

Neue Einblicke in die Rolle der Östrogene und ihrer Rezeptoren im Prostatakarzinom

Die Androgenresistenz ist nach wie vor das große Problem in der Klinik des Prostatakarzinoms. Im Vordergrund der wissenschaftlichen Diskussion stehen heute molekulare Veränderungen im Androgenrezeptorgen und androgenunabhängige Aktivierungsmechanismen des Androgenrezeptors [11, 18]. Trotz der Fortschritte, die auf diesem Gebiet in den letzten Jahren durch moderne molekularbiologische Techniken erzielt worden sind, hat sich an der klinischen Problematik der Androgenresistenz faktisch nichts geändert. Andererseits gibt es eine Reihe von epidemiologischen und experimenteller Hinweise, dass auch Östrogene an der Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms beteiligt sind [10, 15, 22]. Dieses Konzept ist für die Entwicklung neuer Strategien in der Prävention und Therapie des Prostatakarzinoms erst dann relevant, wenn im Tumorgewebe des Patienten die entsprechenden Rezeptoren nachgewiesen werden können.

Die vorliegende Übersicht befasst sich mit der differentiellen Expression der Östrogenrezeptoren α und β (ER α und ER β) und östrogenregulierter Zielgene (z. B. Progesteronrezeptor) in den verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms und diskutiert die Relevanz dieser Befunde im Hinblick auf die Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms und die daraus resultierende, therapeutische Ansätze.

Zellbiologische Grundlagen

Im Prostataepithel können heute zwei funktionelle Kompartimente unterschieden werden [6, 7]. Das Differenzierungskompartiment besteht aus den PSA-produzierenden sekretorischen Zellen. Sie bilden die Hauptmasse des Prostataepithels, sind androgenabhängig, verfügen aber nur über eine geringe Proliferationskapazität [9]. Das Proliferationskompartiment besteht aus Basalzellen, die normale Epithel-Stroma-Interaktionen aufrecht erhalten [1, 9]. Basalzellen sind in ihrer Funktion androgenunabhängig und resistent gegenüber dem androgenregulierten programmierten Zelltod. Die meisten Wachstumsfaktorrezeptoren, Onkogen- und Tumorsuppressorgenprodukte, die in der Prostata relevant sind, werden in den Basalzellen exprimiert [7, 13].

In der Basalzellschicht gibt es pluripotente Stammzellen, die über einen Prozess der intermediären Differenzierung in die übrigen Zelltypen des Prostataepithels (endokrine und sekretorische Zellen) differenzieren [8]. Der Differenzierungswandel von Basalzellen zur sekretorischen Zelle ist ein androgenregulierter Prozess, der das Vorhandensein von androgenrezeptiven Zellen in der Basalzellschicht voraussetzt [1]. Dem gegenüber stehen die Östrogene. Diese blockieren den Differenzierungswandel von Basalzelle zum

sekretorischen Zelltyp und führen somit zur Atrophie des sekretorischen Epithels und zur Basalzellhyperplasie. Dieser Prozess wird über den klassischen ER α vermittelt, der in der benignen Prostata nur im Stroma und in der Basalzellschicht exprimiert wird. Dem sekretorischen Epithel fehlt dagegen der ER α auf Protein- und mRNA-Ebene [3].

1997 wurde aus einer Rattenprostata ein neuer Östrogenrezeptor kloniert. Dieser ER β liegt auf Chromosom 14, und besitzt eine hohe Homologie mit dem ER α . Beide Rezeptoren binden Östradiol, der ER β besitzt aber im Vergleich zum ER α eine höhere Affinität gegenüber einigen Phytoöstrogene [10, 19]. Es wurde gezeigt, dass ER β Knock-out-Mäuse im Alter spontan eine benigne Prostatahyperplasie entwickeln. Demzufolge schützt ein funktionierender ER β das Prostataepithel der Maus vor der Hyperplasie [10, 22]. Beim Menschen wird der ER β v. a. im sekretorischen Epithel und deutlich schwächer in der Basalzellschicht exprimiert [12], (Abb. 1). Darüber hinaus zeigt die ER β -Expression in der Prostata zonale Unterschiede.

Die höchsten Expressionsraten finden wir in der postinflammatorischen Atrophie der peripheren Zone, während hyperplastische Läsionen der antrozentralen Zone deutlich verminderte Expressionsraten aufweisen [12]. Unter Berücksichtigung

Urologe [A] 2003 · 42:1594–1601
DOI 10.1007/s00120-003-0438-9
© Springer-Verlag 2003

H. Bonkhoff · H. Motherby · T. Fixemer

Neue Einblicke in die Rolle der Östrogene und ihrer Rezeptoren im Prostatakarzinom

Zusammenfassung

In der vorliegenden Übersicht werden neue Befunde über die differenzielle Expression von Östrogenrezeptoren und östrogenregulierter Zielgene in der Prostata und im Prostatakarzinom zusammengefasst und ihre Bedeutung für die Tumorentstehung und Androgenresistenz diskutiert. Die beiden Östrogenrezeptoren α und β (ER α , ER β) werden in funktionell unterschiedlichen Kompartimenten des Prostataepithels exprimiert; der ER α im Proliferationskompartiment (Basalzellschicht), der ER β im Differenzierungs-kompartiment (sekretorisches Epithel).

Bei der malignen Transformation des Prostataepithels (high-grade-prostatische intraepitheliale Neoplasie, HGPIN) verlagert sich die ER α -Expression in das Differenzierungskompartiment

und vermittelt als Onkogen kanzerogene Effekte auf das Prostataepithel. Der ER β , ein potenzieller Tumorsuppressor, geht in der HGPIN partiell verloren, wodurch die protektive Wirkung der Phytoöstrogene auf das transformierte Prostataepithel abgeschwächt wird. Das Prostatakarzinom zeigt unabhängig von Grading und Staging hohe Expressionsraten des ER β . Erst im Stadium der Androgenresistenz geht der androgenregulierte ER β partiell verloren. Im Gegensatz zum Mamma-karzinom ist die Expression des klassischen ER α und des Progesteronrezeptors im Prostatakarzinom ein spätes Ereignis in der Tumorprogression und ist maximal in Metastasen und hormonrefraktären Tumoren ausgeprägt. Etwa 30% der metastasierten und androgeninsensitiven Pros-

tatakarzinome zeigen hohe Expressionsraten des ER α regulierten Progesteronrezeptors. Das Antiöstrogen Raloxifen wirkt in androgeninsensitiven Prostatakarzinomzelllinien wachstumsinhibitorisch und induziert dosisabhängig den programmierten Zelltod.

Aufgrund dieser Befunde sind Patienten mit androgeninsensitiven Prostatakarzinomen potentielle Kandidaten für eine Antiöstrogen- bzw. Antigestagentherapie. Klinische Studien müssen die Effizienz einer solchen Therapie prüfen.

Schlüsselwörter

Östrogenrezeptor α und β · Progesteronrezeptor · Prostatakarzinom · Androgenresistenz

New insights into the role of estrogens and their receptors in prostate cancer

Abstract

The present review gives a survey on the differential expression of estrogen receptors alpha and beta (ER α , ER β) and the progesterone receptor (PR) in human prostate tissue and discusses their potential implications for normal and abnormal prostatic growth. The differentiation compartment of the prostatic epithelium (secretory luminal cells) expresses high levels of ER β , while the ER α is restricted to the proliferation compartment (basal cells).

In high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN), ER α gene expression extends to luminal cells and thus may mediate cance-

rogenic effects of estrogens on the dysplastic epithelium. Conversely, the ER β is downregulated in HGPIN indicating that the chemopreventive effects of phytoestrogens mediated by the ER β are partially lost. Irrespective of grades and stages, prostate cancer retains high levels of the ER β , which is partially lost in androgen-insensitive stages of the disease. In contrast with breast cancer, the presence of the ER α and the progesterone receptor (PR) is a late event in prostate cancer progression. At least 30% of metastatic and androgen-insensitive tumors express high levels of the PR indicating that these tumors harbor a functional ER α .

The antiestrogen raloxifene has growth-inhibitory effects on androgen-insensitive prostate cancer cells in vitro and induces apoptotic cell death in a dose-dependent fashion. These data provide a rationale for clinical trials to study the efficiency of antiestrogens in the medical treatment of advanced prostate cancer.

Keywords

Estrogen receptor α and β · Progesterone receptor · Prostate cancer · Androgen insensitivity

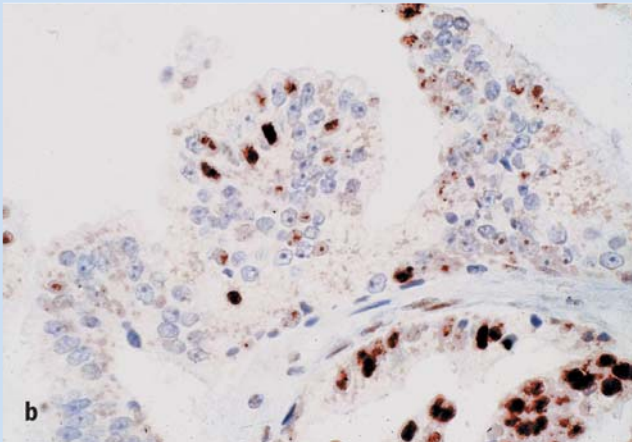
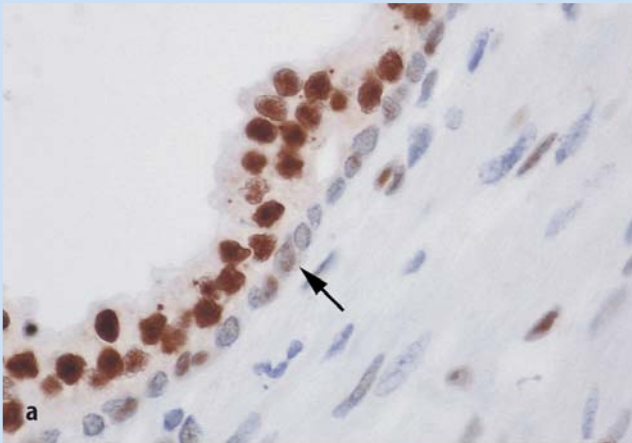


Abb. 1a,b ▲ ERβ-Expression im normalen Prostataepithel und in der HGPIN. Im normalen Prostataepithel wird der ERβ überwiegend im sekretorischen Epithel und schwächer in der Basalzellschicht (Pfeil) exprimiert (a). Das dysplastische Epithel der HGPIN-Läsion zeigt dagegen einen weitgehenden Verlust der ERβ-Expression (b). Immunhistochemische Darstellung des Rezeptors. Originalvergr. 1:400 (a) und 1:200 (b)

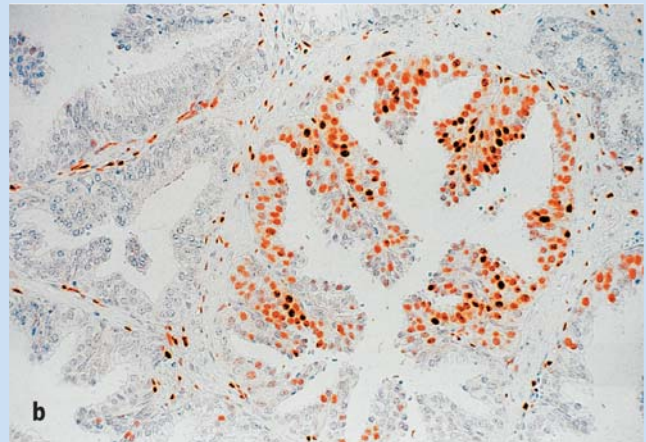
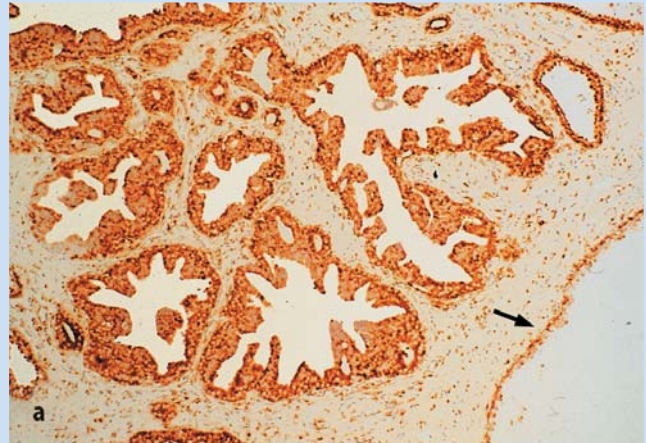


Abb. 2a,b ▲ Darstellung des ERα in der HGPIN-Läsion mittels In-situ-Hybridisierung (a) und Immunhistochemie (b). Im normalen Prostataepithel ist der ERα-Expression auf m-RNA-Ebene auf die Basalzellschicht beschränkt (Pfeil). In der HGPIN-Läsion verlagert sich die ERα-Expression in das sekretorische (dysplastische) Epithel mit hohen Expressionsraten auf mRNA Ebene (a). In etwa 10% der HGPIN-Läsionen ist der ERα auch auf Proteinebene (d. h. immunhistochemisch) im dysplastischen Epithel nachweisbar (b). Originalvergr. 1:40 (a) und 1:100 (b)

sichtigung der bekannten ERβ-Knock-out-Befunde dürfte die niedrige ERβ-Expressionsrate in der antrozentralen Zone eine Rolle bei der Entstehung der glandulären Prostatahyperplasie spielen.

Prämalige Prostataveränderung

Die „high-grade-prostatische intraepitheliale Neoplasie“ (HGPIN) gilt heute als die wichtigste Vorläuferläsion des klinisch relevanten Prostatakarzinoms [13]. Die HGPIN zeigt im Vergleich zum normalen Prostataepithel schwere Differenzierungs- und Proliferationsstörungen. Die Proliferationszone verlagert sich aus der Basalzellschicht in das Differenzierungskompartiment [9]. Diese Umkehrung der Proliferationszone beruht pathogenetisch auf

einer abnormen Expression von Wachstumsfaktorrezeptoren, Onkogen- und Tumorsuppressorgenprodukten, die normalerweise in der Basalzellschicht exprimiert werden [7, 13]. Welche Rolle spielen die Östrogene in diesem Prozess?

Es gibt eine Reihe von epidemiologischen und experimentellen Hinweise, dass Östrogene kanzerogene Effekte auf das Prostataepithel ausüben [15, 22]. Die hohe Inzidenz des klinischen Prostatakarzinoms in den westlichen Industrieländern ist mit einer Reihe von Risikofaktoren (z. B. zunehmendes Alter, fettreiche Diät) assoziiert, die zu einer Erhöhung der Östrogen-/Androgenratio führen. Im Tierexperiment induzieren Östrogene Dysplasien und selbst invasive Karzinome [10, 15, 22]. Dieser kanzerogene Effekt der Östrogene

wird am ehesten über den klassischen ERα vermittelt. Während im normalen Prostataepithel die ERα-Expression auf die Basalzellschicht beschränkt ist, verlagert sich in der HGPIN die Expression auf mRNA-Ebene in das sekretorische Epithel, in dem sich die dysplastischen Veränderungen histomorphologisch manifestieren [3]. In etwa 10% der Fälle ist der ERα auch auf Proteinebene (d. h. immunhistochemisch) nachweisbar [3], (■ Abb. 2). Demnach wirkt der ERα als Onkogen, das bei der malignen Transformation des Prostataepithels überexprimiert wird und somit den kanzerogenen Effekt der Östrogene auf das Prostataepithel vermitteln kann. Dieses Konzept wurde auch Anhand des transgenen Tiermodells αERKO ein-

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

(175 x 240 mm)

drucksvoll bestätigt. Genetisch nicht manipulierte Mäuse mit einem funktionell intakten ER α entwickeln unter Testosteron und Östradiolgabe HGPIN und invasive Prostatakarzinome. ER α -Knocked-out-Mäuse mit einem fehlenden ER α entwickeln dagegen unter den gleichen Bedingungen weder prä-maligne Prostataveränderungen noch invasive Karzinome [22]. Dies demonstriert die kanzerogene Wirkung der Östrogene, die in der Prostata der Maus zweifelsohne über den ER α vermittelt wird. Die differentielle Expression des ER α im Prostataepithel und in der HGPIN-Läsion zeigt, dass es sich beim Menschen ähnlich verhalten könnte.

Andererseits gibt es eine Reihe von Hinweisen, dass Östrogene auch die Entstehung des Prostatakarzinoms verhindern können. Im gesamten asiatischen Raum mit einer traditionell fettarmen und phytoöstrogenreichen Diät, ist die Inzidenz des klinischen Prostatakarzinoms gering [10, 15, 22]. Zwischen den Harn- und Serumkonzentrationen von Phytoöstrogenen und der Inzidenz des klinisch manifesten Prostatakarzinoms besteht eine direkte, inverse Korrelation [22]. Phytoöstrogene sind nichtsteroidale Pflanzenstoffe mit einer sehr schwachen Östrogenwirkung, die aber eine, dem Tamoxifen vergleichbare Affinität gegenüber den Östrogenrezeptoren aufweisen. Das Wirkungsspektrum der Phytoöstrogene umfasst u. a.:

- die Senkung des SHBG-Spiegels mit konsekutiver Erniedrigung des freien Testosterons,
- die Absenkung der 5 α -Reduktaseaktivität,
- die Inhibition der p450-Aromatase und Tyrosinkinase.

Im Tierexperiment haben Phytoöstrogene einen wachstumsinhibitorischen Effekt auf das Prostataepithel, der bevorzugt über den ER β vermittelt wird [10, 15, 22]. Im Gegensatz zum ER α wird dieser Rezeptor normalerweise ausgedehnt und stark im sekretorischen Prostataepithel exprimiert, geht aber in der HGPIN partiell verloren [12]. Etwa 40% dieser Läsionen zeigen z. T. deutlich verminderte Expressionsraten [12], (s. **Abb. 1**). Demzufolge verhält sich der ER β wie ein Tumorsuppressor, der bei der malignen Trans-

formation des Prostataepithels partiell verloren geht, wodurch der protektive Effekt der Phytoöstrogene auf das Prostataepithel abgeschwächt wird.

Aufgrund der vorliegenden Befunde erscheint es wahrscheinlich, dass die Überexpression des ER α und der Verlust des ER β gleichermaßen an der malignen Transformation des Prostataepithels beteiligt sind. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass beide Östrogenrezeptoren je nach Expressionslage Homodimere (ER β , ER β bzw. ER α , ER α) oder Heterodimere (ER α , ER β) ausbilden, deren funktionellen Bedeutung bislang noch nicht hinreichend geklärt ist. Auch wenn noch viele Fragen offen bleiben, zeichnet sich jetzt schon ab, dass beide Östrogenrezeptoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Prostatakarzinoms spielen. Dies gibt Anlass zur Hoffnung, dass in Zukunft die Inzidenz des klinisch manifesten Prostatakarzinoms durch Umstellung unserer Ernährungsgewohnheiten (weniger Fette d. h. weniger Östrogene und mehr Phytoöstrogene [21]) oder gezielt durch selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) gesenkt werden kann [22].

Rezeptorstatus im Prostatakarzinom

Die Rolle der Östrogene im Prostatakarzinom ist komplex. Seit langem bekannt ist die therapeutisch nutzbare Blockierung der testikulären Androgensynthese und der direkte Einfluss über den ER α auf das Tumorstroma. Inwieweit sich die östrogene Stimulation des Stromas positiv oder negativ auf das Tumorstroma auswirkt, ist aber bislang unklar. Durch den Nachweis des ER β und ER α im Prostatakarzinom konnte jetzt gezeigt werden, dass Östrogene auch über einen rezeptorvermittelten Mechanismus direkt auf die Tumorzellen wirken können [3, 12].

ER β -Status

Die wenigen, bislang publizierten Daten über den ER β im Prostatakarzinom liefern unterschiedliche und z. T. widersprüchliche Ergebnisse, insbesondere auch über die Lokalisation dieses Rezeptors im normalen Prostataepithel [16, 20]. Mit einem neuen, gut charakterisierten, monoklona-

len Antikörper konnten wir jetzt zeigen, dass das unbehandelte Prostatakarzinom ausgedehnt den ER β exprimiert [12]. Wir finden keine Korrelation mit dem klinischen und pathologischen Staging und dem Gleason-Score [12]. Demzufolge kann die putative Tumorsuppressorfunktion des ER β im Prostatakarzinom nicht den Stellenwert haben wie bei der malignen Transformation des Prostataepithels. Der Nachweis dieses Rezeptors in nahezu allen nichthormonell therapierten Karzinomen zeigt allerdings, dass Phytoöstrogene bei Prostatakarzinompatienten nach wie vor über einen rezeptorvermittelten Mechanismus wirksam sein können. Erst unter Androgenentzugstherapie im androgeninsensitiven Tumorstadium geht der ER β partiell verloren [12]. Etwa 50% dieser Tumoren zeigen niedrige Expressionsraten oder sind vollständig negativ [12]. Dies ist insofern nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass die ER β -Expression in der ventralen Rattenprostata androgenreguliert wird. Umso erstaunlicher ist es, dass immerhin 13% der androgeninsensitiven Prostatakarzinome hohe ER β -Expressionsraten aufweisen [12]. Möglicherweise liegt diesem Phänomen ein durch Amplifikation oder Punktmutation veränderter, hypersensitiver Androgenrezeptor zugrunde, der auch im Androgenmangel die ER β -Expression aufrecht erhält. Weitere Untersuchungen müssen klären, ob zwischen der Überexpression des ER β und genetischen Instabilitäten im Androgenrezeptorgen ein Zusammenhang besteht und welche der bislang identifizierten ER β -Varianten im Rahmen der Tumorprogression eine Rolle spielen.

ER α -Status

Ein völlig anderes Expressionsmuster ergibt sich für den klassischen ER α [3]. Im Gegensatz zum Mammakarzinom ist die Expression des ER α im Prostatakarzinom ein spätes Ereignis in der Tumorprogression. Überraschenderweise finden wir die höchsten Expressionsraten in den lokal fortgeschrittenen, metastasierten und androgeninsensitiven Karzinomen [3]. Damit wären diese Tumoren jetzt in der Lage, Östrogene für ihr Wachstum zu nutzen, um auch im Androgenmangel zu überleben. Wenn dieser Rezeptor funktionell ak-

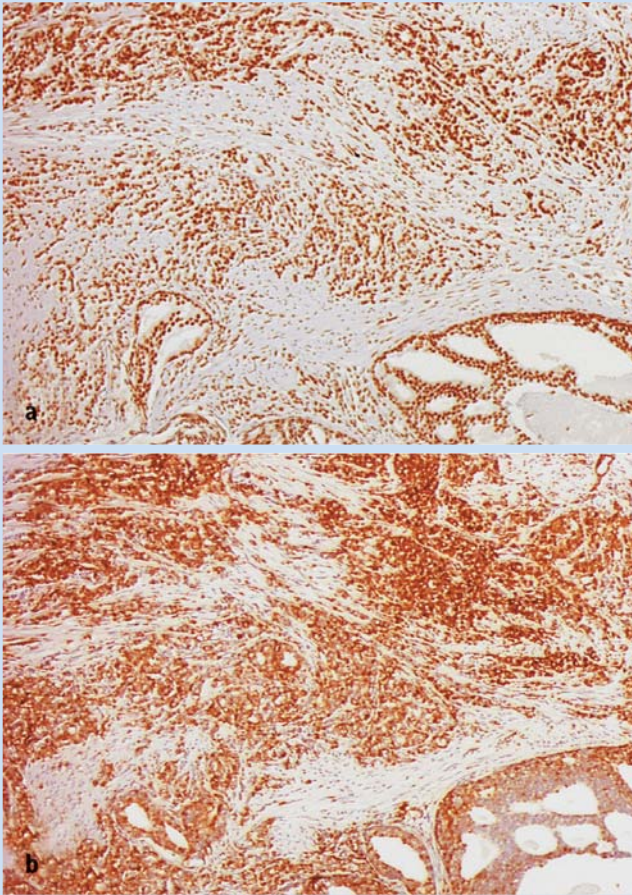


Abb. 3a,b ▲ Klinisch androgeninsensitives Prostatakarzinom mit ausgedehnter Expression des Progesteronrezeptors auf Proteinebene (a) und des ER α auf mRNA-Ebene (b). Darstellung der Rezeptoren mittels Immunhistochemie (a) und In-situ-Hybridisierung (b). Originalvergr 1:50 (a) und 1:50 (b)

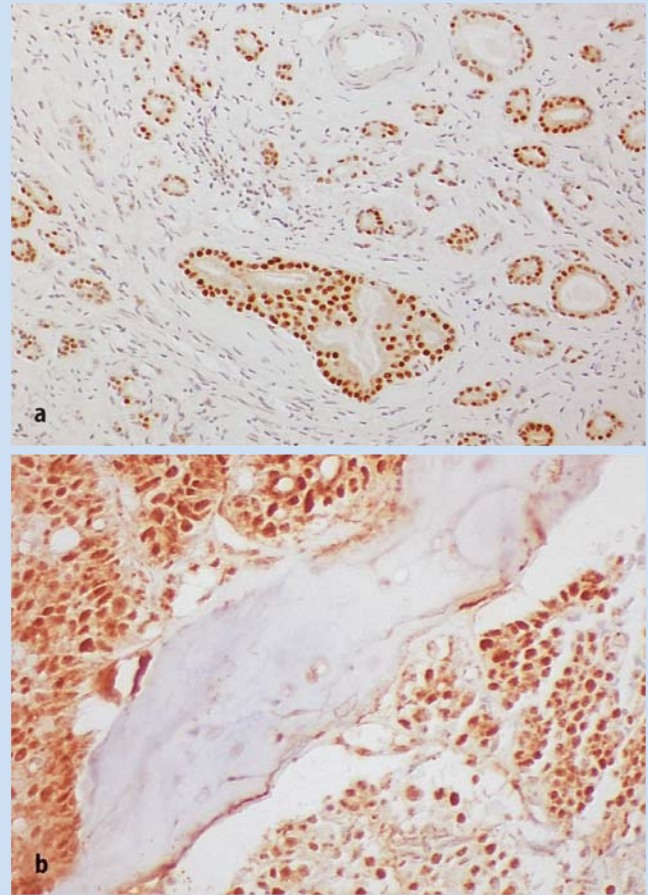


Abb. 4a,b ▲ Lymphknoten- (a) und Knochenmetastasen (b) mit ausgedehnter nukleärer Expression des Progesteronrezeptors; immunhistochemische Rezeptordarstellung. Originalvergr. 1:100 (a) und 1:200 (b)

tiv ist und östrogenreguliertes Wachstum vermittelt, dann müssten im Prostatakarzinom auch entsprechende Zielgene des ER α nachweisbar sein. Das östrogenregulierte Hitzeschockprotein HSP-27 zeigt hohe Expressionsraten im androgeninsensitiven Prostatakarzinom und korreliert signifikant mit der Expression des ER α auf mRNA-Ebene [4]. In androgeninsensitiven Prostatakarzinomzelllinien blockiert HSP-27 den programmierten Zelltod und trägt somit zur Therapieresistenz bei [14]. Das klassische Zielgen des ER α ist allerdings der Progesteronrezeptor (PR). Im Mammakarzinom und anderen östrogenregulierten Tumoren ist neben dem ER α der PR der wichtigste Marker, um die Ansprechbarkeit eines Tumors auf eine Anti-östrogen-therapie zu prognostizieren. Mit verbesserten Detektionsmethoden ist es uns gelungen auch diesen Rezeptor im Prostatakarzinom nachzuweisen [5].

Wie nicht anders zu erwarten, verhält sich die Expression des PR im Prostatakarzinom wie die des ER α . Die höchsten Expressionsraten finden sich in Lymphknoten- und Knochenmetastasen sowie in androgeninsensitiven Karzinomen [5], (■ Abb. 3, 4); ca. 30% dieser fortgeschrittenen Karzinome aus einem Kollektiv von 104 Patienten zeigten hohe Expressionsraten mit >50% von progesteronrezeptorpositiven Tumorzellen [5]. Demzufolge enthalten diese Tumoren einen funktionell aktiven ER α , der die Transkription des PR ermöglicht.

Detektionsmethoden und Quantifizierung

Die Immunhistochemie ist die Methode der Wahl, um den ER- und PR-Status im Prostatakarzinom zu bestimmen. Western-Blot- und RT-PCR-Analysen erschei-

nen weniger geeignet, weil das Tumorstroma ebenfalls ER und PR exprimiert und somit die Ergebnisse durch Kontamination verfälscht werden. Der immunhistochemische Nachweis des ER α und des PR gehört seit >10 Jahren zur Standarduntersuchung bei Mammakarzinom und wird weltweit eingesetzt. Die Tatsache, dass beide Rezeptoren erst vor kurzem im Prostatakarzinom nachgewiesen werden konnten, verdeutlicht, dass ihre Detektion im Prostatakarzinom zzt. sicherlich keine Routineuntersuchung darstellt und nur in spezialisierten Labors durchgeführt werden kann. Voraussetzungen sind der Einsatz hochsensitiver, monoklonaler Antikörper inklusive Verstärkermethoden (antigene retrieval) und optimal, in gepuffertem Formalin, fixiertes Tumorgebe- we. Wenn diese Voraussetzungen nicht erfüllt sind, erhält man falsch-negative Befunde [3, 5, 12]. Für die Darstellung des

ER α und des PR benutzen wir die monoklonalen Antikörper NCL-ER-6F11 und NCL-PGR-1A6, die auch in der Mammadiagnostik den üblichen Antikörper überlegen sind. Auch für die Detektion des ER β scheint die Wahl des primären Antikörpers von entscheidender Bedeutung zu sein. Horvath et al. [16] z. B. beschreiben im Prostatakarzinom einen häufigen Verlust des ER β und finden sogar eine signifikante Beziehung zwischen dem Vorhandensein des Rezeptors und einer erhöhten Rezidivrate. Mit dem von uns verwendeten monoklonalen Antikörper MCA1974 (Klon PPG3/10) zeigen unbehandelte Prostatakarzinome, unabhängig vom Grading und Staging, nach wie vor hohe Expressionsraten [12]. Ganz entscheidend für eine verlässliche Rezeptoranalyse ist auch das Vorhandensein einer internen Positivkontrolle, wie z. B. eine starke nukleäre Immunreaktion im Tumorstroma für den ER α und PR sowie in den sekretorischen Zellen des Prostataepithels für den ER β . Geeignete interne Negativkontrollen sind die sekretorischen Zellen des Prostataepithels (ER α und PR) und das Tumorstroma, das nur vereinzelt den ER β exprimiert.

Ein weiteres Problem ist die Quantifizierung des Rezeptorstatus im Prostatakarzinom. Aus Gründen der Standardisierung und der internationalen Vergleichbarkeit empfehlen wir den semiquantitativen Score, der für die Bestimmung des Rezeptorstatus im Mammakarzinom weltweit genutzt wird [12].

Östrogenrezeptoren und Androgenresistenz

Das androgeninsensitive Prostatakarzinom hat zellbiologisch gewisse Ähnlichkeiten mit den Basalzellen des normalen Prostataepithels [1, 2]. Basalzellen sind in ihrer Funktion androgenunabhängig, proliferationsaktiv und resistent gegenüber dem androgenregulierten programmierten Zelltod [9, 15]. Darüber hinaus enthält die Basalzellschicht die Stammzellen des Prostataepithels [6]. Wie bereits oben erwähnt, werden der ER α und der PR im normalen Prostataepithel nur in der Basalzellschicht exprimiert und sind somit basalzellspezifische Marker [3, 5]. Die Neoexpression dieser Rezeptoren im andro-

geninsensitiven Prostatakarzinom zeigt, dass diese Tumoren gewisse Basalzell- bzw. Stammzeleigenschaften des Prostataepithels rekapitulieren.

Weitaus interessanter erscheint jedoch die Frage nach der therapeutischen Nutzbarkeit dieses Konzepts. Das Vorhandensein des ER α und PR in androgeninsensitiven Prostatakarzinomen ist ein deutliches Indiz dafür, dass diese Tumoren im Androgenmangel Östrogene für ihr Wachstum nutzen und somit therapeutisch durch Antiöstrogene beeinflusst werden können. Wenn man die Expressionsraten des PR zugrunde legt, dann müssten ca. 30% der androgeninsensitiven und metastasierten Prostatakarzinome auf eine Antiöstrogentherapie ansprechen. Darüber hinaus gibt es erste Informationen darüber, welche Antiöstrogene hier therapeutisch wirksam sein könnten.

Es wurde gezeigt, dass Raloxifen, ein selektiver ER-Modulator, androgeninsensitiven Prostatakarzinomzelllinien in den programmierten Zelltod treibt, wobei der wachstumsinhibitorische Effekt dosisabhängig erzielt wird [17]. Aufgrund dieser Befunde kann man Patienten mit androgeninsensitiven Prostatakarzinomen eine solche Therapie nicht länger vorenthalten. In Analogie zum Mammakarzinom ergibt sich die Indikation für eine Antiöstrogentherapie aus dem Rezeptorstatus im Tumorgewebe des Patienten.

Nach den vorliegenden Expressionsdaten sind Patienten mit primär lokal fortgeschrittenen, metastasierten und androgeninsensitiven Prostatakarzinomen potenzielle Kandidaten. Wenn diese Therapie nur annähernd die Wirkung zeigt wie beim Mammakarzinom, wäre dies schon ein großer Erfolg für die Prostatakarzinompatienten im fortgeschrittenem Tumorstadium.

Fazit für die Praxis

Der Nachweis verschiedener Östrogenrezeptoren und östrogenregulierter Zielgene in der Prostata und im Prostatakarzinom vermittelt neue Einblicke in die Rolle der Östrogene in der Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms. Es scheint, dass kanzerogene Effekte der Östrogene über den klassischen ER α vermittelt werden, während Phytoöstrogene über den ER β eher protektiv auf das

Prostataepithel wirken. Die Überexpression des ER α und der partielle Verlust des ER β dürften daher gleichermaßen an der malignen Transformation des Prostataepithels beteiligt sein.

Im Rahmen der Tumorprogression kommt es zu einer Neoexpression des ER α und des PR, was den Tumorzellen die Möglichkeit eröffnet, Östrogene für ihr Wachstum zu nutzen, um im androgenprivierten Milieu zu überleben. Damit rekapituliert das androgeninsensitive Prostatakarzinom gewisse zellbiologische Eigenschaften von Basalzellen bzw. Stammzellen des Prostataepithels. Der wachstumsinhibitorische Effekt des Antiöstrogens Raloxifen ist für androgeninsensitive Prostatakarzinomzelllinien belegt. Der klinische Nutzen dieses Konzepts muss, unter Kenntnis des Rezeptorstatus im Tumorgewebe des Patienten, in kontrollierten Studien geprüft werden.

Die Diskussion um die Rolle der Östrogenrezeptoren im Mammakarzinom wird schon seit >30 Jahren geführt und ist noch nicht beendet. Für das Prostatakarzinom hat sie erst begonnen.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. H. Bonkhoff

Haselnussweg 5, 66450 Bexbach
E-Mail: PBonkhoff@t-online.de

Danksagung

Mit dankenswerter Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft Projekt Bo 1018/2–3.

Literatur

1. Bonkhoff H (1996) Role of the basal cells in premalignant changes of the human prostate: A stem cell concept for the development of prostate cancer. *Eur Urol* 30: 201–205
2. Bonkhoff H (2001) Morphogenesis of prostate cancer. *Eur Urol* 39: (Suppl) 5–7
3. Bonkhoff H, Fixemer T, Hunsicker I, Remberger K (1999) Estrogen receptor expression in prostate cancer and premalignant prostatic lesions. *Am J Pathol* 155: 641–647
4. Bonkhoff H, Fixemer T, Hunsicker I, Remberger K (2000) Estrogen receptor gene expression and its relation to the estrogen – inducible HSP27 heat shock protein in hormone refractory prostate cancer. *Prostate* 45: 36–41
5. Bonkhoff H, Fixemer T, Hunsicker I, Remberger K (2001) Progesterone receptor expression in human prostate cancer. Correlation with tumor progression. *Prostate* 48: 285–291
6. Bonkhoff H, Remberger K (1996) Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. *Prostate* 28: 98–106

7. Bonkhoff H, Remberger K (1998) Morphogenetic concepts of normal and abnormal growth of the human prostate. *Virchows Arch* 433: 195–202
8. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K (1994) Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. Simultaneous demonstration of cell specific epithelial markers. *Hum Pathol* 25: 42–46
9. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K (1994) The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate. *Prostate* 24: 114–118
10. Chang WY, Prins GS (1999) Estrogen receptor-beta: implications for the prostate gland. *Prostate* 40: 115–24
11. Culig Z, Hobisch A, Bartsch G, Klocker H (2000) Androgen receptor – an update of mechanisms of action in prostate cancer. *Urol Res* 28: 211–219
12. Fixemer T, Remberger K, Bonkhoff H (2003) Differential expression of the estrogen receptor beta (ERβ) in human prostate tissue, premalignant changes, and in primary, metastatic and recurrent prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 54: 79–87
13. Foster CS, Bostwick DG, Bonkhoff H, Damber JE, van der Kwast T, Montironi R, Sakr WA (2000) Cellular and molecular pathology of prostate cancer precursors. *Scand J Urol Nephrol* 205 (Suppl): 19–43
14. Gibbons NB, Watson RWG, Coffey RNT, Brady HP, Fitzpatrick JM (2000) Heat-shock proteins inhibit induction of prostate cancer cell apoptosis. *Prostate* 45: 58–65
15. Griffiths K (2000) Estrogens and prostatic disease. International Prostate Health Council Study Group. *Prostate* 45: 87–100
16. Horvath LG, Henshall SM, Lee CS et al. (2001) Frequent loss of estrogen receptor-beta expression in prostate cancer. *Cancer Res* 61: 5331–5335
17. Kim IY, Kim BC, Seong DH et al. (2002) Raloxifene, a mixed estrogen agonist/antagonist, induces apoptosis in androgen-independent human prostate cancer cell lines. *Cancer Res* 62: 5365–5396
18. Koivisto P, Kolmer M, Visakorpi T, Kallioniemi OP (1998) Androgen receptor gene and hormonal therapy failure of prostate cancer. *Am J Pathol* 152: 1–9
19. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA (1996) Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci* 93: 5925–5930
20. Leav I, Lau KM, Adams JY, McNeal JE, Taplin ME, Wang J, Singh H, Ho SM (2001) Comparative studies of the estrogen receptors beta and alpha and the androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma. *Am J Pathol* 159: 79–92
21. Schmitz-Dräger BJ, Savov O, Fischer C, Ebert T, Altwein J (2002) Ernährung und Prostatakrebs. *Urologe B* 42: 289–292
22. Steiner MS, Raghow S (2003) Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators reduce prostate cancer risk. *World J Urol* 21: 31–36

Pflanzenwirkstoff stoppt hormonell bedingten Haarausfall

Nicht nur Männer leiden unter Haarausfall. Nach den Wechseljahren werden die Haare auch bei Frauen oft schütter, Grund dafür ist der veränderte Hormonhaushalt. Doch gegen diesen sog. Androgenetischen Haarausfall ist ein Kraut gewachsen: Cimicifuga Racemosa heißt der Pflanzenwirkstoff, der dank seiner östrogen-artigen Wirkung hilft. Eine neue Software erlaubt es, das Haarwachstum schmerzfrei und nicht invasiv anhand digitaler Bilder sehr exakt zu bestimmen.

Der Wirkstoff Cimicifuga Racemosa (enthalten in CiMi, Lichtenheldt, Wahlstedt) kann sowohl die Anzahl der anagenen Haare erhöhen als auch die Anzahl der telogenen Haare verringern. Außerdem konnte er die Haardicke geringfügig verbessern. Gezeigt wurde vor allem, dass bei männlichen Probanden mit anlagebedingter Haarausfall, aber auch bei Frauen mit hormoneller Balanceverschiebung in den Wechseljahren eine signifikante Besserung eintrat. Eine Verbesserung von Haardichte und -qualität – gerade beim androgenetischen Haarausfall – war bislang nur mit wenigen, meist verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zu erreichen. Eine signifikante Verbesserung mit einem Pflanzenwirkstoff galt bisher als nicht möglich. Cimicifuga hat bereits in anderen Indikationen eine Positivmonographie der zuständigen Gremien (postmenopausale Beschwerden). In weiteren Untersuchungen und Diskussionen auf wissenschaftlichen Kongressen wollen die Forscher versuchen, weitere Erkenntnisse zum Wirkverhalten von Cimicifuga zu bekommen.

Die Teilnahme an der Studie war für die Patientinnen und Patienten schmerzfrei: Eine neue Software macht es unnötig, dass wie bisher für die Analyse des Haarwachstums rund 100 Haare ausgerissen werden müssen. Das System ermittelt das Haarwachstum durch den Vergleich zweier Bilder. Für die erste Aufnahme werden die Haare an der gewünschten Stelle auf einer Fläche von max. 2 cm auf 1 mm Länge gekürzt. Eine spezielle Kamera nimmt dann die Fläche mit einer standardisierten Vergrößerung auf. Nach ca. zwei Tagen wird der gleiche Bereich nochmals mit identischen Abbildungseinstellungen für die Verlaufskontrolle gespeichert. So können

Haare beobachtet werden, ohne den Kreislauf des Haarwachstums zu stören.

Quelle: Dermatologische Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum

DGEM empfiehlt Immunonutrition vor großen Operationen

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) empfiehlt in ihrer neuen Leitlinie den Einsatz von Trink- und Sondennahrung vor großen Operationen, um das Infektionsrisiko zu senken und die Krankenhausverweildauer zu verkürzen. Bei Tumorpatienten sowie schwer mangelernährten Patienten wird der Beginn der enteralen Ernährung schon 5-7 Tage vor großen viszeralen Operationen empfohlen. Besonders eignen sich Trinknahrungen mit immunmodulierenden Substraten wie Arginin, Ribonukleotiden und Omega-3-Fettsäuren. Aufgrund der hohen Nährstoffdichte verbessern sie gegenüber einer normalen Ernährung das Gewicht von Tumorpatienten und machen z.B. eine nachfolgende Bestrahlungstherapie besser verträglich.

Bei schwer mangelernährten Patienten sollte, sofern möglich, der Operationstermin längerfristig zugunsten der Ernährungstherapie verschoben werden. Auch postoperativ wird der Einsatz von immunmodulierenden Sondennahrungen (= Immunonutrition) für Patienten mit großen kiefer- und viszeralchirurgischen Tumoroperationen oder schweren Polytraumen empfohlen. Des Weiteren ist der Einsatz von enteraler Ernährung bei schwerer akuter Pankreatitis indiziert, da der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst wird.

Weitere Informationen zum Thema Immunonutrition gibt es auf den Internetseiten www.DGEM.de, www.ernaehrungsmed.de und www.mein-immunsystem.de

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin und Diätetik e.V. (DGEM), Bad Aachen