

## Prostatakarzinom

# Androgenrezeptor-Expression im Primärtumor als Prädiktor für Progression und Tod

Seit der Erkenntnis, dass Wachstum und Progression von Prostatakrebs androgenabhängig sind, gehören Androgendeprivationstherapien zum therapeutischen Standardarmamentarium. Das Ansprechen auf eine endokrine Therapie ist indes individuell unterschiedlich. Ursächlich hierfür kann die Höhe des Spiegels an Androgenrezeptoren im Tumorgewebe sein. In einer Reihe von Untersuchungen an Patienten mit lokalisiertem und mit fortgeschrittenem/metastasiertem Prostatakrebs bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Expression von Androgenrezeptoren und dem Progressions- wie auch Mortalitätsrisiko. Verschiedene Strategien zur endokrinen Behandlung bei Prostatakrebs machen den Androgenrezeptor selbst zum therapeutischen Ziel.

**Z**elluläre Signalwege über den Androgenrezeptor spielen eine zentrale Rolle beim Wachstum und der Progression von Prostatakrebs. Insofern wird der Expressionsrate des Androgenrezeptors besondere Bedeutung beigemessen. Ihre Erhöhung in Prostata-tumorzellen kann als prognostischer Marker für die Progressionsneigung der Krankheit dienen, zumal Mutationen und Genamplifikationen des Androgenrezeptors bei frühem Prostatakrebs selten beobachtet werden.

**Hohe Androgenrezeptor-Spiegel → hohe Progressionsrate nach radikaler Prostatektomie**

Die Ergebnisse einer Reihe von Studien, in denen nach radikaler Prostatektomie im Tumorgewebe die

Spiegel an Androgenrezeptoren und/oder Androgenrezeptor-mRNA bestimmt worden sind, lassen erkennen, dass eine vermehrte Expression der Androgenrezeptoren mit einem erhöhten Progressionsrisiko verbunden ist [1-3]:

Anhand eines erhöhten Verhältnisses der Androgenrezeptor-Expressionsrate im Tumor- zu gesundem Prostatagewebe in Prostatektomieproben kann auf ein frühzeitiges biochemisches Rezidiv geschlossen werden [1].

In einer Studie mit 640 Fällen von Prostatakrebs, bei denen vom resektierten Prostatagewebe Mikroarrays angefertigt worden sind, standen hohe Androgenrezeptor-Spiegel im Zusammenhang mit einer erhöhten Proliferationsrate, verschiedenen Markern für eine aggressive Krankheit wie klinischem Sta-

## Die Androgenrezeptor-Expression beeinflusst das Prostatakrebs-spezifische Überleben bei kastrierten Patienten mit metastasierter Krankheit

dium, positiven Lymphknoten, extrakapsuläre Ausdehnung, Invasion der Samenbläschen, und Gleason Score sowie mit einer verkürzten Zeitdauer bis zum biochemischen Rezidiv [2].

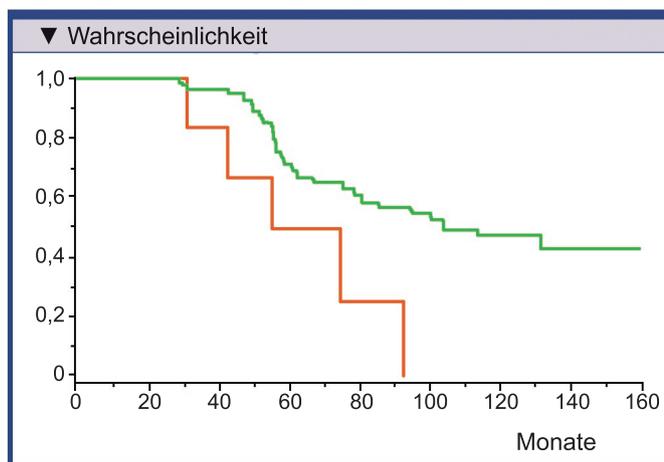
Auch in einem japanischen Studienkollektiv wurde bei Prostatakrebs-Patienten mit lokalisiertem Tumor und hoher Androgenrezeptor-Expression eine erhöhte Progressionsrate beobachtet. Die gleiche prognostische Bedeutung kam dem Ki67-Markierungsindex und dem p53-Status zu [3].

### Androgenrezeptor-Expression und Prostatakrebs-spezifisches Überleben in der metastasierten Situation

Donovan et al. (2010) untersuchten, inwieweit die Expression von Androgenrezeptoren im Primärtumor bei metastasierter Krankheit mit dem Prostatakrebs-spezifischen und Gesamtüberleben im Zusammenhang steht [4]. Hierzu wurde das Krankheitsergebnis von 104 kastrierten Prostatakrebs-Patienten, bei denen sich Metastasen entwickelt hatten, in Relation zu den morphometrischen und immunhistochemischen Befunden aus Hämatoxylin & Eosin-gefärbten Gewebeschnitten analysiert. Bei einem erhöhten Spiegel an nuklearen Androgenrezeptoren im Primärtumor bestand das erhöhte Risiko für eine verkürzte Prostatakrebs-spezifische Überlebenszeit (**Abb.**). Hierin zeigt sich, dass Merkmale des Primärtumors bei Prostatakrebs auch bei fortgeschrittener Krankheit prognostisch bedeutsam sein können und lassen sich möglicherweise für therapeutische Entscheidungen nutzen.

### Androgenrezeptor als therapeutisches Ziel

Androgendeprivationstherapien sind nicht kurativ. Das Ansprechen bzw. die Dauer des Ansprechens auf die Behandlung mit GnRH-Agonisten/Antagonisten, Androgenrezeptor-Antagonisten und Orchiektomie ist auch von intrinsischen Tumoreigenschaften wie der in den Tumorzellen vorhandenen Menge an Androgenrezeptoren – den intrazellulären Mediatoren der Androgeneffekte – abhängig. Aber auch im so genannten kastrationsresistentem Stadium bleibt der Androgenrezeptor vermutlich ein mögliches Ziel für fortführende Behandlungskonzepte. Verschiedene Ansätze verfolgen Strategien zur Hemmung der Aktivität der Androgenrezeptoren oder streben eine Verringerung der Androgenspiegel an.



Wahrscheinlichkeit des Prostatakrebs-spezifischen Überlebens gesondert für Patienten mit hohem (rot; n=6) und niedrigem („normalem“; grün; n=60) Spiegel an Androgenrezeptoren im Prostataatumorgewebe [4].

Vom Androgenrezeptor wurden durch Deletion oder Mutation spezifischer Aktivatorfunktion-Domänen verschiedene Varianten erzeugt, durch die die Androgenrezeptor-Aktivität in Prostatakrebszellen inhibiert wird. Mit einer Variante, bei der die Gesamte Aktivatorfunktion-1 (AF-1)- und Teile der AF-5-Domäne deletiert sind, werden bis zu 95 % der Androgenaktivität gehemmt [5].

In vorklinischen Untersuchungen führte eine Reduzierung des Spiegels an Androgenrezeptoren mittels Hammerkopf-Ribozymen und Antisense-Oligonukleotiden zu einer verringerten Proliferationsrate von Prostatakrebszellen [6].

rm ◀

#### Literatur:

- [1] Rosner IL, Ravindranath L, Furusato B, et al. 2007. Higher tumor to benign ratio of the androgen receptor mRNA expression associates with prostate cancer progression after radical prostatectomy. *Urology* 70:1225-1229.
- [2] Li R, Wheeler T, Dai H, et al. 2004. High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 28:928-934.
- [3] Inoue T, Segawa T, Shiraishi T, et al. 2005. Androgen receptor, Ki67, and p53 expression in radical prostatectomy specimens predict treatment failure in Japanese population. *Urology* 66:332-337.
- [4] Donovan MJ, Osman I, Khan FM, et al. 2010. Androgen receptor expression is associated with prostate cancer-specific survival in castrate patients with metastatic disease. *BJU Int* 105:462-467.
- [5] Butler LM, Centenera MM, Neufing PJ, et al. 2006. Suppression of androgen receptor signaling in prostate cancer cells by an inhibitory receptor variant. *Mol Endocrinol* 20:1009-1024.
- [6] Scher HI, Buchanan G, Gerald W, et al. 2004. Targeting the androgen receptor: improving outcomes for castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 11:459-476.