

Masterarbeit

Molekulargenetische Gegebenheiten eines Prostata-Karzinoms

eingereicht von
Tobias Kohler, BSc

zur Erlangung des akademischen Grades

**Master of Science
(MSc)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Diagnostik & Forschungs- (D&F) Institut für Humangenetik

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Mag. Dr. Dr. Erwin Petek

Graz, 09.06.2022

Zusammenfassung:

Ein Prostata-Karzinom gilt als eine sehr heterogene Krankheit mit variablem Krankheitsverlauf und oftmals tödlichem Ausgang. Auf Grund dieser hohen Heterogenität ist eine therapeutische Intervention schwierig und bedarf weiterer Forschungsansätze, um eine umfassende personalisierte Behandlung zu ermöglichen. Dennoch wurde es in den letzten Jahren möglich, das Prostata-Karzinom auf molekulargenetischer Ebene in sieben Subtypen zu unterteilen. Des Weiteren konnten auf Grund molekularer Klassifizierung und histopathologischer Gegebenheiten unterschiedliche Varianten identifiziert werden, wobei das Adenokarzinom die häufigste darstellt. Eindeutige Schlüsselgene, wie sie in anderen Krebserkrankungen vorliegen, wurden noch nicht gefunden, doch konnten einige Onko- als auch Tumorsuppressorgene mit dem Ausbruch sowie dem Verlauf eines Prostata-Karzinoms in Verbindung gebracht werden. Man vermutet daher ein komplexes Wechselspiel aus einer Vielzahl an mutierten Genen, die jeweils einen kleinen Beitrag zur Bildung eines Prostata-Karzinoms beisteuern. Typisch sind hierbei vor allem strukturelle Aberrationen, die in Form von Kopienzahlveränderungen oder charakteristischen Genfusionen vorliegen. Besonders sind hierbei Gene aus der ETS-Familie hervorzuheben, die zu einem beträchtlichen Teil von derartigen chromosomalen Veränderungen betroffen sind. Da die Funktion der Prostata sehr stark von Androgenen wie Testosteron und vor allem Dihydrotestosteron abhängt, ist auch der Mutationsstatus des Androgen-Rezeptors zu berücksichtigen. Auch hier gibt es Veränderungen und im Zuge dessen unterschiedliche Varianten, die in unterschiedlicher Weise die Aktivität nachgestellter Gene beeinflussen. Diese Erkenntnis ist von fundamentaler Bedeutung, da sich auf Grund derartiger Veränderungen diverse Resistenzen gegenüber körpereigenen Schutzmechanismen, als auch im Zuge von Therapien verabreichten Medikamenten etablieren können. Progressiert ein Prostata-Karzinom hin in ein metastasierendes Stadium, sind neben der Lunge und der Leber vor allem das Skelettsystem betroffen. Auch unter den einzelnen Metastasen herrscht sowohl eine hohe Heterogenität als auch Multifokalität vor, was eine erfolgreiche Behandlung erschwert. Durch eine hohe Klonalität und im Zuge molekularer Selektion kommt es zu einem Katz und Maus Spiel zwischen internen als auch externen Therapeutika und den Tumorzellen, wobei einzelne Zelllinien Resistenzen entwickeln und sich so durchsetzen können. Daher ist es wichtig, die gesamte molekulargenetische Landschaft eines Prostata-Karzinoms zu kennen, um im besten Fall durch eine personalisierte Behandlung die Progression zu stoppen beziehungsweise zumindest zu verlangsamen. Da die meisten Krankheitsfälle ohnehin erst im höheren Alter um das 60 – 70ste Lebensjahr detektiert werden und die meisten Fälle relativ langsam voranschreiten, ist oftmals auch eine aktive Überwachung der *modus operandi*.

Abstract:

Prostate carcinoma is considered to be a very heterogeneous disease with a variable course and often a fatal outcome. Due to this high level of heterogeneity, therapeutic intervention is difficult and further research is required to enable comprehensive personalized treatment. Nevertheless, in recent years it has become possible to subdivide prostate cancer into seven subtypes at the molecular genetic level. Furthermore, different variants could be identified on the basis of molecular classification and histopathological conditions, with adenocarcinoma being the most common. Clear key genes, such as those found in other cancers, have not yet been found, but some onco- and tumor suppressor genes have been linked to the onset and progression of prostate cancer. A complex interplay of a large number of mutated genes is therefore assumed, each of which makes a small contribution to the formation of a prostate carcinoma. Structural aberrations in the form of copy number changes or characteristic gene fusions are typical here. Genes from the ETS family, which are affected to a considerable extent by such chromosomal changes, should be particularly emphasized here. Since the function of the prostate is very dependent on androgens such as testosterone and especially dihydrotestosterone, the mutation status of the androgen receptor must also be taken into account. Here, too, there are changes and, as a result, different variants that influence the activity of downstream genes in different ways. This finding is of fundamental importance, since such changes can lead to the establishment of various resistances to endogenous protective mechanisms and drugs administered in the course of therapies. If a prostate carcinoma progresses to a metastatic stage,²⁸ the skeletal system in particular is affected in addition to the lungs and liver. There is also a high level of heterogeneity and multifocality among the individual metastases, which makes successful treatment difficult. Due to a high degree of clonality and in the course of molecular selection, there is a game of cat and mouse between internal and external therapeutic agents and the tumor cells, with individual cell lines developing resistance and thus being able to assert themselves. It is therefore important to know the entire molecular-genetic landscape of a prostate carcinoma in order to stop or at least slow down the progression through personalized treatment. Since most cases of illness are only detected at an advanced age around the age of 60-70 and most cases progress relatively slowly, active monitoring is often the modus operandi.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 09.06.2022

Kohler Tobias

Inhaltsverzeichnis:

1.)	Einleitung.....	1 – 2
2.)	Anatomie.....	3 – 4
3.)	Funktion.....	5 – 6
4.)	Demografie.....	6 – 10
5.)	Risikofaktoren.....	10 - 13
6.)	Untersuchungsmethoden.....	14 – 16
7.)	Prostata-Erkrankungen.....	17 – 20
8.)	Graduierungssysteme.....	20 – 22
9.)	Formen.....	22 – 24
10.)	Molekulargenetische Unterteilung des Adenokarzinoms.....	24 – 27
11.)	Tumor-Heterogenität.....	27 – 29
12.)	Aberrationen und bekannte Gene.....	29 – 31
13.)	Androgen-Rezeptor.....	31 – 33
14.)	ETS-Gene.....	33 – 37
15.)	Unterschied zwischen „early onset“ und „elderly“.....	37 – 39
16.)	Progression und Metastesierung eines Prostata-Karzinoms.....	40 – 43
17.)	Fazit.....	44 – 45
18.)	Literaturverzeichnis.....	46 – 49
19.)	Abbildungsverzeichnis.....	50
20.)	Tabellenverzeichnis.....	51

1 – Einleitung:

In der hier vorliegenden Arbeit zur Erlangung des Titels „Master of Science“ wird versucht, die molekulargenetischen Gegebenheiten eines Prostata-Karzinoms näher zu erläutern. Hierfür wird die gesamte Arbeit grob in zwei Teile untergliedert, wobei insgesamt 15 Unterkapitel diese Thematik beschreiben sollen.

Der allgemeine Teil beginnt mit einer Veranschaulichung der anatomischen und strukturellen Besonderheiten auf histologischer sowie zytologischer Ebene, sodass ein grober Überblick über dieses wichtige Organ gegeben wird. Anschließend werden die Funktionalität und die Aufgaben in einem gesunden Metabolismus beschrieben, welche primär die Spermabildung und den androgenen Hormonstoffwechsel umfassen. Des Weiteren werden demografische Aspekte ins Visier genommen und versucht, die Inzidenz sowie die Mortalität, über den Globus verteilt, zu beschreiben. Hierbei werden einzelne Länder oder geografische Areale mit besonders hoher oder niedriger Rate hervorgehoben und versucht, die gegebenen Unterschiede zu erläutern. Außerdem werden ethnische Gesichtspunkte und deren Beitrag in der Verteilung in der Analyse integriert. Da zum Verständnis einer Erkrankung auch die Risikofaktoren von Bedeutung sind, wird auch diesem Punkt ein ganzes Kapitel gewidmet. Hierbei wird ersichtlich werden, dass sich hinter einem Prostata-Karzinom eine multifaktorielle Kausalität verbirgt, wobei die Ethnie, das Alter, die genetische Konstellation sowie die Familiengeschichte die Hauptrisikofaktoren darstellen. Um einen Einblick in die aktuell angewandte Methodik zur Untersuchung und Diagnose einer Krebserkrankung im Bereich der Prostata zu geben, werden anschließend die drei Hauptmethoden und deren Durchführung beschrieben. Hierbei handelt es sich um die digitale rektale Untersuchung (DRU), die PSA-Testung sowie der Transrektale Ultraschall (TRUS). Auf Grund der Tatsache, dass es neben einem Prostata-Karzinom auch andere Erkrankungen im Bereich der Prostata gibt, wird versucht, diese im nächsten Kapitel grob zu umschreiben. Dabei wird genauer auf die am häufigsten vorliegenden Erkrankungen Bezug genommen und versucht, pathologische Besonderheiten als auch etwaige Ähnlichkeiten zu einem Prostata-Karzinom zu erläutern. Im Zuge dessen wird die Prostatitis, die benigne Prostatahyperplasie (BPH) sowie die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) näher beschrieben. Um einen Alltags-Bezug herzustellen, werden anschließend die zwei vorherrschenden Graduierungssysteme, das TNM-System sowie das Gleason-Scoring, behandelt und anhand einer übersichtlichen Tabelle versucht, die derzeit in der Medizin angewandten Klassifizierungen darzulegen.

Im darauffolgenden spezifischen Teil wird immer genauer auf die Molekulargenetik eines Prostata-Karzinoms eingegangen und somit das eigentliche Thema in den Vordergrund gerückt. Da ein Prostata-Karzinom nicht nur multifaktoriell bedingt ist, sondern auch eine sehr hohe Heterogenität aufweist, werden anfangs die unterschiedlichen Ausprägungen und deren molekulargenetische

Besonderheiten näher beschrieben. Da rund 95% aller Krebserkrankungen der Prostata ein sogenanntes Adenokarzinom ausmachen, wird als nächstes versucht, dieser Form eine Unterteilung auf molekulargenetischer Ebene zu geben. Dabei wird ersichtlich werden, dass sich auch diese Form in sieben Subtypen untergliedern lässt, welche sich auf Grund genetischer, aber auch epigenetischer Besonderheiten voneinander unterscheiden. Da die Tumor-Heterogenität ein sehr starkes Charakteristika eines Prostata-Karzinoms darstellt, wird anschließend versucht, diesen Gesichtspunkt dieser Erkrankung näher darzulegen. Dabei wird ersichtlich werden, dass es große Unterschiede zwischen einzelnen Erkrankten, aber auch innerhalb derselben Person in Bezug auf Proliferation, Resistenzen, Mikroumgebung und Metastasierungspotential gibt. Auf Grund dieser Heterogenität und der greifenden molekularen Selektion ist es noch immer schwierig, eine erfolgreiche personalisierte Behandlung zu gewährleisten. Im darauffolgenden Abschnitt werden charakteristische Aberrationen sowie bereits bekannte Gene, die an der Initiation sowie Progression beteiligt sind, näher beschrieben und versucht, den derzeitigen Wissensstand in Bezug auf das molekulargenetische Mutationsprofil grob zu umfassen. Da die normale Funktion sehr stark von Androgenen reguliert wird, wird als nächstes der Androgen-Rezeptor näher unter die Lupe genommen. Hierbei wird versucht, bereits bekannte aberrante Varianten herauszukristallisieren und deren Beitrag an der Entstehung sowie dem Verhalten in der Progression einer Krebserkrankung zu beschreiben. Des Weiteren werden die ETS-Gene, eine wichtige Familie an Transkriptionsfaktoren, näher erläutert und versucht, auch deren Beitrag an der Entartung einer gesunden Prostata-Zelle zu behandeln. Hierbei wird besonderes Augenmerk auf die für ein Prostata-Karzinom charakteristischen Genfusionen gelegt. Da ein Prostata-Karzinom zwar primär als Leiden älterer männlicher Personen gilt und frühzeitige Erkrankungen relativ selten sind, wird dennoch im vorletzten Kapitel versucht, diese als „early onset“ geltende Variante näher zu beschreiben und charakteristische Unterschiede zwischen der vorherrschenden „elderly“ Erkrankung zu erläutern. Als Abschluss wird im letzten Kapitel das Metastasierungs-Potential eines Prostata-Karzinoms näher beschrieben und der Werdegang einer entarteten prostatichen Zelle hin zur Bildung von Metastasen erläutert. Hierbei wird vor allem auf das Wechselspiel zwischen Tumorzellen und Knochengewebe, dem Hauptort von Metastasen eines Prostata-Karzinoms eingegangen und versucht, die Wichtigkeit der Mikroumgebung für die Bildung und Progression eines metastasierenden Prostata-Karzinoms zu erläutern.

2 - Anatomie:

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist ein etwa walnuss- bis kastaniengroßes Organ und wiegt bei einem 20-jährigen Mann etwa 20 - 30g. Sie befindet sich zwischen Harnblase und dem Beckenboden, welcher den äußeren Schließmuskel der Harnröhre bildet. Hinter ihr liegt der Mastdarm und auf der Vorderseite der untere Rand des Schambeins, mit dem sie fest verbunden ist. Gemeinsam mit dem Hoden, Nebenhoden, Samenleiter, Samenblase und kleineren Drüsen in der Umgebung der Harnröhre gehört die Prostata zu den inneren männlichen Geschlechtsorganen. Den äußeren Teil bilden hingegen der Penis, der Hodensack sowie die Harnröhre¹. Rund zwei Drittel des prostatistischen Gewebes besteht aus Drüsengewebe und ein Drittel ist fibromuskulär, wobei die gesamte Struktur von einer derben Bindegewebskapsel, der capsula prostatica, umgeben ist. Die paarigen Samenleiter (ductus deferens) verlaufen nach der Vereinigung mit den Ausführungsgängen der Samenbläschen als ductus ejaculatorius und münden dort in der Nähe des Samenhügels in die Harnblase².

Aus histologischer Sicht lässt sich die Prostata in vier Zonen unterteilen, wobei den größten Anteil mit 65% die sog. periphere Zone innehat. Sie befindet sich posterior und ihre Drüsen münden vertikal in die Harnröhre, sodass sie durch eine eigene Spannung gegen das Eindringen von Urin kämpfen muss. Auf Grund dieses dauerhaften Zustandes ist dieses Areal besonders häufig von akuten oder chronischen Entzündungen betroffen und stellt in rund 80 – 90% der Krebs-Erkrankungen den Ursprungsort dar. Glücklicherweise ist dieses Areal direkt an der Mastdarmwand anliegend, sodass man es bei einer Untersuchung gut abtasten kann. Die zweitgrößte Schicht stellt mit 25% die zentrale Zone dar, welche ein Gewirr aus sog. Spritzkanälchen aufweist und diese Ejakulationstrakte umgibt. Ihre Drüsen münden schräg in die Harnröhre und sind daher gegen das Eindringen von Urin immun. Die Transitionszone umgibt die Harnröhre direkt und macht rund 5 – 10% der Prostata aus. Sie ist der einzige prostatistische Bereich, der zeitlebens im Wachstum begriffen ist, sodass hier der Hauptort einer gutartigen Prostatavergrößerung (BPS) liegt. Die Stroma-Zone ist rein fibromuskulär und verfügt über kein Drüsengewebe^{3, 4}.

Auf zytologischer Ebene lassen sich drei unterschiedliche Zelltypen unterscheiden. Den Hauptbestandteil machen luminaire Zellen aus, die die inneren Hohlräume auskleiden und prostatistische Sekretproteine sekretieren. Sie sind Androgen-abhängig und molekular durch die Expression von Androgen-Rezeptor (AR), Zytokeratin 8 sowie 18 und den Oberflächenmarker CD57 charakterisiert. Den zweiten Zelltyp stellen Basalzellen dar, welche eine Schicht zwischen den Luminalzellen und der Basalmembran bilden. Sie weisen einen geringen Anteil an AR auf, exprimieren die Zytokeratine 5 sowie 14 und den Oberflächenmarker CD44. Zu einem geringeren Teil sind neuroendokrine Zellen vorhanden, welche durch die Basalmembran ragen und Stoffe wie Chromogranin A, Serotonin sowie diverse Neuropeptide sezernieren. Sie sind unabhängig von

Androgenen und unterstützen das Wachstum der luminalen Zellen über einen parakrinen Signalweg⁵.

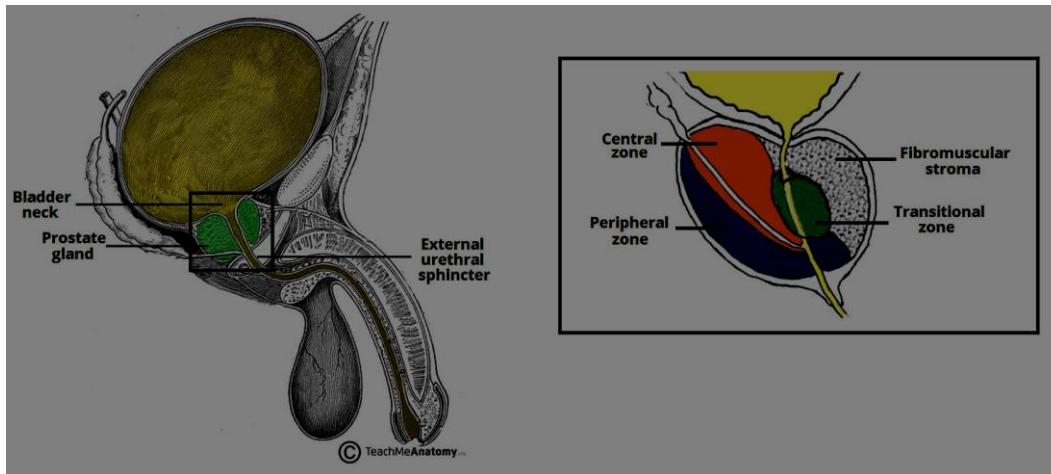


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Urogenitalsystems mit genauerer Veranschaulichung der Zonen, welche die Prostata in vier abgrenzbare Bereiche aufteilen. Mike Bath. The Prostate Gland. 4. Dezember 2019. URL: The Prostate Gland - Structure - Vasculature - Lymph – TeachMeAnatomy

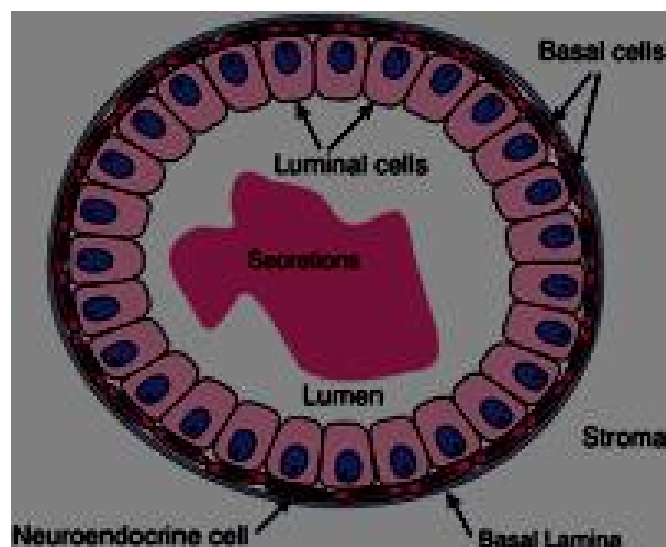


Abbildung 2: Schematische Darstellung des prostatistischen Epithels mit den drei charakteristischen Zelltypen. Cory Abate-Shen et al. Molecular genetics of prostate cancer. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1. Oktober 2000. URL: Molecular genetics of prostate cancer (cshlp.org)

3 - Funktion:

Die Prostata ist an der Spermabildung, der Ejakulation sowie dem Hormonstoffwechsel beteiligt, wobei ihre Hauptfunktion die Sekretbildung darstellt. Diese beginnt mit Einsetzen der Pubertät, wenn die Prostata unter Einfluss männlicher Sexualhormone, den Androgenen, ihre volle Funktionsfähigkeit erlangt. Das Prostatasekret ist milchig-trüb, leicht sauer sowie dünnflüssig. Neben wichtigen Enzymen wie der sauren Prostata-Phosphatase und dem PSA, welche der Verflüssigung des Sekrets dienen, beinhaltet es auch wichtige Stoffe wie Zink sowie Spermin, das das Erbmateriale der Spermien schützt und dem Sekret seinen charakteristischen Geruch verleiht. Das Prostatasekret macht rund 20 – 30% des Ejakulats aus, seine Inhaltsstoffe sind essentiell für die Funktionstüchtigkeit der Spermien und die Zeugungsfähigkeit des Mannes. Zusammen mit weiteren Flüssigkeiten aus der Samenblase (60 – 65%) und den Samenzellen (5%) aus den Hoden wird in der Harnröhre das endgültige Sperma zusammengemischt. Das insgesamt alkalische Milieu des Spermas hilft, das saure Milieu des weiblichen Urogenitaltrakts zu neutralisieren und schützt die Spermien vor Schäden.

Während der Miktion verschließen die Muskeln der Blase und der Prostata die Spritzkanälchen und die Ausführgänge der Prostatadrüsen, sodass kein Urin eindringen kann. Im Zuge der Emission kontrahiert die Muskulatur der Prostata und drückt ihren Anteil des Ejakulats in die Harnröhre. Gleichzeitig wird die Öffnung der Blase verschlossen, sodass aus anatomischer Sicht unter gesunden Bedingungen das Eindringen von Urin in das Sperma verhindert wird. Das so vollständig vermischte Sperma wird anschließend durch den Vorgang der Ejakulation und das rhythmische Kontrahieren der Beckenbodenmuskulatur sowie Muskeln um den Schwellkörper nach außen befördert.

Testosteron wird in mehreren Zwischenschritten aus Cholesterin primär in den Leydig-Zellen der Hoden und in geringem Maße auch in den Nebennieren gebildet. Von dort gelangt es in das Blutsystem und bindet an das Transportprotein SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin), das es im ganzen Körper verteilt. Zu den Zielzellen gehören unter anderem die Prostata und die Samenblase zur Sekretbildung, die Haut für den Bartwuchs, Muskelgewebe für den Aufbau der Muskulatur und das Gehirn, wo es unter anderem die Libido und den eigenen Regelkreis beeinflusst. Geringere Mengen gelangen dabei auch in die Leber, wo es rasch verstoffwechselt und

über den Urin ausgeschieden wird. Überall außer im Gehirn wird das Testosteron in das potentere Dihydrotestosteron durch die 5-Alpha-Reduktase konvertiert. Antiandrogene hemmen hingegen die Wirkungen sämtlichen Testosterons an ihren Zielzellen und sind daher bei Behandlung von Krebs in Verwendung. Östrogene sind grundsätzlich weibliche Geschlechtshormone, werden jedoch in geringem Maße durch das Enzym Aromatase ebenfalls in den Leydig-Zellen der Hoden und den Nebennieren aus Androgenen gebildet. Sie werden in der Leber langsamer abgebaut wie Androgene und über den Stuhl sowie den Urin ausgeschieden. Sie sind unter anderem für die Reifung der Spermien unverzichtbar. Östrogene können das Wachstum der Prostata hemmen und wurden oftmals in Kombination mit Tumorhemmstoffen bei der Bekämpfung bösartiger Prostata-Karzinome verabreicht. Auf Grund einiger Nebenwirkungen wie Erhöhung des kardiovaskulären Risikos sowie Gynäkomastie finden sie heutzutage jedoch keine Verwendung mehr^{1, 6}.

4 - Demografie:

Weltweit steigt die Zahl von an Krebs neu erkrankten Personen stetig an, was einerseits auf die zunehmende Lebenserwartung, das Bevölkerungswachstum und vermehrte Exposition gegenüber Karzinogenen in unserer Umgebung, aber auch verbesserte Untersuchungsmethoden mit einhergehenden Routineuntersuchungen zurückzuführen ist. Laut WHO gab es 2020 rund 19,3 Millionen neu Erkrankte mit 10 Millionen Todesfällen, was Krebs in 112 von 183 Ländern auf der Welt zur häufigsten oder zweithäufigsten Todesursache vor dem 70sten Lebensjahr macht. In 23 weiteren Ländern rangiert er auf Platz 3 oder 4 aller Todesfälle. 49,3% aller neuen Fälle und rund 58% aller Todesfälle liegen dabei im asiatischen Bereich, wobei hier in etwa 59,5% der Weltbevölkerung beheimatet sind. Den am zweithäufigsten betroffenen Bereich stellt der europäische Raum mit 20,9% Betroffenen und rund 14,2% aller Toten dar, wobei Europa lediglich 9,7% der Weltbevölkerung ausmacht. Erkrankte in Amerika machen rund 20,9% aus, wobei deren Anteil an Todesopfern bei 14,2% aller an Krebs Verstorbenen liegt. Der afrikanische Bereich liegt mit 5,7% auf Platz vier, wobei er mit 7,2% eine höhere Sterblichkeitsrate im Vergleich aufweist.

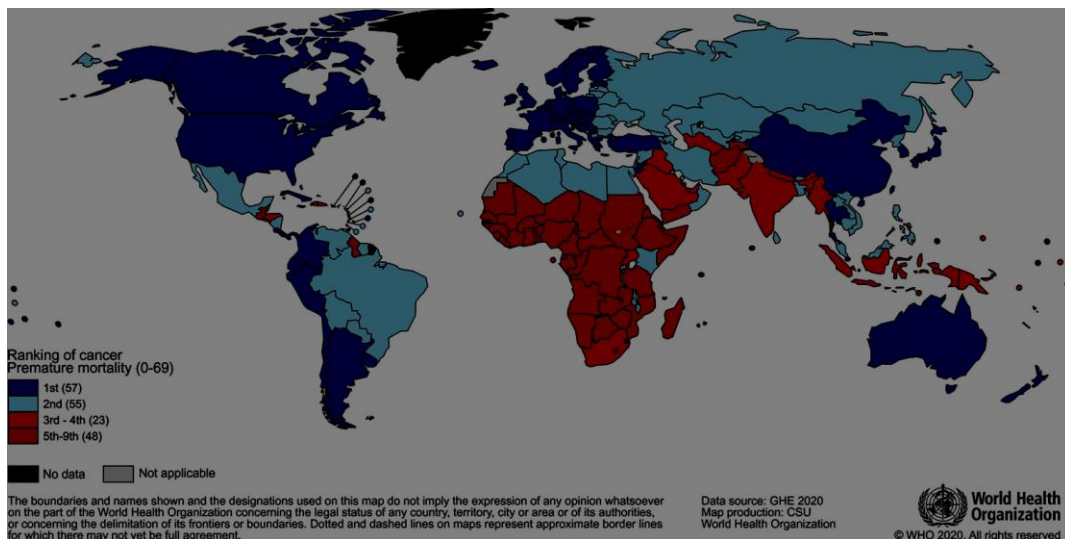


Abbildung 3: Diese Abbildung aus dem Jahre 2019 zeigt die globale Verbreitung von durch Krebs erfolgten Todesfällen unter dem 70. Lebensjahr. In Ländern mit blauer Markierung stellt Krebs die Haupttodesursache dar. Hyuna Sung et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 7. Mai 2021. URL: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Sung - 2021 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library

Prostatakrebs gilt weltweit hinter Brustkrebs bei Frauen und dem allgemeinen Lungenkrebs als dritthäufigste Krebsart und stellt in Bezug auf die Todesrate den siebenten Platz dar. Exkludiert man weibliche Betroffene, steigt das Prostata-Karzinom in der Anzahl an Betroffenen auf den zweiten Platz sowie den fünften Platz in Bezug auf die Todesrate auf. Im Jahr 2020 wurden rund 1,4 Millionen neue Betroffene gezählt, wobei rund 375.000 neue Todesopfer zu beklagen waren. Die Inzidenz variiert auf der Welt stark zwischen 6,3 und 83,4 pro 100.000 Einwohner, wobei die höchsten Raten im Norden sowie Westen Europas, der Karibik, Australien, Nordamerika sowie Südafrika liegen. Die niedrigste Verbreitung herrscht hingegen in Asien sowie Nordafrika. Gründe für diese geografische Varianz können neben sozioökonomischen und genetischen Gegebenheiten auch in den Ländern etablierte Untersuchungsmethoden sein. So kam es zum Beispiel mit Aufkommen der PSA-Testung in den 80ern und 90ern zu einer rasanten Zunahme in der Anzahl an positiv diagnostizierten Personen. Es wurde dadurch möglich, Prostata-Erkrankungen, die womöglich nicht zu einem Karzinom heranreifen, zu erkennen, sodass geschätzt wird, dass rund 20 – 40% aller im amerikanischen sowie europäischen Raum diagnostizierten Fälle auf eine Überdiagnose zurückzuführen sind. Nach dieser sprunghaften Zunahme folgte nach den 2000ern ein allmähliches Absinken in der Zahl neu Diagnostizierter, da nicht mehr flächendeckend asymptomatische Personen getestet wurden. Ähnliche Muster konnten auch in anderen Teilen der Welt wie dem südlichen und zentralen Amerika und Asien beobachtet werden. Teile Osteuropas und Südafrikas sowie China erfahren im Untersuchungszeitraum von 1995 – 2018 teilweise noch immer eine Zunahme von 2 – 10%, was womöglich auf Verbesserungen im Gesundheitswesen zurückzuführen ist.

Auch die Mortalität variiert auf der Welt stark, geht jedoch mit der Verteilung der Inzidenzen nicht einher. Mit Stand von 2018 gab es die größte Sterblichkeitsrate in Zentralamerika mit 10,7 Toten pro 100.000 Einwohner, gefolgt von Ozeanien und Westeuropa. Die wenigsten Fälle konnten hingegen in Asien und Nordafrika nachgewiesen werden. Die in Summe meisten Toten gab es jedoch mit 33% in Asien und 29,9% in Europa. Zudem fallen rund 55,5% aller an einem Prostata-Karzinom Verstorbenen auf die Industrieländer, was sich vermutlich mit der dortigen Lebensbedingungen wie fettreicher Ernährung und zunehmender Exposition gegenüber Karzinogenen erklären lässt. Die Sterblichkeitsrate nahm im Laufe der 90er in Industrieländern wie Nordamerika, Ozeanien sowie Nord- und Westeuropa ab, was auf verbesserte Behandlungs- sowie Untersuchungsmethoden für eine frühzeitige Detektion zurückzuführen ist. Gleichzeitig gab es im gleichen Zeitraum eine Zunahme der Sterblichkeit in Asien und Osteuropa.

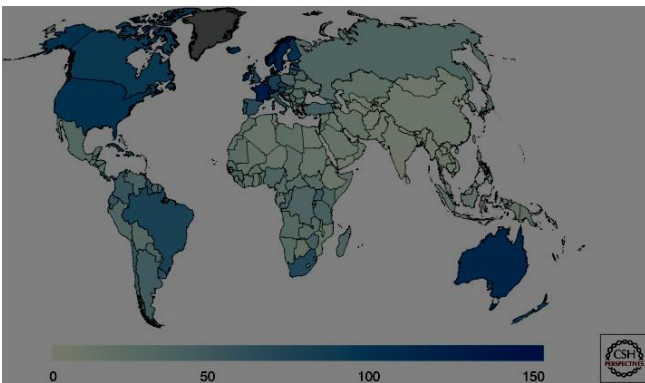


Abbildung 4: Abbildung 5 zeigt die Mortalität von Prostata-Krebs über die Welt verteilt. Die Daten sind altersstandardisiert und geben die Fälle pro 100.000 Einwohner an. Claire H. Pernar et al. The Epidemiology of Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. Dezember 2018 URL: The Epidemiology of Prostate Cancer - PMC (nih.gov)

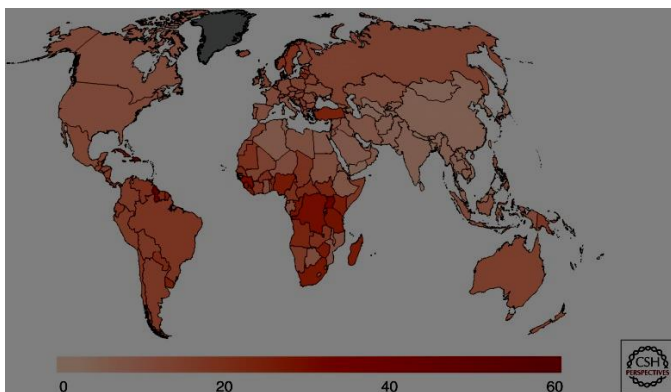


Abbildung 5: Abbildung 4 zeigt die Inzidenz von Prostata-Krebs über die Welt verteilt. Die Daten sind altersstandardisiert und geben die Fälle pro 100.000 Einwohner an. Claire H. Pernar et al. The Epidemiology of Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. Dezember 2018 URL: The Epidemiology of Prostate Cancer - PMC (nih.gov)

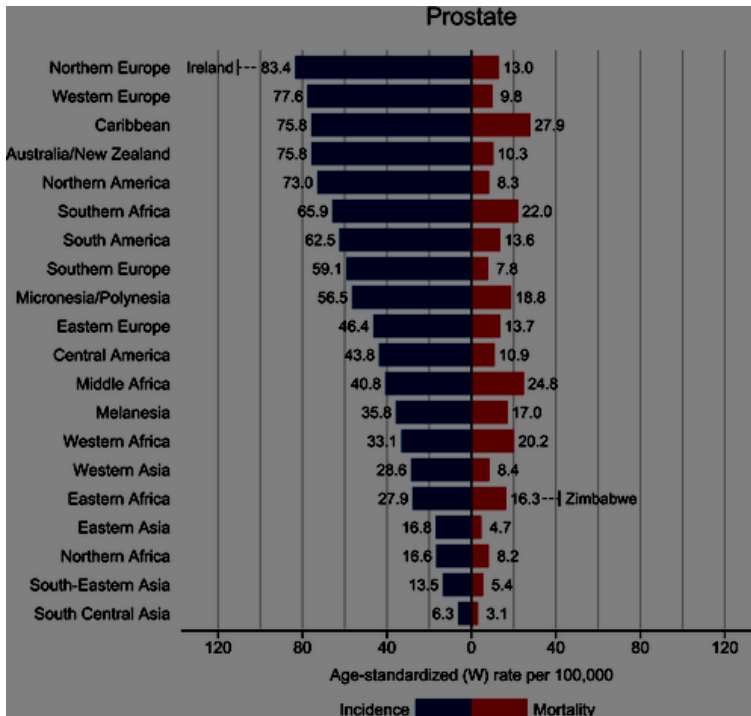


Abbildung 6: Inzidenz und Mortalität einzelner Länder im Vergleich. Hyuna Sung et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 7. Mai 2021. URL: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Sung - 2021 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library

Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebenschance wurde von 6% im Jahre 2014 auf 9% im Jahre 2018 hinaufgesetzt. Sie hängt sehr stark von mehreren Faktoren wie Art des Karzinoms, Alter, Geschlecht, Tumorgröße und Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose ab. Rund 10% aller in den USA diagnostizierter Fälle werden noch frühzeitig in einem nicht fortgeschrittenen Stadium (1 und 2) diagnostiziert und weisen noch eine Überlebenschance von 32% in den ersten 5 Jahren auf. Befindet sich das Prostata-Karzinom jedoch bereits in einem nicht mehr lokal begrenzten Stadium und wird mit 3 klassifiziert, fällt die Chance, die ersten 5 Jahre zu überleben, auf 12%. Rund 52% werden bereits im vierten Stadium diagnostiziert, wobei hier die Überlebenschance der ersten 5 Jahre nur mehr 3% beträgt. Ein weiterer wichtiger Faktor, der die 5-Jahres-Überlebenschance maßgeblich bestimmen kann, ist das Land, in dem man wohnt und das dortige medizinische Versorgungssystem. Die höchste Wahrscheinlichkeit, die ersten 5 Jahre zu überleben, gibt es hierbei in Kroatien mit 10,9%, gefolgt von Belgien mit 10,5%.

Zukunftsprognosen scheinen das heute vorhandene weltweite Muster in der Verbreitung und Mortalität zu verändern. Bis ins Jahr 2040 soll es eine Zunahme von 79,7% geben und die Zahl jährlich an Prostatakrebs erkrankten Personen auf über 2,2 Millionen Menschen ansteigen. Die höchste Inzidenz soll in Afrika liegen mit einer prozentualen Zunahme von 120,6%, gefolgt von

Lateinamerika sowie der Karibik mit einem Anstieg von 101,1% und Asien mit plus 100,9%. Die niedrigste Inzidenz soll demnach in Europa mit einer Steigerung von lediglich 30,1% liegen. Grund für diese Veränderungen sollen die zunehmende Lebenserwartung in diesen Bereichen der Welt, Verbesserungen im medizinischen Bereich und damit einhergehende Erweiterungen von Routinekontrollen sowie auch Dokumentationen sein. Zudem soll der Prozess der Verwestlichung in den heute noch als Entwicklungsländern klassifizierten Ländern typisch westliche Gewohnheiten wie Übergewicht, körperliche Inaktivität und schlechte Ernährung steigen lassen und dadurch die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostata-Karzinom zu erkranken^{7,8,9,10}.

5 – Risikofaktoren:

Die genauen Ursachen für die Entstehung eines Prostata-Karzinoms sind noch nicht ausreichend erforscht, doch vermutet man dahinter eine multifaktorielle Kausalität, sodass genetische, umweltbedingte und sozioökonomische Gesichtspunkte berücksichtigt werden müssen. Als Hauptrisikofaktoren gelten das Alter, die Ethnie, die genetische Konstellation als auch die Familiengeschichte, doch können auch andere Faktoren wie die Ernährung, Zigarettenrauch, Alkoholkonsum oder zusätzliche Erkrankungen mehr oder weniger zur Inzidenz und der Mortalität beitragen.

Eine bösartige Prostataerkrankung ist in jungen Jahren relativ selten, doch nimmt die Inzidenz und Mortalität ab dem 50. Lebensjahr exponentiell zu. Einer im Jahre 1990 veröffentlichten Studie zufolge liegt die Inzidenz für männliche Erwachsene im Alter zwischen 50 und 55 bei 45,2 pro 100.000 und für 60-bis 64-Jährige bereits bei 337,5 pro 100.000. Bei über 65-Jährige gipfelt sie in einer Inzidenz von 1.000 pro 100.000, wohingegen sie nach dem 74. Lebensjahr wieder allmählich abflacht. Das allgemeine Risiko, an einem Prostatakrebs zu erkranken, liegt beim Zeitpunkt der Geburt in den USA bei 8%, steigt jedoch ab dem 50. Lebensjahr auf rund 42% an, wobei es mit 3%iger Wahrscheinlichkeit zum Tod des Erkrankten führt. Die Bildung eines bösartigen Prostata-Karzinoms kann Jahre bis Jahrzehnte in Anspruch nehmen, sodass unbedenkliche Anzeichen bereits in den 20ern und 30ern zu finden sein können. Scardino et al. postulierte in einer Studie, dass rund 30% aller Männer über 50 Jahren, die nicht an einer Prostata-Erkrankung gestorben sind, Anzeichen eines Prostata-Karzinoms aufweisen^{11, 12,13,14}.

Neben den unter dem Punkt „Demografie“ beschriebenen globalen Kontrasten in punkto Inzidenz und Mortalität, gibt es auch markante Unterschiede unter den einzelnen Ethnien. So erkranken schwarze Bevölkerungsschichten auf der ganzen Welt mit einer 60% höheren Wahrscheinlichkeit an einem Prostata-Karzinom und entwickeln zudem aggressivere Formen. Des Weiteren erkranken sie im Schnitt rund 5 Jahre früher als weiße Bevölkerungsschichten im selben geografischen Areal. Einer Studie von PROCESS aus dem Vereinigten Königreich zufolge liegt die Inzidenz der dortigen

schwarzen Bevölkerung bei rund 166 pro 100.000 und die der Weißen bei 56,4 pro 100.000. Eine weitere Studie aus den USA beziffert die Inzidenz der dortigen Schwarzen auf 283 und der Weißen auf 172 pro 100.000, wobei es dort vermehrt zu PSA-Testungen kommt. Vergleicht man diese beiden Studien, wird erkenntlich, dass in England lebende Schwarze vergleichsweise ein höheres Risiko aufweisen, als Schwarze in den USA. Der Grund hierfür könnte auf die Migration zurückzuführen sein, da in England primär Schwarze der ersten Generation leben, und Afroamerikaner meist bereits über mehrere Generationen dort beheimatet sind. Glover et al. betitelte bei einer 1998 durchgeführten Studie die afrikanisch stammende Bevölkerung in der Karibik mit 303 pro 100.000 als die Bevölkerungsschicht mit der höchsten Inzidenz. Chingwundoh et al. bestätigt und übertrifft diese sogar mit einer 2006 durchgeführten weltweiten Studie. Dabei bezifferte er die Inzidenz auf rund 647 für Schwarze in der Karibik, 213 für Europäer und 199 für Asiaten. Zudem scheint laut seiner Studie der PSA-Gehalt im Schnitt unter Schwarzen mit 42,4 höher zu sein als vergleichsweise bei Weißen mit 37,6. Gründe für diese Unterschiede können neben sozioökonomischen auch hormonell bedingt sein. So weisen Mitglieder der schwarzen Bevölkerung laut einer 2003 durchgeführten Studie durch Hsing und Comestock einen um 15% höheren Testosteron- als auch Dihydrotestosteron- Gehalt auf als Mitglieder der weißen Bevölkerung. Zudem scheint nach Ross et al. (1992) die 5-Alpha-Reduktase Aktivität unter Schwarzen erhöht zu sein. Dieses Enzym ist essentiell für die Umwandlung von Testosteron in das viel potentere Dihydrotestosteron, beide wichtige Faktoren für das Wachstum und die Entwicklung der Prostata. Eine weitere Begründung könnte der hohe Melanin-Gehalt in der dunklen Haut der afrikanisch stammenden Bevölkerung sein, da diese die Vitamin-D-Synthese reduziert. Vitamin D hat eine inhibierende Wirkung auf die Proliferation als auch das Invasionsvermögen von Tumorzellen und wirkt gleichzeitig stimulierend auf die Apoptose. Neben diesen Kontrasten zwischen den schwarzen und weißen Bevölkerungsschichten gibt es zusätzlich genetisch bedingte Aspekte. Das Prostata-Karzinom gilt in Bezug auf sensitive Loci im Genom zu den meist erforschten Krebsarten. Dabei wurden rund 15 Loci gefunden, die unter anderem auf den Chromosomen 8q24, 17q, 1, 3, 6, 7, 10, 11, 19 und X lokalisiert und unter der schwarzen Bevölkerung mit größeren Häufigkeit zu finden sind¹⁵.

Schätzungsweise 20% aller an einem Prostata-Karzinom Erkrankten weisen eine positive Familiengeschichte mit zumindest einem weiteren Betroffenen auf. Dabei steigt das Risiko proportional, je mehr Verwandte von einer Prostata-Erkrankung betroffen sind. Dabei entwickelt sich eine Prostata-Erkrankung nicht nur auf Grund genetischer Komponenten, sondern auch auf Grund gleicher Umwelteinflüsse als auch Lebensbedingungen. Lediglich 5% gehen auf genetische Prädispositionen zurück, wobei angenommen wird, dass seltener hochpenetrante Genvarianten, sondern eher das Zusammenspiel mehrere Loci für die Entartung einer Prostatazelle verantwortlich

sind. Auch gilt es zu unterscheiden, in welchem Verwandtschaftsverhältnis die Betroffenen zueinander stehen. So gilt ein relatives Risiko von 2,22 für einen Betroffenen ersten Grades, wohingegen das relative Risiko für Betroffene zweiten Grades bei 1,88 liegt. Auch gibt es Unterschiede innerhalb des engeren Familienkreises, sodass sich das relative Risiko auch zwischen Vater mit 2,12 und Bruder mit 2,87 unterscheidet. In einer weiteren Studie von Ola Bratt et al. aus dem Jahre 2016 wurde zudem festgestellt, dass sich auch das Alter auf das relative Risiko auswirkt. So sinkt das relative Risiko eines Bruders eines an Prostata-Erkrankten im 65. Lebensjahr von 3,1 auf 2,4 im 75. Lebensjahr und 2,1 im 80. Lebensjahr. Des Weiteren nimmt das Alter, in dem der Verwandte erkrankt, Einfluss auf das relative Risiko in der Verwandtschaft. So haben Kinder eines betroffenen Vaters, der vor dem 75. Lebensjahr erkrankt ist, ein höheres relatives Risiko als Kinder eines Vaters, der erst nach dem 75. Lebensjahr ein Prostata-Karzinom ausbildet^{16, 17}.

Die Ernährung und vor allem die westliche Ernährung, wie sie in den meisten Industriestaaten mittlerweile vorherrscht, kann sich negativ auf die Inzidenz und Mortalität auswirken. Dies zeigen Immigrationsstudien, nach denen zum Beispiel Chinesen, welche in die USA migrieren, eine 16-fach höhere Wahrscheinlichkeit für das Erkranken an einem Prostata-Karzinom aufweisen, als in China lebende Chinesen. Unter Japanern steigt das Risiko bereits auf das 43-fache an. Dabei ist das Alter, in dem sie migrieren sowie die Zeit, die sie in ihrer neuen Umgebung verbringen, ausschlaggebend, wobei sie sich bereits innerhalb einer Generation an die Inzidenz der ansässigen Bevölkerung anpassen. Zu viele ungesättigte Fettsäuren aus tierischen Quellen wie das Omega-6 fördern die Karzinogenese, indem sie den Gehalt an Androgenen, diversen Wachstumsfaktoren, reaktiven Sauerstoffspezies, Leukotrienen sowie Prostaglandinen erhöhen und dadurch die Proliferation von Tumorzellen induzieren. Vor allem auch bei hohen Temperaturen im Bereich von 150 – 300 Grad gekochtes oder gegrilltes Fleisch kann durch die Bildung von heterozyklischen Aminen, aromatischen Hydrokarbonaten oder N-Nitrose-Komponenten das Tumorstadium fördern. Andere Fettsäuren wie das Omega-3 schützen hingegen den Körper vor bösartigen Entartungen. Gemüsearten aus der Gruppe der Kreuzblütler wie Brokkoli, Kohlrabi, Rotkohl oder Weißkohl werden durch diverse Inhaltsstoffe wie dem Indol-3-Carbinol ebenfalls eine schützende Wirkung zugeschrieben. Weitere Stoffe wie Catechine im grünen Tee sowie Isoflavone in Sojaprodukten haben ebenfalls antikarzinogene Eigenschaften, sodass angenommen wird, dass die niedrigen Inzidenzen im asiatischen Raum unter anderem auf die hohe Einnahme dieser Nahrungsmittel zurückzuführen ist. Mit der Ernährung korreliert auch der BMI, welcher sich zwar weniger auf die Inzidenz, jedoch auf die Mortalität auswirkt. Es wird angenommen, dass übergewichtige Männer mit einer 2,5-fach höheren Wahrscheinlichkeit an einer bereits vorhandenen Prostata-Erkrankung sterben. Zudem neigen übergewichtige Männer dazu, gleichzeitig an einer Hyperinsulinämie mit gleichzeitig erhöhtem IGF-1-Gehalt (Insulin growth factor) zu leiden, was

beide wichtige Mitogene für die Prostata darstellen. Sportliche Betätigung reduziert hingegen den Insulin-Gehalt und erhöht gleichzeitig den Gehalt an IGFBP (Insulin growth factor binding protein), was den IGF-1 Level vermindert und sich dadurch schützend auswirkt.

Die Sachlage in Bezug auf das Rauchen und übermäßigen Alkoholkonsum birgt sehr konträre Ergebnisse, wobei ihnen einige Studien negative, andere hingegen keine Auswirkungen auf die Inzidenz oder Mortalität zuschreiben. Da sich beide Aspekte jedoch auf die Gesundheit des Körpers sowie den Hormonhaushalt auswirken und der Tabakrauch zudem diverse krebserregende Stoffe beinhaltet, wird vermutet, dass sie sich auf das Überleben bei einer bereits etablierten Krebserkrankung auswirken^{7, 12}.

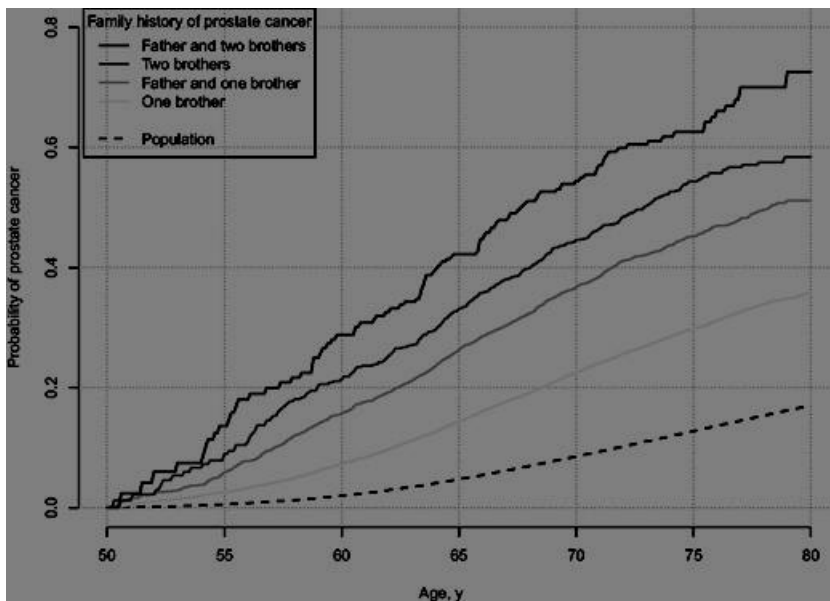


Abbildung 7: Darstellung der Krebsfälle in Relation zum jeweiligen Alter. Ola Bratt et al. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. J Natl Cancer Inst. 10. Juli 2016. URL: Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study | JNCI: Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic (oup.com)

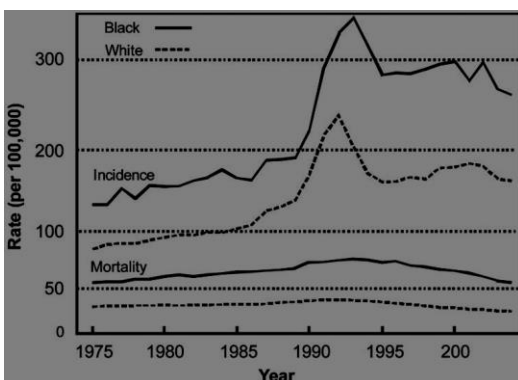


Abbildung 8: Mortalität und Inzidenz im Vergleich zwischen weißer und schwarzer Bevölkerung im Jahre 2000 in der US Bevölkerung. Gabriel P. Haas et al. The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies. Can J Urol. 7. Juli 2009. URL: The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies - PMC (nih.gov)

6 – Untersuchungsmethoden:

Heutzutage gibt es eine Fülle unterschiedlicher Untersuchungsmethoden um eine Prostataerkrankung nachzuweisen. Bei der Auswahl des richtigen Tests werden die Familiengeschichte, der allgemeine Gesundheitszustand, Ergebnisse etwaiger vorangegangener Untersuchungen sowie bestehende Symptome berücksichtigt. Beim Prostata-Karzinom äußern sich die meisten Symptome in Form von Störungen und/oder Schmerzen beim Wasserlassen oder der Erektion beziehungsweise Ejakulation¹⁸. Als die drei am häufigsten und weitesten verbreiteten Untersuchungsmethoden gelten die digitale rektale Untersuchung (DRU), die PSA-Testung sowie Transrektaler Ultraschall (TRUS). Mittels dieser Screening-Programme können rund 60% der Prostata Karzinome bereits im asymptomatischen Zustand mit normaler DRU und erhöhtem PSA-Gehalt diagnostiziert werden.

Die digitale rektale Untersuchung (DRU) bleibt die erste anzuwendende Methode zur Untersuchung der Prostata und gilt als erste evaluierte Methode. Sie wird meist in Kombination mit einer PSA-Testung durchgeführt. Ihr Vorteil ist, dass man so auch Tumore, welche kein PSA sezernieren, detektieren kann. Des Weiteren hat sie eine Trefferquote von rund 50%. Im Gegensatz zur PSA-Testung werden meist schon weiter fortgeschrittene Tumorstadien (T2) detektiert. Vor der Ära von PSA starben rund 75% aller per DRU untersuchten betroffenen Patienten. Vor jeder Untersuchung findet ein Aufklärungsgespräch statt, bei dem etwaige Beschwerden oder Vorerkrankungen besprochen werden. Anschließend führt der Arzt den Finger in den After des Patienten und kann so die Beschaffenheit der Prostata ertasten. Dadurch ist es möglich, etwaige Knoten oder untypische Veränderungen zu diagnostizieren. Zudem ist es möglich, schmerzhafte Stellen zu ertasten, welche jedoch bei einem gesunden Patienten nicht vorhanden sein sollen. Das Ertasten von Auffälligkeiten oder Knötchen im Zuge einer DRU gilt als Indikator für eine durchzuführende Biopsie, unabhängig vom PSA-Gehalt.

Eine weitere, immer mehr in den Vordergrund rückende Untersuchungsmethode stellt die PSA-Testung dar. Diese zielt auf das prostataspezifische Antigen ab. Diese Untersuchung gilt als Grundstein für die biologische Testung von Tumormarkern. Ein hoher Wert bedeutet ein erhöhtes Risiko für eine Prostataerkrankung.

PSA ist eine Serin Phosphatase, die erstmals 1979 beschrieben worden ist. Es wird vom Epithelium der Prostata sowie von periurethralen Drüsen gebildet und befindet sich in hohen Mengen im Sekret der Prostata sowie im Blut. Es ist somit organspezifisch und nicht krebsspezifisch, sodass ein erhöhter PSA-Gehalt auf eine Prostatitis, BPH oder ein Prostata Karzinom hinweisen kann. Zudem kann sich der normale biologische PSA-Gehalt auch im Laufe des Lebens auf natürliche Weise

verändern und des Weiteren temporäre Veränderungen durch sportliche Betätigung, Samenergüsse und Ähnliches erfahren, was im Zuge des Aufklärungsgespräches zu eruieren ist. Die Grenze für die klinische Relevanz wurde willkürlich auf 4ng/ml festgesetzt mit einer diagnostischen Grauzone von 4 – 10ng/ml. Da der PSA Gehalt auch mit dem Alter zunimmt, wurde versucht, altersspezifische Cutoffs zu implementieren. Dadurch reduziert sich der Anteil an durchgeführten Biopsien um rund 44%, wobei jedoch gleichzeitig rund 47% an vorhandenen Tumoren nicht detektiert werden. Durch die Cutoffs erhöht sich die Sensibilität für ein Prostata Karzinom in jungen Personen, reduziert sich jedoch bei älteren. Um die Spezifität zu erhöhen, wurde ein neuer Wert, die PSA-Dichte eingeführt. Diese umfasst den totalen PSA Gehalt dividiert durch das Volumen der Prostata. Als klinisch signifikanter Cutoff wurde hierbei $>0,15$ determiniert. Um die Spezifität noch weiter zu verbessern, wurde ein weiterer Wert, und zwar die Veränderung im Laufe der Zeit, eingesetzt. Einer frühen Studie zufolge steigt die Spezifität auf über 90%, wenn es zu einer jährlichen Zunahme von 75ng/ml kommt. Da man jedoch bei dieser Methode zumindest drei Messungen mit einem Abstand von 1,7 – 2 Jahren erheben muss, bietet sie dem Tumor viel Zeit, um zu progressieren, bevor die Resultate der Testung zur Verfügung stehen.

Im Blut sind rund 70-90% des PSA an Proteine wie $\alpha 1$ -antichymotrypsin oder $\alpha 2$ -macroglobulin gebunden, der restliche Anteil wird als freies PSA bezeichnet. Ein Anteil von 25% erhöht die Spezifität auf 95% mit gleichzeitig 20% weniger durchzuführenden Biopsien. Eine PSA-Testung allein hat auch Nachteile, so besteht eine falsch-positiv-Rate von 30% und falsch-negativ-Rate von 15%. Es ist damit nicht möglich, zwischen aggressiven und trägen Formen zu unterscheiden.

Eine TRUS-Biopsie gilt als Standard in der Diagnose eines Prostata Karzinoms, seit einer 1989 durchgeführten Studie, in der herausgefunden wurde, dass sie erfolgsversprechender als eine digital begleitete Biopsie ist. Da das Positionieren der Biopsienadel relativ zum Tumor eher zufällig erfolgt, gibt es bei TRUS eine falsch-negativ-Rate von 15 – 43% sowie eine Unterschätzung in 38% der Fälle. Zudem gibt es die Möglichkeit, dass träge low-grade Karzinome detektiert werden, die in weiterer Folge eine Überbehandlung zur Folge haben.

TRUS wurde in den 1970er Jahren entwickelt und findet unter lokaler Anästhesie sowie präventiver Verabreichung von Antibiotika statt. Eine TRUS fungiert, um einem klinischen Verdachtsfall nachzugehen und je nach Resultat zu bestätigen oder auszuschließen. Zudem kann die Aggressivität bestimmt werden. Es handelt sich hierbei um ein bildgebendes Verfahren, mit dem man unter Benützung einer 7,5mHZ intra-rektalen Kamera die Prostata als auch die Samenblase untersuchen kann. 20% der echoarmen Läsionen, welche sich im Zuge einer Biopsie als Prostata-Karzinom herausstellen und 50% der nicht ertastbaren Tumore werden nicht detektiert. Auf Grund dieser eingeschränkten Fähigkeit der Detektion eignet sich das TRUS-Verfahren weniger für die Detektion

eines Tumors in den Anfangsstadien. Dennoch können Zysten, Abszesse sowie Kalzifikationen innerhalb der Prostata bildlich dargestellt werden. Zudem kann man damit sehr gut das Volumen der Prostata bestimmen. Einer der Hauptvorteile und ein Grund, weshalb sich dieses Verfahren in der Diagnostik hält, ist seine unterstützende Rolle in der Biopsie, da es dadurch leichter fällt, spezifische Areale zu erkennen und die Biopsienadel zu diesen Arealen zu navigieren. Da diese Prozedur für viele Patienten unangenehm und schmerzhaft sein kann, werden lokale Anästhetika eingesetzt. Die gesamte Prozedur dauert etwa 5 – 10 Minuten und kann 10 – 12 Proben liefern. Als Indikation für das Durchführen einer TRUS dienen abnormale DRU, erhöhter PSA-Gehalt oder im Zuge einer vorangegangenen Biopsie isolierte Bereiche mit PIN oder ASAP (atypical small acinar proliferation). Zudem wird sie zur Einschätzung eines bereits bestehenden Prostata-Karzinoms nach einer Erstbehandlung empfohlen. Bezieht man bei der Probenentnahme die laterale periphere Zone mit ein, können bis zu 15% mehr Verdachtsfälle bestätigt werden. Vermutet man Geschwüre in der Transitionszone, empfiehlt es sich, auch diese Bereiche mittels Biopsien in die Diagnostik mit einzubeziehen. Komplikationen können Infektionen im Harntrakt, Blutungen im Rektal- oder Harnbereich sowie Hämospemie sein. Je nach Schwere dieser Beschwerden müssen Antibiotika, Schmerzmittel oder Krankenhausaufenthalte verschrieben werden. TRUS ist bei Patienten auf Warfarin oder mit Koagulopathie mit Komplikationen behaftet. Für die Patienten ist es wichtig zu wissen, dass eine negative TRUS eine Krebserkrankung nicht ausschließt und ein positives Ergebnis nicht gleichbedeutend mit einer sofortigen Behandlung ist. Wichtig bei einer per TRUS durchgeführten Biopsie ist eine präventive Behandlung mit Antibiotika, da es eine 1 – 6% Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit E. Coli, Anaeroben oder grampositiven Bakterien gibt. 0 – 4% resultiert dabei in einen notwendigen Krankenhausaufenthalt. Weitere Komplikationen treten bei 1,3 – 5,8% in Form von Rektalblutungen auf. Zudem kann es in 37,4% zu Hämatospermie, in 14,5% zu Blutungen im Urogenitaltrakt und 1% zu Prostatitis kommen. Die Wahrscheinlichkeit und Häufigkeit von Komplikationen steigt mit der Anzahl durchgeführter Biopsien sowie der Anzahl durchgeführter Probeentnahmen pro Biopsie. Andererseits verbessern multiple Biopsien die Trefferquote. Lee et al. postuliert dabei Quinolone als häufigstes verabreichtes Antibiotikum. Laut etablierten Richtlinien sollte zumindest eine ein paar Stunden vor der Biopsie sowie täglich für die folgenden 3 – 5 Tage eingenommen werden. Alternativ kann auch eine intravenöse Gabe von Gentamicin verabreicht werden^{19, 20,21}.

7 - Prostata-Erkrankungen:

Prostatitis:

Die Prostatitis ist eine weit verbreitete Erkrankung und rund die Hälfte aller Männer weisen zumindest einmal in ihren Leben Symptome einer Prostatitis auf.

Die ersten Forschungsansätze in Bezug auf die Prostatitis starteten mit Stamey, welcher die ersten Kulturtechniken zur Lokalisation der Infektion als auch thematischen Kategorisierung dieser Krankheit etabliert hat. Diese werden laut NIH mit geringer Abwandlung noch heute verwendet und unterteilen die Prostatitis in die akut bakterielle als auch chronisch bakterielle Prostatitis, das chronische Beckenschmerzsyndrom (CBBS) und die asymptomatische Prostatitis.

Entzündungsreaktionen im Bereich der Prostata gelten als einflussnehmender Faktor in Bezug auf das Prostatawachstum als auch der Entstehung von Krankheiten wie dem BPH, der Prostatitis und einem Prostata Karzinom. Eine chronische Entzündung ist das Resultat einer deregulierten Immunantwort auf neuronales Gewebe in molekularer, struktureller und funktioneller Ebene. Bei rund 46 – 92% treten Ejakulations- oder Erektionsstörungen mit einhergehendem Libido-Verlust auf. Eine bakterielle Infektion kann entweder durch das Aufwärtswandern der Bakterien durch die Harnröhre, Rückfluss von Urin oder nach einer Biopsie entstehen. Meistens sind hierbei Enterobakterien verantwortlich, wobei auch immer wieder Enterokokken diagnostiziert werden. Viele dieser Stämme besitzen die Fähigkeit zur Biofilm-Bildung mit etablierter Multiresistenz gegenüber diversen Antibiotika. Zudem können sexuell übertragbare Keime wie Chlamydia trachomatis und Mycoplasma genitalium ursächlich für eine chronisch bakterielle Prostatitis sein. In seltenen Fällen können Pilze als auch Viren für eine Prostatitis verantwortlich sein. Antimikrobielle Substanzen gelten als Erstbehandlung, wobei deren Effektivität von deren antibakterieller Wirkung sowie deren pharmakokinetischen Eigenschaften abhängt. Wichtig ist es, sie in hoher Konzentration in das Prostatagewebe als auch Sekret zu bekommen. Die akute bakterielle Prostatitis gilt als schwerwiegender und birgt das Risiko einer Urosepsis. Sie bedarf einer stärkeren Behandlung als die chronisch bakterielle Prostatitis, welche in 70% der Fälle nach einer Verabreichung von Fluroquinolen über einen Zeitraum von 2 – 4 Wochen eine Heilung verspricht. Histologisch gesehen unterscheiden sich diese beiden bakteriell bedingten Formen. Bei Untersuchungen mittels DRU weisen Fälle der akuten Form harte unförmige Bereiche auf, ähnlich eines Prostata-Karzinoms, wohingegen bei der chronischen Variante per DRU als auch Endoskopie keine Auffälligkeiten zu sehen sind. Beim chronischen Beckenschmerzsyndrom handelt es sich um eine nicht bakteriell bedingte Form der Prostatitis. Sie lässt sich in zwei Formen unterteilen, wobei eine mit Entzündungsreaktionen und die andere, auch Prostatodynie genannt, ohne

Entzündungsreaktionen einhergeht. Bei diesen nicht bakteriell bedingten Formen kommt es zu keiner Zeit zu einer Bakteriurie. Stattdessen dominieren Symptome wie Schmerzen bei der Ejakulation sowie Miktion, als auch generelle schmerzhaft Beschwerden im Becken-, perinealen als auch skrotalen Bereich. Ursachen für die Entzündungsreaktionen sind noch unbekannt und lassen sich im Lichtmikroskop nicht von einer akut oder chronisch bakteriellen Prostatitis unterscheiden. Es kommt jedoch zu einer 5-fach erhöhten Konzentration von Leukozyten im Prostatasekret im Vergleich zu gesunden Probanden. Eine Prostatodynie ähnelt in den Symptomen einer abakteriellen Prostatitis, doch kommt es zu keiner Zeit zu einer entzündlichen Immunantwort. Zudem vermutet man psychologische Hintergründe. Bei der asymptomatischen entzündlichen Prostatitis kommt es zu keinen Krankheitszeichen. Sie wird meist passiv anhand von Entzündungszellen im Prostatasekret nachgewiesen und benötigt keine Behandlung^{22, 23,24}.

Benigne Prostatahyperplasie – BPH:

Die benigne Prostatahyperplasie, kurz BPH, ist ein häufiger Zustand bei älteren Männern und ihre Progression kann einen teilweisen oder kompletten Verschluss der Blasen-Ausführgänge bedeuten. Es handelt sich hierbei um eine nicht bösartige Vergrößerung oder Hyperplasie prostaticen Gewebes. Die Inzidenz steigt mit dem Alter, sodass sie histologisch bei rund 10% der Männer über 30, 20% der Männer über 40, 50 – 60% der Männer über 60 und 80 – 90% der Männer über 70 Jahren nachweisbar ist. Anzumerken ist zudem, dass sich die Prostata auch im Zuge des Alterns auf natürliche Weise vergrößert. So wächst sie von einer Größe von 25 – 30g in den 40ern auf 30 – 40g in den 50ern und 35 – 45 in den 60ern. Zudem nimmt der Anteil an Gewebe der Transitionszone von 15g in den 40ern auf 25g in den 60ern zu. Definitionsgemäß umfasst eine BPH lediglich die histologischen Veränderungen und kann drei weitere Zustände bedingen. Diese werden als bladder outlet obstruction (BOO), bei der es zu einhergehenden Störungen des Urinflusses kommt, benign prostatic enlargement (BPE), welche die strukturelle Vergrößerung beschreibt und lower urinary tract symptoms (LUTS), die allgemeine Beschwerden der Blase oder Prostata beziehungsweise deren Aktivität betreffen, bezeichnet.

Für die Entwicklung einer BPH ist eine ungehemmte Proliferation stromaler und epithelialer Zellen in der Transitionszone charakteristisch, was in eine Verengung der Harnröhre und somit Problemen bei der Miktion münden kann. Über einen längeren Zeitraum unbehandelt kann dies zu lebensbedrohlichen Kompressionen im Urogenitaltrakt führen. Behandlungsmethoden rangieren je nach Schweregrad zwischen duldsamem Überwachen bis medikamentösen oder operativen Eingriffen. Risikofaktoren umfassen das Alter, die genetische Konstellation, Übergewicht sowie die geografische Lage, in der die Männer beheimatet sind. Neben diesen Faktoren ist zudem die hormonelle Konstellation von entscheidender Bedeutung. Testikuläre Androgene wirken sich auf

vielfältige Weise auf das Wachstum der Prostata aus und stellen rund 90% des gesamten Androgen Gehalts in der Prostata dar. Sie werden durch das Enzym 5-Alpha-Reduktase in das potentere Dihydrotestosteron umgewandelt und wirken sich einerseits direkt auf die prostatistischen Zellen sowie in Form parakriner Signalwege auf benachbarte Zellen aus, als auch indirekt durch deren Zirkulation im Blut. Das damit herrschende Wechselspiel zwischen Zellproliferation und Apoptose bestimmt den zellulären Zustand der Prostata und verschiebt sich durch Verlust dieser Homöostase beim BPH aufseiten der Zellvermehrung. Symptome einer BPH umfassen meist Nykturie, abgeschwächten Urinstrahl und verlängerte Miktion.

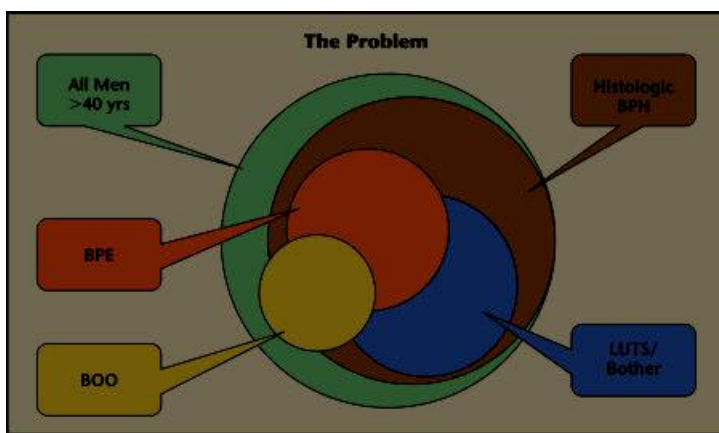


Abbildung 9: Grafische Darstellung der einzelnen Prostata-Erkrankungen sowie deren Anteil im Gesamten und zueinander. Claus G Roehrborn. Benign Prostatic Hyperplasia: An Overview. Rev Urol. 2005. URL: Benign Prostatic Hyperplasia: An Overview - PMC (nih.gov)

Prostatische intraepitheliale Neoplasie – PIN:

PIN gilt als anerkannte Vorstufe eines Prostata-Karzinoms und lässt sich histologisch leicht durch hervorstechende Nukleoli um die Ausführgänge identifizieren. Die Inzidenz und der Schweregrad steigen mit dem Alter und das betroffene Areal umfasst in den meisten Fällen die periphere Zone der Prostata. Lediglich 10 – 15% der Fälle entstammen aus der Transitionszone und für nur 5% gilt die zentrale Zone als Ursprungsort. Das HgPIN gilt als Zwischenform zwischen einem gesunden Epithelium und einem invasiven Karzinom. Klinisch interessant ist das HgPIN, da man dadurch frühzeitig gefährdete Personen identifizieren kann, die womöglich an einem Karzinom erkranken werden. So ist es möglich, bereits präventiv mit einer Behandlung in Form eines Androgenentzugs oder präventiver Gabe von Estrogen-Rezeptor-Modulatoren zu beginnen, um das Voranschreiten zu verlangsamen oder zu stoppen. Bei einem PIN handelt es sich um ein neoplastisches Wachstum von Epithelzellen in bereits existierenden Acini oder Ausführgängen. Grundsätzlich lässt sich die prostatische intraepitheliale Neoplasie in drei Gruppen unterteilen, wobei die erste keine klinische Relevanz für die Entstehung einer bösartigen Wucherung aufweist, und daher als „low-grade“-PIN

auch vernachlässigt wird. Die zwei anderen werden hingegen als klinisch relevant in die Kategorie des „high grade“-PIN (HgPIN) zusammengefasst. Zytologisch verändern sich HgPIN-Zellen durch die Vergrößerung ihrer Zellkerne, genauer gesagt ihrer Nukleoli, wodurch sie schwer von invasiven Karzinomen zu unterscheiden sind. Cheville et al. definierte je nach Erscheinungsform vier Untergruppen des HgPINs, buschig, flach, mikropapillär und siebartig. Es ist möglich, dass das HgPIN-Gewebe durch die Basalmembran dringt und sich dadurch zu einem invasiven Karzinom weiterentwickelt. Genetisch gesehen wurden durch Calvo et al. rund 400 genetische Veränderungen identifiziert, die ein HgPIN und ein Prostata Karzinom gemeinsam haben. Allen voran der allelische Verlust von 8p12-21, reduzierte Telomere und Gewinn der Chromosomen 7, 8, 10 und 12. Gegenüber eines gesunden Epithel unterscheidet sich ein PIN durch den Verlust der prostataspezifischen sauren Phosphatase (PSP), diverse Proteine des Zytoskeletts und das Protein Annexin I. Lefkowitz et al. postulierte eine Wahrscheinlichkeit von 25%, dass in Patienten nach der Diagnose eines HgPIN in einer darauffolgenden Biopsie in einem Abstand von drei Jahren Anzeichen für ein Prostata Karzinom zu finden sind. Die Inzidenz anhand von Prostata Biopsien liegt bei 9%, wobei sie ähnlich wie ein Prostata Karzinom bei Dunkelhäutigen häufiger und in Japan lebenden Asiaten am seltensten zu finden ist^{25, 26}.

8 - Graduierungssysteme:

Die klinische Einschätzung ist von fundamentaler Bedeutung für die Risikobeurteilung eines Patienten sowie die Entscheidung, welche Behandlungsmethoden herangezogen werden sollen. Das im Jahre 2002 etablierte TNM-System zur Klassifizierung von Adenokarzinomen der Prostata basiert auf den drei Kategorien Primärtumor (T), Lymphknoten (N) und Metastasen (M). Die erste Kategorie (T) resultiert aus Ergebnissen aus bildgebenden Verfahren, Endoskopie, Biopsien, klinischen Untersuchungen und biochemischen Tests. Bei der zweiten Kategorie (N) wird primär auf klinische Untersuchungen oder bildgebende Verfahren gesetzt und bei der dritten Kategorie (M) werden neben den oben erwähnten Verfahren noch Untersuchungen am Skelettsystem mit einbezogen.

Tabelle 1:

Stufe	Beschreibung
TX	Beurteilung des Tumors nicht möglich
T0	Keine Hinweise auf einen Primärtumor

T1	Klinisch unscheinbarer Tumor, weder tastbar noch mit bildgebenden Verfahren sichtbar
T1a	Nicht tastbarer Tumor, zufällig im Zuge einer transurethralen Resektion der Prostata gefunden. 5% des entnommenen Gewebes betroffen.
T1b	Nicht tastbarer Tumor, zufällig im Zuge einer Transurethralen Resektion der Prostata gefunden. >5% des entnommenen Gewebes betroffen.
T1c	Nicht tastbarer Tumor im Zuge einer Biopsie entdeckt.
T2	Tumor auf die Prostata beschränkt; tastbar oder durch bildgebende Verfahren sichtbar.
T2a	Tumor umfasst die Hälfte oder weniger eines Lappens
T2b	Tumor umfasst mehr als die Hälfte eines Lappens, aber nicht beide
T2c	Tumor umfasst beide Lappen
T3	Tumor tritt aus der prostatistischen Kapsel heraus
T3a	Tumor tritt ein- oder beidseitig aus der prostatistischen Kapsel heraus, Samenbläschen sind jedoch nicht betroffen
T3b	Tumor wächst in die Samenbläschen ein
T4	Tumor ist fixiert oder weitet sich auf benachbarte Strukturen wie Schließmuskel, Rektum oder Beckenboden aus.

Stufe	Beschreibung
N0	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N1	Keine Metastasen in regionalen Lymphknoten
N2	Metastasen in regionalen Lymphknoten nachweisbar

Stufe	Beschreibung
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1a	Metastasen in nicht regionalen Lymphknoten
M1b	Metastasen im Knochengewebe nachweisbar
M1c	Metastasen in anderen Organen nachweisbar

Neben dem TNM-System erfolgt zudem die Klassifizierung der Aggressivität einer Krebserkrankung mit Hilfe des sog. Gleason-Score. Dieses Graduierungssystem geht auf Gleason und Mellinger aus dem Jahre 1974 zurück und gilt als Goldstandard in der histologischen Beurteilung eines Prostata-Karzinoms. Dabei werden den Proben aus einer Biopsie oder im Falle einer vorangegangenen radikalen Prostatektomie der gesamten Prostata Werte von 1 (am wenigsten aggressiv) bis 5 (am meisten aggressiv) zugeschrieben, wobei die zwei am häufigsten verwendeten Werte addiert werden. Somit gibt es in diesem Grading-System Werte von 2 bis 10. Die meisten malignen Prostataerkrankungen werden mit 6 – 7 diagnostiziert. Zudem wird dem ersten Wert mehr zugerechnet, sodass 4 + 3 aggressiver als 3 + 4 ist. Die risikofreie Überlebenschance der fünf Kategorien (1 – 5) liegt bei 96%, 88%, 63%, 46% und 26%^{27,19}.

Tabelle 2:

Stufen	Beschreibung
Gruppe 1	Gleason score ≤ 6 Gut differenzierte kleine Drüsen
Gruppe 2	Gleason score $3 + 4 = 7$ Gut differenziertes Drüsengewebe dominiert, aber kleine verformte/fusionierte/kribiforme Drüsen sichtbar
Gruppe 3	Gleason score $4 + 3 = 7$ Verformte/fusionierte/kribiforme Drüsen dominieren, aber Bereiche mit gut differenziertem Drüsengewebe noch sichtbar
Gruppe 4	Gleason score $4 + 4 = 8$; $3 + 5 = 8$; $5 + 3 = 8$ Nur noch verformtes/fusioniertes/kribiformes Drüsengewebe sichtbar; eventuell mit Komedonekrosen
Gruppe 5	Gleason score 9–10 Fehlende Drüsenformation, eventuell mit Komedonekrosen; mit oder ohne verformtes/fusioniertes/kribiformes Drüsengewebe

9 - Formen:

Der Prostatakrebs gilt als histologisch sowie molekulargenetisch sehr heterogene Krankheit mit klinisch variablem Verlauf. Dennoch ist es durch akribische Forschungsarbeit in den letzten Jahren möglich, diese Erkrankung in abgrenzbare Subtypen zu untergliedern, was die personalisierte Therapie sowie das Patientenmanagement enorm verbesserte.

Das intraduktale Karzinom der Prostata (IDC-P) gilt laut den neuen Richtlinien der WHO aus dem Jahre 2016 als „intra-azinare und/oder intraduktale neoplastische Epithel-Proliferation mit Anteilen eines HgPIN, aber vermehrtem Auftreten von architektonischen oder zytologischen Atypien“. Typischerweise wird diese Form mit einem schon weiter vorangeschrittenem Krebsstadium in Verbindung gebracht und kann entweder als duktale Verbreitung des Karzinoms oder als prä-invasives Stadium, resultierend aus einem HgPIN, angesehen werden. Ein alleiniges Auftreten ohne gleichzeitigem Vorkommen eines Prostata-Karzinoms wird in nur 0,26% der Fälle diagnostiziert. Genetisch gesehen unterscheidet sich dieser Subtyp jedoch stark von HgPIN, was die Vermutung nahe legt, dass es sich eher um ein Charakteristikum später Tumorstadien handelt. So findet man in rund 29% der IDC-P und 60% der IDC-P mit gleichzeitigem Auftreten eines GP4 Karzinoms einen Verlust der Heterogenität (LOH), wohingegen dies bei HgPIN äußerst selten der Fall ist. Zudem sind 75% der Fälle von einem ERG-Rearrangement und 84% von einem Verlust von PTEN betroffen, was in HgPIN selten zu finden ist.

Das duktale Adenokarzinom stellt mit 3% den häufigsten Subtyp dar und tritt meistens gleichzeitig mit einem azinären Adenokarzinom auf. Bei lediglich 0,2 – 0,4% der Fälle wird es alleine

diagnostiziert. Es ist häufig im periurethralen Bereich zu finden, wo es in die Harnröhre ragt und dadurch Hämaturie und andere LUTS hervorruft. Bei einem Wachstum im peripheren Bereich ähneln die Symptome denen einer azinären Erkrankung mit erhöhten PSA-Gehalt. Dennoch gilt es im Vergleich zu einem azinären Karzinom als weiter vorgeschrittene Erkrankung. So befinden sich rund 12% im bereits metastasierendem Stadium im Vergleich zu 4% der azinären Fälle. Bevorzugte Orte für die Ausbildung von Metastasen stellen hierbei der Penis, die Hoden und die Lunge dar. Histologisch handelt es sich um eine polypöse Masse aus dem Verumontanum aus kribiformen oder papillären Säulenzellen mit gedehnten Zellkernen und einem amphophilen Zytoplasma. Zudem sind vergrößerte Nukleoli und ein grobes Chromatin charakteristisch. Genetisch gesehen unterscheiden sich die duktales Karzinome oder die Mischformen aus duktales und azinären Karzinomen von der einheitlich azinären Erkrankung. So findet man in nur 12% der duktales und 4% der duktales/azinären Form eine TMPRSS2-ERG Fusion, was mit 45 – 50% in einheitlich azinären Karzinomen als sehr charakteristisch gilt. Zudem sind Verluste von PTEN seltener zu finden. Weitere Unterschiede umfassen Veränderungen von rund 25 Gentranskripten, darunter CD24, CD23, PRLP und 6q15. In Bezug auf Kopienzahl-Veränderungen (SCNA) scheint es hingegen keinen Unterschied zu geben.

In die Gruppe der neuroendokrinen Karzinome werden Adenokarzinome mit neuroendokriner Differenzierung, kleinzellige und großzellige neuroendokrine Karzinome zusammengefasst. Bei den Adenokarzinomen mit neuroendokriner Differenzierung kommt es zu keinen morphologisch sichtbaren Merkmalen. Dennoch kann man diese Läsion durch die Expression von neuroendokrinen Markern wie Synaptophysin (SYP), Chromogranin A (CHGA) und NCAM1 identifizieren. Das kleinzellige neuroendokrine Karzinom (SmCC) hat eine sehr aggressive Natur und ist immun gegen eine Androgen Entzugstherapie (ADT). Zytologisch ist es durch einen geringen Zytoplasma-Anteil, hyperchromatische Zellkerne mit auffälligen Nukleoli, häufige Mitosen und nekrotische Bereiche charakterisiert. Rund 50% der Betroffenen leiden nur an einem SmCC, wobei der restliche Anteil auch mit einem Adenokarzinom vergesellschaftet sein kann. Rund 50% der SmCC weisen die TMPRSS2-ERG Fusion auf, wobei auf Grund der geringeren Expression des Androgen Rezeptors (AR) im Vergleich zu Adenokarzinomen weniger ERG exprimiert wird. Zudem kommt es häufig zur Inaktivierung wichtiger Tumorsuppressor Gene wie RB1, was in der Entwicklung von SmCC als Schlüsselstelle und somit wichtiger diagnostischer Marker und Ansatzpunkt für Therapien fungiert. Das großzellige neuroendokrine Karzinom (LCNEC) ähnelt in seiner Aggressivität dem SmCC und kommt in der reinen Form äußerst selten vor. Meistens tritt es im Zuge eines bereits bestehenden azinären Adenokarzinoms mit langzeitiger Androgen-Entzugstherapie in Erscheinung. Zytologisch bestehen die betroffenen Zellen aus reichlich Zytoplasma und groben Zellkernen mit auffälligen Nukleoli. Zudem ist ein Palisaden ähnliches Wachstum histologisch charakteristisch.

Das basale Zellkarzinom (BCC) ist eine weitere äußerst seltene Variante und mikroskopisch durch ein adenoides, kribiformes Wachstum in Form von Zellnestern mit umliegenden palisadenartigen Strukturen charakterisiert. Zudem sind hyperchromatische Zellkerne mit einem hohen Zellkern-Zytoplasma-Verhältnis, eosinophilen Zellen in den Zwischenräumen und desmoplastischen oder myxoiden Stroma typisch.

Einen weiteren Subtyp stellt das Plattenepithelkarzinom dar, welches rund 0,6% aller Fälle ausmacht. Es kann seinen Ursprung in den periurethralen Drüsen, prostatistischen Azini oder den Basalzellen haben und ist durch Obstruktionen im Blasenbereich sowie Dysurie gekennzeichnet. Rund 50% entwachsen dabei aus einem bereits existierenden azinären Karzinom mit einer medianen Überlebenszeit von 6 – 24 Monaten. Zudem bevorzugt es die Bildung von Metastasen im Knochenbereich, wobei diese primär osteolytischer als osteoplastischer Natur sind.

Das Urothelkarzinom entstammt dem Urothel der Harnröhre oder proximal aus prostatistischen Drüsengängen. Meistens tritt es mit einem gleichzeitigen Auftreten eines Karzinoms im Blasenbereich in Erscheinung und ist durch Hämaturie sowie weiteren LUTS charakterisiert. Es kann in die Drüsengänge sowie Azini mit solider, zylindrischer Form hineinwachsen und nekrotische Areale aufweisen. Zudem sind nukleäre Pleomorphismen sowie häufige Mitoseereignisse charakteristisch²⁷.

10 - Molekulargenetische Unterteilung des Adenokarzinoms:

Rund 95% aller Krebserkrankungen bezogen auf die Prostata machen Adenokarzinome aus. Auf Grund immer besser werdender Untersuchungsmethoden wie der Hochdurchsatz-Methode ist es möglich, genetische, transkriptomische, epigenetische und proteomische Daten über diese Form der Prostataerkrankung zu ermitteln und sie in molekulargenetische Subtypen zu untergliedern. Dabei lassen sich sieben unterscheidbare Klassen ermitteln, die entweder auf Genfusionen mit Mitgliedern aus der ETS-Familie (ERG, ETV1, ETV4, FLI1) oder bestimmte Genmutationen in den Genen SPOP, FOXA1 oder IDH1 zurückzuführen sind. Bei diesen Fusionsereignissen kommt es typischerweise zu einer Überexpression des am 3'Ende liegenden ETS-Gens. Dabei stellt mit 90% aller Fusionsereignisse das klassische Fusionsprodukt TMPRSS2:ERG die häufigste Variante dar. Neben diesen Ereignissen können auch kryptische Translokationen oder epigenetische Mechanismen für die Überexpression ursächlich sein. Rund 59% der Fälle sind ETS-positiv, weisen also eine Umstrukturierung unter Beteiligung eines ETS-Gens auf. Umstrukturierungen unter Beteiligung eines ETS-Gens werden teilweise bereits in HGPIN gefunden und gelten als frühes Event in der Karzinogenese. Tumore mit derartigen Umstrukturierungen weisen häufig zusätzliche genomische

Veränderungen wie Deletion von PTEN, Veränderungen im TP53- oder PIK3-Signalweg und Amplifikation von 3p auf. Derartig kombinierte Konstellationen können aggressivere und schneller voranschreitende Tumore bedingen. Eine Deletion von PTEN geht meist mit einer Metastasierung, hohen Gleason-score, größerer Wahrscheinlichkeit der Rekurrenz nach einer Behandlung sowie erhöhtem Risiko, daran zu sterben, einher. Zudem gibt es charakteristische Kopienzahlveränderungen mit spezifischen Mustern an Neuordnungen, was gemeinhin als Chromoplexie bezeichnet wird.

Bei den ETS-negativen Fällen stellt eine Mutation im SPOP-Gen mit 11% die häufigste Veränderung dar, wobei es hier häufig gleichzeitig zu diversen Kopienzahlveränderungen, inklusive Deletionen von CHD1, 5q21, 6q und 2q kommt. Zudem ist ein intakter PIK3-Signalweg charakteristisch. Eine SPOP-Mutation in Verbindung mit einer Deletion von CHD1 weist charakteristische molekulargenetische Muster auf mit hohem Methylierungsgrad, homogenem Expressionsmuster und häufiger Überexprimierung von SPINK1. Das SPOP-Gen codiert für die Substrat-Erkennungskomponente der E3 Ubiquitin-Ligase und wurde noch nicht in Verbindung mit einer ETS-Umstrukturierung diagnostiziert. Eine Missense-Mutation ist die häufigste Veränderung und betrifft meist die Substrat-Binde-Domäne. Es kann häufig in HgPIN detektiert werden und gilt als frühzeitiges Event in der Karzinogenese. Seine onkogenetischen Eigenschaften erhält es, indem es mutiert, den Abbau der onkogenen Faktoren ERG und den Androgen-Rezeptor (AR) verhindert. SPOP-Mutanten aktivieren den SPOP/MTOR- sowie AR-Signalweg und unterbinden so den negativen Feedback-Mechanismus zwischen diesen beiden Signalwegen. CDH1 gilt als ATP-abhängiges Chromatin-Remodellierungsenzym und ist in 5 – 10% aller Prostata-Karzinome von einem Verlust betroffen. SPINK1 ist in SPOP-Mutanten oder ETS-negativen Tumoren in 10% aller Fälle überexprimiert und es scheint nie in Verbindung einer ERG-Umstrukturierung vorzukommen. Eine Überexpression scheint das Risiko für das Wiederkehren eines Tumors nach einer Behandlung zu erhöhen. Zudem erhält es seine neoplastischen Eigenschaften durch seine Interaktion mit EGFR, sodass EGFR-Inhibitoren als potentielle Therapiemöglichkeit dienen können.

FOXA1 codiert für Forkhead box-1 und fungiert als Transkriptionsfaktor für AR. Es wirkt onkogen, indem es die Transkriptionsaktivität von AR erhöht. Es ähnelt in seinem molekularen Erscheinungsbild einer SPOP-Mutation und weist die höchste Transkriptionsrate von AR aller Mutationen auf. Es wird vermutet, dass durch NONOG, ein pluripotenter Transkriptionsfaktor, durch die Inhibierung des AR/FOXA1 Signalweges eine Kastrations-Unabhängigkeit resultieren kann. Zudem wird angenommen, dass AR-Varianten für ihre proliferative Eigenschaft von FOXA1 abhängig sind.

IDH1-Mutanten gelten als sehr rare und einzigartige Varianten, die außerdem charakteristisch für „early onset“ Karzinome sind. Sie weisen relativ wenige Kopienzahlveränderungen, dafür eine sehr

starke Hypermethylierung auf. Es codiert für das metabolische Enzym Isocitrat-Dehydrogenase -1 und weist in mutierter Form eine erhöhte Aktivität auf. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion des onkogenen Metaboliten 2-Hydroxyglutarat und infolgedessen Inhibierung von Methylcytosin Dioxygenase 2 (TET2). Durch diese maßgebende Veränderung kommt es zu den charakteristischen genomweiten Hypermethylierungsereignissen.

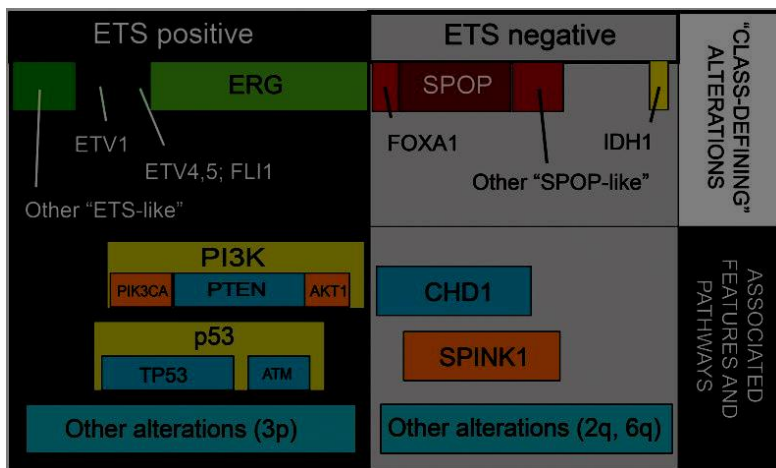


Abbildung 10: Darstellung der molekularen Subklassen und ihren charakteristischen molekulargenetischen Veränderungen. Samuel G. Kaffenberger et al. Molecular Subtyping of Prostate Cancer. Curr Opin Urol. 26. Mai 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4895200/>

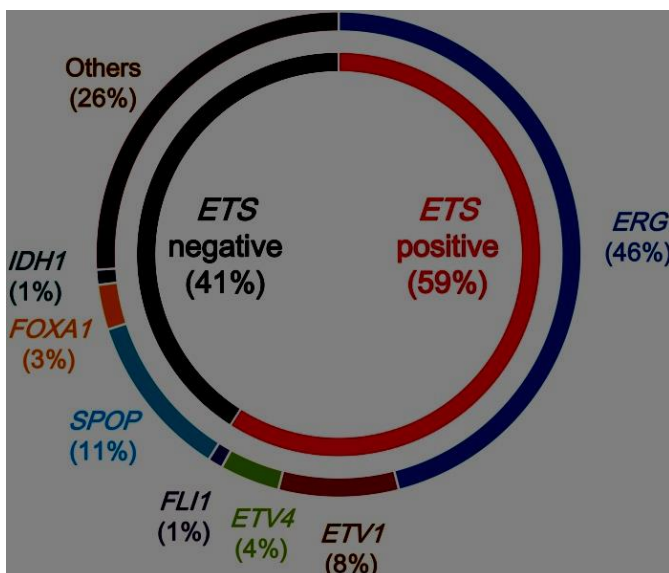


Abbildung 11: Molekulare Subklassen und deren prozentuelle Anteile. Kentaro Inamura. Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification. Oncotarget. 6. März 2018. URL: [Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification - PMC \(nih.gov\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111111/)

Anhand von Hypermethylierungsmustern von CpG-Inseln lässt sich das Adenokarzinom in vier Untergruppen kategorisieren. Zwei Drittel aller Tumore mit ERG-Fusionen fallen dabei in Gruppe 3 mit moderatem Anteil an Hypermethylierungen. Der restliche Anteil an ERG-positiven Tumoren gehört zur Gruppe 1, welche rund den doppelten Hypermethylierungsgehalt aufweist wie Gruppe 3. Zudem scheint dieses Methylierungsmuster exklusiv für ERG-positive Tumore zu sein und sich von ETV1 und ETV4 deutlich zu unterscheiden. ETV1 und ETV4 weisen ein sehr heterogenes Methylierungsmuster auf. Des Weiteren scheint es signifikante Unterschiede zwischen ERG-Umstrukturierungen und Umstrukturierungen mit den anderen Mitgliedern der ETS-Familie in Tumoren zu geben. SPOP- und FOXA1-Mutanten weisen ein sehr homogenes Methylierungsmuster auf und gehören fast ausschließlich der Gruppe 2 an, in der auch der Hauptteil an ETV1- und ETV4-Mutanten, aber kein ERG-Mutant, zu finden sind. Interessanterweise beherbergen IDH1-Mutanten einen noch größeren genomweiten Methylierungsgrad. Durch derartige Analysen konnte ein Expressionsprofil erarbeitet und dadurch rund 164 stillgelegte Gene identifiziert werden. STAT6 wurde bevorzugt in ETS-Mutanten und HEXA in SPOP-Mutanten stillgelegt. IDH1 beherbergte dabei am meisten stillgelegte Gene. Des Weiteren zeigen ETS-Mutanten eine variable Expressionsrate in Bezug auf den Androgen-Rezeptor auf. SPOP- und FOXA1-Mutanten weisen die höchste transkriptionelle Aktivität des Androgen-Rezeptors auf^{27, 28}.

11 - Tumor Heterogenität:

Obwohl man relativ lang mit einem lokal begrenzten Prostata-Karzinom überleben kann, gilt eine fortgeschrittene bereits metastasierende prostatistische Krebserkrankung als wenig bis unheilbar. Grund hierfür stellt die enorme Heterogenität dar, wodurch es keine langandauernden Reaktionen auf angewandte Therapiemaßnahmen gibt. Tumore der Prostata können sich nicht nur zwischen Patienten unterscheiden, sondern auch innerhalb desselben Betroffenen. Ein großer Unterschied zu anderen Krebserkrankungen sind die multifokalen Eigenschaften eines Prostata-Karzinoms, was sich in topografisch und morphologisch unterscheidbare Herde äußern kann. So ist es möglich, dass mehrere Tumore mit individuellen Mutationen gleichzeitig in einem Patienten vorhanden sind. Zu 76% kommt es dabei zu keinen Überlappungen von Mutationen. Rund 80% der Prostata-Karzinome gelten klinisch, morphologisch und molekular als sehr heterogen mit individuellen genetischen als auch epigenetischen Aberrationen. Die einzelnen Zelllinien können sich unabhängig voneinander entwickeln und ein eigenständiges Mutationsprofil aufweisen, was sich in großen Unterschieden in Bezug auf Proliferation, Resistenzen, Mikroumgebung und Metastasierungspotential äußern kann.

Grundsätzlich stammt jede Zelle von einer Ursprungszelle, der Zygote, ab und gilt somit als monoklonal in Bezug auf die Herkunft mit identischer genetischer Ausstattung. Dennoch können sich die einzelnen Zellen durch Fehler im Zuge molekulargenetischer Mechanismen wie der Replikation, der DNA-Reparatur, der Transkription oder anderen zellulären Prozessen voneinander unterscheiden. Im Laufe eines Zell-Lebens können sich so diverse Aberrationen anhäufen, die an alle Tochterzellen weitergegeben werden. Durch diese Akkumulation entstehen unterschiedliche Zelllinien mit, je nach Mutationsstatus, eigenständigem geno- als auch phänotypischen Erscheinungsbild. Die meisten Aberrationen haben keinen oder nur einen geringen Einfluss auf Aspekte des Zellgeschehens wie Wachstum oder Proliferation und sind daher als sog. „Passenger“-Mutationen für die Tumorgenese von geringer Bedeutung. Wichtig sind hingegen essentielle Veränderungen, die die Fitness der Zelle erhöhen, und ihr einen selektiven Vorteil gegenüber den umliegenden Zellen verschaffen. Diese als „Driver-Mutationen“ bekannten Aberrationen sind in der Lage, den Zellen neoplastische Eigenschaften zu verleihen, was in ein ungehemmtes Zellwachstum münden kann. Vermutet wird, dass ein jeder Tumor aus einer Ursprungszelle mit einer oder mehreren wichtigen Driver-Mutationen hervorgeht. Durch das ständige Durchlaufen des Zellzyklus können sich weitere Mutationen etablieren, woraus Subklone innerhalb eines Tumors entstehen, welche gegenseitig in Konkurrenz stehen. Ein Subklon beherbergt das Mutationsprofil der Ursprungszelle als auch weitere Aberrationen, die ihm wichtige Eigenschaften für das Überleben verleihen können. Es wird angenommen, dass rund die Hälfte aller Mutationen bereits vor der neoplastischen Transformation in einer Zelllinie vorhanden ist und sie gewisse Passenger-Mutationen auch mit umliegenden benignen Zellen gemein haben.

Diese Subklonalität ist bei rund 60% aller Tumore vorhanden und stellt ein starkes Charakteristika eines Prostata-Karzinoms dar. Je nach Architektur und Komplexität der Subklone können sie Einfluss auf die Rezidiv beziehungsweise das Metastasierungspotential haben. Umso mehr Subklone vorhanden sind und desto mehr essentielle Driver-Mutationen vorliegen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der Rezidiv nach einer Behandlung als auch das Potential, Metastasen in entfernten Regionen zu bilden.

Für die Progression eines Prostata-Karzinoms ist nicht nur die Fähigkeit, den Primärtumor zu verlassen und ins umliegende Gewebe zu migrieren, von Bedeutung, sondern auch das Potential, weit entfernte Regionen zu kolonialisieren und Resistenzen zu entwickeln. In der Prostata kann es Jahrzehnte dauern, bis sich Metastasen aus einem Primärtumor entwickeln. So können sich vermehrt Aberrationen etablieren beziehungsweise alternative Signalwege selektiert werden. Die histologische Erscheinungsform der Metastasen eines Prostata-Karzinoms kann sich zwischen verschiedenen Patienten, aber auch innerhalb eines Einzelnen zwischen verschiedenen Regionen

stark unterscheiden. Dies deutet auf starke Unterschiede in Bezug auf die zelluläre Architektur, den Metabolismus und die epigenetischen Programme zwischen einzelnen Metastasen hin.

Vermutet wird, dass sich Metastasen eher monoklonal aus einer Zelllinie heraus entwickeln, wobei die einzelnen daraus resultierenden Subklone zwischen den Metastasen hin und her wandern können, was einem polyklonalen Konglomerat an Zellen ähnelt. Zudem scheint es, als würden einzelne Metastasierungsereignisse den Grundstein für weitere ebnen, sodass andere Zelllinien in nachfolgenden Metastasierungs-Schüben zu gleichen Orten migrieren können. Des Weiteren scheint sich die Heterogenität mit fortlaufender Progression zugunsten einer homogenen Entwicklung der einzelnen Metastasen zu verringern, wobei hier Mechanismen wie die molekulare Selektion greifen. So können sich einzelne Subklone durch etwaige wichtige Driver-Mutationen gegenüber ihren Schwester-Klonen durchsetzen und somit die führende Rolle im Tumor-Geschehen übernehmen²⁹.

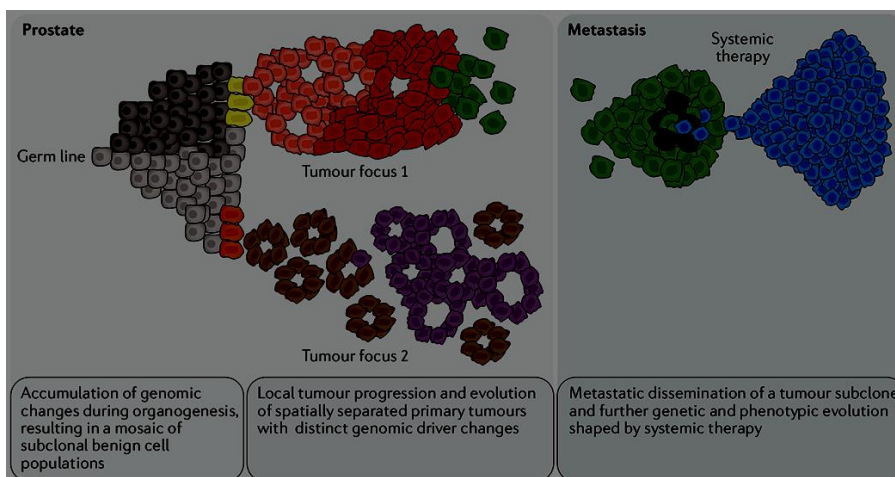


Abbildung 12: Bildliche Darstellung der tumoralen Heterogenität und seiner Entstehung. Michael C Haffner et al. Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. Nat Rev Urol. 16. Dezember 2020. URL: [Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer - PMC \(nih.gov\)](#)

12 – Aberrationen und bekannte Gene:

Neben den im Punkt 9 angeführten Genen, welche eine molekulargenetische Einteilung des Adenokarzinoms in sieben Subklassen ermöglichen, wurden in den letzten Jahren weitere Gene beziehungsweise chromosomale Bereiche identifiziert, die wiederkehrende Aberrationen aufweisen. Zwillingsstudien haben ergeben, dass ein Prostata-Karzinom eine der höchsten Vererbungsraten aller Krebserkrankungen aufweist. Genetische Aberrationen von lokal begrenzten Prostata-

Karzinomen und metastasierenden kastrationsresistenten Prostata-Karzinomen (mCRPC) fallen meist auf Kopienzahlveränderungen und weniger auf einzelne Mutationen. Diese betreffen in beinahe allen Fällen von mCRPC und vielen lokalen Karzinomen Signalwege, welche AR, PI3K-PTEN, WNT oder DNA-Reparatursysteme umfassen. Verluste treten dabei häufiger in Erscheinung als Gewinne von chromosomalen Bereichen. Häufig von einem Verlust betroffen sind dabei 8p, 10q, 13q, 17p. Zudem wurden Verluste auf 6q, 7q, 16q und 18q nachgewiesen. Gewinne fallen meist auf die Bereiche 8q und 7. Maßgebende Gene wurden noch nicht identifiziert, dennoch werden zum Beispiel RB, p53, PTEN und NKX3.1 als Kandidatengene vermutet. Grund dafür, dass man noch keine eindeutigen Kandidatengene identifizieren konnte, sind die hohe Heterogenität und Multifokalität eines Prostata-Karzinoms. So ist es schwer, auf Grund der relativ großen Probenentnahme, homogene Bereiche zu isolieren. Des Weiteren ist es möglich, dass Kandidatengene nicht durch Mutationen in codierenden Bereichen, sondern anderweitig durch zum Beispiel Methylierungsereignisse im Promotorbereich oder Mutationen in regulatorischen Sequenzen eine Inaktivierung erfahren. Vermutet wird zudem, dass eine Haploinsuffizienz großen Einfluss auf die Karzinogenese hat.

Eine weitverbreitete chromosomale Veränderung ist der Verlust spezifischer Regionen auf 8p, was in rund 80% aller Tumore zu finden ist. Molekulargenetische Untersuchungen haben dabei zwei unterscheidbare Bereiche identifiziert, wobei ein Verlust von 8p12-21 eher ein frühzeitiges und der Verlust von 8p22 ein spätes Event zu sein scheint. Ein bekanntes Gen im Bereich 8p12-21 stellt hierbei das Homeoboxgen NKX3.1 dar, welchem durch Untersuchungen an Mausmodellen wichtige Eigenschaften in der Differenzierung der Prostata zugeschrieben werden. Eine weitere häufig mutierte Region stellt 10q dar, welche in 50 – 80% der Fälle von einem Verlust betroffen ist. Im Gegensatz zum Verlust von 8p scheint der Verlust von 10q eher ein spätes Event zu sein, da es vermehrt in Karzinomen und weniger häufig in PIN nachzuweisen ist. Ein wichtiges Gen stellt hierbei PTEN auf 10q23 dar, welches als Tumorsuppressorgen, an der Entwicklung des Embryos, Wachstum und Differenzierung von Stammzellen, Adhäsion und Migration beteiligt ist. In rund 40% der Fälle ist es von einem Verlust betroffen und kann so nicht mehr ausreichend PIP3 zu PIP2 umwandeln, sodass sich PIP3 anhäuft und den PKB-AKT-Signalweg aktiviert. Durch diesen Mechanismus vermögen betroffene Zellen der Apoptose zu entgehen. Des Weiteren kann eine Mutation in PTEN die normale Zellproliferation stören. Auf dem chromosomalen Bereich 13q ist das Gen RB zu finden, das in rund 50% der Fälle von einem Verlust betroffen ist. Untersuchungen haben ergeben, dass es am Apoptose Signalweg mitwirkt und mutiert das Überleben einer Tumorzelle unterstützt.

Das gesunde prostatiche Epithelium weist eine relativ geringe Proliferationsrate mit balancierter Apoptose Aktivität auf. PIN und Prostata-Karzinome weisen hingegen eine 7 – 10-fach erhöhte

Proliferationsrate und weiter fortgeschrittene, metastasierende Karzinome eine um 60% reduzierte Apoptose Aktivität auf. Es scheint, als würden veränderte Zellzykluskontrollen für die Progression von Tumoren und Mechanismen zur Umgehung von Apoptose-Ereignissen für fortgeschrittene Karzinome von Bedeutung sein. Ein wichtiges Zellzyklusprotein stellt hierbei der CDK4 Inhibitor p27^{kip1} dar, welcher, lokalisiert in der Region 12p12-13.1, in fortgeschrittenen Tumoren häufig deletiert ist. Dieses Gen ist selten von einer Mutation betroffen und erfährt seine Inaktivierung meist durch einen Expressionsverlust oder Lokalisationsprobleme im Zuge falscher Phosphorylierung oder Ubiquitinierung.

Eine weitere häufige Aberration ist die homologe Rekombination- Defizienz, was bedeutet, dass gesunde als auch Tumorzellen nicht in der Lage sind, Doppelstrangbrüche zu reparieren. Dabei gibt es eine Fülle an Genen, die an dieser Reparatur beteiligt und unterschiedlich häufig mutiert sind. Robinson et al. bezifferte anhand einer Untersuchung von 150 mCRPC die Zahlen für BRCA2 auf 13,3%, ATM auf 7,3%, CDK12 auf 4,7% und BRCA1 0,7%. In lokal begrenzten Tumoren scheinen die Wahrscheinlichkeiten geringer zu sein und zwischen 5 – 10% zu liegen. Es scheint zudem Unterschiede zu geben, ob es sich um eine somatische oder Keimbahnmutation handelt, wobei eine Keimbahnmutation eine schlechtere Prognose mit sich bringt. Ist zum Beispiel BRCA2 in der Keimbahn mutiert, herrscht eine 20-fach höhere Wahrscheinlichkeit, daran zu sterben als mit gesundem Gen.

Eine Mismatch-Reparatur-Defizienz wurde in rund 5% aller metastasierenden Prostatatumore entdeckt, wobei die Gene MSH2 und MSH6 am meisten von einer Mutation betroffen waren. MYC erfährt in rund 50% aller Fälle einen Gewinn in der Kopienzahl und kann bereits im Stadium eines PIN häufig detektiert werden.

Eine weitere sehr bekannte Aberration stellen Translokationen und damit meist einhergehende charakteristische Fusionsereignisse dar, was in rund 50% aller Adenokarzinome zu finden ist. Dabei fusionieren typische Androgen-gesteuerte Gene mit Mitgliedern aus der ETS-Familie, wobei diese Events häufig auch mit Deletionen einhergehen. Mit rund 90% stellt das Fusionsprodukt TMPRSS2-ERG das häufigste Fusionsereignis dar, wobei auch andere Fusionspartner wie ETV1, ETV4 und ETV5 möglich sind. Neben TMPRSS2 gibt es auch weitere 5'Fusionspartner wie SLC45A3 und NDRG1 ^{28,30,31,32}.

13 – Androgen-Rezeptor (AR):

Der AR gehört zur Familie der nukleären Steroidrezeptoren und fungiert als intrazellulärer Transkriptionsfaktor mit hoher Transkription in prostatistischen Tumoren. Seine hauptsächlichen Liganden stellen Testosteron und 5 α -Dihydrotestosteron dar, wobei 5 α -DHT eine höhere Affinität aufweist. Das Gen liegt auf dem X-Chromosom Xq12 und codiert für ein Protein mit drei

funktionellen Domänen: der N-terminalen Aktivierungsdomäne (NTB), der zentralen DNA-Bindedomäne (DBD) und der C-terminalen Ligand-Bindedomäne (LBD). Zwischen der DBD und LBD liegt das nukleäre Lokalisationssignal (NLS), das für die Migration in den Zellkern essentiell ist. Es steuert wichtige Aufgaben in einem Prostata-Karzinom wie Zellüberleben, Proliferation, Migration und Invasion. Unterschiedliche Aberrationen im AR-Signalweg wie Punktmutationen in der NTD und LBD, verkürzte Alternativvarianten, Amplifikationen, Gewinne des Co-Aktivators NCOA1/2 oder Verlust des CO-Repressors NCOR1/2 können dem Tumor selektive Vorteile verschaffen. Punktmutationen in der LBD in den Codons 665 – 920 können die Affinität zu gewissen Liganden verändern und infolgedessen Resistenzen bedingen. So kann die Affinität für Antiandrogene wie Flutamide und Bicalutamide reduziert, die Affinität für andere endogene oder exogene Liganden wie das Progesteron jedoch erhöht werden.

Amplifikationen werden in rund 60% der bereits in Behandlung stehenden CRPC entdeckt und bedingen eine erhöhte Expression von AR. Dadurch wird ein vermehrtes Zellwachstum trotz geringem Androgen-Gehalt gewährleistet. In noch unbehandelten Fällen werden derartige Aberrationen selten entdeckt, was den Schluss nahe legt, dass es sich hierbei um eine adaptive Antwort auf eine Entzugstherapie handelt.

AR-Varianten resultieren aus aberranten Transkriptionsereignissen mit fehlender LBD und verkürzten C-Terminalen, was eine konsekutive Aktivierung und Translokation in den Zellkern zur Folge haben kann. Bislang wurden drei alternative Varianten AR-V7, AR-V3 und AR-V12 entdeckt, welche meist exklusiv, aber auch gemeinsam auftreten können. Die Veränderungen gehen meist auf ein alternatives Splicing oder chromosomale Umstrukturierungen zurück, und können so den Zellen Resistenzen gegenüber Therapien mittels Antiandrogenen verleihen. AR-V7 stellt mit 75% in allen CRPC auf Entzugstherapie die häufigste Variante dar. Bei dieser kommt es zu einer konsekutiven Aktivierung und Resistenz gegenüber Enzalutamid und Abirateron. Sie werden in noch unbehandelten Fällen relativ selten entdeckt und sind, wenn, als „passenger“-Mutationen zu klassifizieren. Sie werden meist in auf Entzugstherapie befindlichen Tumoren diagnostiziert und bedingen eine schlechte Überlebenschance sowie geringere Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Behandlung auf Grund veränderter Affinitäten und konsekutiver Aktivierung.

Die Wichtigkeit des AR-Signalweges wurde erstmals 1941 von Huggins und Hodges nachgewiesen, die erkannten, dass nach der Entfernung eines oder beider Hoden das Tumorwachstum stoppt beziehungsweise sogar zurückgeht. Androgene übernehmen eine entscheidende Rolle im Erscheinungsbild eines Mannes und sind unter anderem für die normale Funktion der Prostata von Bedeutung. Sie werden über mehrere enzymatisch katalysierte Zwischenschritte aus Cholesterol im Kortex der Nebennieren und in den Hoden synthetisiert. Testosteron kann entweder direkt auf den Androgen-Rezeptor wirken, oder durch das Enzym 5-Alpha-Reduktase in das potentere

Dihydrotestosteron umgewandelt werden. DHT liegt in höheren Konzentrationen in den Zellkernen der prostatistischen Zellen vor und hat eine um 10-fache höhere Potenz, nachgestellte Gene zu stimulieren. Diese erhöhte Aktivität resultiert mutmaßlich auf Grund der höheren Hydrophobizität von DHT, sodass durch intermolekulare Wechselwirkung der Liganden-Rezeptor-Komplex länger bestehen bleibt. Durch eine chemische oder operative Kastration kommt es nicht zum vollständigen Erliegen des Androgengehaltes in der Prostata. So können Restbestände von 10 – 40% der Ursprungskonzentration bestehen bleiben. Des Weiteren können kastrationsresistente Tumore die Expression von spezifischen Enzymen erhöhen, um so andere Ressourcen zur Androgen-Synthese zu rekrutieren. Eines dieser Enzyme stellt das 3β -HSD1 dar, welches in der Prostata exprimiert wird und den Zellen die Fähigkeit verleiht, aus Dihydroepiandrosteron der Nebenniere DHT zu synthetisieren. Durch eine Funktionsgewinn-Mutation ist es diesem Enzym möglich, einer Ubiquitin-medierten Degradation zu entgehen, sodass es sich in den Zellen anhäuft und als Schlüsselschritt in der Synthese von DHT fungiert.

AR-Mutationen sind in den Anfangsstadien relativ selten und werden in nur 10 – 30% aller hormonnaiven Tumore entdeckt. Gain-of-function Mutationen betreffen meist die LBD, wobei sich das Spektrum an möglichen Liganden verändern kann. Des Weiteren ist es möglich, dass sich durch Mutationen eine antagonistische Wirkung in eine agonistische umwandelt.

Bis dato wurden rund 300 Co-Regulatoren entdeckt, wobei 30% direkt durch Androgene aktiviert werden. Sie können die Aktivität von AR unter anderem durch Stabilisation, Translokation in den Zellkern, Rekrutierung allgemeiner Transkriptionsfaktoren sowie Chromatin-Remodeling bestimmen. Eines davon ist das SPOP-Gen, welches für die Degradation von AR zuständig ist und in rund 11 – 13% eine Missense-Mutation erfährt. So ist das physiologisch gesunde Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau von AR gestört, was die vermehrte Aktivierung nachgestellter Gene nach sich ziehen kann. Eine Überexpression dieser Co-Regulatoren geht meist mit erhöhter Tumor-Aggressivität einher, sodass sie als therapeutische Ansatzpunkte fungieren können^{33, 34}.

14 – ETS-Gene:

Mitglieder der ETS-Familie regulieren Gene, die für die Zellentwicklung, Proliferation, Differenzierung, Angiogenese, Zelladhäsion, Gewebe-Remodellierung, Apoptose und die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix wichtig sind. Es gibt 28 Mitglieder im humanen Genom. Kommt es zu Veränderungen in Form von zum Beispiel Amplifikationen, Deletionen oder Translokationen, können Transkriptionspläne gestartet werden, die die Invasion sowie die Bildung von Metastasen unterstützen. Bei vielen ETS-Genen kommt es im Zuge einer Translokation zu Fusionsereignissen mit anderen Genen, woraus häufig typische onkogene Fusionsprodukte resultieren. Fusionsprodukte wurden bereits im Erwin-Sarkom mit EWS-FLI1, im Prostata-

Karzinom mit TMPRSS2-ERG, der akuten lymphatischen Leukämie mit ETV6-RUNX1 und der normalen Leukämie mit FUS-ERG entdeckt. Die ETS-Gene wurden erstmals 1983 von Leprince in fusionierter Verbindung mit dem v-Myb Gen im Genom von E26, einem Vogel Leukosevirus, nachgewiesen und gelten als eine der größten Transkriptionsfamilien mit vielen unterschiedlichen Funktionen. Alle Mitglieder verfügen über eine hoch konservierte ETS-Bindedomäne mit einer Länge von 85 Aminosäureresten am C-terminalen Ende, welche für Erkennung der Konsensussequenz GGAA/T, der sogenannten EBS-Bindedomäne, essentiell ist. Das Binden der ETS-Proteine an die Zielsequenz wird durch das Binden anderer Faktoren in unmittelbarer Nähe unterstützt. 11 der 28 Mitglieder verfügen zudem noch über eine 65 – 85 Aminosäurereste lange PNT-Domäne, welche für die Protein-Protein-Wechselwirkung und anschließende Komplexbildung von Bedeutung ist. Insgesamt lassen sich die ETS-Gene in 15 Untergruppen unterscheiden, wobei vier davon auf Bereiche mit hohem epithelialen Anteil in ihrer Expression beschränkt sind. In malignem Prostatagewebe wurden bis dato zwei von einer Umstrukturierung betroffenen ETS-Gene (ERG, ETV1) entdeckt, welche in rund 79% aller Betroffenen nachgewiesen werden. Dabei stellt das TMPRSS2-ERG Fusionsprodukt ein starkes Charakteristikum für Prostata-Karzinome dar und wird in rund 59% aller untersuchten Fälle diagnostiziert. Dabei kommt es zu einer Fusion des 5'-Endes von TMPRSS2 mit dem 3'-Ende von ERG, wobei die Exons 1 – 5 von TMPRSS2 und Exons 2 – 5 von ERG involviert sein können. Je nach Bruchstelle kommt es zu alternativen Varianten mit unterschiedlicher onkogener Wirkung. Durch dieses Ereignis kommt es zu einer durch den Promotor von TMPRSS2 induzierten Überexpression von ERG. Im Zuge einer TMPRSS2-ETV1 Fusion kommt es zu einem verkürzten ETV1-Transkript, sodass es sich von seinem Komplement in gesundem Prostatagewebe unterscheidet. Das TMPRSS2-ERG Fusionsprodukt kommt mit gleichzeitigem Verlust von PTEN häufiger vor und unterstützt die Progression eines HgPIN zu einem Adenokarzinom, indem es das Migrationsvermögen durch eine verstärkte Expression spezifischer Gene wie CXCR4 erhöht. Des Weiteren können häufig Deletions-Ereignisse, wie der Verlust des anliegenden ETV2-Gens, einhergehen, was weitere Komplikationen mit sich bringen kann. Das Phänomen einer zusätzlichen Deletion mit dem daraus resultierenden erschwerten Verlauf konnte auch bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) nachgewiesen werden. Bei der CML kommt es zu einer Fusion zwischen Chr. 9 und 22, woraufhin die Gene BCR und ABL fusionieren (BCR-ABL). Ein Teil dieser Fälle weist zudem eine Deletion im translozierten Chr. 9-Derivat auf, was ebenfalls zu schwereren Verläufen führt. Die Deletion ist relativ homogen, mit nur zwei unterschiedlichen Subklassen, je nachdem, wo die Deletion beginnt. Die Deletion tritt im Bereich 21q.22.2-21q.22.3 auf und beginnt etwa auf Position 38.765 oder 38.911, sie liegt also zwischen TMPRSS2 und ERG. Interessanterweise induziert das TMPRSS2-ERG Fusionsprodukt die vermehrte Expression von AR. Da AR den Promotor von TMPRSS2

aktiviert, und es so vermehrt zur Transkription von ERG kommt, resultiert daraus eine Abwärtsspirale, welche das Wachstum des Tumors unterstützt^{35, 36}. Wie es zu derartigen Fusionsereignissen kommt, ist noch nicht vollständig untersucht, doch glaubt man, dass das Protein Topoisomerase 2B (TOP2B) daran beteiligt ist. AR scheint für seine vollständige Funktion in der Aktivierung diverser Gene wie PSA und TMPRSS2 eine Komplexbildung mit diesem Protein einzugehen. Dieses bindet an die Zielsequenz und kann Doppelstrangbrüche induzieren. Diese sind hoch rekombinant und können de novo Fusionsereignisse bedingen. Es scheint, als würden TOP2B und AR in gesunden prostatistischen und ERG-negativen Zellen je nach Zelltyp unterschiedlich stark exprimiert werden, doch kommt es zu einer Co-Expression in ERG-positiven als auch von PIN betroffenen Zellen. Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass sich um diese Doppelstrangbrüche einerseits AR-Bindungsstellen anhäufen als auch sensible Stellen in Form von γ -H2A.x-Herden bilden, welche typisch für Doppelstrangbrüche sind. So sind diese Stellen auch nach einer erfolgreichen Reparatur anfällig für Doppelstrangbrüche und können Fusionsereignisse zur Folge haben.

Neben dieser Konstellation, die eine Überexpression von ETS-Genen nach sich zieht, können auch andere Mechanismen wie kryptische Translokationen in stark transkribierte Bereiche oder epigenetische Mechanismen die Transkription von ETS-Genen erhöhen.

Zwei weitere wichtige Konstellationen, in denen sich ETS-positive von ETS-negativen Tumoren unterscheiden, sind die Chromoplexie sowie die Chromothripsis. Beide Phänomene sind durch zufällige Strangbrüche und Fusionsereignisse mit wenigen Kopienzahlveränderungen charakterisiert, wobei eine Fusion meist auf dem Mechanismus des non-homologous end-joining basiert. Sie unterscheiden sich durch die Anzahl daran beteiligter Chromosome sowie der Anzahl auftretender struktureller Veränderungen. Bei der Chromoplexie sind meist sechs oder mehr Chromosome beteiligt, wobei 3 – 40 strukturelle Veränderungen erfolgen. Bei der Chromothripsis sind hingegen nur 1 – 2 Chromosome involviert, mit aber mehreren Hundert strukturellen Neuordnungen. Des Weiteren scheint eine Chromoplexie mehrmals in der Tumorgenese erfolgen zu können, wohingegen eine Chromothripsis meist ein Einzelereignis darstellt. Bei beiden Phänomenen kann es zu meist kleineren Deletionen kommen, wobei auch ganze Gene deletiert sein können. Weiters sind Funktionsverluste- als auch Gewinne häufig Bestandteil derartiger Umstrukturierungen. Als Ursache vermutet man replikativen Stress sowie Fehler im Zuge der Mitose, wobei bei der Chromoplexie auch Transkriptionsfaktoren aus der ETS-Familie sowie AR daran beteiligt sein können. Tumore mit ETS+ Status sind gemeinhin durch interchromosomale Aberrationen und Chromoplexie gezeichnet, wohingegen ETS- Tumore durch intrachromosomale Aberrationen und Chromothripsis charakterisiert sind. Des Weiteren scheint es in ETS+ vermehrt Bereiche mit hoher Transkriptionsrate und in ETS- heterochromatische Bereiche zu betreffen.

Trotz der enormen Auswirkungen, die eine Überexpression von Mitgliedern der ETS-Familie nach sich ziehen kann, scheint es keine Unterschiede in der Wachstumskinetik als auch Proliferationsrate zwischen ETS-positiven (ETS+) und ETS-negativen (ETS-) Tumoren zu geben. Vielmehr scheint die gesamte genetische Landschaft das Verhalten von Prostata-Karzinomen zu bestimmen^{37,}

28,38,39,40,41

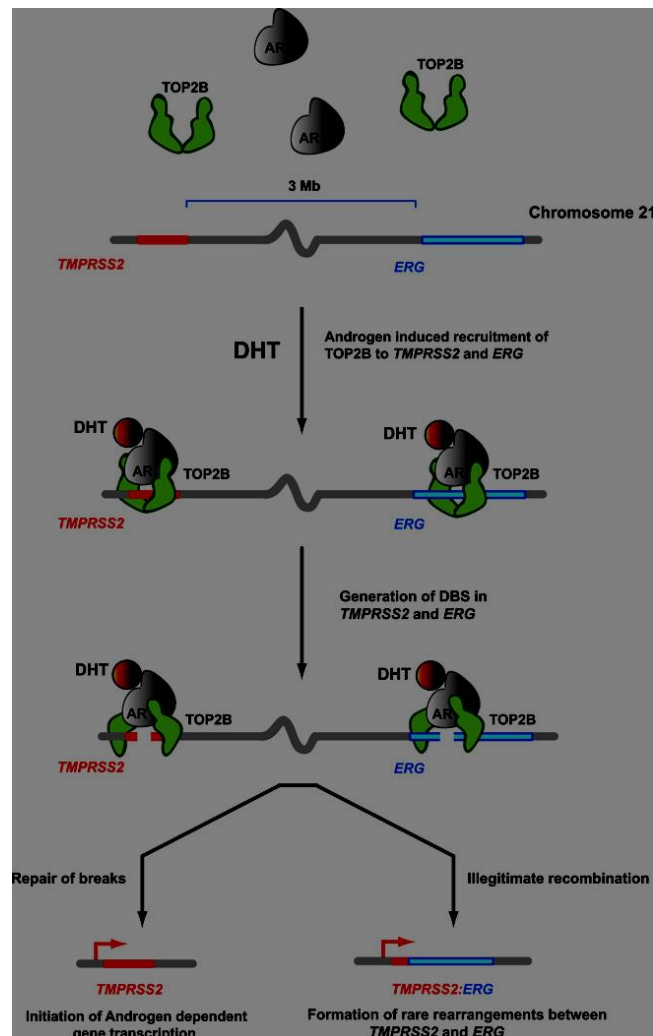


Abbildung 13: Diese Abbildung zeigt in einzelnen Schritten die Wirkungsweise des AR-TOP2B-Komplexes. Michael C Haffner et al. Androgen-induced TOP2B-mediated double-strand breaks and prostate cancer gene rearrangements. Nat Genet. August 2010. URL: [Androgen-induced TOP2B mediated double strand breaks and prostate cancer gene rearrangements \(nih.gov\)](http://www.nature.com/naturegenetics/2010/08/01)

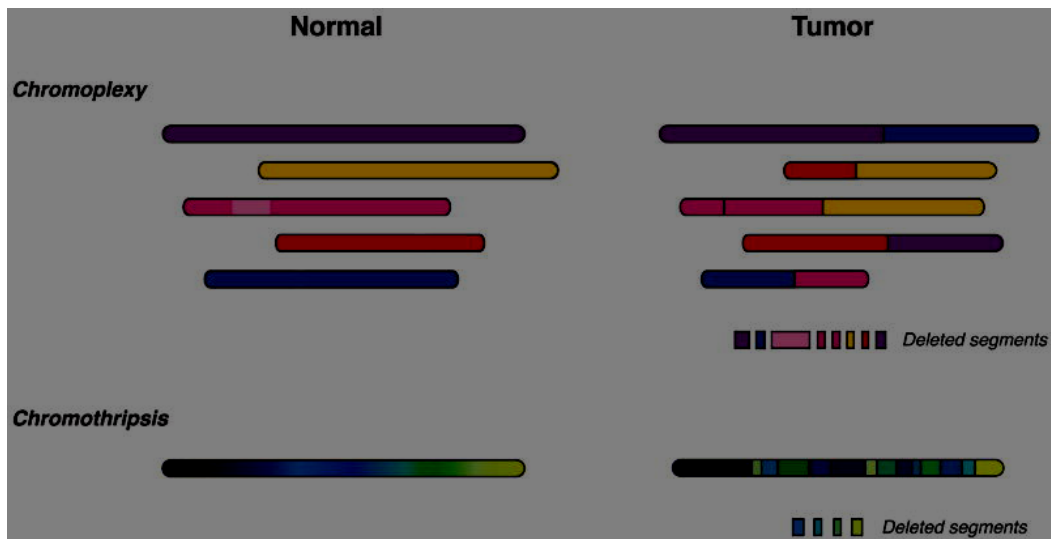


Abbildung 14: Diese Abbildung zeigt schematisch die Konstellation einer Chromoplexy und einer Chromothripsis im Vergleich. [Michael M. Shen. Chromoplexy: a new category of complex rearrangements in the cancer genome. Cancer Cell. 13. Mai 2013. URL: Chromoplexy: a new category of complex rearrangements in the cancer genome \(nih.gov\)](#)

15 – Unterschiede zwischen Early-onset und elderly-PA:

Ein early-onset Prostata-Karzinom (EOPA) gilt als erste klinische Manifestation von Gewebe mit karzinogenen Eigenschaften in der Prostata. Untersuchungen haben ergeben, dass es diverse Unterschiede zwischen EOPA und einem klassischen „elderly“-PA (EPA) gibt. Bis dato ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt, ob genetische oder mechanische Gegebenheiten ein EOPA von einem EPA unterscheiden. Im EOPA liegen primär balancierte Strukturveränderungen vor mit typischen Fusionsereignissen unter Beteiligung von Mitgliedern aus der ETS-Familie, wohingegen im EPA primär strukturelle Veränderungen ohne Beteiligung von ETS-Genen vorherrschen. Des Weiteren scheinen sich strukturelle Aberrationen im EPA anzuhäufen und vermehrt nicht Androgen-gesteuerte Gene wie PTEN, CHD1 oder die Region 6q15 zu betreffen. Interessanterweise liegen beim EOPA mehr AR-Bindungsstellen und diese näher an den Bruchpunkten als im EPA, wo sie in einiger Entfernung zu finden sind. Diese Hotspots können weitere Umstrukturierungen zur Folge haben. Des Weiteren manifestiert sich ein EOPA bei niedrigerem PSA-Gehalt und geht mit einem erhöhten Gleason-Score sowie erhöhter Aggressivität einher. Untersuchungen von über 10.000 Probanden zeigen zudem eine altersabhängige Korrelation in Bezug auf den Androgen-Gehalt und damit einhergehend der AR-Aktivität, wobei diese mit dem Alter abnimmt. Außerdem scheint auch der Anteil an ETS-Fusionsereignissen mit dem Alter abzunehmen und mit der AR-Aktivität zu korrelieren. Die meisten Fälle treten erst um das Alter von 70 Jahren klinisch in Erscheinung, wobei rund 2% vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert und daher als EOPA klassifiziert werden. Die Hälfte aller strukturellen Veränderungen im EOPA fallen balanciert aus, wohingegen es bei EPA lediglich

30% sind. Rund 25% der strukturellen Aberrationen resultieren im EOPA in Fusionsereignisse, wohingegen es beim EPA lediglich 10% entspricht. Das Fusionsprodukt TMPRSS2-ERG gilt hierbei als die häufigste Variante, wobei auch weitere Fusionsprodukte mit relativ geringer Häufigkeit nachgewiesen werden konnten, darunter SNURF-ETV1 und SLC45A3-ERG. Interessant ist es hierbei, dass eine Überexpression eines ETS-Gens meist exklusiv vorliegt, also immer nur ein Mitglied dieser Transkriptionsfaktoren betroffen ist. Untersuchungen von Weischenfeld et. al anhand von 11 Proben ergaben in rund 90% der Fälle eine spezifische ETS-Fusion, wohingegen es im EPA laut einer Studie von Berger et. al lediglich bei 40 – 50% vorliegt.

Des Weiteren gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl an somatischer Kopienzahlveränderungen (SNV) zwischen EOPA und EPA. Strukturelle Veränderungen können direkt durch die Aktivierung von AR und der gleichzeitigen Rekrutierung der Topoisomerase TOP2B entstehen, welche Doppelstrangbrüche und dadurch intra- oder interchromosomale Strukturveränderungen induzieren kann. Zusätzlich kommt es unter dem Einfluss von AR zu charakteristischen Schlaufenbildungen, was den Bruch in bestimmten chromosomalen Bereichen unterstützt.

Eine weitere Studie von Yuanchun Ding et al. postuliert auch biologische Unterschiede zwischen frühzeitigen (<50 Jahre) und spät eintretenden (>70 Jahre) Prostata-Karzinomen. Es scheint, als würden vermehrt Signalwege, die für Entzündungsreaktionen sowie eine stärkere Immunantwort wichtig sind, im EOPA hoch reguliert sein, im Vergleich zum EPA. Des Weiteren scheint die Wahrscheinlichkeit einer Rekurrenz im EOPA mit 21% höher als die 8% im EPA zu sein, obwohl beide im gleichen Stadium diagnostiziert wurden. Außerdem wurden rund 183 sogenannte different expressed Genes (DEG) entdeckt, von denen im EOPA 121 signifikant überexprimiert und 62 herunterreguliert waren. Des Weiteren scheint es, als würden vermehrt Gene überexprimiert zu sein, die die antitumorale Immunantwort supprimieren. Ein wichtiges hochreguliertes DEG stellt hierbei CTLA4, ein Kontrollpunkt des Immunsystems dar, welches in hohen Mengen den Tumor unterstützt, dem Immunsystem zu entgehen. Einen weiteren wichtigen Unterschied stellen sogenannte different expressed miRNAs dar, wobei hierbei vor allem miRNA-146a und miRNA-146b in EOPA hochreguliert zu sein scheinen.

NCOR2 ist im EOPA häufiger von einem Verlust betroffen als im EPA. Es gilt als Corepressor von AR und lässt deletiert den AR-Gehalt steigen^{37, 42,43}.

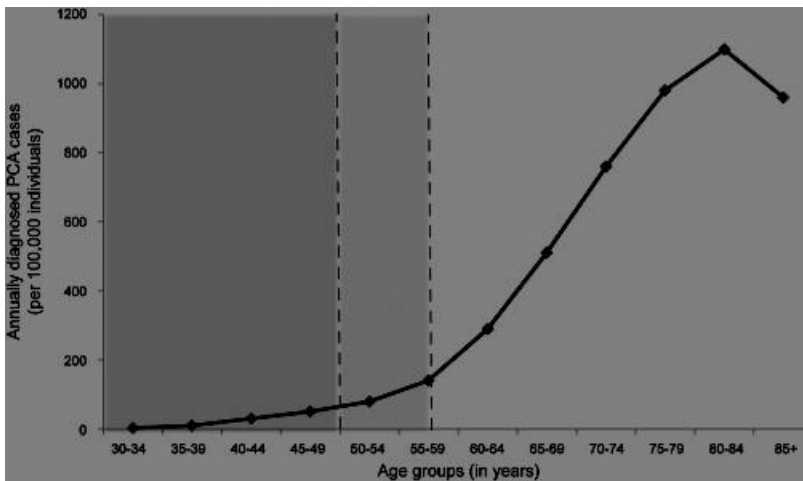


Abbildung 15: Diese Abbildung zeigt die altersabhängige Inzidenz. Joachim Weischenfeld et al. Integrative genomic analyses reveal an androgen-driven somatic alteration landscape in early-onset prostate cancer. *Cancer Cell*. 11. Februar 2013. URL: [Integrative Genomic Analyses Reveal an Androgen-Driven Somatic Alteration Landscape in Early-Onset Prostate Cancer: Cancer Cell](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.01.010)

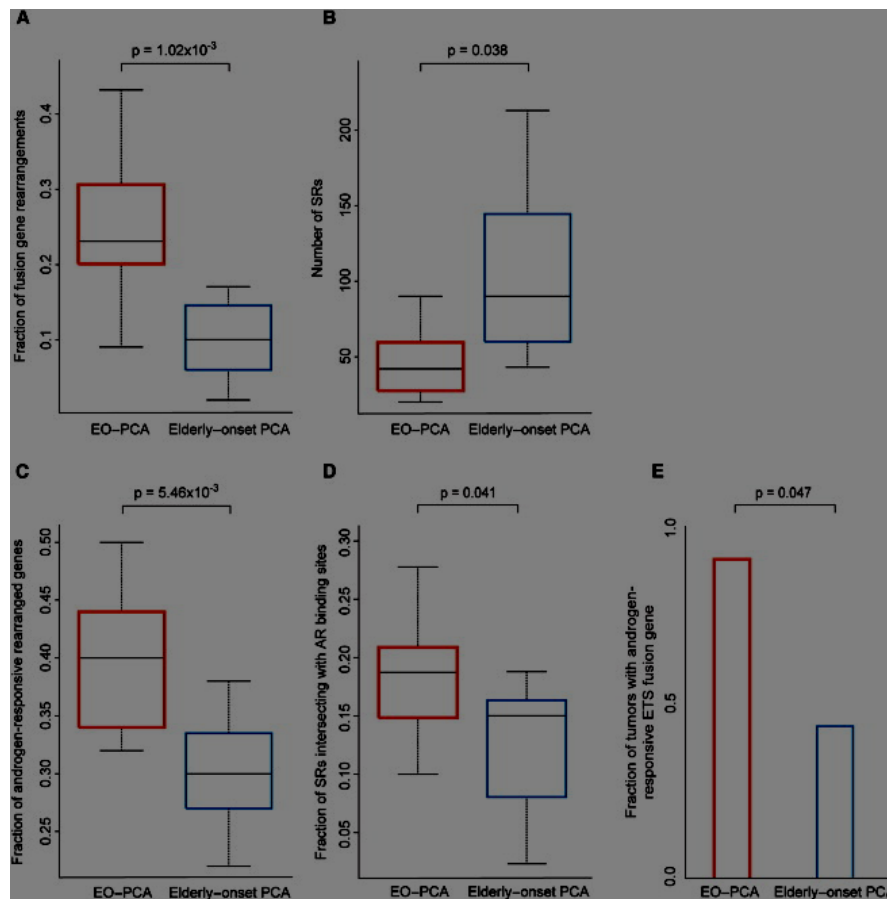


Abbildung 16: Diese Abbildung zeigt signifikante Unterschiede in Bezug auf chromosomale Strukturveränderungen zwischen einem EOPA und EPA. Joachim Weischenfeld et al. Integrative genomic analyses reveal an androgen-driven somatic alteration landscape in early-onset prostate cancer. *Cancer Cell*. 11. Februar 2013. URL: [Integrative Genomic Analyses Reveal an Androgen-Driven Somatic Alteration Landscape in Early-Onset Prostate Cancer: Cancer Cell](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.01.010)

16 – Progression und Metastasierung eines Prostata-Karzinoms:

Immer mehr Studien kommen zu dem Ergebnis, dass neben dem Androgen-Rezeptor, diversen Onkogenen sowie Suppressorgenen auch die Mikroumgebung für die Progression eines Prostata-Karzinoms von Bedeutung ist. Androgene sind für die Entwicklung sowie die Differenzierung von Prostata-Zellen essentiell, sodass eine Androgen-Entzugstherapie eine vielversprechende Therapiemöglichkeit darstellt. Dennoch progressieren beinahe alle Prostatatumore in das Stadium der Unabhängigkeit hin zu einem kastrationsresistenten Prostata-Karzinom (CRPA). Derartige fortgeschrittene Tumorstadien können entweder aus schon zuvor bestehenden Zelllinien mit AR-unabhängigen Signalwegen oder per Transdifferenzierung aus AR-abhängigen Zellen entstehen. Im Anfangsstadium scheinen Suppressorgene wie PTEN, P53 und RB in der Tumorgenese zu dominieren, wohingegen in fortgeschrittenen Stadien eher Onkogene wie MET, AXL und FGFR von Bedeutung sind. Ein Prostata-Karzinom metastasiert am häufigsten im Knochengewebe und die meisten am PA sterbenden Patienten weisen derartige Metastasen auf. Zudem gibt es bevorzugte Metastasierungs-Bereiche in der Lunge, den Lymphknoten und der Leber. Bezogen auf das Knochengewebe sind meistens hämatopoetische Bereiche wie die Wirbelsäule, Becken, Rippen, Schädel und Oberschenkelknochen von Bedeutung. Weitverbreitete Begleiterscheinungen können Knochenschmerzen, Rückenmarks-Kompression und pathologische Frakturen sein.

Es gibt bis dato zwei Theorien, warum PA gewisse Bereiche für die Metastasierung bevorzugen. Die erste wurde bereits 1889 von Stephan Paget aufgestellt und als seed and soil-Hypothese bekannt. Er vergleicht dabei den PA-Tumor mit einer Pflanze, die ihre Samen (Tumorzellen) im Körper in alle Richtungen ausstreut, wobei diese nur bei für sie günstige Böden (Mikroumgebung) gedeihen können.

1928 wurde die zweite Theorie von James Erwing postuliert, welche besagt, dass die Verteilung der Metastasen primär auf der Körperanatomie und damit einhergehend dem vaskulären und lymphatischen Gefäßsystem beruht. Nach dieser Theorie gilt der erste Ort, zu dem die Tumorzellen gelangen, als Hauptort für Metastasen. Auf Grund der Tatsache, dass das Blut der Prostata über den Batsonvenenplexus in intraspinale Venen gelangt, siedeln sich Metastasen bevorzugt entlang der Wirbelsäule an. Beide Theorien gelten nicht als exklusiv und können gemeinsam ursächlich für das Verbreitungsmuster vom PA sein.

Warum sich Metastasen bevorzugt im Knochengewebe festsetzen, kann mehrere Ursachen haben. Einerseits ist das hämatopoetische Knochengewebe stark durchblutet und PA-Tumorzellen exprimieren spezifische Adhäsionsmoleküle, mit Hilfe derer sie sich an der Knochenmatrix und Stromazellen festsetzen können. Zudem herrscht dort eine günstige Mikroumgebung mit Zugang zu diversen Wachstumsfaktoren wie Transforming-Growth Faktor (TGF- β s), Insulin-like Growth Faktor (IGFs), Fibroblast growth faktor (FGFs), platelet derived growth faktor (PDGFs), Bone

morphogenetic proteins (BMPs), Endothelin (ET-1) und Kalzium. Um sich im Knochengewebe festsetzen zu können, müssen Tumorzellen zunächst eine epitheliale-mesenchymale Transition (EMT) durchlaufen, wodurch sie als zirkulierende Tumorzellen (CTC) in das Blutsystem migrieren können.

Haben sich die Krebszellen im Knochenmark festgesetzt, beginnen sie mit Osteoklasten und Osteoblasten über einen parakrinen Signalweg zu interagieren. Dabei sezernieren sie Wachstumsfaktoren wie Endothelin 1 (ET-1), Adrenomedullin, Fibroblasten Wachstumsfaktor (FGF), platelet-derived growth factor (PDGF) und bone morphogenetic proteins (BMP), welche Osteoblasten zur Bildung von Knochengewebe veranlassen. Zudem lässt er Proteasen wie Matrix Metalloproteinase, PSA und urikinase-type plasminogen activator frei, welche ihrerseits die Freisetzung von Osteoblasten-induzierenden Wachstumsfaktoren wie Transforming growth factor β (TGF β), insulin-like growth factors und PDGF induzieren. Dadurch kommt es zu Umwandlung von mesenchymalen Stammzellen in Osteoblasten. Durch die aktivierten Osteoblasten kommt es zu einer erhöhten Konzentration von RANKL, Hypokalzämie und der damit einhergehenden Freisetzung von parathyroiden Hormonen, welche Osteoklasten dazu veranlassen, vermehrt Knochengewebe zu reabsorbieren. Durch weitere von Tumorzellen sezernierte Faktoren wie dem parathyroid-Hormon-verwandten Protein, erhöht sich weiter die Aktivität der Osteoblasten und somit die Produktion von RANKL, was in eine Herunterregulierung von Osteoprotegerin und damit erhöhte Aktivität von Osteoklasten mündet. Dieses als Abwärtsspirale geltende Wechselspiel unterstützt das Überleben sowie das Wachstum des Tumors und führt zu ausgedehnten Metastasen im Knochengewebe.

Um dieses komplexe Wechselspiel eines Prostata-Karzinoms besser veranschaulichen zu können, versucht eine neue Studie von Christopher J. Logothetis et. Al, diese Progression in drei unterscheidbare Phasen zu gliedern. In der endokrinen Phase ist das Prostata-Karzinom von DHT abhängig, was durch das Enzym 5-Alpha-Reduktase aus Testosteron gebildet wird. Es können zwar beide Hormone an AR binden und diesen aktivieren, doch ist dem DHT eine geringere Dissoziationsrate zu eigen, sodass die Aktivität von AR länger anhält. Des Weiteren können spezifische Gene wie zum Beispiel TDD5 anders aktiviert oder auch reprimiert werden, je nachdem welches dieser Hormone an AR bindet. In diesem Anfangsstadium kann eine Blockade des Enzyms durch chemische Therapeutika wie Finasteride oder Dutasteride relativ gut wirken und der Progression entgegenwirken. Wichtig dabei ist jedoch, die molekulargenetische Beschaffenheit des Karzinoms zu kennen, da es auch bei der 5-Alpha-Reduktase unterschiedliche Varianten gibt, die in unterschiedlicher Konzentration in den einzelnen Zelllinien vorliegen. So ist zum Beispiel der Gehalt der Variante 1 in karzinogenen Zellen erhöht, im Vergleich zu gesunden prostatistischen Zellen, die einen erhöhten Anteil der Variante 2 aufweisen. Demnach können Dutasteride besser

wirken als Finasteride, welche nur auf die zweite Variante wirken. Mit Voranschreiten der Krankheit können sich per Mutationen Mechanismen entwickeln, die eine Transition des endokrinen in einen parakrinen Signalweg zur Folge haben. Dadurch ist der Tumor nicht mehr von gonatotrope Hormonen, sondern von Faktoren in der Mikroumgebung abhängig. In dieser Phase kann ein vollständiger Androgen-Entzug mit zum Beispiel Lupron besser wirken als die oben erwähnten Reduktase-Inhibitoren. Auch diese Behandlung unterliegt jedoch einer sehr heterogenen Wirkung, wobei sie bei einigen Patienten lange anhält, andere jedoch binnen weniger Jahre Resistenzen entwickeln können. Interessanterweise können durch einen Androgen-Entzug Gene aus der Familie der Cadherine hoch-reguliert werden, welche für eine Epithelial-mesenchymale-Transition und somit der Formation von Metastasen von Bedeutung sind. In dieser als „Abhängigkeit von der Mikroumgebung“ bezeichneten Phase kommt es fortlaufend zu Adaptionen, wobei der Tumor die Mikroumgebung und diese im Gegenzug den Tumor beeinflusst. So kann es zum Beispiel zu einer intrakrinen Produktion von Androgenen durch das Enzym Cyp17 oder genetischen Amplifikationen von AR kommen, um den AR-Signalweg aufrecht zu erhalten. Des Weiteren kann sich die Spezifität von AR durch die Expression von Isoformen ändern, was dem Tumor ermöglicht, die Wirkung einer Entzugstherapie zu umgehen. Dadurch kann ein alternatives Transkriptionsprogramm gestartet werden, wodurch zum Beispiel Gene des Zellzyklus verstärkt exprimiert werden. Neben Aberrationen im AR kommt es zusätzlich zu fortlaufenden Veränderungen in spezifischen Onko- als auch Suppressorgenen. Mit zunehmender Progression häufen sich genetische Aberrationen an, die zu einer hohen genetischen Instabilität und dadurch vermehrtem Auftreten von Veränderungen führen. Es können sich daraus Resistenzen gegenüber diversen Therapeutika bis hin zu einer vollständigen Unabhängigkeit gegenüber Androgenen entwickeln. In dieser autonomen Phase häufen sich AR-negative Zellen mit neuroendokrinen Eigenschaften an, wobei es häufig zu Verlusten von RB oder p53 kommt. In diesem Stadium sind chemische Therapeutika, welche inhibitorisch auf die Mitose wirken, wirkungsvoller als jene, die den AR betreffen^{44, 45}.

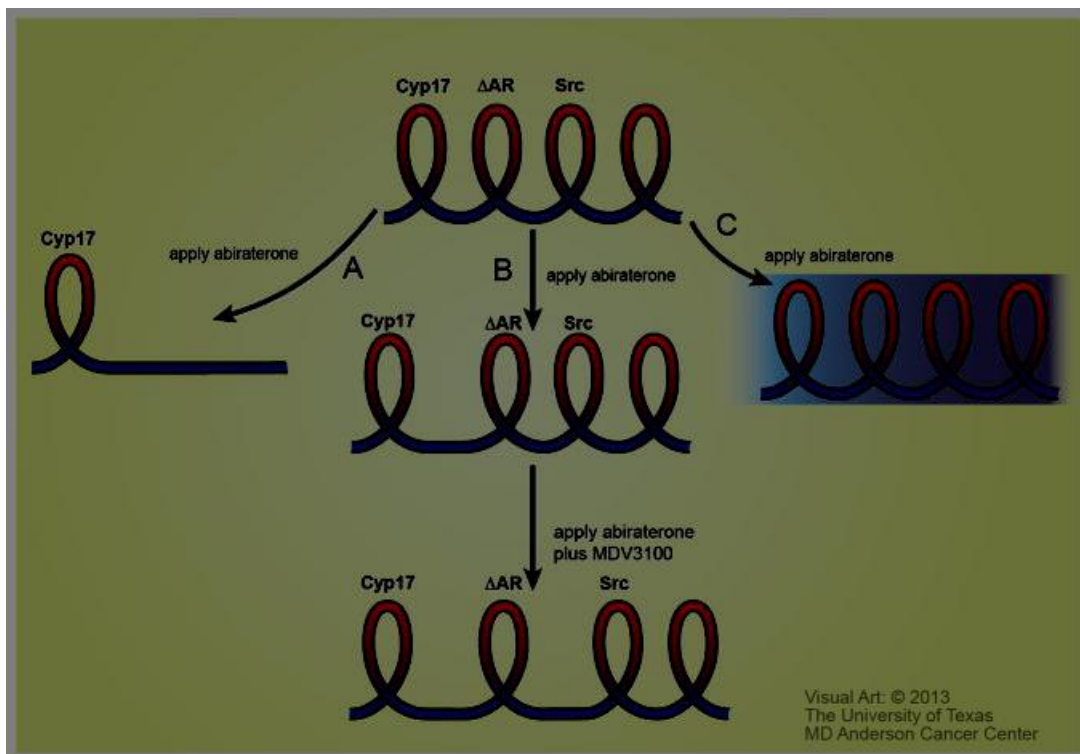


Abbildung 17: Diese Abbildung zeigt die drei unterschiedlichen Reaktionen eines Prostata-Karzinoms auf das Einsetzen einer Therapie, in diesem Fall Abiraterone. Jede Schlaufe demonstriert hierbei eine Adaption oder Veränderung, die sich im Tumor gebildet hat. Die Abstände zwischen den einzelnen Schlaufen stellt hierbei die Wirkungsdauer dar. Abiraterone inhibieren das Cyp17-Protein, sodass es zu keiner intrakrinen Produktion von Androgenen kommt. Wie bei A zu sehen ist, kann sich diese Behandlung positiv und sogar kurativ auswirken, sodass es zu keiner Progression mehr kommt. Andererseits können sich per Adaption im Laufe der Zeit weitere Veränderungen, zum Beispiel in AR, anhäufen, sodass der Tumor diese Behandlung umgehen und dadurch unabhängig machen kann (zu sehen in B). Des Weiteren kann es zu keiner Wirkung des angewandten Therapeutikums kommen, wie unter C zu sehen ist. [Christopher J. Logothetis et al. Molecular Classification of Prostate Cancer Progression: Foundation for Marker driven-Treatment of Prostate Cancer. Cancer Discov. 28. Juni 2013. URL: \[Molecular Classification of Prostate Cancer Progression: Foundation for Marker driven-Treatment of Prostate Cancer \\(nih.gov\\)\]\(#\)](#)

17 – Fazit:

Bei der Prostata handelt es sich um ein für die Sexualfunktion und im Zuge dessen der Zeugungsfähigkeit eines Mannes sehr wichtiges Organ. Es ist in seiner Entwicklung als auch Funktionalität sehr stark von Androgenen wie Testosteron und vor allem Dihydrotestosteron abhängig. Histologisch lassen sich grob vier abgrenzbare Zonen beschreiben, mit unterschiedlichem Anteil am Gesamtvolumen sowie unterscheidbarer Zusammensetzung. Sie umfassen die periphere, zentrale, Transitions- als auch Stroma-Zone. Die periphere Zone stellt hierbei mit rund 65% den größten Anteil dar und macht mit rund 80 – 90% aller Krebsfälle den anfälligsten Bereich aus. Aus zytologischer Sicht gibt es drei Zelltypen, die sich in ihrer Funktion und Expression von komplexen Molekülen voneinander unterscheiden. Dazu zählen die luminalen Zellen, die Basalzellen sowie neuroendokrine Zellen. Neben internen Mechanismen wie den muskulären Spannungsaufbau, um einen Rückfluss von Urin zu verhindern, gibt es weitere Faktoren, die das Risiko für eine Erkrankung im Bereich der Prostata erhöhen. Dazu zählen vor allem das Alter, die Ethnie, die Familiengeschichte sowie die genetische Konstellation. Eine bösartige Prostataerkrankung ist in jungen Jahren relativ selten, doch nimmt die Inzidenz als auch Mortalität ab dem 50. Lebensjahr exponentiell zu. In Bezug auf die Ethnie weisen schwarze Bevölkerungsschichten eine rund 60% höhere Wahrscheinlichkeit auf, eine Krebserkrankung im Bereich der Prostata zu entwickeln. Dabei können neben genetischen Komponenten wie der erhöhte Gehalt sensitiver Loci auch andere körpereigene Aspekte, welche charakteristisch für Mitglieder der schwarzen Bevölkerung sind, ursächlich sein. So weisen sie zum Beispiel einen um 15% erhöhten Androgen-Gehalt als auch erhöhte Aromatase-Aktivität als weiße Bevölkerungsgruppen auf. Auch aus demografischer Sicht gibt es große Unterschiede in der Verbreitung als auch Sterblichkeit, was neben ethnischer auch sozioökonomischer Natur sein kann. Dabei sind vor allem Industrieländer wie Nordamerika und der europäische Raum von erhöhten Raten betroffen. Dies lässt sich auf die dortigen Lebensumstände wie erhöhten Konsum fettreicher Nahrung, aber auch Verbesserungen im medizinischen Bereich mit flächendeckenden Routineuntersuchungen und verbesserten Detektionsmöglichkeiten zurückführen. Neben einem Karzinom sind auch weitere Erkrankungen, unter denen eine Prostata leiden kann, in allen Bevölkerungsschichten mehr oder weniger weit verbreitet. Dazu zählen unter anderem die Prostatitis, die benigne Prostatahyperplasie als auch prostatistische intraepitheliale Neoplasie. Alle drei können milde als auch schwerwiegende Verlaufsformen annehmen und in schlechtesten Fällen einem Prostata-Karzinom vorausgehen.

Ein Karzinom im Bereich der Prostata wird in den Fachkreisen als eine sehr heterogene Krankheit eingestuft, welche sich in ihrer Verlaufsform stark unterscheiden und oftmals den Tod des Betroffenen bedingen kann. Es ist eine relativ langsame, über mehrere Jahrzehnte voranschreitende Krebsform und betrifft meistens ältere Personen über dem 50. - 60. Lebensjahr. Dennoch gibt es

auch in geringerem Ausmaß Fälle an jüngeren Patienten, welche durch eine aggressivere Natur sowie spezifischen Fusionsereignissen charakterisiert sind. Neben dieser Ausprägung gibt es auch weitere seltene Varianten, welche sich in ihrer Verlaufsform sowie histopathologischen Eigenschaften voneinander unterscheiden. Mit rund 95% stellt das Adenokarzinom die häufigste Variante dar, wobei sich diese abermals auf Grund molekulargenetischer beziehungsweise epigenetischer Aspekte in insgesamt sieben Subtypen unterteilen lässt. Wichtig für die Unterteilung ist hierbei vor allem der Status der ETS-Gene, einer großen Familie von Transkriptionsfaktoren, wobei auch andere Gene wie SPOP, FOXA1 oder IDH1 für das Unterscheiden der einzelnen Subtypen herangezogen werden. Einzelne Schlüsselgene für das Entstehen eines Prostata-Karzinoms wurden hierbei noch nicht gefunden. Vielmehr vermutet man ein komplexes Wechselspiel aus einer Vielzahl an Aberrationen und mutierter Gene, die im Gesamten ein Prostata-Karzinom bedingen. Eine sehr wichtige und auch charakteristische Eigenschaft eines Adenokarzinoms im Bereich der Prostata ist seine hohe Heterogenität als auch Multifokalität. So kann es sich nicht nur zwischen einzelnen Personen, sondern auch innerhalb eines Betroffenen sehr stark unterscheiden. So kann eine Vielzahl unterschiedlicher Zelllinien mit eigenständigem Mutationsprofil vorhanden sein, was eine therapeutische Behandlung auf medikamentöser Ebene sehr erschwert. Durch weitere Fehler im Zuge molekulargenetischer Mechanismen wie der Replikation, Transkription oder der DNA-Reparatur können sich weitere Mutationen anhäufen und daraus Subklone entstehen, welche sich in punkto Proliferationsvermögen, Resistenzen, Mikroumgebung und Metastasierungspotential voneinander unterscheiden. Einzelne Zellen können so die Fähigkeit erlangen, den Primärtumor zu verlassen und sich nach einer erfolgreichen epithelial-mesenchymalen Transition als zirkulierende Tumorzellen im Blut- als auch Lymphsystem im Körper zu verteilen. Unter günstigen Bedingungen, wie sie zum Beispiel vor allem das hämatopoetische Knochengewebe liefert, können sie sich erneut festsetzen und beginnen mit ihrer neuen Mikroumgebung zu interagieren. Durch ein komplexes Wechselspiel und den Austausch induzierender Moleküle etablieren sich Metastasen, die sich abermals stark molekulargenetisch auseinander entwickeln können.

Abschließend lässt sich sagen, dass ein Prostata-Karzinom als eine sehr schwerwiegende Erkrankung angesehen wird und in vielen Ländern als eine der Haupttodesursachen gilt. Durch seine charakteristische hohe Heterogenität ist eine personalisierte Behandlung zwar essentiell, jedoch äußerst schwer zu gewährleisten. Zwar sind in den letzten Jahren enorme Fortschritte im Verständnis dieser Krebsform erzielt worden, doch sind weitere molekulargenetischen als auch epigenetischen Forschungsansätze vonnöten, um diese Krankheit aus der modernen Gesellschaft zu streichen, beziehungsweise ein bestmögliches und langzeitiges Überleben zu garantieren.

18 – Literaturverzeichnis:

1. Prostata: Anatomie, Funktion, Sexualhormone und Beschwerden. März 2022. URL: Prostata: Anatomie, Funktion, Sexualhormone und Beschwerden | Prostata.de
2. Eva Rudolf-Müller. Prostata. 18. Januar 2018. URL: Prostata: Funktion, Anatomie, Erkrankungen – NetDoktor
3. Mike Bath. The Prostate Gland. 4. Dezember 2019. URL: The Prostate Gland - Structure - Vasculature - Lymph – TeachMeAnatomy
4. Die Prostata – Anatomie und Funktion. März 2022. URL: (4) Anatomie und Funktion der Prostata | DKG (krebsgesellschaft.de)
5. Cory Abate-Shen et al. Molecular genetics of prostate cancer. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1. Oktober 2000. URL: Molecular genetics of prostate cancer (cshlp.org)
6. Tim Newman. What is the prostate gland. 15. November 2021. URL: Prostate: Functions, diseases, structure, and tests (medicalnewstoday.com)
7. Prashanth Rawla. Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol. 10. April 2019. URL: Epidemiology of Prostate Cancer (nih.gov)
8. Hyuna Sung et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 7. Mai 2021. URL: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Sung - 2021 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library
9. Claudia A. Salinas et al. Prostate Cancer in Young Men: An Important Clinical Entity. Nat Rev Urol. 13. Mai 2014. URL: Prostate Cancer in Young Men: An Important Clinical Entity - PMC (nih.gov)
10. Prashanth Rawla et al. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. World J Oncol. 10. Februar 2019. URL: Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors (nih.gov)
11. Simone Giona. The Epidemiology of Prostate Cancer. Exon Publications. 27. Mai 2021. URL: The Epidemiology of Prostate Cancer - Prostate Cancer - NCBI Bookshelf (nih.gov)
12. Gabriel P. Haas et al. Epidemiology of Prostate Cancer. CA: A Cancer Journal for Clinicians. September/Okttober 1997. URL: Epidemiology of prostate cancer - Haas - 1997 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library
13. Michael F Leitzmann et al. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol. 5. Januar 2012. URL: Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates (nih.gov)

14. Peter H Gann. Risk Factors for Prostate Cancer. *Rev Urol*. 2002. URL: Risk Factors for Prostate Cancer (nih.gov)
15. P Kheirandish et al. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer*. 9. August 2011. URL: Ethnic differences in prostate cancer (nih.gov)
16. Deborah Watkins Bruner et al. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 4. September 2003. URL: Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: Systematic review and meta-analysis - Watkins Bruner - 2003 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library
17. Ola Bratt et al. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*. 10. Juli 2016. URL: Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study | JNCI: Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic (oup.com)
18. Prostatakrebs – Symptome. April 2022. URL: Symptome bei Prostatakrebs | DKG (krebsgesellschaft.de)
19. Nigel Borley et al. Prostate cancer: diagnosis and staging. *Asian J Androl*. 1. Dezember 2008. URL: Prostate cancer: diagnosis and staging - PMC (nih.gov)
20. Untersuchungen bei Verdacht auf Prostatakrebs (Prostatakarzinom). April 2022. URL: Untersuchungen bei Verdacht auf Prostatakrebs (Prostatakarzinom) | Prostata.de
21. Hua Hong et al. Value of transrectal contrast-enhanced ultrasound with clinical indicators in the prediction of bone metastasis in prostate cancer. *Quant Imaging Med Surg*. 12. März 2022. URL: Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer (nih.gov)
22. Vittorio Magri et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 18. Januar 2019. URL: Multidisciplinary approach to prostatitis - PubMed (nih.gov)
23. J. Curtis Nickel. Prostatitis. *Can Urol Assoc J*. 5. Oktober 2011. URL: Prostatitis - PMC (nih.gov)
24. Gerald J. Dominique Sr. Et al. Prostatitis. *Clin Mikrobiol Rev*. 11. Oktober 1998. URL: Prostatitis. - PMC (nih.gov)
25. Michael Ng et al. Benign Prostatic Hyperplasia. *Statpearls*. 8. Mai 2022. URL: Benign Prostatic Hyperplasia - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov)
26. Claus G Roehrborn. Benign Prostatic Hyperplasia: An Overview. *Rev Urol*. 2005. URL: Benign Prostatic Hyperplasia: An Overview - PMC (nih.gov)
27. Kentaro Inamura. Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification. *Oncotarget*. 6. März 2018. URL: Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification - PMC (nih.gov)

28. Samuel G. Kaffenberger et al. Molecular Subtyping of Prostate Cancer. *Curr Opin Urol.* 26. Mai 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4895200/>
29. Michael C Haffner et al. Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 16. Dezember 2020. URL: [Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer - PMC \(nih.gov\)](#)
30. Nikolaus Schulz et al. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell.* 5. November 2005. URL: [The molecular taxonomy of primary prostate cancer - PMC \(nih.gov\)](#)
31. Cory Abate-Shen et al. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev.* 1. Oktober 2000. URL: [Molecular genetics of prostate cancer \(cshlp.org\)](#)
32. Guocan Wang et al. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev.* 1. September 2018. URL: [Genetics and biology of prostate cancer - PMC \(nih.gov\)](#)
33. Charles Dai et al. Androgen Signaling in Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1. September 2017. URL: [Androgen Signaling in Prostate Cancer - PMC \(nih.gov\)](#)
34. Emilio Francesco Giunta et al. Molecular Characterization of Prostate Cancers in the Precision Medicine Era. *Cancers.* 2021. URL: [Cancers | Free Full-Text | Molecular Characterization of Prostate Cancers in the Precision Medicine Era | HTML \(mdpi.com\)](#)
35. Eliabeth A Fry et al. Translocations involving ETS family proteins in human cancer. *Integr Cancer Sci Ther.* 20. Juli 2018. URL: [Translocations involving ETS family proteins in human cancer - PMC \(nih.gov\)](#)
36. Francesca Demichelis et al. Distinct Genomic Aberrations Associated With ERG Rearranged Prostate Cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 1. April 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2674964/>
37. Joachim Weischenfeld et al. Integrative genomic analyses reveal an androgen-driven somatic alteration landscape in early-onset prostate cancer. *Cancer Cell.* 11. Februar 2013. URL: [Integrative Genomic Analyses Reveal an Androgen-Driven Somatic Alteration Landscape in Early-Onset Prostate Cancer: Cancer Cell](#)
38. Michael C Haffner et al. Androgen-induced TOP2B-mediated double-strand breaks and prostate cancer gene rearrangements. *Nat Genet.* August 2010. URL: [Androgen-induced TOP2B mediated double strand breaks and prostate cancer gene rearrangements \(nih.gov\)](#)
39. Sven Perner et al. TMPRSS2:ERG fusion-associated deletions provide insight into the heterogeneity of prostate cancer. *Cancer Res.* 1. September 2006. URL: [TMPRSS2:ERG Fusion-Associated Deletions Provide Insight into the Heterogeneity of Prostate Cancer | Cancer Research \(aacrjournals.org\)](#)

40. Michael M. Shen. Chromoplexy: a new category of complex rearrangements in the cancer genome. *Cancer Cell*. 13. Mai 2013. URL: [Chromoplexy: a new category of complex rearrangements in the cancer genome \(nih.gov\)](#)
41. Sylvan C. Baca et al. Punctuated Evolution of Prostate Cancer Genomes. *Cell*. 25. April 2014. URL: [Punctuated Evolution of Prostate Cancer Genomes \(nih.gov\)](#)
42. Yuanchun Ding et al. Gene Expression Differences in Prostate Cancers between Young and Old Men. *PloS Genet*. 27. Dezember 2016. URL: [Gene Expression Differences in Prostate Cancers between Young and Old Men - PMC \(nih.gov\)](#)
43. Francesca Demichellis et al. Molecular Archeology: Unearthing Androgen Induced Structural Rearrangements in Prostate Cancer Genomes. *Cancer Cell*. 11. Februar 2013. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3630373/>
44. Christopher J. Logothetis et al. Molecular Classification of Prostate Cancer Progression: Foundation for Marker driven-Treatment of Prostate Cancer. *Cancer Discov*. 28. Juni 2013. URL: [Molecular Classification of Prostate Cancer Progression: Foundation for Marker driven-Treatment of Prostate Cancer \(nih.gov\)](#)
45. Humera Khan. DETERMINANTS OF PROSTATE CANCER. August 2011. URL: [Khan_H_11_PhD.pdf \(bham.ac.uk\)](#)

19 – Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Urogenitalsystem und Zonen	– Seite 4
Abbildung 2: Zytologischer Aufbau der Prostata	– Seite 4
Abbildung 3: Globale Verteilung der Krebsfälle	– Seite 7
Abbildung 4: Globale Verteilung der Mortalität	– Seite 8
Abbildung 5: Globale Verteilung der Inzidenz	– Seite 8
Abbildung 6: Inzidenz und Mortalität im Ländervergleich	– Seite 9
Abbildung 7: Altersabhängige Darstellung der Krebsfälle	– Seite 13
Abbildung 8: Inzidenz und Mortalität zwischen weisser und schwarzer Bevölkerung	– Seite 13
Abbildung 9: Grafische Darstellung der Prostata-Erkrankungen	– Seite 19
Abbildung 10: Molekulare Subklassen	– Seite 26
Abbildung 11: Molekulare Subklassen mit charakteristischen Veränderungen	– Seite 26
Abbildung 12: Grafische Darstellung der Heterogenität	– Seite 29
Abbildung 13: Grafische Darstellung der Wirkungsweise des AR-TOP2B-Komplexes	– Seite 36
Abbildung 14: Chromoplexie und Chromotripsie im Vergleich	– Seite 37
Abbildung 15: Altersabhängige Inzidenz	– Seite 39
Abbildung 16: Chromosomale Strukturveränderungen zwischen EOPA und EPA	– Seite 39
Abbildung 17: Mögliches Verhalten nach einer Behandlung	– Seite 43

20 – Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: TNM-System

Tabelle 2: Gleason-Score

– Seite 20 – 21

– Seite 22