

Prognostische und prädiktive Marker des Prostatakarzinoms

Der Gleason Grad, die Tumorgröße (Tumorzvolumen), das Tumorstadium und der PSA-Verlauf sind die entscheidenden Parameter für die Abschätzung der Aggressivität des Prostatakarzinoms. Die klassischen Prognosefaktoren sind jedoch nicht in der Lage, den individuellen Krankheitsverlauf hinreichend vorherzusagen. Für die individuelle Risikoabschätzungen steht heute aus der Grundlagenforschung eine Reihe von Marker zur Verfügung, die zusätzliche Informationen über die Prognose (PSA- Rezidiv, Tumorprogression) und über das Ansprechen oder Resistenz gegenüber einer bestimmten Therapie liefern. Der Einsatz eines oder mehreren Marker ist immer abhängig von der Ausgangssituation (PSA, Gleason Grad, Tumorzvolumen, klinisches Stadium) und den therapeutischen Optionen.

- 1. AMACR** ist ein Enzym des Fettsäure-Stoffwechsel, das bei der Entstehung des PC eine Rolle spielt. Bei Patienten, die eine „Watchful Waiting“ Strategie verfolgen, besteht bei einem hohen Gleason Score und gleichzeitiger schwacher Expression von AMACR im Tumorgewebe ein um den Faktor 18 erhöhtes Risiko am PC zu versterben. Bei operierten Patienten sind niedrige AMACR- Werte unabhängig vom Gleason Grad, PSA-Wert und unabhängig davon, ob die Absetzungsrän der tumorfrei sind oder nicht, ein unabhängiger Risikofaktor für das PSA- Rezidiv nach radikaler Prostatektomie (RP).
- 2. Der Androgenrezeptor (AR)** vermittelt das Zellwachstum (Proliferation) und spielt bei der Entstehung und Progression des PC eine zentrale Rolle. Der bloße Nachweis des AR im Tumorgewebe des Patienten sagt wenig über seine Aktivität bzw. Funktionalität aus. Eine mehr funktionelle Analyse gelingt erst, wenn man den AR Status und die Proliferationsaktivität von Tumorzellen gleichzeitig untersucht. Dabei spielen die folgenden Variablen eine Rolle:
 - Intensität der Rezeptorexpression (stark/schwach)
 - Rezeptorverteilung (homogen/ heterogen)
 - Proliferationsaktivität (gemessen mit dem Proliferationsmarker MIB-1)

Eine starke Expression des AR signalisiert einen hypersensitiven Rezeptor, der selbst unter Androgenentzug residuelle Androgene für das Tumorwachstum nutzen kann.

Wenn derartige Tumorzellen eine hohe Proliferationsaktivität (MIB-1) aufweisen, dann liegt ein hyperaktiver AR vor, der das Tumorstadium beschleunigt.



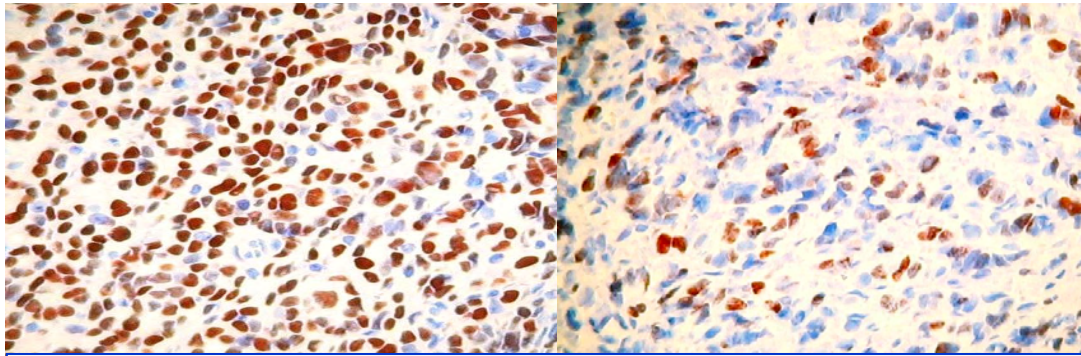
Hohe Expressionsraten des AR korrelieren mit dem klinischen Stadium, dem Lymphknotenstatus, der extraprostatatischen Tumorausdehnung (pT3a), der Samenblaseninfiltration (pT3b), dem Gleason Grad und sind ein unabhängiger Marker für das Rezidiv- freie Überleben nach radikaler Prostatektomie. Patienten mit einem hypersensitiven AR Status profitieren von einer totalen Androgenblockade, die dem hypersensitiven Rezeptor möglichst viele Androgene entzieht und den Rezeptormechanismus blockiert.

Die Überexpression des AR ist einer der wichtigsten, bis heute erkannten Ursachen für die Entstehung der Androgenresistenz. Prostatakarzinome unter Androgenentzug kompensieren den Androgenmangel durch die vermehrte Expression des AR. Der Überschuss an gebildeten Rezeptoren führt in PC Zelllinien dazu, dass

1. Antiandrogene (Flutamid, Casodex) ihre antagonistische Wirkung verlieren und, im Gegenteil, den AR stimulieren anstatt ihn zu blockieren
2. der AR jetzt auch andere Hormone (z.B. Östrogene) für das Tumorstadium nutzen kann.

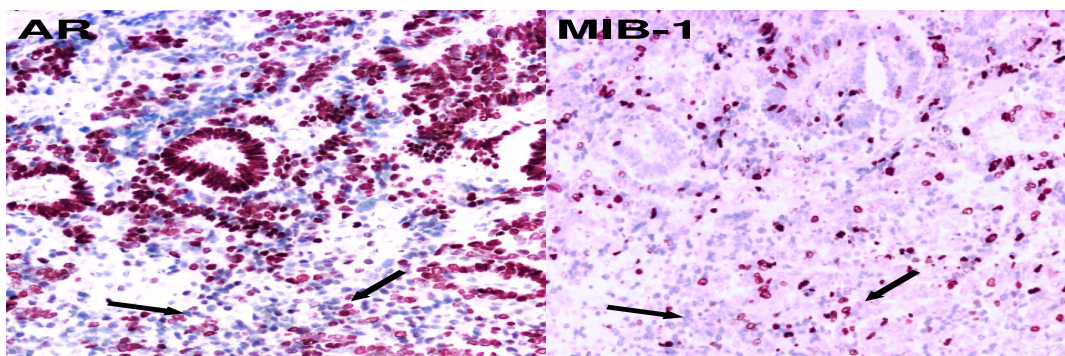
Ein rationaler Ansatz für die Therapie von Prostatakarzinompatienten mit einem hyperaktiven AR ist die Expression des AR im Tumorgewebe zu unterdrücken, was auch als „AR silencing“ bezeichnet wird. Experimentell ist es möglich die Expression des AR mit Hilfe sog. synthetic small interference RNA (siRNA), AR Antisense-Oligonukleotiden (ASO) oder mit Geldanamycin - Analoga im PC zu vermindern und somit das Tumorstadium zu drosseln. Auch Vitamin E (alpha-Tocopherol) und Selen senken signifikant die Transkriptionsaktivität des AR und den PSA- Wert in LNCaP.

Eine andere Ursache für die Entstehung der Androgenresistenz ist der Verlust des AR in den Tumorzellen. Der Nachweis eines partiellen Verlustes der AR Expression im Tumorgewebe ist ein Risikofaktor für die Androgenresistenz, während eine homogene Verteilung (Expression) des AR ein gutes Ansprechen auf die Hormontherapie prognostiziert.



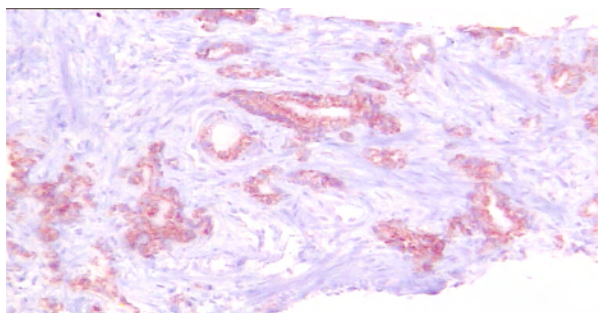
Prostatakarzinome (GS 5+5=10) mit homogener (links) and heterogener (rechts) Expression des AR. Der partielle Verlust des AR in Tumorgewebe (rechts) prognostiziert ein schlechtes Ansprechen auf die Hormontherapie

Bei einem partiellen Verlust des AR ist es wichtig den Proliferationsstatus dieser Tumorzellen zu ermitteln. Wenn Tumorzellen mit hoher Proliferationsaktivität (MIB-1) keinen AR besitzen, dann ist das ein direkter Hinweis auf das Vorliegen von Androgen- insensitive Zellen im Tumorgewebe.



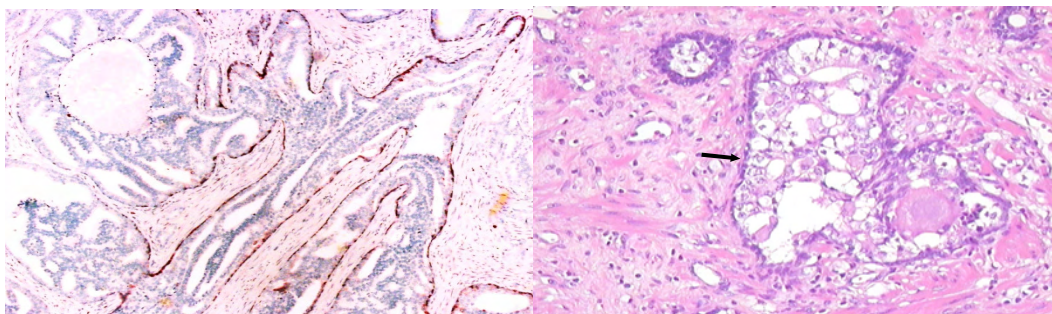
PC (GS 4+4=8) mit Androgen- insensitive Tumorzellen (→). Diese besitzen keinen AR, haben aber eine hohe Proliferationsaktivität (MIB-1).

- AZGP1** ist ein Glykoprotein (zinc-alpha2 glycoprotein), das in der normalen Prostata und im Prostatakarzinom exprimiert wird. Auf die Bedeutung von AZGP1 als Prognosefaktor wurde man erstmals aufmerksam, als man mit modernen molekularbiologischen Techniken das Genexpressionsprofil (über 22.000 Gene) von Prostatakarzinomen mit bekanntem klinischem Verlauf untersuchte. Dabei wurde festgestellt, dass Prostatakarzinome mit hohen Expressionsraten von AZGP1, unabhängig vom präoperativen PSA Wert und dem Gleason Grad, einen günstigen Verlauf haben. Diese Daten wurden kürzlich an Hand einer größeren Studie validiert. Der Verlust der Expression von AZGP1 im Tumorgewebe korreliert signifikant mit dem PSA Rezidiv, der Tumorprogression (Lymphknoten- und Knochenmetastasen) und dem Überleben nach RP. Die prognostische Aussagekraft von AZGP1 erwies sich dabei als unabhängig vom präoperativen PSA Wert, dem Gleason Grad in der RP und dem pathologischen (pT) Stadium. Entsprechende Studien über die prognostische Bedeutung von AZGP1 in Stanzbiopsien liegen zurzeit noch nicht vor. Aus den bislang publizierten postoperativen Daten lässt sich jedoch ableiten, dass der Verlust von AZGP1 in der Stanzbiopsie eine aggressive Tumorerkrankung signalisiert.



PC in der Stanzbiopsie (GS 3+4=7) mit Überexpression von AZGP1. Der Verlust von AZGP1 würde eine aggressive Tumorerkrankung signalisieren

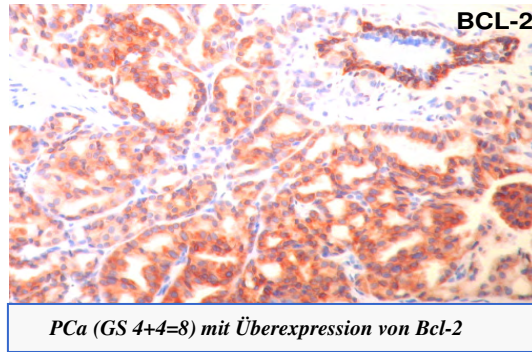
4. **Basalzellmarker (34βE12)** identifizieren die intraduktalen Ausbreitungsformen des PC. Etwa 15- 45% aller PC breiten sich im Gangsystem der Prostata aus. Dieser Ausbreitungsmodus ist mit einer Reihe von ungünstigen Prognosefaktoren (hoher Gleason Grad, extraprostatistische Tumorausdehnung, Samenblaseninfiltration, Lymphknotenmetastasen) assoziiert und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für das PSA Rezidiv dar. Der intraduktale Ausbreitungsmodus wird oftmals nicht diagnostiziert, weil viele Pathologen diese Entität unter den Begriff „HGPIN“, einem Vorläufer des PC, subsumieren. Im Hinblick auf die Therapie ist die intraduktale Ausbreitungsform des PC ein Risikofaktor für die Androgen- und Strahlenresistenz.



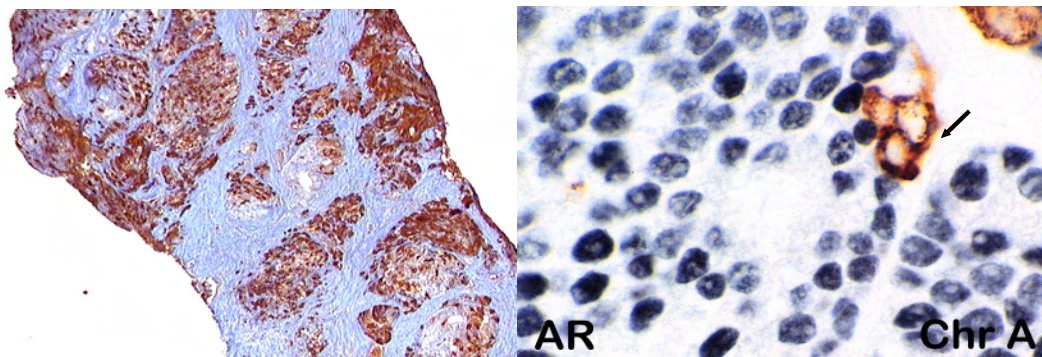
Kribriformes PC. Der Tumor zeigt mit 34βE12 eine ausgedehnte intraduktale Komponente

PC 18 Monate nach ADT3. Die intraduktale Komponente spricht kaum auf die Therapie an

5. **Bcl-2** ist ein Apoptosen- Hemmer, der das Absterben von Tumorzellen verhindert. Der Nachweis von Bcl-2 in einem unbehandelten PC signalisiert einen aggressiven Verlauf und ist ein unabhängiger Marker für das PSA- Rezidiv und Überleben nach RP. Der Nachweis von Bcl-2 in Stanzbiopsien deutet auf eine mögliche Strahlenresistenz und die Notwendigkeit ergänzender Maßnahmen hin. Vitamin E, Aspirin und Taxane unterdrücken die biologische Funktion von Bcl-2. Andererseits sollten Substanzen, die Bcl-2 fördern (z.B. Curcumin) vermieden werden. Klinische Studien zeigen, dass Bcl-2 positive Prostatakarzinome besser auf eine Chemotherapie mit Taxanen ansprechen als Karzinome ohne Bcl-2 Nachweis.

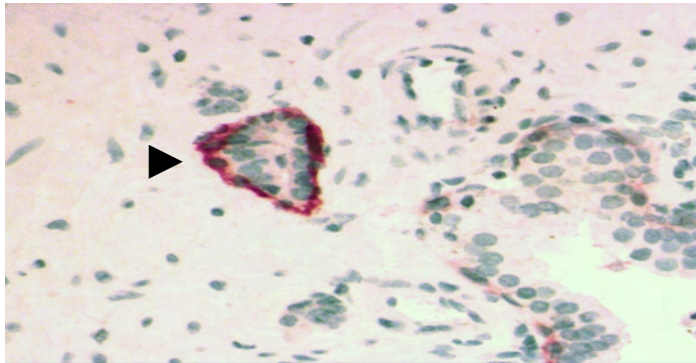


6. **Chromogranin A (CGA)** detektiert in etwa 10% aller PC eine multifokale oder ausgedehnte neuroendokrine (NE) Differenzierung. Dieser Befund entgeht der pathologischen und klinischen Routinediagnostik. Die NE Tumorzellen sind im Tumorgewebe erst mit CGA nachweisbar. Sie produzieren kein PSA und werden durch die klinische PSA Diagnostik nicht erkannt.
- CGA- positive PC Zellen sind androgenunabhängig und resistent gegenüber der Bestrahlung und der Androgenentzugstherapie. Diese potentiell unsterblichen Zellpopulationen produzieren große Mengen an VEGF (vascular endothelial growth factor) und sind somit an der Angiogenese beteiligt. Der klinische Nachweis einer NE Differenzierung erfolgt durch die Bestimmung der Serumwerte vom CGA und NSE, wobei erst deren Verlauf prognostisch entscheidend ist.
- Von einer dreifachen Hormonblockade als primäre Therapieoption ist abzuraten, wenn der Tumor NE Zellen aufweist. Die radikale Prostatektomie eliminiert die therapieresistenten NE Tumorzellen sicherer als die Bestrahlung. Tritt die NE Differenzierung erst unter der Hormontherapie auf, dann sollte man auf eine intermittierende Androgenblockade umsteigen. Der Nachweis einer signifikanten NE Differenzierung mit CGA deutet auf die Notwendigkeit einer Chemotherapie oder den Einsatz von Somatostatin- Analoga wie z.B. Lanreotide® oder Sandostatin® und von Angiogenese- Hemmer (Thalidomid, Avastin®) hin.



PC (GS 4+4=8) mit ausgedehnter neuroendokriner Differenzierung (CGA). Neuroendokrine Tumorzellen (→) besitzen keinen Androgenrezeptor und sind deshalb primär Androgen- insensitiv

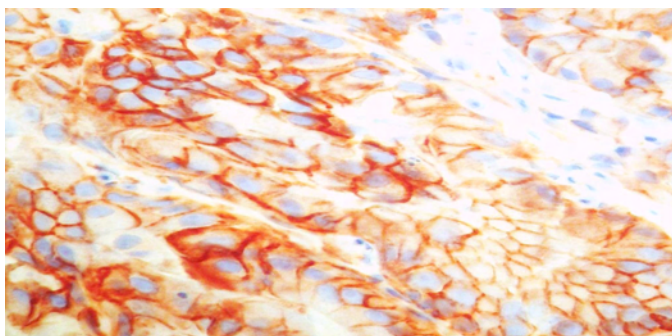
7. **COX-2 (Cyclooxygenase-2)** ist ein Enzym, das nicht nur bei chronisch entzündlichen Prozessen, sondern auch bei der Entstehung und Progression des PC eine Rolle spielt. Klinische Studien zeigen, dass die Expression von COX-2 ein unabhängiger Prognosefaktor für das PSA Rezidiv nach radikaler Prostatektomie darstellt. In einer Beobachtungszeit von 62 Monaten sah der COX-2 Test das Tumorrezidiv mit einer Sensitivität von 82.4% und einer Spezifität von 81.3% voraus. Der COX-2 Inhibitor Celecoxib besitzt antitumorale Eigenschaften in PC- Zelllinien. In der klinischen Erprobung (Phase II Studie) verzögert Celecoxib das PSA Rezidiv nach externer Bestrahlung und radikaler Prostatektomie. Alternativ kann die Expression von COX-2 im PC auch die Einnahme von Fischöl vermindert werden.
8. **Disseminierte Tumorzellen in Lymphknoten** können mit immunhistochemischen Marker (PSA, Pan- Keratine) sicher nachgewiesen werden und dokumentieren das Vorliegen einer minimal disseminierte (systemischen) Tumorerkrankung. Im Stadium pT3, pN0 werden in etwa 15% der Fälle disseminierte Tumorzellen immunhistochemisch in Lymphknoten nachgewiesen, die nach konventioneller pathologische Untersuchung als tumorfrei eingestuft wurden. Dieser Befund entspricht der sog. okkulten Metastasierung. Nach neuen Untersuchungen erwies sich der Nachweis von disseminierten Tumorzellen in Lymphknoten als ein unabhängiger Risikofaktor bezüglich der Rezidiv- und Sterberate. Prostatakarzinome im Stadium der okkulten Metastasierung (pN0) verhalten sich prognostisch ähnlich wie Prostatakarzinome im Stadium pN1 mit histologisch nachweisbaren Lymphknotenmetastasen.
9. **DNA- Ploidie** umschreibt den DNA-Gehalt von Tumorzellen und liefert drei prognostische Gruppen, d.h. diploid, tetraploid und aneuploid. Ein aneuploider DNA-Befund spricht für eine aggressive Tumorerkrankung mit der Notwendigkeit einer aggressiven Therapie. Eine deutlich bessere Prognose haben diploide Tumoren. Die Ploidie kann in Stanzbiopsien nur dann bestimmt werden, wenn ausreichend Tumorgewebe erfasst wurde. Ferner ist darauf zu achten, dass in der Messprobe keine Zellen der HGPIN enthalten sind. HGPIN ist ein Vorläufer des PC, kann aber durchaus einen aneuploiden DNA- Befund verursachen
10. Die **Endothelmarker (D2-40 und CD34)** sind für den sicheren Nachweis oder Ausschluss von Tumorzelleinbrüchen in Lymph- oder Blutgefäßen erforderlich. Lymphknotenmetastasen können erst dann entstehen, wenn Tumorzellen in Lymphgefäße eingebrochen sind. Die Entstehung von Knochen- und anderen Fernmetastasen setzt voraus, dass Tumorzellen den Anschluss an Blutgefäßen gefunden haben. Mit Hilfe der Immunhistochemie ist es heute möglich zwischen Lymph- und Blutgefäßeinbrüchen zu unterscheiden. Beim Nachweis von Lymphspalteneinbrüchen (D2-40 +, CD34 + oder -) in der RP finden sich deutlich häufiger Lymphknotenmetastasen (70%) als keine Metastasen (10%). Patienten mit nachgewiesenen Lymphspalteneinbrüchen (D2-40 +, CD34 + oder -) in der RP entwickeln nach postoperativer Bestrahlung häufiger PSA- Rezidive und Metastasen als die Patienten, bei denen keine Lymphspalteneinbrüche nachweisbar sind. Der Nachweis von Blutgefäßeinbrüchen (CD34 +; D2-40 -) ist dagegen ein Risikofaktor für die Entstehung von Knochen- oder anderen Fernmetastasen.



Kleiner Tumorausläufer neben einer normalen Prostata-drüse. D2-40 lokalisiert den Tumorausläufer zweifelsfrei in einem kleinen Lymphgefäß (►). Der Tumor hat somit Zugang zum Lymphabfluss.

11. Fatty acid synthase (FAS) ist ein Enzym des Fettsäure-Stoffwechsel, das eine Rolle bei der Entstehung und Progression des PC spielt. Hohe FAS- Werte in Stanzbiopsien sind ein unabhängiger Marker für das pathologische Stadium (pT), die Tumorprogression nach RP und sind assoziiert mit der Entstehung der Androgenresistenz. Die biologische Wirkung von FAS kann durch den Fettzügler Orlistat® gehemmt werden.

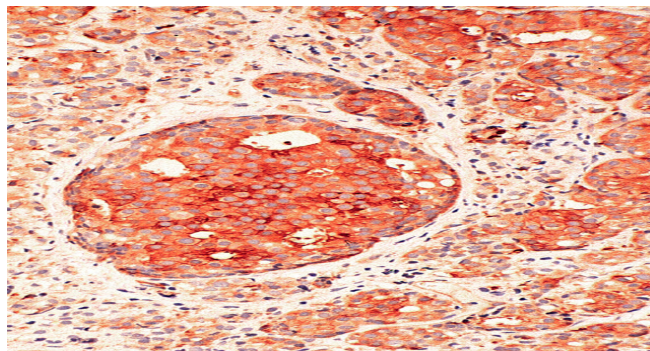
12. HER2/neu und EGF-R (HER1) gehören zur Familie der Epidermale Growth Factor Rezeptoren (EGF-R) der Tyrosinkinase, die den Androgenrezeptor Liganden-unabhängig (d.h. auch unter Androgenentzug) aktivieren. Wenn HER1 und HER2/neu vorhanden sind (cut off >10%), dann hat der Tumor die Fähigkeit auch ohne Androgene zu wachsen. HER1 und HER2/neu sind somit unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung der Androgenresistenz. HER1 und HER2/neu werden in der Regel erst in aggressiven PC (≥ GS 4+3) nachgewiesen. Der neue duale (HER1 / HER2) Tyrosinkinase Inhibitor Lapatinib drosselt das Tumorwachstum und die PSA Produktion in LNCaP und ist zurzeit in der klinischen Erprobung.



PC(GS 4+4=8) mit einer membranösen HER2/neu Immunreaktion

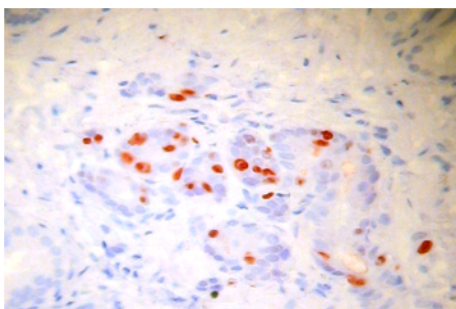
13. HSP-27 gehört zu den Hitzeschockproteinen, die Zellen unter diversen Schädigungen (Hitze, Chemotherapie, Bestrahlung, Hormonentzug, etc.) vor dem Zelltod schützen und in mehreren Krebsarten (Prostata, Mamma, etc.) an der Therapieresistenz beteiligt

sind. HSP-27 wird im normalen Prostataepithel exprimiert, geht aber bei der malignen Transformation (HGPIN) und in den Anfangsstadien des Prostatakarzinoms verloren. Erst bei höheren Gleason Graden und bei Organ- überschreitenden Prostatakarzinomen wird HSP-27 wieder exprimiert. Das HSP-27 Gen gehört zu den Genen, die im Androgen- insensitiven Tumorstadium im Vergleich zu den Hormon- abhängigen Prostatakarzinomen am häufigsten überexprimiert werden. Der Nachweis einer starken Expression von HSP-27 im Prostatakarzinom ist ein unabhängiger Marker für das Überleben nach RP und signalisiert eine aggressive Tumorerkrankung und eine Therapieresistenz. Experimentell ist es möglich die Expression von HSP-27 im PC therapeutisch zu beeinflussen. Mit Hilfe sog. synthetic small interference RNA (siRNA) und HSP-27 Antisens- Oligonukleotiden (ASO) wird die Expression von HSP-27 reduziert, was die Induktion der Apoptose, die Reduzierung des Tumorwachstums und die Sensibilisierung der Tumorzellen gegenüber der Bestrahlung zur Folge hat. Entsprechende klinische Studien liegen zurzeit noch nicht vor.



Starke Expression von HSP-27 in einem Androgen- insensitiven Prostatakarzinom

- 14. MIB-1** ermittelt die Proliferationsaktivität eines Tumors und ist ein Maß für das Tumorwachstum. Der MIB-1 Test korreliert gut, aber nicht immer mit dem Gleason Grad. PC mit einer Proliferationsaktivität von $> 10\%$ gehören prinzipiell zu den aggressiven Tumoren. Hohe MIB-1 Raten sind unabhängige Marker für das Überleben nach radikaler Prostatektomie (RP), Bestrahlung und nach abwartender Haltung (watchful waiting). Dieser Zusammenhang lässt sich wie folgt erklären. Beim PC besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der Proliferationsaktivität und dem Risiko einer systemischen Tumorerkrankung, bei der die lokalen therapeutischen Maßnahmen (Prostatektomie, Bestrahlung) versagen.



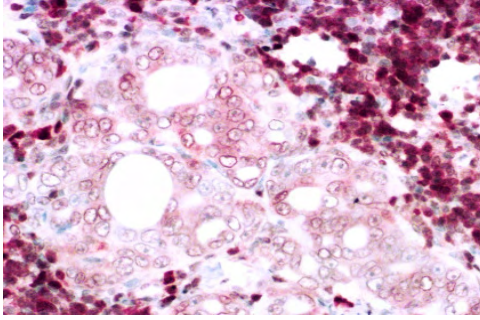
Prostatebiopsie mit einem Gleason 3 + 3 = 6 Karzinom. Aufgrund des Gleason Grades hat der Patient eine Option auf watchful waiting oder eine low dose Brachytherapie. Der MIB-1 Test zeigt jedoch eine unverhältnismäßig hohe Proliferationsaktivität von 20 %. Dieser Befund zeigt, trotz des günstigen Gleason Grades, das Vorliegen eines aggressiven PC und stellt die Option auf eine watchful waiting Strategie oder eine low dose Brachytherapie in Frage.

- 15. MUC-1** ist ein Glykoprotein, das unabhängig vom PSA-Wert und dem Gleason Grad das Rezidiv nach RP prognostiziert. Neue Untersuchungen weisen in 90% der Lymphknotenmetastasen von PC Patienten MUC-1 nach, was darauf hindeutet, dass die Expression von MUC-1 mit dem Vorliegen einer systemischen Tumorerkrankung assoziiert ist. Der Nachweis von MUC-1 im Tumorgewebe ist unabdingbar für Patienten, für welche die Impftherapie MVA-MUC-1-IL2 eine Option ist. Erste klinische Studien zeigen, dass mit dem Impfstoff MVA-MUC-1-IL2 bei 60% der Patienten der PSA Anstieg nach RP oder Bestrahlung verzögert und die PSA Verdoppelungszeit bei 30% der Patienten um >50% verlängert wird.
- 16. PAP** und **PSA** werden in der normalen Prostata und im PC durch Androgene reguliert. Ihre Expression setzt somit einen funktionierenden Androgenrezeptor (AR) voraus. Der Verlust dieser Enzyme im PC ist ein Hinweis auf einen defekten AR Mechanismus. Das zeigen klinische Studien (180 Patienten mit tastbaren PC (T2- T4) unter Androgenentzug (71 Monate), bei denen PSA im Prostatagewebe (T- PSA) bestimmt und mit der Progressionsrate und der Sterberate (†) korreliert wurden. Dabei erwiesen sich niedrige Expressionsraten von PSA im Tumorgewebe als prognostisch ungünstig,

T- PSA	Progressionsrate	†
Niedrig	93%	87%
Intermediär	15%	10%
Hoch	0%	0%

Bei Patienten, für welche die Impftherapie Provenge® gegen PAP-positive Tumorzellen eine Option ist, sollte sicher gestellt sein, dass im Tumorgewebe auch PAP exprimiert wird.

- 17. p27** verhindert den Eintritt von Tumorzellen in den Zellzyklus (Tumorsuppressor, Wachstumshemmer). 23% der Patienten mit klinisch organbegrenzten PC und 47% der am metastasierten PC versterbenden Patienten haben Mutationen des p27 Gens. Unabhängig vom Auftreten von Mutationen haben alle Patienten mit einer verminderten Expression von p27 kürzere PSA- freie Intervalle als Patienten mit einer erhaltenen Expression von p27. In Stanzbiopsien ist p27 ein unabhängiger Marker für das PSA- Rezidivrisiko nach RP. Patienten mit einem p27-Index von <45% haben ein 2,5-fach erhöhtes Risiko eines PSA- Rezidiv nach RP. Bei operierten Patienten mit organbegrenzten Tumoren (pT2) ist p27 ein unabhängige Marker für das PSA- Rezidiv.
- p27 ist auch ein wichtiger Marker für das Ansprechen auf eine Hormontherapie. Beim hormonabhängigen PC nimmt unter Androgenentzug die p27 Expression zu, was das Wachstum der Tumorzellen unterdrückt. Der Verlust von p27 deutet dagegen darauf hin, dass die Tumorzellen unter Hormontherapie unkontrolliert weiter wachsen. Geringe Expressionsraten von p27 sind somit ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung der Androgenresistenz.



Lymphknotenmetastase eines Patienten mit einem androgen-insensitiven PC. Der Befund zeigt den vollständigen Verlust von p27 in den Tumorzellen. Eine normale (starke) p27 Expression findet sich im angrenzenden Lymphknotengewebe.

- 18. p53** ist ein Onkogen, das gewöhnlich erst in aggressiven PC (\geq GS 4+3) exprimiert wird. Ein p53 Index $>20\%$ ist ein unabhängiger Risikofaktor für Fernmetastasen bei Patienten mit externer Bestrahlung unter Androgenentzug. Bei operierten Patienten ist p53 ein unabhängiger Marker für das PSA- Rezidiv.

- 19. Somatostatin Rezeptoren** werden durch das in den neuroendokrinen Tumorzellen produzierte Somatostatin aktiviert und durch Somatostatin- Analoga blockiert. Bei Patienten für die Somatostatin- Analoga eine therapeutische Option darstellen, empfiehlt sich der Nachweis der entsprechenden Somatostatin- Rezeptoren im Tumorgewebe

- 20. Thymosin β -15** reguliert das Invasionsverhalten des PC. Hohe Thymosin β -15 Werte identifizieren Patienten mit einem erhöhten Risiko von Knochenmetastasen. Bei hohen Thymosin β -15 Werte im Tumorgewebe entwickeln 62% der Patienten Knochenmetastasen, bei niedrigen Thymosin β -15 Werten nur 13%. Die PSA-Rezidivfreiheit in den ersten 5 Jahren nach RP wird bei Patienten mit einer niedrigen Expression von Thymosin β -15 in 83% der Fälle erreicht, bei Patienten mit hoher Thymosin β -15 Expression in nur 25% der Fälle

Zusammenfassung

Die Aggressivität des Prostatakarzinoms ergibt sich nicht nur aus dem Gleason Grad, der Tumorgröße (Tumolvolumen) und der Höhe bzw. Anstiegsgeschwindigkeit des PSA Wertes, sondern auch aus seinen biologischen Eigenschaften. Die folgenden Marker sind mit einer aggressiven Tumorerkrankung assoziiert.

Markerprofil des aggressiven Prostatakarzinoms

Marker Profil
Hohe Proliferationsaktivität (MIB-1)
Verlust von p27
p53
HER1 and HER-2/ neu
BCL-2
MUC-1
HSP-27
Verlust von AZGP1
Verlust von PSA, PAP, AMACR
DNA Aneuploidie
Lymph- und Blutgefäßeinbrüche (D2-40, CD34)
Disseminierte Tumorzellen (okkulte Metastasierung)
Intraduktale Tumorausbreitung (34βE12)

Bei einem ungünstigen Markerprofil besteht die Gefahr einer systemischen Tumorerkrankung. Der Lymphknotenstatus steht dann im Rahmen einer Therapieentscheidung ganz im Vordergrund.

Zu den Marker der Strahlenresistenz gehören:

- **alle die Risikofaktoren, die mit einer systemischen Tumorerkrankung assoziiert werden (siehe oben)**
- **multifokale oder ausgedehnte neuroendokrine Differenzierung (CGA)**
- **die intraduktale Tumorausdehnung**

Markerprofil des Androgen-insensitiven Prostatakarzinoms

Marker Profil
Ausgedehnte NE Differenzierung (CGA)
Verlust von p27
HER1 und HER-2/ neu
BCL-2
HSP-27
Hypersensitiver AR
Intraduktale Tumorausdehnung
DNA Aneuploidie

Bei einer ungünstigen Markerkonstellation besteht die Gefahr einer schnell sich entwickelnden Androgenresistenz.

In Abhängigkeit von der Markerkonstellation eröffnen sich gewisse therapeutische Optionen.

Markerprofil und therapeutische Optionen (Molekulares Targeting)

Marker/ Target	Marker Profil	Therapieoption
Androgenrezeptor	hypersensitive AR	ADT3 AR silencing*
BCL-2	Positiv	Taxane, Vitamin E, Aspirin
Chromogranin A (CGA)	Positiv (multifokal und ausgedehnt)	RP besser als RT Intermittierende AB, Somatostatin- Analoga Anti-Angiogenese (Thalidomid)
COX-2	Hohe Expressionsraten (2+,3+)	COX-2 Inhibition
FAS	Hohe Expressionsraten (2+,3+)	Orlistat
HER1 and HER2/neu	>10%	ADT3, Lapatinib*
MUC-1	Positiv	MVA-MUC-1-IL2
PAP	Positiv	Provenge
Somatostatin-Rezeptor	Positiv	Somatostatin-Analoga
Okkulte Metastasierung	Disseminierte Tumorzellen	Systemische Therapie

* experimentell

Literaturverzeichnis

AMACR

1. Rubin MA, Bismar TA, Andren O, et al: Decreased alpha-methylacyl CoA racemase expression in localized prostate cancer is associated with an increased rate of biochemical recurrence and cancer-specific death. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1424-32, 2005. PMID 15941951

Androgenrezeptor

1. Tilley WD, Lim-Tio SS, Horsfall DJ, et al: Detection of discrete androgen receptor epitopes in prostate cancer by immunostaining: measurement by color video image analysis. *Cancer Res* 54:4096-102, 1994. PMID 7518349
2. Hobisch A, Culig Z, Radmayr C, et al: Distant metastases from prostatic carcinoma express androgen receptor protein. *Cancer Res* 55:3068-72, 1995. PMID 7541709
3. Prins GS, Sklarew RJ, Pertschuk LP: Image analysis of androgen receptor immunostaining in prostate cancer accurately predicts response to hormonal therapy. *J Urol* 159:641-9, 1998. PMID 9474117
4. Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, et al: Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer Res* 57:314-9, 1997. PMID 9000575
5. Koivisto P, Kolmer M, Visakorpi T, et al: Androgen receptor gene and hormonal therapy failure of prostate cancer. *Am J Pathol* 152:1-9, 1998. PMID 9422516
6. Olapade-Olaopa EO, MacKay EH, Taub NA, et al: Malignant transformation of human prostatic epithelium is associated with the loss of androgen receptor immunoreactivity in the surrounding stroma. *Clin Cancer Res* 5:569-76, 1999. PMID 10100708
7. Takeda H, Akakura K, Masai M, et al: Androgen receptor content of prostate carcinoma cells estimated by immunohistochemistry is related to prognosis of patients with stage D2 prostate carcinoma. *Cancer* 77:934-40, 1996. PMID 8608487
8. Sweat SD, Pacelli A, Bergstralh EJ, et al: Androgen receptor expression in prostate cancer lymph node metastases is predictive of outcome after surgery. *J Urol* 161:1233-7, 1999. PMID 10081876
9. Li R, Wheeler T, Dai H, et al: High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate: cancer patients treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 28:928-34, 2004. PMID 15223964
10. Henshall SM, Quinn DI, Lee CS, et al: Altered expression of androgen receptor in the malignant epithelium and adjacent stroma is associated with early relapse in prostate cancer. *Cancer Res* 61:423-7, 2001. PMID 11212224
11. Singh P, Uzgar A, Litvinov I, Denmeade SR, Isaacs JT. Combinatorial androgen receptor targeted therapy for prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2006, 13(3):653-66.
12. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, Rosenfeld MG, Sawyers CL. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med*. 2004, 10(1):33-9.
13. Zhang H, Wu Y, Malewicz B, Lu J, Li S, Marshall J, Ip C, Dong Y. Augmented suppression of androgen receptor signaling by a combination of alpha-tocopheryl succinate and methylseleninic acid, *Cancer*. 2006 Nov 21; PMID:17120196

14. Lee SO, Yeon Chun J, Nadiminty N, Trump DL, Ip C, Dong Y, Gao AC. Monomethylated selenium inhibits growth of LNCaP human prostate cancer xenograft accompanied by a decrease in the expression of androgen receptor and prostate-specific antigen (PSA). *Prostate*. 2006;1;66(10):1070-5.

AZGP1 (Zinc-alpha2-glycoprotein)

1. Lapointe J, Li C, Higgins JP, et al: Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:811-6, 2004. PMID 14711987
2. Henshall SM, Horvath LG, Quinn DI, Eggleton SA, Grygiel JJ, Stricker PD, Biankin AV, Kench JG, Sutherland RL.: Zinc-alpha2-glycoprotein expression as a predictor of metastatic prostate cancer following radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst.* 2006, 4;98(19):1420-4.
3. Descazeaud A, de la Taille A, Allory Y, Faucon H, Salomon L, Bismar T, Kim R, Hofer MD, Chopin D, Abbou CC, Rubin MA.: Characterization of ZAG protein expression in prostate cancer using a semi-automated microscope system. *Prostate.* 2006; 66(10):1037-43.

Basalzellmarker/ intraduktale Ausbreitung des Prostatakarzinoms

1. Bonkhoff H. Prognostic factors in prostate cancer. *Pathologe.* 2005 26(6):433-43.
2. Ohori M, Kattan M, Scardino PT, Wheeler TM. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2004; 17(3):349-59.
3. Dawkins HJ, Sellner LN, Turbett GR, Thompson CA, Redmond SL, McNeal JE, Cohen RJ. Distinction between intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P), high-grade dysplasia (PIN), and invasive prostatic adenocarcinoma, using molecular markers of cancer progression. *Prostate.* 2000; 44(4):265-70.
4. Cohen RJ, McNeal JE, Baillie T. Patterns of differentiation and proliferation in intraductal carcinoma of the prostate: significance for cancer progression. *Prostate.* 2000; 43(1):11-9
5. McNeal JE, Yemoto CE. Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinical correlations. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20(7):802-14.
6. Cohen R., Wheeler T., Bonkhoff H., Rubin M. A proposal on the identification, histologic reporting and implications of intraductal prostatic carcinoma. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* (im Druck)

BCL-2

1. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al: Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 156:1511-6, 1996. PMID 8808919
2. Apakama I, Robinson MC, Walter NM, et al: bcl-2 overexpression combined with p53 protein accumulation correlates with hormone-refractory prostate cancer. *Br J Cancer* 74:1258-62, 1996. PMID 8883414
3. Meyers FJ, Gumerlock PH, Chi SG, et al: Very frequent p53 mutations in metastatic prostate carcinoma and in matched primary tumors. *Cancer* 83:2534-9, 1998. PMID 9874460

4. Quinn DI, Henshall SM, Head DR, et al: Prognostic significance of p53 nuclear accumulation in localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Cancer Res* 60:1585-94, 2000. PMID 10749127
5. Stattin P, Westin P, Damber JE, et al: Short-term cellular effects induced by castration therapy in relation to clinical outcome in prostate cancer. *Br J Cancer* 77:670-5, 1998. PMID 9484828
6. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi KF, et al: p53 nuclear protein expression is an independent prognostic marker in clinically localized prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 1:1295-300, 1995. PMID 9815924
7. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, et al: Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 52:6940-4, 1992. PMID 1458483
8. Colombel M, Symmans F, Gil S, et al: Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone-refractory human prostate cancers. *Am J Pathol* 143:390-400, 1993. PMID 7688182
9. Berchem GJ, Bosseler M, Sugars LY, et al: Androgens induce resistance to bcl-2-mediated apoptosis in LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res* 55:735-8, 1995. PMID 7850782
10. McConkey DJ, Greene G, Pettaway CA: Apoptosis resistance increases with metastatic potential in cells of the human LNCaP prostate carcinoma line. *Cancer Res* 56:5594-9, 1996. PMID 8971161
11. Quinn DI, Henshall SM, Sutherland RL: Molecular markers of prostate cancer outcome. *Eur J Cancer* 41:858-87, 2005. PMID 15808955
12. Rosser CJ, Reyes AO, Vakar-Lopez F, et al: Bcl-2 is significantly overexpressed in localized radio-recurrent prostate carcinoma, compared with localized radio-naive prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:1-6, 2003. PMID 12694817
13. Brewster SF, Oxley JD, Trivella M, et al: Preoperative p53, bcl-2, CD44 and E-cadherin immunohistochemistry as predictors of biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Urol* 161:1238-43, 1999. PMID 10081877
14. Borre M, Nerstrom B, Overgaard J: The natural history of prostate carcinoma based on a Danish population treated with no intent to cure. *Cancer* 80:917-28, 1997. PMID 9307192
15. Stackhouse GB, Sesterhenn IA, Bauer JJ, et al: p53 and bcl-2 immunohistochemistry in pretreatment prostate needle biopsies to predict recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 162:2040-5, 1999. PMID 10569564
16. Bubendorf L, Sauter G, Moch H, et al: Prognostic significance of Bcl-2 in clinically localized prostate cancer. *Am J Pathol* 148:1557-65, 1996. PMID 8623924
17. Yoshino T, Shiina H, Urakami S, Kikuno N, Yoneda T, Shigeno K, Igawa M. Bcl-2 expression as a predictive marker of hormone-refractory prostate cancer treated with taxane-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2006, 15;12(20 Pt 1):6116-24.

Chromogranin A (CGA) / Neuroendokrine Differenzierung

1. Berruti A, Mosca A, Tucci M, et al: Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostate cancer patients with hormone-refractory disease. *Endocr Relat Cancer* 12:109-17, 2005. PMID 15788643
2. Vashchenko N, Abrahamsson PA: Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities. *Eur Urol* 47:147-55, 2005. PMID 15661408

3. Bonkhoff H, Fixemer T: [Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. An unrecognized and therapy-resistant phenotype]. *Urologe A* 43:836-42, 2004. PMID 15048555
4. Sciarra A, Mariotti G, Gentile V, et al: Neuroendocrine differentiation in human prostate tissue: is it detectable and treatable? *BJU Int* 91:438-45, 2003. PMID 12603395
5. Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, et al: Potential clinical value of circulating chromogranin A in patients with prostate carcinoma. *Ann Oncol* 12 Suppl 2:S153-7, 2001. PMID 11762344
6. Bonkhoff H: Neuroendocrine differentiation in human prostate cancer. Morphogenesis, proliferation and androgen receptor status. *Ann Oncol* 12 Suppl 2:S141-4, 2001. PMID 11762342
7. di Sant'Agnese PA: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: an update on recent developments. *Ann Oncol* 12 Suppl 2:S135-40, 2001. PMID 11762341
8. Fixemer T, Remberger K, Bonkhoff H: Apoptosis resistance of neuroendocrine phenotypes in prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 53:118-23, 2002. PMID 12242726
9. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K: Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells. *Hum Pathol* 26:167-70, 1995. PMID 7532147
10. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K: Androgen receptor status in endocrine-paracrine cell types of the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 423:291-4, 1993. PMID 7694424
11. Kokubo H, Yamada Y, Nishio Y, et al: Immunohistochemical study of chromogranin A in Stage D2 prostate cancer. *Urology* 66:135-40, 2005. PMID 15992907

COX-2

1. Pruthi RS, Derksen JE, Moore D, et al: Phase II Trial of Celecoxib in Prostate-Specific Antigen Recurrent Prostate Cancer after Definitive Radiation Therapy or Radical Prostatectomy. *Clin Cancer Res.* 12:2172-7, 2006. PMID 16609031
2. Pruthi RS, Derksen JE, Moore D: A pilot study of use of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy. *BJU Int.* 93:275-8, 2004. PMID 14764122
3. Cohen BL, Gomez P, Omori Y, et al: Cyclooxygenase-2 (cox-2) expression is an independent predictor of prostate cancer recurrence. *Int J Cancer*, 2006. PMID 16557596
4. Shigemura K, Shirakawa T, Wada Y, Kamidono S, Fujisawa M, Gotoh A. Antitumor effects of etodolac, a selective cyclooxygenase-II inhibitor, against human prostate cancer cell lines in vitro and in vivo. *Urology.* 2005, 66(6):1239-44
5. Narayanan BA, Narayanan NK, Pttman B, Reddy BS. Adenocarcinoma of the mouse prostate growth inhibition by celecoxib: downregulation of transcription factors involved in COX-2 inhibition. *Prostate.* 2006, 15;66(3):257-65.

Disseminierte Tumorzellen

1. Pagliarulo V, Hawes D, Brands FH, Groshen S, Cai J, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner DG, Cote RJ. Detection of occult lymph node metastases in locally advanced node-negative prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006 20;24(18):2735-42.
2. Ferrari AC, Stone NN, Kurek R, Mulligan E, McGregor R, Stock R, Unger P, Tunn U, Kaisary A, Droller M, Hall S, Renneberg H, Livak KJ, Gallagher RE, Mandeli J. Molecular load of

pathologically occult metastases in pelvic lymph nodes is an independent prognostic marker of biochemical failure after localized prostate cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2006 1;24(19):3081-8.

DNA Ploidie

1. Schröder F, Tribukait B, Bocking A, et al: Clinical utility of cellular DNA measurements in prostate carcinoma. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 162:51-63, 1994. PMID 7529429
2. Lieber MM: DNA ploidy in prostate cancer: potential measurement as a surrogate endpoint biomarker. *J Cell Biochem Suppl* 19:246-8, 1994. PMID 7529855
3. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, et al: Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* (216):34-63, 2005. PMID 16019758
4. Lorenzato M, Rey D, Durlach A, et al: DNA image cytometry on biopsies can help the detection of localized Gleason 3+3 prostate cancers. *J Urol* 172:1311-3, 2004. PMID 15371830
5. Shankey TV, Kallioniemi OP, Koslowski JM, et al: Consensus review of the clinical utility of DNA content cytometry in prostate cancer. *Cytometry* 14:497-500, 1993. PMID 8354122
6. Cheng L, Sebo TJ, Slezak J, et al: Predictors of survival for prostate carcinoma patients treated with salvage radical prostatectomy after radiation therapy. *Cancer* 83:2164-71, 1998. PMID 9827721

Endothelmarker (D2-40, CD34)

1. Roma AA, Magi-Galluzzi C, Kral MA, Jin TT, Klein EA, Zhou M. Peritumoral lymphatic invasion is associated with regional lymph node metastases in prostate adenocarcinoma. *Mod Pathol.*2006;19(3):392-8.
2. Zeng Y, Opeskin K, Horvath LG, Sutherland RL, Williams ED. Lymphatic vessel density and lymph node metastasis in prostate cancer. *Prostate.* 1;65(3):222-30.
3. Ferrari MK, McNeal JE, Malhotra SM, Brooks JD. Vascular invasion predicts recurrence after radical prostatectomy: stratification of risk based on pathologic variables. *Urology.* 2004 Oct;64(4):749-53.
4. Cheng L, Jones TD, Lin H, Eble JN, Zeng G, Carr MD, Koch MO. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 2005 174(6):2181-5.
5. Shariat SF, Khoddami SM, Saboorian H, Koeneman KS, Sagalowsky AI, Cadeddu JA, McConnell JD, Holmes MN, Roehrborn CG. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol.* 2004;171(3):1122-7
6. Brooks JP, Albert PS, O'Connell J, McLeod DG, Poggi MM. Lymphovascular invasion in prostate cancer: prognostic significance in patients treated with radiotherapy after radical prostatectomy. *Cancer.* 2006;106(7):1521-6.

FAS

1. Kridel SJ, Axelrod F, Rozenkrantz N, et al: Orlistat is a novel inhibitor of fatty acid synthase with antitumor activity. *Cancer Res* 64:2070-5, 2004. PMID 15026345
2. Pflug BR, Pecher SM, Brink AW, et al: Increased fatty acid synthase expression and activity during progression of prostate cancer in the TRAMP model. *Prostate* 57:245-54, 2003. PMID 14518031
3. Rossi S, Graner E, Febbo P, et al: Fatty acid synthase expression defines distinct molecular signatures in prostate cancer. *Mol Cancer Res* 1:707-15, 2003. PMID 12939396
4. Swinnen JV, Roskams T, Joniau S, et al: Overexpression of fatty acid synthase is an early and common event in the development of prostate cancer. *Int J Cancer* 98:19-22, 2002. PMID 11857379
5. Pizer ES, Pflug BR, Bova GS, et al: Increased fatty acid synthase as a therapeutic target in androgen-independent prostate cancer progression. *Prostate* 47:102-10, 2001. PMID 11340632
6. Shurbaji MS, Kalbfleisch JH, Thurmond TS: Immunohistochemical detection of a fatty acid synthase (OA-519) as a predictor of progression of prostate cancer. *Hum Pathol* 27:917-21, 1996. PMID 8816886
7. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW: OA-519 (fatty acid synthase) as an independent predictor of pathologic state in adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 45:81-6, 1995. PMID 7817483

HER2/neu/ HER1

1. Shi Y, Brands FH, Chatterjee S, et al: Her-2/neu expression in prostate cancer: high level of expression associated with exposure to hormone therapy and androgen independent disease. *J Urol* 166:1514-9, 2001. PMID 11547123
2. Morote J, de Torres I, Caceres C, et al: Prognostic value of immunohistochemical expression of the c-erbB-2 oncoprotein in metastatic prostate cancer. *Int J Cancer* 84:421-5, 1999. PMID 10404097
3. Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O: c-erbB-2 oncoprotein: a potential biomarker of advanced prostate cancer. *Prostate* 30:195-201, 1997. PMID 9122045
4. Gregory CW, Whang YE, McCall W, et al: Heregulin-induced activation of HER2 and HER3 increases androgen receptor transactivation and CWR-R1 human recurrent prostate cancer cell growth. *Clin Cancer Res* 11:1704-12, 2005. PMID 15755991
5. Bartlett JM, Brawley D, Grigor K, et al: Type I receptor tyrosine kinases are associated with hormone escape in prostate cancer. *J Pathol* 205:522-9, 2005. PMID 15685688
6. Liu Y, Majumder S, McCall W, Sartor CI, Mohler JL, Gregory CW, Earp HS, Whang YE. Inhibition of HER-2/neu kinase impairs androgen receptor recruitment to the androgen responsive enhancer. *Cancer Res.* 2005. 15;65(8):3404-9.
7. Berger R, Lin DI, Nieto M, Sicinska E, Garraway LA, Adams H, Signoretti S, Hahn WC, Loda M. Androgen-dependent regulation of Her-2/neu in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2006, 1;66(11):5723-8.

HSP-27

1. Bubendorf L, Kolmer M, Kononen J, Koivisto P, Mousses S, Chen Y, Mahlamaki E, Schraml P, Moch H, Willi N, Elkahloun AG, Pretlow TG, Gasser TC, Mihatsch MJ, Sauter G, Kallioniemi OP. Hormone therapy failure in human prostate cancer: Analysis by complementary DNA and tissue microarrays. *J Natl Cancer Inst.* 1999, 20;91(20):1758-64.

2. Cornford PA, Dodson AR, Parsons KF, Desmond AD, Woolfenden A, Fordham M, Neoptolemos JP, Ke Y, Foster CS. Heat shock protein expression independently predicts clinical outcome in prostate cancer. *Cancer Res.* 2000 , 15;60(24):7099-105
3. Bonkhoff H, Fixemer T, Hunsicker I, Remberger K. Estrogen receptor gene expression and its relation to the estrogen-inducible HSP27 heat shock protein in hormone refractory prostate cancer. *Prostate.* 2000, 15;45(1):36-41.
4. Rocchi P, So A, Kojima S, Signaevsky M, Beraldi E, Fazli L, Hurtado-Coll A, Yamanaka K, Gleave M. Heat shock protein 27 increases after androgen ablation and plays a cytoprotective role in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res.* 2004, 15;64(18):6595-602
5. Rocchi P, Beraldi E, Ettinger S, Fazli L, Vessella RL, Nelson C, Gleave M. Increased Hsp27 after androgen ablation facilitates androgen-independent progression in prostate cancer via signal transducers and activators of transcription 3-mediated suppression of apoptosis. *Cancer Res.* 2005, 1;65(23):11083-93.

MIB-1

1. Bubendorf L, Sauter G, Moch H, et al: Ki67 labelling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Pathol* 178:437-41, 1996. PMID 8691323
2. Cher ML, Stephenson RA, James BC, et al: Cellular proliferative fraction of metastatic lymph nodes predicts survival in stage D1 (TxN+M0) prostate cancer. *J Urol* 155:1674-7, 1996. PMID 8627851
3. Cheng L, Pisansky TM, Sebo TJ, et al: Cell proliferation in prostate cancer patients with lymph node metastasis: a marker for progression. *Clin Cancer Res* 5:2820-3, 1999. PMID 10537347
4. Khoo VS, Pollack A, Cowen D, et al: Relationship of Ki-67 labeling index to DNA-ploidy, S-phase fraction, and outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. *Prostate* 41:166-72, 1999. PMID 10517874
5. Bubendorf L, Tapia C, Gasser TC, et al: Ki67 labeling index in core needle biopsies independently predicts tumor-specific survival in prostate cancer. *Hum Pathol* 29:949-54, 1998. PMID 9744310
6. Cowen D, Troncoso P, Khoo VS, et al: Ki-67 staining is an independent correlate of biochemical failure in prostate cancer treated with radiotherapy. *Clin Cancer Res* 8:1148-54, 2002. PMID 12006531
7. Oomens EH, van Steenbrugge GJ, van der Kwast TH, et al: Application of the monoclonal antibody Ki-67 on prostate biopsies to assess the fraction of human prostatic carcinoma. *J Urol* 145:81-5, 1991. PMID 1701497

MUC-1

1. Lapointe J, Li C, Higgins JP, et al: Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:811-6, 2004. PMID 14711987
2. Cozzi PJ, Wang J, Delprado W, Perkins AC, Allen BJ, Russell PJ, Li Y. MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC and MUC6 expression in the progression of prostate cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2005;22(7):565-73.

PAP/ PSA

1. Moul JW, Connelly RR, Perahia B, et al: The contemporary value of pretreatment prostatic acid phosphatase to predict pathological stage and recurrence in radical prostatectomy cases. *J Urol* 159:935-40, 1998. PMID 9474187
2. Sakai H, Yogi Y, Minami Y, et al: Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase immunoreactivity as prognostic indicators of advanced prostatic carcinoma. *J Urol* 149:1020-3, 1993. PMID 7683340
3. Sakai H, Shiraishi K, Minami Y, et al: Immunohistochemical prostatic acid phosphatase level as a prognostic factor of prostatic carcinoma. *Prostate* 19:265-72, 1991. PMID 1946042

p53

1. Quinn DI, Henshall SM, Haynes AM, et al: Prognostic significance of pathologic features in localized prostate cancer treated with radical prostatectomy: implications for staging systems and predictive models. *J Clin Oncol* 19:3692-705, 2001. PMID 11504751
2. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, et al: Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 97:1884-93, 2003. PMID 12673714
3. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al: Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 156:1511-6, 1996. PMID 8808919
4. Quinn DI, Henshall SM, Head DR, et al: Prognostic significance of p53 nuclear accumulation in localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Cancer Res* 60:1585-94, 2000. PMID 10749127
5. Grignon DJ, Caplan R, Sarkar FH, et al: p53 status and prognosis of locally advanced prostatic adenocarcinoma: a study based on RTOG 8610. *J Natl Cancer Inst* 89:158-65, 1997. PMID 8998185
6. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi KF, et al: p53 nuclear protein expression is an independent prognostic marker in clinically localized prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 1:1295-300, 1995. PMID 9815924
7. Borre M, Stausbol-Gron B, Nerstrom B, et al: Immunohistochemical BCL-2 and Ki-67 expression predict survival in prostate cancer patients followed expectantly. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1:268-275, 1998. PMID 12496887
8. Borre M, Nerstrom B, Overgaard J: The natural history of prostate carcinoma based on a Danish population treated with no intent to cure. *Cancer* 80:917-28, 1997. PMID 9307192
9. Stackhouse GB, Sesterhenn IA, Bauer JJ, et al: p53 and bcl-2 immunohistochemistry in pretreatment prostate needle biopsies to predict recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 162:2040-5, 1999. PMID 10569564
10. Cheng L, Sebo TJ, Cheville JC, et al: p53 protein overexpression is associated with increased cell proliferation in patients with locally recurrent prostate carcinoma after radiation therapy. *Cancer* 85:1293-9, 1999. PMID 10189134
11. Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, et al: The prognostic value of p53 for long-term and recurrence-free survival following radical prostatectomy. *Eur J Cancer* 34:679-86, 1998. PMID 9713274

p27

1. Cordon-Cardo C, Koff A, Drobnjak M, et al: Distinct altered patterns of p27KIP1 gene expression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 90:1284-91, 1998. PMID 9731735
2. Di Cristofano A, De Acetis M, Koff A, et al: Pten and p27KIP1 cooperate in prostate cancer tumor suppression in the mouse. *Nat Genet* 27:222-4, 2001. PMID 11175795
3. Guo Y, Sklar GN, Borkowski A, et al: Loss of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) protein in human prostate cancer correlates with tumor grade. *Clin Cancer Res* 3:2269-74, 1997. PMID 9815624
4. Tsihlias J, Kapusta LR, DeBoer G, et al: Loss of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 is a novel prognostic factor in localized human prostate adenocarcinoma. *Cancer Res* 58:542-8, 1998. PMID 9458103
5. Cote RJ, Shi Y, Groshen S, et al: Association of p27Kip1 levels with recurrence and survival in patients with stage C prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 90:916-20, 1998. PMID 9637141
6. De Marzo AM, Meeker AK, Epstein JI, et al: Prostate stem cell compartments: expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in normal, hyperplastic, and neoplastic cells. *Am J Pathol* 153:911-9, 1998. PMID 9736039
7. Yang RM, Naitoh J, Murphy M, et al: Low p27 expression predicts poor disease-free survival in patients with prostate cancer. *J Urol* 159:941-5, 1998. PMID 9474188
8. Kuczyk M, Machtens S, Hradil K, et al: Predictive value of decreased p27Kip1 protein expression for the recurrence-free and long-term survival of prostate cancer patients. *Br J Cancer* 81:1052-8, 1999. PMID 10576664
9. Kuczyk MA, Bokemeyer C, Hartmann J, et al: Predictive value of altered p27Kip1 and p21WAF/Cip1 protein expression for the clinical prognosis of patients with localized prostate cancer. *Oncol Rep* 8:1401-7, 2001. PMID 11605074
10. Cheville JC, Lloyd RV, Sebo TJ, et al: Expression of p27kip1 in prostatic adenocarcinoma. *Mod Pathol* 11:324-8, 1998. PMID 9578081
11. Erdamar S, Yang G, Harper JW, et al: Levels of expression of p27KIP1 protein in human prostate and prostate cancer: an immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 12:751-5, 1999. PMID 10463475
12. Li R, Wheeler TM, Dai H, Sayeeduddin M, Scardino PT, Frolov A, Ayala GE. Biological correlates of p27 compartmental expression in prostate cancer. *J Urol*. 2006, 175(2):528-32

Somatostatin- Rezeptoren

1. Thomas RP, Hellmich MR, Townsend CM, Jr., et al: Role of gastrointestinal hormones in the proliferation of normal and neoplastic tissues. *Endocr Rev* 24:571-99, 2003. PMID 14570743
2. Sciarra A, Bosman C, Monti G, et al: Somatostatin analogues and estrogens in the treatment of androgen ablation refractory prostate adenocarcinoma. *J Urol* 172:83, 2004. PMID 15540720
3. Sinisi AA, Rossi V, Prezioso D, et al: The role of somatostatin analogs in the management of prostate cancer. *J Endocrinol Invest* 26:120-4, 2003. PMID 15233227

4. Dizayi N, Konrad L, Bjartell A, et al: Localization and mRNA expression of somatostatin receptor subtypes in human prostatic tissue and prostate cancer cell lines. *Urol Oncol* 7:91-8, 2002. PMID 12474541

Thymosin beta 15

1. Chakravatri A, Zehr EM, Zietman AL, et al: Thymosin beta-15 predicts for distant failure in patients with clinically localized prostate cancer-results from a pilot study. *Urology* 55:635-8, 2000. PMID 10792068
2. Bao L, Loda M, Janmey PA, et al: Thymosin beta 15: a novel regulator of tumor cell motility upregulated in metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2:1322-8, 1996. PMID 8946830
3. Bao L, Loda M, Zetter BR: Thymosin beta15 expression in tumor cell lines with varying metastatic potential. *Clin Exp Metastasis* 16:227-33, 1998. PMID 9568640
4. Hutchinson LM, Chang EL, Becker CM, et al: Use of thymosin beta15 as a urinary biomarker in human prostate cancer. *Prostate*. 2005. PMID 15666387