



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Bedeutung der therapeutischen Ziele ASCL1 und PD-L1
in Hotspots des neuroendokrinen Prostatakarzinoms**

Autor: Sarah Hartmann
Institut / Klinik: Klinik für Urologie und Urochirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. J. Hardenberg

Gezielte Therapien der Androgen-Rezeptor-Achse im Prostatakarzinom führen in einem Teil der Patienten zu einer Transdifferenzierung in ein neuroendokrines Prostatakarzinom mit einer besonders schlechten Prognose. Das neuroendokrine Prostatakarzinom ist deshalb eine Entität, die zukünftig auf Grund der häufigen Anwendung der Androgendeprivationstherapie und neuer die Androgen-Rezeptor-Achse inhibierenden Medikamente (Abirateron, Enzalutamid u.a.) mehr Patienten betreffen könnte. Sie weist Ähnlichkeiten in der Tumorbilogie mit dem kleinzelligen Lungenkarzinom auf. Während an Proben des kleinzelligen Lungenkarzinoms bereits die Expression neuroendokriner Marker, der lokale Immunstatus, prognostische und prädiktive Marker getestet wurden, ist dies bei neuroendokrinen Prostatakarzinomen weitestgehend unbekannt.

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 39 Patientenproben des neuroendokrinen Prostatakarzinoms und Lebermetastasen des Prostatakarzinoms untersucht. Eine immunhistochemische Färbung, und damit die Bestimmung der Expression auf Proteinebene, erfolgte gegen CGA, CD56 und SYN. Die Lasermikrodissektion und anschließende RNA-Extraktion wurde für die Auswertung neuroendokriner Hotspots durchgeführt. In der quantitativen Echtzeit-Polymerasen-Kettenreaktion wurden PD-L1, CGA, CD56, SYN, ASCL1, DLK1 und GRP analysiert. Anschließend wurde neben der Verteilung der Marker nach Herkunft des Gewebes und über die WHO-Subtypen auch die prognostische Relevanz der Expression von ASCL1 und PD-L1 untersucht.

Die immunhistochemische Färbung gegen die neuroendokrinen Marker zeigt eine Verteilung, welche bereits vergleichbar in der Literatur beschrieben wurde. Die Höhe der Expression auf Protein- und mRNA-Ebene ist gleichgerichtet.

Histomorphologisch ähnelt das kleinzellige Prostatakarzinom dem kleinzelligen Lungenkarzinom. Eine Clusteranalyse von CD56, CGA, GRP und SYN in den Proben des kleinzelligen Prostatakarzinoms konnte zeigen, dass CGA und SYN zu einer Gruppe zusammen clustern. Im kleinzelligen Lungenkarzinom konnte eine andere Aufteilung gezeigt werden, sodass sich die beiden Entitäten in diesem Punkt unterscheiden.

Ähnlichkeiten zum kleinzelligen Lungenkarzinom zeigen sich in höherer ASCL1-Expression im kleinzelligen Prostatakarzinom im Vergleich zu den Adenokarzinom-Lebermetastasen. Im kleinzelligen Lungenkarzinom geht eine hohe ASCL1-Expression mit einem klassisch neuroendokrinen Phänotyp einher. Dies könnte auch der Grund für unterschiedliche Expression im kleinzelligen Prostatakarzinom und den Adenokarzinom-Lebermetastasen sein. Diese Arbeit zeigt, dass die Höhe der ASCL1-Expression keinen Einfluss auf das Überleben hat. Die Expression von ASCL1 zeigte innerhalb der neuroendokrinen Subtypen einen signifikanten Unterschied je nach Ursprungsort. In Lebermetastasen wurde ASCL1 weniger stark exprimiert als in Proben aus der Prostata. Auch im fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinom konnte eine verminderte ASCL1-Expression nachgewiesen werden. Möglicherweise ist eine verminderte ASCL1-Expression ein Marker für die Entdifferenzierung im kleinzelligen Lungenkarzinom und bei Lebermetastasen des Prostatakarzinoms.

In dieser Arbeit wurde erstmals die PD-L1-Expression in einer großen Kohorte des neuroendokrinen Prostatakarzinoms untersucht. Die Sensitivität ist auf mRNA-Ebene höher als in der immunhistochemischen Färbung gegen PD-L1. Da diese immunhistochemische Färbung häufig für die Selektion von Patienten für klinische Studien verwendet wird, sollte in Betracht gezogen werden zusätzlich die Expression von PD-L1 auf mRNA-Ebene zu bestimmen. Durch die höhere Sensitivität könnten mehr Patienten in die Studien aufgenommen und die Auswirkungen untersucht werden. PD-L1 wurde auf mRNA-Ebene in allen Subtypen sowie unabhängig vom Ursprungsort (Prostata vs. Leber) exprimiert, dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen. Es gab

keine Korrelation zwischen der PD-L1-Expression und immunhistochemischen Färbungen gegen CGA, CD56 und SYN. Obwohl der Nachweis von PD-L1 auf mRNA-Ebene gelang, zeigte die Höhe der Expression keinen Einfluss auf das Überleben. Die Bedeutung der PD-L1-Expression auf mRNA-Ebene bleibt noch unklar. Insgesamt zeigt diese Arbeit neue Erkenntnisse im Bereich des Immunstatus von neuroendokrinen Prostatakarzinomen sowie Lebermetastasen des Prostatakarzinoms. Diese Erkenntnisse können dazu führen, dass Patienten mit dem gleichen Erkrankungsbild in Zukunft in Studien zur Immuntherapie aufgenommen werden können. Dadurch könnte es zu Erfolgen in der Therapie und zur Entwicklung einer Leitlinie zum neuroendokrinen Prostatakarzinom kommen.