gewesen sein müßte.

Weiterhin zeigt sich auch keine Korrelation zwischen der Dauer der neoadjuvanten antiandrogenen Therapie und der Anzahl dieser Zellklone, was eigentlich zu erwarten wäre, wenn die hormonablative Therapie derartige Zellen provozieren würde (Korrelationskoeffizient = -0,02). Somit favorisiert diese Studie ein Modell, welches die Beteiligung hormonrefraktärer Tumorzellen bereits in Frühstadien der Karzinogenese bekräftigt.

Das Stammzellmodell läuft mit diesen Ergebnissen konform. Hierbei ist auszugehen, daß eine transformierte Stammzelle mit ihrem ursprünglichen Merkmal der Androgenunabhängigkeit Ausgangspunkt ebensolcher hormonrefraktärer Tumorzellen ist, allerdings auch im Rahmen ihrer Pluripotenz die Differenzierung in androgenabhängige Tumorzellen zuläßt. Dies erklärt den obligatorischen heterogenen Aufbau des Prostatakarzinoms mit den bereits bekannten Konsequenzen einer nahezu ausschließlich palliativen Therapieoption im Rahmen der antiandrogenen Vorgehensweise.

Der Einsatz androgenablativer Therapiemaßnahmen würde unter diesem Modell zunächst sämtliche androgenabhängigen Tumorzellen im Prostatakarzinom via Apoptose eliminieren, gleichzeitig die Differenzierung weiterer Zellen aus dem malignen ursprünglichen Stammzellklon zu weiteren Tumorzellen ab dem Entwicklungsschritt unterbinden, in dem diese die Eigenschaft der Androgenabhängigkeit erwerben. Unter solchen Gesichtspunkten wird einleuchtend, daß ein Prostatakarzinom aufgrund seiner hormonrefraktären Fraktion nie einzig allein mit einer Hormonablation unter Kontrolle zu bekommen ist und zumindestens innerhalb seiner androgenresistenten Differenzierungsschritte stets weiterwächst.

Eine bestätigende Studie von Köllermann et al. stellt die Untersuchung an 135 Patienten (T1, T2, T3) dar, welche sich einer ungleich längeren neoadjuvanten Hormonablation von neun Monaten unterzogen. Anschließend konnten im Rahmen von Downstagingkontrollen 20 pT0-Patienten separiert werden, was darauf hinweist, daß das Potential einer Hormonablation von normalerweise drei Monaten noch längst nicht ausgeschöpft ist. Trotzdem zeigte sich bei genauerer Untersuchung, daß noch in 13 Fällen nachweisbar Tumorrreste vorhanden waren, was den Schluß zuläßt, daß bei einer neoadjuvanten Hormonablation kaum von einer Tumorelimination auszugehen ist, selbst wenn diese neun Monate beträgt [62].

Wenn nun an dieser Stelle davon ausgegangen wird, daß stets androgenunabhängige Tumorzellen vorhanden sind, so stellt sich die Frage nach der Bedeutung derartiger Zellen, insbesondere die Frage nach ihrem prognostischen Wert.

In diesem Zusammenhang ist eine prospektive randomisierte multizentrische Studie neoadjuvant hormontherapierter Patienten versus nur radikal prostatektomierter Patienten interessant, in der sich zeigte, daß zwar erwartungsgemäß bei Hormontherapie ein Downstaging sowie eine Verringerung positiver Schnittränder und Lymphknotenbefall erzielt werden konnte, allerdings diese Fraktion, gemessen am biochemischen Progreß, kein signifikant besseren Krankheitsverlauf aufwies [90].

Ähnliche Schlüsse lassen sich auch aus einer Studie von Soloway et al. oder Scolieri et al. ziehen. Auch hierbei wurden randomisierte prospektive Studien neoadjuvant hormontherapierter Patienten im Vergleich zu nur prostatektomierten Patienten herangezogen und diese hinsichtlich verschiedener Aspekte hin untersucht. Unter anderem zeigte sich kein Vorteil der neoadjuvant therapierten Gruppe hinsichtlich des PSA-progreßfreien Überlebens. Dies galt selbst im Vergleich der Patienten mit positiven Schnittränder zu denjenigen mit tumorfreien Schnitträndern [98, 91].

Es scheint somit, daß hormonabhängige Tumorzellen zum Krankheitsverlauf keinen wesentlichen Beitrag leisten und der Zweck einer neoadjuvanten Hormonablation im Rahmen einer operativen Therapie demzufolge in Frage gestellt werden muß.

Wenn nicht die hormonabhängige Fraktion des Tumors die Prognose bestimmt, dann bleibt als prognostisch entscheidender Faktor die hormonresistente Fraktion übrig. Infolgedessen müßte bei Patienten mit einem höheren Anteil eben dieser Tumorzellen die Prognose schlechter sein.

In der Tat weisen Patienten trotz gleicher Ausgangssituation bezüglich klassischer Prognosefaktoren oft verschiedene Krankheitsverläufe auf, wie auch in dieser Studie nachvollziehbar.

Mit einem Minimum von 5,4 Monaten und einem Maximum von 56,4 Monaten bis zu einem PSA-Progreß innerhalb der T2-Patienten zeigt sich hier eine Variation, die bei den T3-Tumoren, mit einem Minimum von 2,3 Monaten und einem Maximum von 71,7 Monaten, noch übertroffen wird. Hier stellt sich die Frage nach der Ursache unterschiedlicher Krankheitsverläufe trotz gleicher Ausgangssituationen wie gleichem T-Stadium, Behandlungsweise u.ä. Nicht allein bekannte und etablierte Prognosefaktoren wie das Grading, Gleason-Score, PSA oder Tumorstadium scheinen den Krankheitsverlauf eines Patienten mit Prostatakarzinom zu bestimmen, sondern auch die androgenresistente Fraktion des Tumors, worauf Tendenzen der vorliegende Studie hinweisen.

Zwar zeigt sich hinsichtlich eines biochemischen Progreß oder auch eines Lokalrezidivs kein signifikanter Bezug zur Proliferationsrate, allerdings ist hingegen die Beziehung zwischen Proliferationsrate und Metastasierung signifikant.

Zudem lassen sich signifikante Korrelationen zwischen Proliferation und der Zeitspanne bis zum Relapse in bestimmten Patientenpopulationen (Gesamtheit der Patienten sowie Patienten mit T3-Tumoren) erkennen.

Der hypothetisch gedachte Einsatz der Proliferation hormonrefraktärer Tumorzellen als prognostischer Marker müßte zwangsläufig zur Folge haben, daß dieser mit anderen Prognosefaktoren korrelierbar ist.

So sind Korrelationen der Proliferationsrate auch hinsichtlich des Tumorstadiums sowie des Entdifferenzierungsgrades tendenziell zu erkennen. Faßt man Patienten mit G1 und G2-Tumoren zusammen, beträgt die Proliferationsrate durchschnittlich 1,26 % und erhöht sich signifikant auf 2,46 % bei G3-Tumoren.

Ein Vergleich zwischen T2- und T3-Tumoren liefert ähnliche Ergebnisse. So zeigt sich auch hier eine Tendenz, daß Patienten mit T2-Tumoren eine niedrigere Proliferationsrate von durchschnittlich 1,24 % im Verhältnis zu T3-Tumoren mit einer durchschnittlichen Proliferationsrate von 1,68 % präsentieren.

Zusammenfassend eröffnen diese Daten eine Perspektive des Prostatakarzinoms, in der hormonrefraktäre Tumorzellen bereits in Frühstadien vorhanden sind und somit ursächlich an der Karzinogenese beteiligt zu sein scheinen. Der Gedanke, daß diese aus Stammzellen oder Basalzellen entstehen, liegt dabei, aufgrund der gemeinsamen Eigenschaft der Androgenresistenz, nahe. Ferner scheinen diese hormonrefraktären Zellklone für die Progression des Prostatakarzinoms verantwortlich zu sein und somit zumindest in bestimmten Patientenpopulationen prognostischen Wert zu besitzen.

Ob in diesem Zusammenhang eine neoadjuvante hormonablativ Therapie gerechtfertigt ist, bleibt diskussionswürdig. Weitergehende Studien mit höheren Fallzahlen sollten diese Tendenzen bestärken und eine Basis für weitere Strategien gegen das Prostatakarzinom bieten.

6. Zusammenfassung

Therapieresistenter Tumorprogress wird der Existenz androgenunabhängiger Zellklone im Prostatakarzinom zugerechnet. Es ist nicht bekannt, ob sich solche Zellklone erst unter Hormonablation in Spätstadien entwickeln oder generell und primär vorhanden sind. In dieser Studie wurden Prostatakarzinome in lokal begrenzten Tumorstadien (T2, T3) auf die Existenz von hormonunabhängig proliferierenden Karzinomzellen untersucht.

Dabei wurden die Prostatektomiepräparate von 52 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom und neoadjuvanter Androgenblockade auf Apoptose (terminale Transferase Assay) sowie Zellproliferation (MIB-1-Antigen) innerhalb des Tumors hin untersucht. Es wurden in jedem histologischen Präparat nach abgelaufener Apoptose 2000 Epithelzellen in karzinomatösen Drüsenabschnitten (zufällige Bildausschnitte, 400-fache Vergrößerung) ausgezählt, die proliferierenden Tumorzellen ermittelt und als prozentuale Angabe im Sinne einer Proliferationsrate festgehalten. Anschließend wurden die Proliferationsraten der Tumore mit Tumorstadium, Grading, PSA vor RRP, Dauer der neoadjuvanter Androgenblockade sowie auf die Zeit bis zum PSA-Progress in Zusammenhang gesetzt.

Apoptose konnte unter diesen Bedingungen sowohl in normalem Prostatagewebe sowie auch im Prostatakarzinom nur noch in seltenen Einzelfällen nachgewiesen werden (<0,01%). Zellproliferation konnte dagegen in allen Präparaten mit Prostatakarzinom, nicht jedoch in normalem Prostatagewebe nachgewiesen werden. Die Proliferationsrate in den untersuchten Prostatakarzinomen variierte beträchtlich und lag zwischen 0,32 und 5 % (Mittelwert 1,47 %). Bei Entdifferenzierung verdoppelte sie sich ($p=0,001$) genauso wie bei Metastasierung ($p=0,001$). Korrelationen waren in Verbindung mit PSA-Progressionen, insbesondere innerhalb der Fraktion der T3-Tumoren, zu erkennen ($p=0,0098$). Innerhalb der G1-, G2-, G3- oder T2-Tumoren war die Aussagekraft eingeschränkt. Bezüglich der Proliferationsrate in Beziehung zum PSA-Wert nach erfolgter neoadjuvanter Hormonablation war kein Zusammenhang nachweisbar.

Die Ergebnisse lassen schlußfolgern, daß androgenunabhängiges Tumorstadium bereits in Frühstadien vorhanden ist und unterstützt die Theorie einer primär androgenunabhängigen Karzinogenese. Der Nutzen neoadjuvanter Hormontherapie ist unter diesen Gesichtspunkten fragwürdig.

Ferner läßt sich über das Ausmaß androgenunabhängiger Proliferation eine Prognoseabschätzung im Sinne einer Metastasierung sowie eines biochemischen Progress in bestimmten Patientenkollektiven erzielen. Signifikanzniveau wurde hierbei in Bezug auf die Gesamtheit der Patienten sowie für diejenigen mit einem T3-Tumor erreicht.

7. Literatur

- 1 Amling CL, Bergstrahl EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H: Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: What is the most appropriate cut point? *J Urol* (2001); 165: 1146-1151
- 2 Armstrong B, Doll A: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* (1975); 15: 617-631
- 3 Bartha R, Altwein JE, Hölzl D: Epidemiologie, Ätiologie und natürlicher Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms; *Onkologie* (1996); 2: 208-213
- 4 Bauer JJ, Connelly RR, Sesterhenn IA, Bettencourt MC, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW: Biostatistical modeling using traditional variables and genetic biomarkers for predicting the risk of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* (1997); 79: 952-962
- 5 Berges R, Vukanovic J, Epstein JI, Michel MC, Cisek L, Johnson E, Veltri RW, Walsh C, Isaacs JT: Implication of cell kinetic changes during the progression of human prostatic cancer. *Clinical Cancer Research* (1995 May); 1(5) 473-480
- 6 Blute ML, Zincke H, Farrow GM: Long-term follow-up of young patients with stage A adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* (1986); 136: 840-843
- 7 Bonkhoff H, Remberger K: Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: A stem cell model. *Prostate* 1996; 28: 98-106
- 8 Bonkhoff H: Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue: morphogenesis, proliferation and androgen receptor status. *Prostate Suppl* (1998); 8: 18-22
- 9 Bonkhoff H: Role of the basal cells in premalignant changes of the human prostate: a stem cell concept in the developing of prostate cancer. *Eur Urol* (1996); 30 (2): 201-205
- 10 Bookstein R, Rio P, Madreperla SA, Hong F, Allred C, Grizzle WE, Lee WH: Promoter deletion and lost of retinoblastoma gene expression in human prostate carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* (1990); 87: 7762-7767
- 11 Bostwick DG: Gleason grading of prostatic needle biopsies. *Am J Surg Pathol* (1994); 18: 796-803
- 12 Boyle P: Epidemiologie des Prostatakarzinoms. In: Faul & Altwein (Hrsg): *Screening des Prostatakarzinoms*. (Springer, Berlin 1995): 11-19
- 13 Bruckheimer EM, Kyprianou N: Apoptosis in prostate carcinogenesis. A growth regulator and a therapeutic target. *Cell Tissue Res* (2000 Jul); 301 (1): 153-162
- 14 Bucher O, Wartenberg H: *Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*. (12. Aufl, H Huber, Göttingen 1997); 362

- 15 Bui M., Reiter RE: Stem cell genes in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* (1998-99); 17 (4): 391-399
- 16 Byar DP, Corle DK: Analysis of prognostic factors for prostate cancer in the VACURG studies. In: Denis L (Hrsg). *Controlled clinical trials in urologic oncology*. (Raven, New York, 1984); 147-169
- 17 Carter BS, Beaty TH, Steinberg HD: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* (1992); 89: 3367-3371
- 18 Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* (1993 Sep); 150(3): 797-802
- 19 Cattoretti G, Becker MHG, Key G, Duchrow M, Schluter C, Galle J, Gerdes J. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki67 antigen (MIB1) and (MIB3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* (1992); 168: 357-363
- 20 Cheng WS, Frydenberg M, Bergstralh EJ, Larson-Keller JJ, Zincke H: Radical prostatectomy for pathologic stage C prostate cancer: influence of pathologic variables and adjuvant treatment on disease outcome. *Urology* (1993); 42: 283-291
- 21 Cohen DW, Simak R, Fair WR: Expression of transforming growth factor-alpha and the epidermal growth factor receptor in human prostatic tissues. *J Urol* (1994b); 152: 2120-2124
- 22 Cohen P, Peehl DM, Graves HC, Rosenfeld RG: Biological effects of prostate specific antigen as an insulin-like growth factor binding protein-3 protease. *J Endocrinol* (1994); 142: 407-415
- 23 Cookson MS, Fleshner NE, Soloway MS, Fair WR: Prognostic significance of prostate specific antigen in stage T1c prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Urology* (1997); 49: 887-893
- 24 De Vaagt HJ, Suciú S, Sylvester R, Pavone-Macaluso M, Smith PH, de Pauw M: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer trials. *J Urol* (1989); 141: 883-888
- 25 Demers RY, Swanson GM, Weiss LK, Kau TY: Increasing incidence of cancer of the prostate. *Arch Intern Med* (1994); 154: 1211-1216
- 26 Dhom G: Prostata. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg): *Pathologie des männlichen Genitale. Spezielle pathologische Anatomie*. Bd 21. (Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1991); 455-642
- 27 Dietrick DD, McNeal JE, Stamey TA: Core cancer length in ultrasound-guided systematic sextant biopsies: a preoperative evaluation of prostate cancer volume. *Urology* (1995); 45: 987

- 28 Dong JT, Lamb PW, Rinker-Schaeffer CW: KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11.p.11 .2. *Science* (1995); 268: 884-886
- 29 Duncan W, Catton CN, Warde P, Gospodarowicz MK, Munro AJ, Lakier R. Simm J, Panzarella T: The influence af transurethral resection of prostate on prognosis of patients with adenocarcinoma of the prostate treated by radical radiotherapy. *Radiother Oncol* (1994); 31: 41-50
- 30 Eisenberger MA, Crawford ED, Wolf M, Blumenstein B, McLeod DG, Benson R, Darr FA. Bensan M, Spaulding JT: Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT.0036). *Semin Oncol* (1994); 21: 613-619
- 31 Epstein IJ, Pizov G, Walsh PC: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* (1993); 71: 11, 3582
- 32 Epstein JI, Carmichael M, Partin AW: Is tumor volume independent predictor of progression after radical prostatectomy? Multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* (1993); 149: 1478-1481
- 33 Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC: Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* (1996); 20: 286-293
- 34 Epstein JI: Pathologic Evaluation of Prostatic Carcinoma: critical information for the oncologist. *Oncology* (1996); 10: 527-534
- 35 Erbersdobler A, Hammerer P, Huland H, Henke R-P: Numerical chromosomal aberrations in transition-zone carcinomas of the prostate. *J Urol* (1997); 158: 1594-1598
- 36 Frei A, Mast M: Apoptose - Signale, intrazelluläre Vorgänge, Nachweismethoden. <http://homepages.fh-giessen.de/~hg8142/Apoptose/apo.html>
- 37 Fudge K, Wang CY, Stearns ME: Immunohistochemistry analysis of platelet-derived growth factor A and B chains and platelet-derived growth factor alpha and beta receptor expression in benign prostatic hyperplasia and Gleason-graded human prostate adenocarcinomas. *Mod Pathol* (1994); 7: 549-554
- 38 Gao X, Porter AT, Grignan DJ, Pantès JE, Hann KV: Diagnostic and prognostic markers for human prostate cancer. *Prostate* (1997); 31: 264-281
- 39 Gleason DF: Histologic grading of prostate carcinoma: a perspective. *Hum Pathol* (1992); 23: 273-279
- 40 Gleave M, Hsieh JT, Gao CA et al: Acceleration of human prostate cancer growth in vivo by factors produced by prostate and bone fibroblasts. *Cancer Res* (1991); 51: 3753-3761.
- 41 Graefen M, Hammerer P, Noldus J, Haese A, Pichlmeier U, Erbersdobler A, Henke H, Conrad S, Fernandez S, Huland H: Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms; *Urologe A* (2000); 39: 14-21

- 42 Graefen M, Noldus J, Pichlmeier U, Haese A, Hammerer P, Fernandez S, Conrad S, Henke R-F, Huland E, Huland H: Early PSA relapse after radical retropubic prostatectomy: prediction on the basis of preoperative and postoperative tumor characteristics. *Eur Urol* (1999);36(1):21-30
- 43 Graf HJ: Tumoren. In: Merkle (Hrsg): *Urologie* (Hippokrates, Stuttgart 1997): 182-192
- 44 Gronberg H, Damber JE, Jonsson H, Lenner R: Patient age as a prognostic factor in prostate cancer. *J Urol* (1994); 152: 892-895
- 45 Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SG, Henning JM, Schonfeld W, Warolin K, Carroll PR: Use of second treatment following definite therapy for prostate cancer: data from the CaPSURE Database. *J Urol* (1998); 160: 1398-1404
- 46 Gu Z, Thomas G, Yamashiro J, Shintaku IP, Dorey F, Raitano A, Witte ON, Said JW, Loda M, Reiter RE: Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer. *Oncogene* (2000 Mar) 2; 19 (10): 1288-1296
- 47 Hanash KA, Utz DC, Cook EN, Taylor WF, Titus IL: Carcinoma of the prostate. A 15-year follow up. *J Urol* (1972); 107: 450-453
- 48 Helpap B: Pathologie. In: Helpap B, Rübber H (Hrsg): *Prostatakarzinom - Pathologie, Praxis und Klinik* (Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1998); 1-4
- 49 Hoosein NM, Logothetis CJ, Chung LW: Differential effects of peptide hormones bombesin, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin analog RC-160 on the invasive capacity of human prostatic carcinoma cells. *J Urol* (1993); 149: 1209-1213
- 50 Hsing AW, Tsao L, Devesa SS: International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* (2000)9; 85: 60-67
- 51 Huland H: Prostatakarzinom. In: Hautmann RE, Huland H (Hrsg): *Urologie* (Springer, Berlin, Heidelberg 1997): 230-246
- 52 Humphrey PA, Walther PJ: Adenocarcinoma of the prostate, part II: tissue prognosticators. *Am J Clin Pathol* (1993); 100: 256-269
- 53 Isaacs JT: The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am* (1999 May); 26 (2): 263-273
- 54 Isaacs WB, Bova GS, Morton RA: Molecular genetics and chromosomal alterations in prostate cancer. *Cancer* (1995); 75: 2004-2012
- 55 Johansson JE, Adami HG, Andersson SO, Bergström R, Holmberg L, Krusemo JB: High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* (1992); 267: 2191-2196

- 56 Johansson JE, Adami O, Andersson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kraaz W: Natural history of localized prostate cancer. a population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* (1988); 1: 799-803
- 57 Johansson JE, Adami O, Andersson S, Bergstrom R, Krusemo UB, Kraaz W: Natural history of localized prostate cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet I* (1989): 778-803
- 58 John EM, Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, Hislop TG, Howe GR, West DW, Hankin J, Dreon DM, Teh CZ: Vasectomy and prostate cancer: results from a multiethnic case-control study. *J Natl Cancer Inst* (1995 May) 3; 87 (9): 662-669
- 59 Jorgensen T, Kanagasalingam Y, Kaalhus O, Tveter KJ, Bryne M, Skjorten F, Berner A, Danielsen HE: Prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer: experience from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study 2. *J Urol* (1997); 158: 164-170
- 60 Kerr WK, Keresteci AU, Mayoh H: The distribution of zinc within the human prostate. *Cancer* (1960); 13: 550-554.
- 61 Kippling MD, Waterhouse JAH: Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet* (1967); 1: 730-731
- 62 Köllermann J, Feek U, Müller H, Kaulfuss U, Oehter U, Helpap B, Köllermann MW: Nondetected tumor (pT0) after prolonged, neoadjuvant treatment of localized prostatic carcinoma. *Eur Urol* (2000 Mar); 38: 714-720
- 63 Kupelian PA, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E: Correlation of clinical and pathological factors with rising PSA profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* (1996); 48: 249-260
- 64 Konieczny N, Schmitz-Dräger B, Schmitt G: Tumore des männlichen Genitale. In: Schmitt G (Hrsg): *Onkologie systematisch. Diagnostik und interdisziplinäre Therapie maligner Tumoren* (Uni-Med, Bremen 1999): 154
- 65 Lee WH, Morton RA, Epstein JI, Brooks JD, Campbell PA, Bova GS, Hsieh WS, Isaacs WB, Nelson WG: Cytidine methylation of regulatory sequences near the p16 class glutathione s-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* (1994); 91 (1): 11733-11737
- 66 Lemen RA, Lee JS, Wagoner JK, Blejer HP: Cancer mortality among cadmium production workers. *Ann NY Acad Sci* (1976); 271: 273-279.
- 67 Leonhardt H: Urogenitalsystem. In: Rauber A, Kopsch F (Hrsg): *Anatomie*, Bd 2 (Thieme, Stuttgart, New York 1987): 470-471
- 68 Macoska JA, Trybus TM, Sakr WA et al: Fluorescence in situ hybridization analysis of 8p allelic loss and chromosomal instability in human prostate cancer. *Cancer Res* (1994); 54: 3824-3830.

- 69 Manyak MI, Javitt MC: The role of computerized tomography, magnetic resonance imaging, bone scan, and monoclonal antibody nuclear scan for prognosis prediction in prostate cancer. *Sem Urol Oncol* (1998); 16: 145-152
- 70 Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, Huben R: Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cancer* (1989 Aug) 1; 64 (3): 605-612
- 71 Miller K, Weißbach L (Hrsg): Leitlinien zur Therapie von Prostatakarzinomen; *Urologe A* (1999); 38: 630-639
- 72 Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE: Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* (1989 Aug) 1; 64 (3): 598-604
- 73 MNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastases in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* (1990); 66: 1225-1232
- 74 Murphy WM: *Urological pathology*. (Saunders, Philadelphia, San Diego, London 1989)
- 75 Myers RB, Grizzle WE: Changes in biomarker expression in the development of prostatic adenocarcinoma. *Biotech Histochem* (1997 Mar); 72 (2): 86-95
- 76 Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, Goodrow TL, Palmer JL, Nichols WW, von Eschenbach AC, Conti CJ: p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* (1993); 85: 1657-1669
- 77 O'Dowd GJ, Veltri RW, Ornzco R, Miller MC, Desterling JE: Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J Urol* (1997); 158: 687-698
- 78 Oefelein MG, Grayhack JT, McVary KT: Survival after radical retropubic prostatectomy of men with clinically localized high-grade carcinoma of the prostate. *Cancer* (1995); 76: 2535-2542
- 79 Ohort M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT: Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* (1995); 154: 1818
- 80 Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millenium. *Urology* (2001); 58 (6): 843-848
- 81 Partin AW, Piantadosi S, Sanda MG, Epstein JI, Marshall FF, Mohler JL, Brendler CB, Walsh PC, Simmons J: Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. *Urology* (1995); 45: 831
- 82 Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC: Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am* (1993); 20: 713-720
- 83 Petersen RO: *Urologic pathology*. (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, London, Mexico City 1986)

- 84 Pienta KJ, Nguyen NM, Lehr JE. Treatment of prostate cancer in the rat with the synthetic retinoid fenretinide. *Cancer Res* (1993 Jan); 15; 53 (2): 224-226
- 85 Reynard JM, Peters TU, Gilla HD: PSA and prognosis in patients with metastatic prostatic cancer: A multivariate analysis of prostate cancer mortality. *Br J Urol* (1995); 75: 507-515
- 86 Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, Hamper U, Walsh PC, McNeil BJ: Comparison of magnetic resonanz imaging and ultra-sonography in staging early prostate cancer. Results of a multi institutional cooperative trial. *New Engl J Med* (1990); 323: 621-627
- 87 Ross RK, Bernstein L, Judd H et al: Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst* (1986); 76: 45-48.
- 88 Rübber H, Altwein JE: Therapie des homonrefraktären Prostatakarzinoms. In: Rübber H (Hrsg): *Uroonkologie*. 2. Aufl; Springer, Berlin, Heidelberg (1997); 360-388
- 89 Sar M, Lubahn DE, French FS, Wilson EM: Immunohistochemical localization of the androgenreceptor in rat and human tissues. *Endocrinology* (1990) 127: 3180-3186
- 90 Schulman CC, Debruyne FMJ, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WRJ: 4-Year follow-up results of a european prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3, N0, M0 prostate cancer. *Eur Urol* 2000 Jun; 38:706-713
- 91 Scolieri ML, Altman A, Resnick MI: Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated? *The Journal of Urology* (2000 Nov); 164: 1465-1472
- 92 Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM: Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* (1991 Jun); 63(6): 963-966
- 93 Skowronski RJ, Peehl DM, Feldman D: Actions of vitamin D3 analogs on human prostate cancer cell lines: comparison with 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* (1995 Jan); 136 (1): 20-6
- 94 Small EJ: Prostate cancer, incidence, management and outcomes. *Drugs Aging* (1998 Jul); 13 (1): 71-81
- 95 Smith JA: Stage T1c prostate cancer: perspectives an clinical management. *Sem Urol Oncol* (1995); 13: 238-244
- 96 Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, Brownstein MJ, Bova GS, Gua H, Bujnovszky P, Nusskern DR, Damber JE, Bergh A, Emanuelsson M, Kallioniemi OP, Walker-Daniels J, Bailey-Wilson JE, Beaty TH, Meyers DA, Walsh PC, Collins FS, Trent JM, Isaacs WB: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* (1996); 274: 1371-1374

- 97 Soloway MS, Neulander EZ: Failure of radical retropubic prostatectomy. In: The rising PSA after curative therapy for cancer of the prostate. 94th Annual Meeting of the AUA, Office of Education 9966PM
- 98 Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood jr. DP, Puras-Baez A and The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group: Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2b Nx M0 prostate cancer: 5-Year Result: J Urol (2002); 167: 112-116
- 99 Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR: Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. J Urol (1991 Nov); 146(5): 1305-1307
- 100 Stamey TA, McNeat JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM: Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. JAMA (1999); 281, 15: 1395-1400
- 101 Stamey TA: Making the most out of systematic sextant biopsies. Urology (1995); 45: 2
- 102 Stapleton AMF, Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Scardino PT: Which factors best predict treatment failure after radical prostatectomy (RP) for clinically localized prostate cancer? J Urol (1997); 154: 395-361
- 103 Steiner MS, Zhou ZZ, Tonb DC, Barrack ER: Expression of transforming growth factor-beta 1 in prostate cancer. Endocrinology (1994); 135: 2240-2247.
- 104 Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP: Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. N Engl J Med (1995); 332: 1393-1398.
- 105 Taylor JD, Holmes TM, Swanson GM: Descriptive epidemiology of prostate cancer in metropolitan Detroit. Cancer (1994); 73: 1704-1707
- 106 Tenniswood MP, Guenette RS, Lakins J, Mooibroek M, Wong P, Welsh JE: Active cell death in hormone-dependent tissues. Cancer Metast Rev (1992); 11: 197-220.
- 107 Terris MK, Haney DJ, Johnstone IM, McNeal JE, Stamey TA: Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies. Urology (1995); 45: 75-81
- 108 Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, Schaafsma HE, Karthaus HF, Oosterhof GO, Debruyne FM, Schalken JA: Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. Cancer Res (1994); 54: 3929-3933.
- 109 Waterbor JW, Bueschen AJ: Prostate cancer screening (United States). Cancer Causes Control (1995); 6: 267-274
- 110 Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer statistics 1995. CA cancer J Clin (1995); 45: 8-30
- 111 Wolf JS, Cher M, Oaltera M, Presti J, Hricak H, Carroll PR: The use and accuracy of cross sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastasis before radical prostatectomy. J Urol (1995); 153: 993-998

- 112 Yan G, Fukahori Y, Nikolaropoulos S, Wang F, McKeehan WL: Heparin-binding keratinocyte growth factor is a candidate stromal-to-epithelial-cell andromedin. *Mol Endocrinol* (1992); 6: 2123-2128.
- 113 Zincke H, Desterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* (1994); 152: 1850-1859

Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere Herrn Professor Dr. F. Boeminghaus sowie Herrn OA Dr. R. Berges für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit.

Für die Anfertigung der histologischen Präparate bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des wissenschaftlichen Labors des Marienhospitals in Herne. Den Mitarbeitern des urologischen Sekretariats sowie des Archivs gilt mein Dank für ihre Unterstützung bei meinen Recherchen, den Mitarbeitern der Pathologie für die Bereitstellung der Prostatektomiepräparate.

Abkürzungen:

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
al.	alii
AUA	American Urological Association
AUG	Ausscheidungsurogramm
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRU	digitorektale Untersuchung
GPI	Glykosylphosphatidylinositol
JÜR	Jahres-Überlebensrate
LH-RH-Analogon	lutelinisierendes Hormon-Releasing-Hormon-Analogon
Lig.	Ligamentum
Ligg.	Ligamenta
M.	Musculus
Mm.	Musculi
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Patientenanzahl
N.	Nervus
Nn.	Nervi
p	Signifikanzniveau
PAP	prostatistische alkalische Phosphatase
PCA	Prostatakarzinom
PR	Proliferationsrate
PSA	prostatapezifisches Antigen
PSCA	prostatapezifisches Stammzellenantigen
r	Pearson-Korrelationskoeffizient
R1	positiver Absetzungsrand
Rb	Retinoblastom-Suppressorgen
RRP	radikale retropubische Prostatektomie
TdT	terminaler Deoxynukleotidyl Transferase
TNM	Tumor, Nodus lymphaticus, Metastasen
TRUS	transrektaler Ultraschall
TT	terminale Transferase
u.ä.	und ähnliches
V.	Vena
v.a.	vor allem
Vv.	Venae
WHO	World Health Organization

Lebenslauf

Name	Nomikos
Vorname	Georgios
Geburtstag	08.05.1973
Geburtsort	Neuss
Familienstand	ledig
Konfession	griechisch-orthodox
Eltern	Antonios Nomikos Athanasia Nomikou
Ausbildung	1979 – 1983 Friedrich von Bodelschwingh-Grundschule Neuss 1983 – 1992 Quirinus - Gymnasium Neuss (Abitur) 1993 – 2000 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf August 1995 ärztliche Vorprüfung März 1997 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung März 1999 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung Mai 2000 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung Oktober 2000 – März 2002 Arzt in Praktikum

Zusammenfassung

Therapieresistenter Tumorprogress wird der Existenz androgenunabhängiger Zellklone im Prostatakarzinom zugerechnet. Es ist nicht bekannt, ob sich solche Zellklone erst unter Hormonablation in Spätstadien entwickeln oder generell und primär vorhanden sind. In dieser Studie wurden Prostatakarzinome in lokal begrenzten Tumorstadien (T2, T3) auf die Existenz von hormonunabhängig proliferierenden Karzinomzellen untersucht.

Dabei wurden die Prostatektomiepräparate von 52 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom und neoadjuvanter Androgenblockade auf Apoptose (terminale Transferase Assay) sowie Zellproliferation (MIB-1-Antigen) innerhalb des Tumors hin untersucht. Es wurden in jedem histologischen Präparat nach abgelaufener Apoptose 2000 Epithelzellen in karzinomatösen Drüsenabschnitten (zufällige Bildausschnitte, 400-fache Vergrößerung) ausgezählt, die proliferierenden Tumorzellen ermittelt und als prozentuale Angabe im Sinne einer Proliferationsrate festgehalten. Anschließend wurden die Proliferationsraten der Tumore mit Tumorstadium, Grading, PSA vor RRP, Dauer der neoadjuvanter Androgenblockade sowie auf die Zeit bis zum PSA-Progress in Zusammenhang gesetzt.

Apoptose konnte unter diesen Bedingungen sowohl in normalem Prostatagewebe sowie auch im Prostatakarzinom nur noch in seltenen Einzelfällen nachgewiesen werden (<0,01%). Zellproliferation konnte dagegen in allen Präparaten mit Prostatakarzinom, nicht jedoch in normalem Prostatagewebe nachgewiesen werden. Die Proliferationsrate in den untersuchten Prostatakarzinomen variierte beträchtlich und lag zwischen 0,32 und 5 % (Mittelwert 1,47 %).

Bei Entdifferenzierung verdoppelte sie sich ($p=0,001$) genauso wie bei Metastasierung ($p=0,001$). Korrelationen waren in Verbindung mit PSA-Progressionen, insbesondere innerhalb der Fraktion der T3-Tumoren, zu erkennen ($p=0,0098$). Innerhalb der G1-, G2-, G3- oder T2-Tumoren war die Aussagekraft eingeschränkt. Bezüglich der Proliferationsrate in Beziehung zum PSA-Wert nach erfolgter neoadjuvanter Hormonablation war kein Zusammenhang nachweisbar.

Die Ergebnisse lassen schlußfolgern, daß androgenunabhängiges Tumorwachstum bereits in Frühstadien vorhanden ist und unterstützt die Theorie einer primär androgenunabhängigen Karzinogenese. Der Nutzen neoadjuvanter Hormontherapie ist unter diesen Gesichtspunkten fragwürdig.

Ferner läßt sich über das Ausmaß androgenunabhängiger Proliferation eine Prognoseabschätzung im Sinne einer Metastasierung sowie eines biochemischen Progress in bestimmten Patientenkollektiven erzielen. Signifikanzniveau wurde hierbei in Bezug auf die Gesamtheit der Patienten sowie für diejenigen mit einem T3-Tumor erreicht.