

JOURNAL CLUB



Dr. med. Karl-Ernst Ambs
Urologische Privatpraxis & Praxisklinik im Medico Palais
Parkstr. 6 65812 Bad Soden
www.dr-ambs.com



**Ist ein Umdenken bei der
Therapie des metastasierten
Prostata-Carzinoms
notwendig?**

Derzeit gängige Theorie der Metastasierung

- Aus einer Zelle oder einem Zellklon entsteht eine Metastase.
- Der Ursprung liegt im Primärtumor.
- Bei Metastasierung erfolgt keine lokale sondern eine systemische Therapie.
 - z.B. bei metastasiertem P-Ca systemische Therapie ohne radikale Prostatektomie
 - Gefahr der Aussaat durch OP

Neue Erkenntnisse aus Autopsien

(Gundem et al. 2015)

- Metastasen sind polyklonalen Ursprungs.
- Bestimmte Tochtermetastasen stammen aus einem bestimmten Zellklon.
- Ein Austausch von Zellen zwischen Metastasen oder innerhalb der Metastasen ist möglich.

Evolutionistischer Aspekt der Entstehung von Tumorzellen

- Tumorzellen stellen einen Selektionsvorteil dar; d.h. Zufall+Selektion ergeben einen Wachstumsvorteil.
- Innerhalb eines Tumors unterliegt jede einzelne Zelle diesen Gesetzen.
⇒ Innerhalb einer Zellpopulation können unterschiedliche Subtypen entstehen.

Bisherige Annahme zur Metastasierung

Alle Zellen müssen die Fähigkeit zur Metastasierung erwerben, d.h. die Fähigkeit zum Aufbau der Infrastruktur einer Metastase, z.B. Blutgefäße, Zellarchitektur.

Modellvorstellungen

- Sequenzielles Modell:
 - Alt
 - Metastasierung „springt“ von einem Organ zum nächsten.
 - z.B. Primärtumor \Rightarrow Lymphknoten , dort „reift“ die Tumorzelle weiter und erwirbt die Fähigkeit in andere Organe zu metastasieren.
 - Dies stellt die Rationale z.B. für eine Lymphadenektomie dar.

Modellvorstellungen

- Modell der partiellen Aussaat
 - Es können z.B. hämatogene Metastasen unabhängig von der lymphogenen Metastasierung entstehen.
 - Konsequenz:
 - Durch die Lymphadenektomie wird die hämatogene Metastasierung nicht unbedingt beeinflusst.
 - Die Entfernung des Primärtumors kann jedoch die hämatogene Metastasierung beeinflussen.

Modellvorstellungen

- Modell der polyklonalen Metastasierung:
 - Die Metastasen haben nicht einen gemeinsamen Ursprung in einem einzelnen Zellklon.
 - Mehrere unterschiedliche Zellklone im Primärtumor sind für eine Metastasierung in verschiedene Organe verantwortlich.
 - Ein Austausch zwischen den Metastasenzellen ist möglich.
- Grund:
 - Es konnte gezeigt werden, dass es am gleichen Patienten zum Zellaustausch kommen kann:
 - Primärtumor ⇒ Lymphknoten
 - Lymphknoten ⇒ Knochen
 - Knochen ⇒ Knochen
 - Primärtumor ⇒ Knochen
 - Metastasen ⇒ Primärtumor

Bedeutung für die klinische Therapie

- Die Daten von Gundem et al. unterstreichen den Stellenwert der Tumorzellreduktion durch
 - Entfernung des Primärtumors
 - Lymphadenektomie
 - (Ca. 30% der LK-Metastasen liegen außerhalb des üblichen Bereiches !)

Daraus ergeben sich folgende Fragen:

- Kann der Krankheitsverlauf bei begrenzter z.B. ossärer Metastasierung durch eine lokale Maßnahme (z.B. rad. PE) günstig beeinflusst werden?
- Stellt die Heterogenität innerhalb der Metastasen die Effektivität einer systemischen Therapie infrage?
 - Die systemische Therapie richtet sich gegen einen Mechanismus, der allen Metastasenzellen gemeinsam ist.
 - Der Nachweis dieses Mechanismus ist derzeit in praxi nicht für alle Zellen durchführbar
⇒ Resistenzen trotz systemischer Therapie.
 - Versuch des Nachweises einer polyklonalen Aussaat durch „liquid biopsy“.

Konzept der fokalen Therapie

- Systemische Therapie ergibt keine Heilung:
 - Polyklonale Metastasierung
 - Durch Reduktion der Tumormassen soll der Tumor in ein chronisches Stadium überführt werden.
- Stochastischer Ansatz:
 - Das P-Ca unterliegt der Stochastik, d.h. Autopsiestudien ergeben, jeder kann – wenn er alt genug wird – ein P-Ca entwickeln.
 - Grund: Einwirkung von Testosteron auf androgenabhängige Gene.
 - Das immer wiederkehrende Ablesen führt zu DNA-Veränderungen im Zellklon ⇒ die Zelle wird sensibler für genetische Veränderungen.

Stochastik

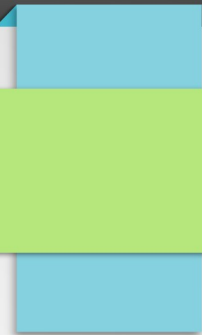

- Die normale Zelle verändert sich genetisch mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit.
- Das Risiko, ein zweites oder drittes Prostata-Carzinom zu entwickeln, steigt mit dem Alter an.
- Tumorzellen unterliegen ebenfalls einer stochastischen Gesetzmäßigkeit.
 - \Rightarrow Sie entwickeln sekundäre oder tertiäre genetische Veränderungen also zweite u./o. dritte Carzinome sowie Metastasierungspräferenzen wie z.B. LK, Knochen, Weichteile.
 - Rückmutationen sind möglich.
(Z.B. von hormonresistent \Rightarrow hormonsensitiv)

Stochastische Überlegungen zur fokalen Therapie

- Die fokale Therapie reduziert die Anzahl der Tumorzellen.
 - Dies reduziert damit die Wahrscheinlichkeit, dass Zellen mutieren,
 - was wiederum die Metastasierungswahrscheinlichkeit reduziert.
- ⇒ Multimodales Konzept

Multimodales Konzept

- Bei Tumoren mit hohem Metastasierungspotenzial möglichst früh ausgedehnte Tumorreduktion:
 - Entfernung des Primärtumors
 - Entfernung der (LK-) Metastasen
 - (OP, Strahlentherapie)
 - Systemische variable Therapien (z.B. Hormonablation)



Dies bedeutet eine komplette Abkehr vom bisherigen Konzept, dass bei metastasiertem Prostata-Ca (systemisches Geschehen) keine radikale (lokale) Prostatektomie durchgeführt werden sollte (Gefahr der Streuung).

- Ziel des multimodalen Konzeptes:
- Reduktion der Tumorzellzahl wegen polyklonaler Metastasierung (stochastisches Prinzip) durch möglichst ausgedehnte operative Massnahmen.

Quelle:

1. Urologen .info Ausgabe 3 • Juni 2015 • 13. Jahrgang S. 76–77

Prof. Dr. Thorsten Schlomm

2. Nature, 520; 353–357

Gundem, G. et al.: The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer

Ausarbeitung und Layout:

Dr. Bettina Ambs