

# Harnblasen- und Prostata-Karzinome

Regine Dahse<sup>1</sup>, Kerstin Junker<sup>2</sup>, Uwe Claussen<sup>1</sup>

- 1) Institut für Humangenetik und Anthropologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena
- 2) Klinik für Urologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena

## Zusammenfassung

Tumore der Harnblase sind zum Hauptanteil Transitional Cell Carcinoma (TCC) und werden klinisch unterteilt in oberflächliche papilläre Tumore mit hoher Rezidivrate, aber guter Prognose und in muskelinvasive Tumore mit schlechter Prognose. Diesem distinkten klinischen Bild entsprechen zwei unterschiedliche Hauptmechanismen der Tumorgene- und -progression: Chromosom 9-Deletionen in oberflächlichen TCC und Tumorsuppressorgen TP53-assoziierte Veränderungen in muskelinvasiven TCC.

Das Prostatakarzinom ist das häufigste Tumorleiden des Mannes. Der organbegrenzte Tumor ist kurativ therapierbar, das fortgeschrittene Karzinom mit Metastasierung hat jedoch eine schlechte Prognose. Eine Prognose-differenzierung beim zunächst organbegrenzten Tumor ist derzeit nicht möglich. Die Aufklärung der molekular- und zellbiologischen Grundlagen von Tumorentstehung, Tumorprogression und Therapieansprechen wird in Zukunft auch für das Prostatakarzinom zu einer Individualisierung von Diagnostik und Therapie führen. Tumor- und stadienspezifische genetische Alterationen konnten in bisherigen Studien aufgezeigt werden.

## Schlüsselwörter

Harnblasenkarzinom, Prostatakarzinom, Tumormarker, Prognose

## Summary

Bladder tumors are classified into low-grade superficial papillary Transitional Cell Carcinoma (TCC), and high-grade invasive TCC. Two distinct clinical forms of the tumor disease are known: a noninvasive papillary tumor prone to recurrence but featuring a favorable prognostic outcome and invasive tumors with deep bladder wall penetration and poor prognosis. Molecular alterations in two main molecular pathways contribute to the pathogenesis and correlate with the morphological and clinical appearance: loss of chromosome 9 in low-grade TCC and TP53-mediated changes in high-grade TCC. Komplex molecular assays combined with conventional urothelial cytology will improve cancer detection and therapy strategies. Prostate cancer presents the most common cancer in men. Patients with localized tumors have a good prognosis, whereas recurrence and metastasis are associated with poor outcome. Until now, differentiation of prognosis concerning progress of disease is impossible. The knowledge of molecular and cellular basis of tumor development and progression as well as therapy response will lead to an individualization of diagnosis and therapy also in prostate cancer patients. Specific genetic alterations of prostate cancer were found in several studies.

## Keywords

bladder cancer, prostate cancer, tumor marker, prognosis

## Tumore der Harnblase

### Pathogenese

Karzinome der Harnblase als die zweit-häufigste urologische Tumorerkrankung sind zu 95% Transitional Cell Carcinoma (TCC) mit heterogenem biologischen Verhalten und unterschiedlichem klinischen Verlauf. Ätiologisch spielen Tabakkonsum und beruflich bedingte Exposition zu chemischen Kanzerogenen die Hauptrolle. In nord- und zentralafrikanischen Ländern wird die hohe Durchseuchung der Bevölkerung mit Schistosoma haematobium als Erreger der vesikulären Bilharziose als Ursache für die hohe Inzidenz an Plattenepithelkarzinomen der Harnblase angesehen.

Etwa 80% aller TCC stellen sich bei Erstdiagnose als von Urothel-Hyperplasien ausgehende papilläre, oberflächlich wachsende, nichtinvasive Tumore dar und können unter Organerhalt lokal reseziert werden. Papilläre TCC treten häufig multifokal auf und in 50%-70% der Fälle werden Rezidive beobachtet. Diese hohe Rezidivrate wird kausal verschieden diskutiert und auf eine Tumorzellimplantation im Bereich der veränderten Harnblasenschleimhaut während der transurethralen Resektion oder auf die hohe Rate übersehener Tumore zurückgeführt. Bei 20-30% der Rezidive wird eine Progression zu invasivem Wachstum beobachtet, wobei man diskutiert, ob diese Rezidive vom papillären, oberflächlichen Primärtumor abstammen oder hier eher eine Beziehung zum (nicht erkannten) ag-

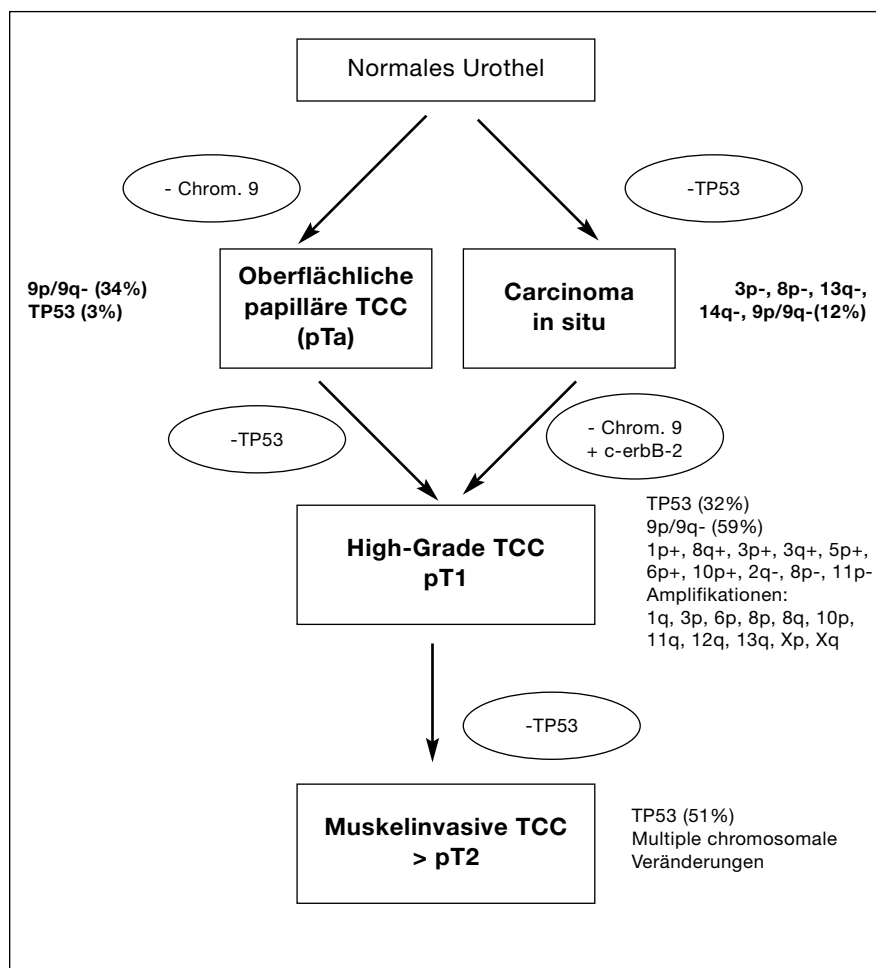


Abb 1 Schematische Darstellung der Entstehung und Progression von Harnblasenkarzinomen und beteiligter genomischer Veränderungen (nach Knowles, 1999)

gressiveren Carcinoma in situ besteht (Knowles, 1999). Gewöhnlich erfolgt bei den oberflächlichen papillären Tumoren keine Invasion der Blasenwand und keine Metastasierung. Die meisten invasiv wachsenden Blasentumore gehören zum nicht-papillären Typ, haben eine schlechte klinische Prognose und entstehen aus intraurothelialen Läsionen (Dysplasie, Carcinoma in situ: CIS).

#### Molekulare Aberrationen und ihre prognostische Bedeutung

Mit der Entstehung und Progression der Harnblasenkarzinome sind spezifische genetische Alterationen assoziiert, die zwei unterschiedliche Hauptmechanismen der Mehrschritt-Karzinogenese aufzeigen (Abbildung 1). Es sind dies im wesentlichen a) der Verlust von Chromosom 9 mit einer potentiellen Inaktivierung von cyclin-dependent kinase (CDK)-Inhibitoren in papillären oberflächlichen TCC und b) Tumorsuppressorgen TP53-assoziierte Veränderungen in muskelinvasiven TCC. Inaktivierungen der CDK-Inhibitoren betreffen p15 (Synonyme: INK4b oder MTS2), p16 (INK4a, MTS1, CDKN2) und p21<sup>WAF/CIP1</sup>, alle mit der chromosomalen Lokalisation 9p21. Deletionen in diesem Bereich bzw. Verluste des gesamten Chromosom 9 sind der Hauptbefund

in molekulargenetischen Analysen papillärer oberflächlicher TCC. Muskelinvasive TCC sind hauptsächlich durch Veränderungen im Tumorsuppressorgen TP 53 gekennzeichnet, die in oberflächlichen oder minimalinvasiven TCC selten detektiert werden. Für die klinische Praxis stellt sich die Frage, ob der relativ seltene Befund eines veränderten TP 53-Status in oberflächlichen Tumoren einen Marker für eine schlechte Prognose und /oder das erhöhte Risiko der Muskelinvasion bei einem Rezidiv darstellt. Eigene Ergebnisse (Dahse et al., 2001) und Resultate anderer Studien belegen den prädiktiven Wert von TP53-Alterationen für Tumorprogression und Prognose.

Weitere molekulare Faktoren, die als potentielle Prognosemarker untersucht wurden und die Korrelationen zu Tumorprogression, Rezidivhäufigkeit oder Überlebensrate aufwiesen, sind:

- Mediatoren der Neoangiogenese (VEGF: vascular endothelial growth factor; PDECGF: platelet-derived endothelial growth factor)
- Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren: EGF (epidermal growth factor), FGF (fibroblast growth factor),

TGF alpha und beta (transforming growth factor), EGF-Rezeptor

- Proliferationsmarker Ki-67 und PCNA (proliferating cell nuclear antigen)

- Protoonkogen HER-2/neu (c-erb-2)

- Adhäsionsmoleküle: Cadherine, Integrine

Bis jetzt haben Erkenntnisse zur Tumorbio-logie der Harnblasenkarzinome kaum unmittelbaren Eingang in die klinische Praxis hinsichtlich Diagnostik, Therapiestrategien und Nachsorge gefunden. Ziel beim Harnblasenkarzinom ist es, Biomarker zu etablieren, die den Tumor im Serum oder Urin detektieren, um die wenig sensitive Zytologie zu ergänzen sowie dem Patienten häufige belastende zytoskopische Untersuchungen in Diagnostik und Nachsorge zu ersparen. Erfolgversprechend sind in dieser Hinsicht die Ergebnisse der Multi-Color-FISH unter Verwendung von Sonden für die Chromosomen 3, 7, 8, 9 und 17 an Zellen aus dem Urin, die mit hoher Sensitivität und Spezifität Tumorzellen in einem nicht-invasiven Verfahren nachweisen (Junker et al., 1999, Bubendorf et al., 2001). Hohe Sensitivität und Spezifität könnten bei entsprechender Automatisierung auch sogen. Mikrosatelliten-Assays liefern, mit denen tumorspezifische Veränderungen (LOH und/oder Mikrosatelliteninstabilität) in Urin oder Serum detektiert werden (Utting et al., 2002). In der klinischen Testung befinden sich zwei Immunoassays, der

**Tab 1 Häufige genetische Veränderungen des Prostatakarzinoms und deren mögliche Bedeutung für den klinischen Verlauf**

Chromosomale Region/Gen	Bedeutung
-8p	Tumorentstehung
-6q, -7q, -10q, -13q, -16q, -18q	Tumorprogression
+7, +8q	Schlechte Prognose, Therapieresistenz
p53 (und Kombination mit Bcl-2)	Fortgeschrittenes Tumorstadium, schlechte Prognose
p16	Fortgeschrittenes Tumorstadium, Metastasierung
p27	Schlechte Prognose

Bard BTA™ Test und der Nuclear Matrix Protein NMP 22™ Test, die auf dem Nachweis tumorspezifischer Antigene basieren (Übersicht in Ross and Cohen, 2001).

Neue Technologien wie Microarrays (Nocito et al., 2001) oder Proteinchips werden in naher Zukunft durch die automatisierte komplexe Erfassung tumorrelevanter Veränderungen eine noch bessere Charakterisierung des biologischen Potentials von Blasentumoren und damit eine optimierte Diagnostik und Therapie gestatten.

## Tumore der Prostata

### Pathogenese

Das Prostatakarzinom (PCA) war in Deutschland im Jahre 1995 die zweithäufigste Tumorerkrankung des Mannes, 20.000 Männer erkrankten am Prostatakarzinom und etwa ein Drittel verstarb an diesem Tumorleiden. Nach publizierten Angaben, die auf Daten des Saarländer Krebsregisters (1998) basieren, steht dieses Malignom inzwischen an erster Stelle der Tumorerkrankungen der männlichen Bevölkerung. Man unterscheidet familiäre, vererbte und sporadische Formen. Als Marker zur Früherkennung und Überwachung konnte das prostataspezifische Antigen (PSA) in der klinischen Praxis etabliert werden.

Organbegrenzte Tumore können kurativ therapiert werden, dagegen haben Patienten mit organüberschreitenden Malignomen und Metastasierung eine schlechte Prognose und versterben

trotz palliativer Hormontherapie häufig an ihrem Tumorleiden. Eine Differenzierung der Prognose hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven oder Metastasen ist derzeit nicht möglich.

### Molekulare Aberrationen und ihre prognostische Bedeutung

Genetische Veränderungen der Entstehung und Progression des PCA sind nur unzureichend aufgeklärt. Für die vererbten/familiären Formen konnten bisher keine Kandidatengene identifiziert werden, jedoch wurden chromosomale Regionen definiert, für die eine Kopplung mit dem familiären Prostatakarzinom besteht: Xq27-q28 (HPCX) (Lange et al., 1999), 1q24-q25 (HPC1) (Xu, 2000), 1q42-q43 (PCAP) (Berthon et al., 1998), 20q13 (HPC20) (Berry et al., 2000). Jedoch konnte die Kopplung dieser unterschiedlichen Loci nicht in allen europäischen und amerikanischen Studien bestätigt werden, so dass man davon ausgehen muss, dass möglicherweise in unterschiedlichen ethnischen Gruppen und geographischen Regionen differente Gene eine Rolle für das familiäre oder vererbte Prostatakarzinom spielen. In Familien mit Mutationen in BRCA1 und BRCA2 wurde ein erhöhtes Risiko für das PCA beschrieben, jedoch sind etwa nur 5% der familiären PCA auf Mutationen in diesen Genen zurückzuführen (Gayther et al., 2000).

Die Kultivierung von Prostatakarzinomgewebe stellt sich außerordentlich schwierig dar. Dies ist auch durch die geringe Proliferationsrate der Tumorzellen bedingt. Dadurch war die

konventionelle Chromosomenanalyse erschwert und entsprechende Ergebnisse liegen nur von sehr wenigen Zelllinien vor. Durch die Einführung der In situ-Hybridisierungstechniken (FISH, CGH) sowie molekulargenetischer Untersuchungsmethoden wurde die genetische Analyse von unkultiviertem und archiviertem Gewebe möglich. Dadurch konnten für das Prostatakarzinom folgende genetische Veränderungen nachgewiesen werden: Verlust von 8p, 10q, 13q, 17p, 6q, 7q, 16q, 18q sowie Zugewinne von 8q und 7 (Joos et al., 1995; Visakorpi et al., 1995; Sattler et al., 1999). Verluste von 8p werden in bis zu 80% der Tumore angetroffen und gehören zu den Primärveränderungen. Hier sind die Regionen 8p12-p21 und 8p22 von Verlusten betroffen. Als Kandidatengen wird hier NKX3.1 diskutiert, jedoch konnten keine Mutationen in diesem Gen in primären Prostatageweben nachgewiesen werden (Voeller et al., 1997). Dagegen ist die Expression reduziert, vor allem in fortgeschrittenen Tumoren (Voeller et al., 1997; Bowen et al., 2000). Der Verlust von 10q zählt ebenfalls zu den häufigen Veränderungen (50-80%). 10q23.1 und 10q24-q25 sind als zwei unabhängige Loci mit dem PCA assoziiert, wobei bekannte Kandidatengene (PTEN/ MMAC1) in diesen Regionen im PCA selten Mutationen aufweisen (Kuczyk et al., 1998; Wang et al., 1998). Grundsätzlich scheinen Verluste von 10p später als Verluste von 8p in der Tumorprogression aufzutreten, da letztere sowohl in sogenannten PIN (präneoplastische Läsionen) als auch in frühen invasiven Kar-

zinomen anzutreffen sind, während Verluste von 10p häufiger in fortgeschrittenen Tumoren beobachtet werden. Zugewinne von 8q und Chromosom 7 sind offensichtlich mit einer schlechten Prognose assoziiert. Diese Alterationen wurden überdurchschnittlich häufig in fortgeschrittenen, therapieresistenten Tumoren sowie in Metastasen nachgewiesen (Visakorpi et al., 1995; Alcaraz et al., 1994). In eigenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein Zugewinn von 8q in Primärtumorbiopsien vor Therapie mit einem schlechten Ansprechen auf die Hormontherapie und einem Krankheitsprogress assoziiert ist (Steiner et al., in press). Da diese Veränderungen z.T. auch in zunächst lokal begrenzten Tumoren beobachtet werden, könnten diese genetischen Marker für eine Prognosebewertung zukünftig geeignet sein.

Während normale Prostataepithelzellen eine geringe Proliferationsrate bei gleichzeitig balancierter geringer Apoptoserate aufweisen, sind die PIN als auch frühe invasive Karzinome durch eine zehnfach erhöhte Proliferationsrate und fortgeschrittene Tumore durch eine um 60% erniedrigte Apoptoserate charakterisiert (Abate-Shen et al., 2000). Dementsprechend sollte eine veränderte Zellzyklusregulation eine Rolle in der Tumorentstehung spielen und eine dysregulierte Apoptose für fortgeschrittene Karzinome von Bedeutung sein. Die Analyse von p27 (CDK4-Inhibitor) zeigte deutlich eine Korrelation von erniedrigter Expression und schlechter Prognose (Cote et al., 1998). P16 ist mit hoher Frequenz in den Metastasen mutiert, jedoch selten in frühen Formen des PCA (Gu et al., 1998). Die potentielle Rolle anderer an der Zellzyklusregulation beteiligter Gene wurde bisher kaum untersucht.

P53-Mutationen werden vor allem in fortgeschrittenen Tumoren, Metastasen und Rezidiven beschrieben und in mehreren Studien wurde eine Überexpression von p53 als prädiktiver Faktor für eine schlechte Prognose belegt, vor allem in Kombination mit einer Bcl2-Überexpression (Stackhouse et al., 1999).

Die Hormonbehandlung stellt eine zentrale Therapieoption beim PCA dar, jedoch stellt sich häufig nach anfänglichem Therapieerfolg eine Androgenresistenz ein. Nach ersten Untersuchungen nahm man an, dass dies durch eine Überexpression des Androgenrezeptors (AR) bedingt ist. Inzwischen konnte aber auch gezeigt werden, dass es aufgrund von Mutationen im AR zu einer hohen Sensitivität gegenüber geringen Mengen von Androgenen und anderen Steroidhormonen sowie Wachstumsfaktoren kommt (Elo et al., 1995; Klocker et al., 1999).

Zusammenfassend kann man einschätzen, dass die Aufklärung der molekular- und zellbiologischen Grundlagen von Tumorentstehung, Tumorprogression und Therapieansprechen in Zukunft auch für das Prostatakarzinom zu einer Individualisierung von Diagnostik und Therapie führen wird.

#### Literatur

Abate-Shen C and Shen MM (2000) Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev* 14(19): 2410-34.

Berry R, Schroeder JJ, French AJ, McDonnell SK, Peterson BJ, Cunningham JM, Thibodeau SN and Schaid DJ (2000) Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet* 67(1): 82-91.

Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G, Latil A, Millasseau P, Mellah I, Cohen N, Blanche H, Bellane-Chantelot C, Demenais F, Teillac P, Le Duc A, de Petriconi R, Hautmann R, Chumakov I, Bachner L, Maitland NJ, Lidereau R, Vogel W, Fournier G, Mangin P, Cussenot O et al. (1998) Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet* 62(6): 1416-24.

Bowen C, Bubendorf L, Voeller HJ, Slack R, Willi N, Sauter G, Gasser TC, Koivisto P, Lack EE, Kononen J, Kallioniemi OP and Gelmann EP (2000) Loss of NKX3.1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression. *Cancer Res* 60(21): 6111-5.

Bubendorf L, Grilli B, Sauter G, Mihatsch MJ, Gasser TC, Dalquen P. (2001) Multiprobe FISH for enhanced detection of bladder cancer in voided urine specimens and bladder washings. *Am J Clin Pathol* 116(1):79-86

Cote RJ, Shi Y, Groshen S, Feng AC, Cordon-Cardo C, Skinner D and Lieskovosky G (1998) Association of p27Kip1 levels with recurrence and survival in patients with stage C prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 90(12): 916-20.

Dahse R, Utting M, Werner W, Claussen U, Junker K (2002) TP53 alterations as a potential diagnostic marker in superficial bladder carcinoma and in patients serum, plasma and urine samples. *Int J Oncol* 20(1):107-115.

Elo JP, Kvist L, Leinonen K, Isomaa V, Henttu P, Lukkarinen O and Vihko P (1995) Mutated human androgen receptor gene detected in a prostatic cancer patient is also activated by estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 80(12): 3494-500.

Gayther SA, de Foy KA, Harrington P, Pharoah P, Dunsmuir WD, Edwards SM, Gillett C, Ardern-Jones A, Dearnaley DP, Easton DF, Ford D, Shearer RJ, Kirby RS, Dowe AL, Kelly J, Stratton MR, Ponder BA, Barnes D, Eeles RA (2000) The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Cancer Res* 60(16):4513-8

Gu K, Mes-Masson AM, Gauthier J and Saad F (1998) Analysis of the p16 tumor suppressor gene in early-stage prostate cancer. *Mol Carcinog* 21(3): 164-70.

Joos S, Bergerheim US, Pan Y, Matsuyama H, Bentz M, du Manoir S and Lichter P (1995) Mapping of chromosomal gains and losses in prostate cancer by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 14(4): 267-76.

Junker K, Werner W, Mueller C, Ebert W, Schubert J, Claussen U (1999) Interphase cytogenetic diagnosis of bladder cancer on cells from urine and bladder washing. *Int J Oncol* 14: 309-13

Klocker H, Culig Z, Eder IE, Nessler-Menardi C, Hobisch A, Putz T, Bartsch G, Peterziel H and Cato A C (1999) Mechanism of androgen receptor activation and possible implications for chemoprevention trials. *Eur Urol* 35(5-6): 413-9.

Knowles MA (1999) The genetics of transitional cell carcinoma: progress and potential clinical application. *BJU Int* 84:412-427.

Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, Schwede J, Herrmann R, Machtens S, Grunewald V, Hofner K and Jonas U (1998) The MX11 tumor suppressor gene is not mutated in primary prostate cancer. *Oncol Rep* 5(1): 213-6.

Lange EM, Chen H, Brierley K, Perrone EE, Bock CH, Gillanders E, Ray ME and Cooney KA (1999) Linkage analysis of 153 prostate cancer families over a 30-cM region containing the putative susceptibility locus HPCX. *Clin Cancer Res* 5(12): 4013-20.

Nocito A, Bubendorf L, Maria TE, et al (2001) Microarrays of bladder cancer tissue are highly representative of proliferation index and histological grade. *J Pathol* 194:349-357.

Ross JS, Cohen MB (2001) Detecting recurrent bladder cancer: new methods and biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn* 1:39-52.

Sattler HP, Rohde V, Bonkhoff H, Zwergel T and Wullich B (1999) Comparative genomic hybridization reveals DNA copy number gains to frequently occur in human prostate cancer. *Prostate* 39(2): 79-86.

Stackhouse GB., Sesterhenn IA, Bauer JJ, Mo-

stofi FK, Connelly RR, Srivastava SK and Moul JW (1999) p53 and bcl-2 immunohistochemistry in pretreatment prostate needle biopsies to predict recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 162(6): 2040-5.

Steiner Th, Junker K, Burkhardt F, Braunsdorf A, Janitzky V, Schubert J (2000). Gain in chromosome 8q correlates with early progression in hormonal treated prostate cancer. *Europ Urol*: in press

Utting M, Werner W, Dahse R, Schubert J and Junker K (2002) Microsatellite analysis of free tumor DNA in urine and blood of patients – a minimally invasive method for the detection of bladder cancer. *Clinical Cancer Research* 8(1):35-40

Visakorpi T, Kallioniemi AH, Syvanen AC, Hyytiinen ER, Karhu R, Tammela T, Isola JJ and Kallioniemi OP (1995) Genetic changes in primary and recurrent prostate cancer by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 55(2): 342-7.

Voeller HJ, Augustus M, Madike V, Bova GS, Carter KC and Gelmann EP (1997) Coding region of NKX3.1, a prostate-specific homeobox gene on 8p21, is not mutated in human prostate cancers. *Cancer Res* 57(20): 4455-9.

Wang SI, Parsons R and Ittmann M (1998) Homozygous deletion of the PTEN tumor suppressor gene in a subset of prostate adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 4(3): 811-5.

Xu J (2000) Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Am J Hum Genet* 66(3): 945-57.

#### **Korrespondenzanschrift**

Dr. Regine Dahse  
Institut für Humangenetik und Anthropologie  
der FSU Jena  
Kollegiengasse 10  
D-07740 Jena  
Tel.: 0049 3641 935529  
Fax: 0049 3641 935502  
rdah@mti-n.uni-jena.de