

# Testosteron und Prostata

## Fortschritte bei der Entschlüsselung eines komplexen Wechselspiels



Seit mehr als einem halben Jahrhundert ist bekannt, dass Entwicklung und Wachstum der Prostata durch Androgene stimuliert werden, und sich Prostatakarzinome unter Androgendeprivation zurückbilden. Damit war zugleich die „Hormon-Hypothese“ in die Welt gesetzt, bei der Androgene eine wesentliche Rolle in der Pathogenese sowohl der benignen Prostatahyperplasie (BPH) als auch von Prostatakrebs spielen. Doch epidemiologische Daten und Ergebnisse klinischer Studien, die erhöhte Serum-Testosteronspiegel diesbezüglich als potenziellen ätiologischen Faktor nachweisen, existieren nicht nur so gut wie nicht, sondern niedrige Serum-Testosteronspiegel erweisen sich zunehmend als negativer prognostischer Faktor bei Prostatakrebs. In letzter Zeit wurden häufiger auch intraprostatiche Androgenspiegel bestimmt und ihre Rolle im Zusammenhang mit Testosteronsubstitution und Testosterondeprivation untersucht.

### Abhängigkeit der normalen und malignen Prostata vom zirkulierenden Testosteron

Testosteron ist für die normale Entwicklung und Funktion der Prostata unentbehrlich. Das Sexualsteroid beeinflusst insbesondere die Proliferation und Differenzierung der Drüsenepithelzellen. Testosteronmangel führt zur Verkleinerung der Prostata um ca. 15 %. Andererseits bewirkt Testosteronausgleich bei hypogonadalen Männern das Wachstum der Prostata auf ein Maß wie bei eugonadalen Männern – nicht aber darüber hinaus [1].

Auch für das Wachstum und die Progression von Prostatakrebs – neben Brustkrebs das Musterbeispiel für hormonabhängigen Krebs – spielt Te-

stosteron eine zentrale Rolle. Nach Kastration wie auch unter einer medikamentösen Androgen-Deprivationstherapie (ADT) bildet sich Prostatakrebs zumeist eine Zeit lang zurück.

Somit verdeutlichen Testosteronausgleich und ADT den Einfluss des zirkulierenden Testosterons auf das Wachstum sowohl des normalen als auch des maligne transformierten Prostatagewebes. Wachstumsstimulation bzw. Wachstumshemmung spielen sich dabei in einem Bereich von Kastrationsniveau bis hin zu normalen Testosteronspiegeln ab. Darüber hinausgehend hat exogen zugeführtes Testosteron keinen wachstumsfördernden Effekt – weder auf das normale noch auf das maligne Prostatagewebe.

Letzteres widerspricht allerdings einem Dogma, das seit der wegweisenden Arbeit von Huggins und Ho-

---

Es besteht weder aus historischer noch aus gegenwärtiger Perspektive eine wissenschaftliche Grundlage für die Annahme, höhere Testosteronspiegel könnten zu verstärktem Wachstum von Prostatakrebs führen [3].

---

ddes (1941) über die Testosteronabhängigkeit von Prostatakrebs wie fest gemeißelt scheint. Die Autoren hatten neben dem erstmals beschriebenen,

das Wachstum von Prostatakrebs hemmenden Effekt von Kastration oder Estrogengabe auch einen das Prostatawachstum stimulierenden Effekt durch die Gabe von Testosteron erwähnt [2]. Dieser vermeintliche Effekt – so eine Reevaluierung der damals publizierten Daten durch Morgentaler (2006) – beruhte auf der Befundung an einem einzelnen Patienten. Mehrere spätere Untersucher fanden hingegen keine Progression von Prostatakrebs bei einer Zufuhr von Testosteron. Erklärbar wird dieses Phänomen durch einen Sättigungseffekt, was besagt, dass es eine obere Grenze für die Serum-Testosteronkonzentration gibt, über die hinaus keine weiteren Androgeneffekte in der Prostata bewirkt werden [3].

#### Intrazelluläre Dihydrotestosteronspiegel bestimmend für die Androgenität in der Prostata

Der eigentlich wirksame Ligand am Androgenrezeptor (AR) in der Prostataepithelzelle ist nicht Testosteron sondern sein Metabolit Dihydrotestosteron (DHT). Das ist nicht etwa

---

**Der Serum-Testosteron- und Serum-DHT-Spiegel sagen wenig über die androgene Aktivität in der Prostata aus.**

---

auf eine höhere Bindungsaffinität von DHT als die von Testosteron am AR zurückzuführen, sondern beruht auf unterschiedlichen Geschwindigkeitskonstanten mit denen der Ligand-AR-Komplex gebildet wird und wieder zerfällt. Ausschlaggebend ist demnach, dass der DHT-AR-Komplex wesentlich stabiler ist und somit erheblich länger besteht als der Testosteron-AR-Komplex. Zugleich ist der AR besser vor enzymatischem Abbau geschützt.

Androgenwirkungen in der Prostata hängen daher im Wesentlichen von der intraprostatatischen DHT-Konzentration ab. Zu dieser trägt das wenige DHT in der Zirkulation nicht bei.

---

**Im Drüsengewebe ist DHT auch mengenmäßig das beherrschende Androgen.**

---

Vielmehr entsteht DHT in den Prostataepithelzellen durch enzymatische Reduktion von Testosteron mit 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 2. Das DHT in der Zirkulation stammt aber zu einem wesentlichen Teil aus der Prostata. Hinzu kommen Anteile insbesondere aus der Haut und in geringerem Umfang aus der Leber, in denen 5 $\alpha$ -Reduktase vom Typ 1 exprimiert wird. Untersuchungen haben bereits in den 1990er Jahren ergeben, dass sich die intraprostatatische Androgenaktivität kaum in der Serum-DHT-Konzentration sondern eher in der Konzentration eines anderen Abbauproduktes von Testosteron, dem Androstandiol-Glukuronid widerspiegelt.

Der Serum-Testosteronspiegel hat natürlich Einfluss auf den intraprostatatischen DHT-Spiegel. Das verdeutlichen die Effekte von Testosteronmangel bzw. Testosterondeprivation an der Prostata. Andererseits wurde keine verlässliche Korrelation zwischen Serum-Testosteronspiegel und Androgenwirkung an der Prostata festgestellt.

Zur Bestimmung der Androgenpiegel im Prostatagewebe stehen gegenwärtig zwar keine handelsüblichen Tests zur Verfügung, doch die Radioimmunoassays, wie sie zur Bestimmung von Androgenen im Serum verwendet werden, sind hierfür nach Gewebeextraktion prinzipiell geeignet. Daneben sind in wissenschaftlichen Arbeiten auch massenspektrometrische Methoden zur Anwendung gekommen. Wesentlich ist, dass das

zu untersuchende Gewebe (Biopsie, Resektion) unmittelbar nach der Entnahme bis zur Verarbeitung tief gefroren wird. Die in einer Reihe von Studien ermittelten Konzentrationen an Testosteron und DHT in normalen, nicht behandelten Prostatae reichten von 0,1 bis 2,0 ng/g bzw. von 1,3 bis 9,2 ng/g, wobei die DHT-Konzentration die der Testosteronkonzentration jeweils um ein Vielfaches übertraf [4]. Aufgrund der großen Streubreite lassen sich absolute Messwerte aus verschiedenen Studien nur schwer miteinander vergleichen.

Frühe Berichte über eine DHT-Akkumulierung in der benignen hyperplastischen gegenüber der normalen Prostata ließen sich bei Untersuchungen von jeweils frisch entnommenem Prostatagewebe nicht bestätigen. Demzufolge kann DHT nicht als ursächlicher Faktor von BPH gelten. Vielmehr wird dem Androgen heute eher eine permissive denn eine ursächliche Rolle in der Entwicklung von BPH zugeschrieben.

Die hohen DHT-Spiegel im Prostatagewebe könnten eine Erklärung für den zuvor erwähnten Sättigungseffekt bei androgenen Stimuli in der Prostata liefern: Durch die außerordentliche Stabilität und Beständigkeit des DHT-AR-Komplexes ist es mit DHT eher als mit Testosteron möglich, praktisch sämtliche AR in einer Zelle ab-

---

**Es ist wahrscheinlich, dass durch die 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 2 in der Prostata bei normalen Serum-Testosteronspiegeln hinreichend DHT gebildet wird, um sämtliche AR in der Prostataepithelzelle abzusättigen, und Androgeneffekte somit begrenzt sind.**

---

zusättigen. Supraphysiologische DHT-Konzentrationen blieben daher ohne Wirkung. Anders sieht es im Muskel-

gewebe aus, denn da hat Testosteron selbst anabole Effekte und eine Ab-sättigung der AR mit Testosteron ist erst bei sehr hohen Testosteronspiegeln zu erwarten. Ein supraphysiologischer Serum-Testosteronspiegel wirkt daher als Anabolikum.

**Spielen zirkulierende Sexualhormone eine Rolle bei der Entstehung von Prostatakrebs?**

In verschiedenen Übersichtsarbeiten und Kommentaren wird aktuell die Indizienlage aus epidemiologischen Studien und klinischen Prüfungen hinsichtlich einer Verbindung zwischen Testosteron und Prostatakrebs dargestellt [5-7]. Insbesondere wurde ge-

prüft, inwieweit stichhaltige Beweise für eine Verbindung zwischen verschiedenen endogenen, zirkulierenden Hormonen und dem Risiko für

**In zahlreichen epidemiologischen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen niedrigen Serum-Testosteronspiegeln und einem hochgradigen Prostatakarzinom, einem aggressiven Tumorstadium, einem fortgeschrittenen pathologischen Stadium und einem kürzeren Überleben nachgewiesen.**

verstärkt negativen Feedback auf der hypothalamisch-hypophysär-testikulären Achse verursacht. Für letzteres spricht die Beobachtung, dass der Testosteronspiegel nach radikaler Prostatektomie ansteigt, nicht aber nach transurethraler Resektion der Prostata bei benigner Erkrankung.

In einer Analyse aus 18 prospektiven Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt ca. 3 900 Prostatakrebs-Patienten und 6 500 Kontrollprobanden untersuchte die Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, ob Zusammenhänge zwischen dem Prostatakrebsrisiko und den Konzentrationen an Testosteron, berechnetem freien Testosteron, DHT, Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S), Androstendion, Androstadiol-Glukuronid, Estradiol oder berechnetem freien Estradiol bestehen. Hierfür gelang es, mehr als 95 % der weltweit verfügbaren prospektiven Daten zu Sexualhormonen und Prostatakrebs in die Analysen einzubeziehen. Zu einigen Studien konnten noch zusätzliche Informationen eingeholt werden. Die Analysen lieferten keine Bewei-

**Eine Analyse der weltweit existierenden Daten zu endogenen Hormonspiegeln in Verbindung mit Prostatakrebs lassen keinen Zusammenhang zwischen zirkulierenden Androgenen oder Estradiol mit dem Prostatakrebs-Risiko erkennen [7].**

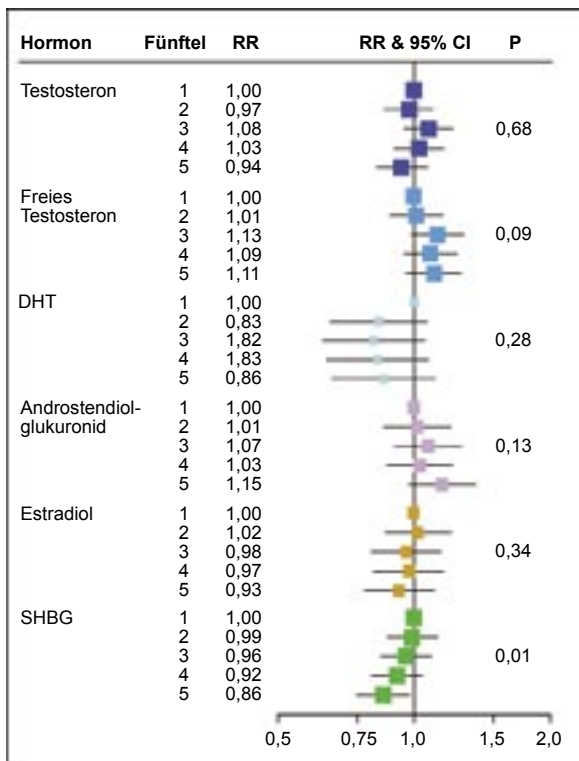
se für die Verbindung eines Serum-Sexualhormonspiegels und der Entstehung von Prostatakrebs (Abb. 1). Dieses Ergebnis blieb auch nach Adjustierung für eine Reihe von Störfaktoren stabil [7].

Morgentaler und Rhoden (2006) ermittelten eine erhöhte Prävalenz von Prostatakrebs bei hypogonadalen Män-

Prostatakrebs sowie verschiedenen Tumorcharakteristika bei Prostatakrebs vorliegen.

Epidemiologische Studien, aus denen ein Zusammenhang zwischen einem hohen Serum-Testosteronspiegel und einem erhöhten Prostatakrebs-Risiko hergeleitet werden konnte, sind ausgesprochene „Mangelware“. Andererseits lassen die Daten aber einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Serum-Testosteron und Prostatakrebs, d.h. zwischen einem niedrigen Serum-Testosteronspiegel und einer schwer verlaufenden Krebserkrankung erkennen. In den letzten Jahren erschienen zahlreiche Publikationen, in denen ein niedriger Serum-Testosteronspiegel mit einem hochgradigen Prostatakarzinom, einem aggressiven Tumorstadium, einem fortgeschrittenen pathologischen Stadium und einem kürzeren Überleben in Verbindung gebracht wurde [5].

Aus epidemiologischen Daten lässt sich allerdings nicht entnehmen, ob die Entwicklung eines bestehenden Prostatakarzinoms durch einen niedrigen Testosteronspiegel negativ beeinflusst wird, oder ob ein Prostatakarzinom mit schlechten Prognosefaktoren



**Abb. 1:** Zusammenhang zwischen dem Prostatakrebs-Risiko und der Höhe verschiedener Serum-Hormonspiegel (unterteilt nach Fünfteln der jeweiligen gemessenen Hormonkonzentrationen). Weder der Serum-Dihydrotestosteron (DHT)- noch der Serum-Androstadiol-Glukuronidspiegel standen in der Analyse prospektiver Studien im Zusammenhang mit dem Prostatakrebsrisiko. Letzterer kann als ungefähres Maß für den intraprostatatischen DHT-Spiegel herangezogen werden. Das Sexualhormonbindende Globulin (SHBG) war statistisch signifikant und invers mit dem Prostatakrebs-Risiko verbunden (nach [7]).

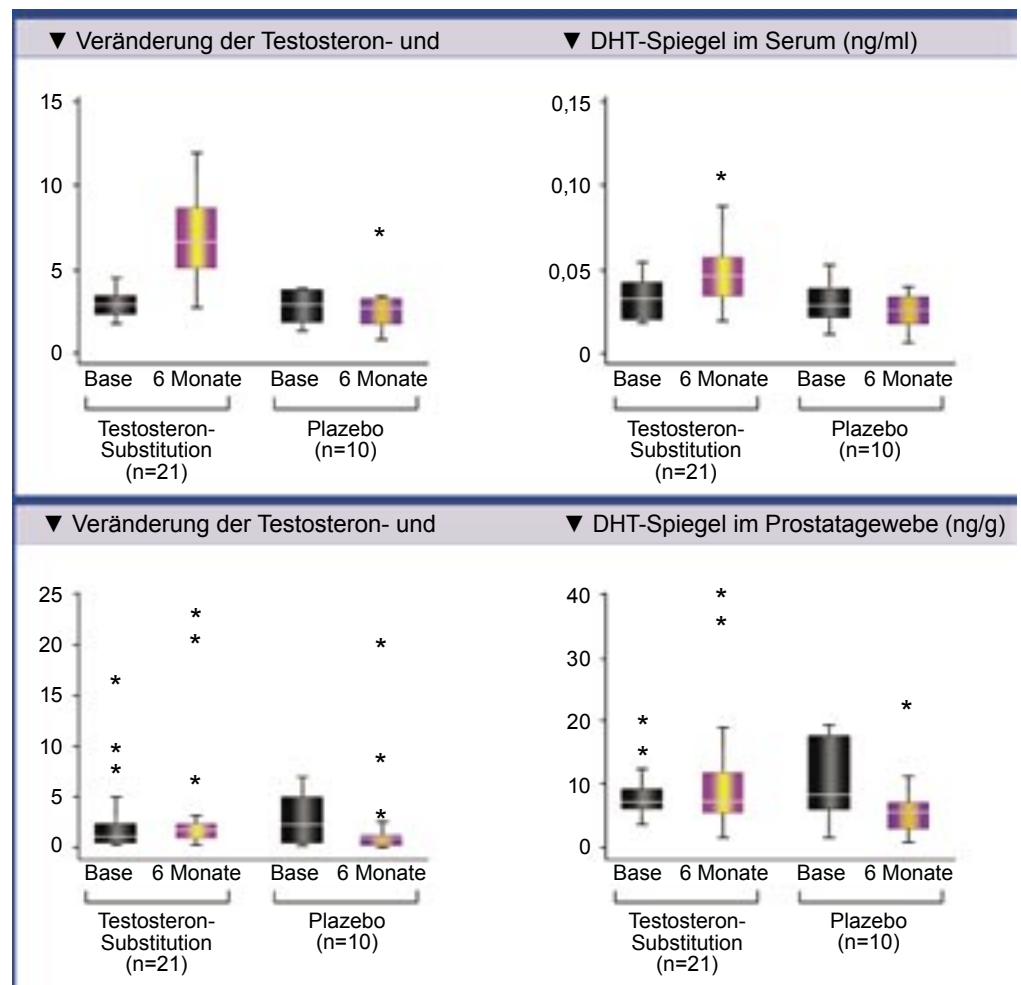
nen mit einem PSA-Wert  $\leq 40$  ng/ml. Unter ihren 345 aufeinander folgenden Patienten, die sich vor Einleiten einer Testosteron-Substitutionstherapie digital rektal untersuchen ließen und sich einer Prostatabiopsie unterzogen, fanden sie bei 15,1 % der Männer ein Prostatakarzinom. Positive Biopsiefunde hatten 21 % der Patienten mit einem Serum-Testosteronspiegel  $\leq 2,5$  ng/ml und 12 % der Patienten mit einem Serum-Testosteronspiegel  $> 2,5$  ng/ml [8].

Lane et al. (2008) untersuchten bei 455 aufeinander folgenden Prostataektomie-Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakrebs prospektiv den Zusammenhang zwischen einem niedrigen präoperativen Spiegel an Gesamttestosteron im Serum und den Risiken für ein biochemisches Rezidiv, für pathologische Merkmale einer fortschreitenden Krankheit sowie für einen schlecht differenzierten Tumor. Ihre Analysen ergaben für Männer mit niedrigem Testosteronspiegel (definiert als  $< 2,2$  ng/ml) zwar ein erhöhtes Risiko für ein Gleason-Muster 4-5 zum Zeitpunkt der Prostataektomie, nicht aber für das Fortschreiten der Krankheit bzw. ein biochemisches Rezidiv [9].

Weiss et al. (2008) ermittelten in einer aktuell veröffentlichten großen prospektiven Studie mit 727 Prostatakrebsfällen bei kaukasischen Männern und 889 vergleichbaren Kontrollprobanden ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und Prostatakrebs [10].

### Intraprostatische Androgenspiegel unter einer Testosteron-Substitutionstherapie

Marks et al. (2006) untersuchten bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus die Auswirkungen einer Testosteron-Substitutionstherapie auf das Prostatagewebe: Innerhalb der sechsmonatigen Behandlung mit Testosteronantagat i.m. stieg zwar der Serum-Testosteronspiegel in den mittleren



**Abb. 2:** Effekt einer Testosteron-Substitutionstherapie bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus auf die Konzentrationen von Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) im Serum sowie im Prostatagewebe (nach Marks LS, et al. 2006).

Normbereich, doch die intraprostatische Testosteronkonzentration erhöhte sich nur unwesentlich. Bemerkenswerterweise kam es zu keinem Anstieg der DHT-Konzentration im Prostatagewebe (**Abb. 2**) [11].

Zugleich prüften Marks et al. (2006), ob bzw. inwieweit sich die biologischen Funktionen der Vorstehdrüse unter der Testosteronsubstitution veränderten: Sie fanden keine Auswirkungen auf die Zusammensetzung des Prostatagewebes, auf verschiedene Biomarker der Zellproliferation und der Angiogenese sowie auf die Gen-Expression. Letzteres traf auch auf ausgewählte, bekanntermaßen Androgen-abhängige Gene zu.

Paarweise Microarray-Analysen der Biopsieproben von vor und nach der

Unter einer Testosteron-Substitutionstherapie bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus normalisierten sich zwar die Serum-Testosteronspiegel, es kam jedoch zu keinem Anstieg des DHT-Spiegels im Prostatagewebe [11].

Behandlung ergaben keine Hinweise auf differenziell regulierte Gene.

In dieser Hinsicht unterschieden sich auch die wenigen „Ausreißer“, d.h. Patienten mit deutlicher Zunahme der Androgene im Gewebe, nicht.

### Intraprostatische Androgenspiegel unter einer ADT

Mostaghel et al. (2007) zeigten, dass die Expression Androgen-regulierter Gene in der Prostata bei der üblicherweise durchgeführten medikamentösen Kastration nicht hinreichend effektiv supprimiert ist: Sie vergli-

---

Sowohl in der benignen Prostata als auch in Prostatakarzinomen bewirkt Androgenprivation keine nennenswert veränderte Expressionsrate verschiedener Androgen-abhängiger Gene [12].

---

chen zum einen Gewebeproben aus der Prostata von gesunden Männern nach einmonatiger Kastration durch den GnRH-Antagonisten Acylin mit denen von entsprechenden Kontrollen nach Placebo-Behandlung. Zum anderen untersuchten sie Prostatagewebe von Prostatakrebspatienten nach neunmonatiger neoadjuvanter ADT. Durch die medikamentöse Kastration verringerten sich die Gewebe-Androgenspiegel um ca. 75 %. Zugleich war die Expression verschiedener Androgen-abhängiger Gene erniedrigt. Doch andere Androgen-abhängige Gene wie die des Androgenrezeptors und des PSA waren weder nach kurzfristiger Kastration gesunder Männer noch nach neunmonatiger ADT von Prostatakrebspatienten supprimiert. Bei nicht optimaler Suppression der Androgenaktivität in Prostatatumoren besteht das Risiko einer Adaption der Tumorzellen an ein weitgehend Androgen-depriviertes Milieu [12].

### Hormonell induzierte Karzinogenese im Modell humanen Prostataepithels

Hinweise auf eine Rolle der Sexualsteroidhormone bei der Entstehung von Prostatakrebs lieferten tierexperimentelle Untersuchungen, bei denen Mäusen rekombinantes Gewebe aus immortalisierten, nicht tumorigenen, humanen Prostataepithelzellen (BPH-1) und Mesenchym aus dem Sinus urogenitalis von Ratten unter die Nierenkapsel implantiert wurde. Ein Teil der Tiere wurde mit Testosteron und Estradiol behandelt. Wang et al. (2001) fanden bei den mit Sexualsteroiden behandelten Tieren zahlreiche invasive Karzinome.

Anhand ihres Modells – so glauben die Autoren – lassen sich verschiedene Aspekte bei der Entwicklung der menschlichen Prostata nachvollziehen. Initial spielt hierbei die Stimulation eines induktiven Mesenchyms durch Androgene eine Rolle. Via parakrine Mechanismen wird dann die Proliferation und Differenzierung des angrenzenden Epithels angeregt, das seinerseits auf umgebende mesenchymale Zellen einwirkt, um deren Differenzierung zu glatten Muskelzellen zu induzieren [13].

Ricke et al. (2006) berichteten über die Fortführung obiger Experimente, bei denen nachgewiesen wurde, dass bei einer Behandlung der Wirtstiere von rekombinantem Gewebe aus PBH-1 und Mesenchym aus dem Sinus urinarius von Mäusen mit einem Testosteron/Estradiol-Implantat nicht nur mit hoher Inzidenz (87,5 %) eine maligne Transformation der nicht tumorigenen menschlichen Prostataepithelzellen stattfindet, sondern auch eine Metastasierung in renale Lymphknoten und entfernte Organe erfolgt.

Die Rolle der Sexualsteroidhormone bei der malignen Transformation von BPH-1-Zellen ist nur schwierig einzuschätzen, zumal in der verwendeten Prostata-Epithelzelllinie kei-

ne Androgenrezeptoren exprimiert werden. Die Bestimmung der Plasma-Sexualsteroidspiegel zeigte ferner, dass die Entwicklung von Krebs mit hohen absoluten Sexualhormonspiegeln und einer ausgeprägten relativen Estrogendominanz verbunden war [14].

### Literatur:

- [1] Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E, 1994. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol* 40:341-349.
- [2] Huggins C, Hodges CV, 1941. Studies on prostate cancer; I: the effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1:293-297.
- [3] Morgentaler A, 2006. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 50:935-939.
- [4] Marks LS, Mostaghel EA, Nelson PS, 2008. Prostate tissue androgens: history and current clinical relevance. *Urology* 72:247-254.
- [5] Imamoto T, Suzuki H, Yano M, et al. 2008. The role of testosterone in the pathogenesis of prostate cancer. *Int J Urol* 15:272-480.
- [6] Carpenter WR, Robinson WR, Godley PA, 2008. Getting over testosterone: postulating a fresh start for etiologic studies of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 100:158-159.
- [7] Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, 2008. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 100:170-183.
- [8] Morgentaler A, Rhoden EL, 2006. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/ml or less. *Urology* 68:1263-1267.
- [9] Lane BR, Stephenson AJ, Magi-Galluzzi C, et al. 2008. Low testosterone and risk of biochemical recurrence and poorly differentiated prostate cancer at radical prostatectomy. *Urology* doi:10.1016/j.urology.2008.06.001
- [10] Weiss JM, Huang WY, Rinaldi S, et al. 2008. Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: a prospective study. *Int J Cancer* 122:2345-2350.
- [11] Marks LS, Mazer NA, Mostaghel EA, 2006. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism. *JAMA* 296:2351-2361.
- [12] Mostaghel EA, Page ST, Lin DW, 2007. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 67:5033-5041.
- [13] Wang Y, Sudilovsky D, Zhang B, et al. 2001. Human prostatic model of hormonal carcinogenesis. *Cancer Res* 61:6064-6072.
- [14] Ricke WA, Ishii K, Ricke EA, et al. 2006. Steroid hormones stimulate human prostate cancer progression and metastasis. *Int J Cancer* 118:2123-2131.