

Genetische Evolution des tödlichen, metastasierenden Prostatakarzinoms

Die Ausbreitung einer Krebserkrankung unterliegt einem ständigen Selektions- und Evolutionsprozess der Tumorzellen, der zur Entstehung von multiplen, konkurrierenden Subklonen innerhalb eines Tumors und zur Ausbildung von Metastasen führt. Trotz der enormen klinischen Relevanz ist bisher wenig über die molekularen Grundlagen der Metastasierung von Tumorzellen bekannt. Die gängige Vorstellung, dass jede Metastase ihren Ursprung in einer einzelnen Zelle (Zellklon) innerhalb des Primärtumors hat, wird durch jüngste Tiermodellexperimente in Frage gestellt, welche auf weit komplexere Mechanismen der Metastasierung (polyklonaler Ursprung von Metastasen) hinweisen.

In einer Studie von Gundem et al. (2015) wurden von zehn Patienten, die an einem kastrationsrefraktären Prostatakarzinom gestorben sind, verschiedene Metastasen und die Primärtumoren mittels Gesamtgenomsequenzierung analysiert. Die bioinformatische Analyse der subklonalen Architektur aller untersuchten Metastasen eines Patienten ermöglichte erstmals die detailgenaue Identifizierung der Metastasierungsmuster. Hierbei konnte erstaunlicherweise eine häufige Metastasierung zwischen verschiedenen Metastasen, entweder als Streuung einer Metastase in andere Bereiche (Tochtermetastasen) oder als Austausch (Kommunikation) von multiplen Tumorklonen zwischen Metastasen, aufgezeigt werden. Die Ergebnisse der Studie erklären in hoher Detaildichte die komplexen Muster der metastatischen Tumorausbreitung und erweitern unser Verständnis von der Entstehung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.

Kommentar

Die Studie untermauert erstmals unser Verständnis der metastatischen Ausbreitung von Prostatakarzinomzellen mit detaillierten genomischen Daten. Der Grund, warum aus gesunden Zellen Tumorzellen werden und diese die Fähigkeit zur

Metastasierung erlangen, sind genetische Veränderungen wie z.B. Mutationen oder strukturelle Genveränderungen, welche den Zellen einen Selektionsvorteil verschaffen. Tumorentstehung und Metastasierung können also mit den Gesetzen der Evolution beschrieben werden. Hierbei handelt es sich um ein Zusammenspiel von Zufall (eine Mutation entsteht) und Selektion (die Zelle hat in der aktuellen Situation einen Wachstumsvorteil durch die Mutation). Innerhalb eines Organs oder Tumors unterliegt jede einzelne Zelle wiederum diesen Gesetzen, so dass innerhalb einer Zellpopulation wiederum zahlreiche Subgruppen mit unterschiedlichen genetischen Veränderungen entstehen können (Klone).

Im Prinzip bestanden bisher zwei verschiedene Modelle der metastatischen Ausbreitung beim Prostatakarzinom. Allen Modellen ist gemeinsam, dass die Zellen zunächst die Fähigkeiten zur Metastasierung „erwerben“ müssen.

So müssen z.B. Tumorzellen zunächst aus dem natürlichen Zellverband ausbrechen können und als Einzelzelle durch die Gefäßwände von Lymph- oder Blutgefäßen aktiv in die Blutbahn gelangen, hier überleben und dann wieder durch die Gefäßwand in die neuen Organe immigrieren, sich hier an das neue Organmilieu anpassen, sich teilen, einen neuen Zellverband gründen, und die entsprechende Infrastruktur einer Metastase, wie Blutgefäße und Zellarchitektur, aufbauen. Wir gehen heute davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit der Entstehung genetischer Veränderungen, die eine Zelle metastasieren lassen, mit der Anzahl der Tumorzellen steigt.

Das sequenzielle Modell der Metastasierung geht davon aus, dass sich, ähnlich wie beim Hodentumor, die Metastasierung von einer Stufe zur nächsten „springt“, also z.B. vom Primärtumor in einen Lymphknoten, dann in den Nächsten, usw. In den Lymphknoten reift die Metastase dann weiter, akquiriert weitere Mutationen, so dass sie die Fähigkeit,

in Knochen oder die Organe zu metastasieren, erst im Lymphknoten erlernt, was auch die Rationale für eine möglichst ausgedehnte Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom darstellt.

Dem gegenüber steht das Modell der parallelen lymphogenen- und hämatogenen Aussaat, welches beschreibt, dass hämatogene Metastasen unabhängig bzw. nicht über den Schritt der lymphogenen Metastasierung entstehen können. Die Konsequenz dieses Modells wäre, dass mittels Lymphadenektomie eine parallele hämatogene Metastasierung nicht unbedingt zu beeinflussen wäre, die Entfernung des Primärtumors jedoch sehr wichtig ist.

Die Daten der vorgestellten Studie zeigen nun eindeutig, dass bei einem hohen Anteil der untersuchten Metastasen eine sogenannte polyklonale Metastasierung vorliegt, das heißt, dass die jeweiligen Metastasen nicht einen gemeinsamen Ursprung in einem einzelnen Tumorzellklon haben. Das lässt darauf schließen, dass mehrere Zellklone innerhalb des Primärtumors für eine Metastasierung verantwortlich sind und vor allen Dingen, dass metastatische Zellen zwischen einzelnen Metastasen ausgetauscht werden bzw. einzelne Metastasen den Ursprung für weitere Tochtermetastasen darstellen.

Es konnte z.B. bei einzelnen Patienten gezeigt werden, dass der Primärtumor zunächst in die Lymphbahn, von hier aus in einen Knochen und dann in andere Knochen metastasiert ist, aber parallel auch eine direkte Aussaat von der Prostata in Knochen stattgefunden hat und sogar Metastasen zurück in die Prostata metastasieren.

Bedeutung für den klinischen Alltag

Aus unserer Sicht haben die vorgestellten Daten eine sehr hohe klinische Bedeutung. Die Daten unterstreichen deutlich den Stellenwert der Tumorzellreduktion bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom, im Sinne einer ausgedehnten Lymphaden-

ektomie sowie auch der Entfernung des Primärtumors. Ferner unterstreichen sie die Rationale der SEAL-Studie, bei der wir aktuell den onkologischen Stellenwert einer ausgedehnten pelvinen Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie untersuchen. Den Effekt der Tumorzellenreduktion beim oligometastatischen Prostatakarzinom wird derzeit in der multizentrischen prospektiven randomisierten g-RAMPP-Studie zur Evaluierung des Effektes der medikamentösen Standardtherapie mit oder ohne radikale Prostatektomie bei Patienten mit einem begrenzt ossär metastasierten Prostatakarzinom untersucht (maximal drei solitäre Metastasen). Ziel der Studie ist die Beantwortung der Frage, ob der Krankheitsverlauf von Patienten mit einer begrenzten ossären Metastasierung durch die radikale Prostatektomie günstig beeinflusst werden kann. Weiterhin soll der Einfluss der radikalen Prostatektomie auf die Lebensqualität erhoben werden.

Weiterhin haben die beschriebenen Daten große Bedeutung für das medikamentöse Management von metastatischen Prostatakarzinompatienten, da davon auszugehen ist, dass sich innerhalb der Metastasen selbst, sowie zwischen den Metastasen große Heterogenität besteht, welche die Effektivität einer systemischen Therapie, die gegen einen gemeinsamen – in allen Metastasen vorkommenden – Mechanismus gerichtet ist, in Frage stellt.

Effektiv kann eine solche Therapie aufgrund der beschriebenen Daten nur sein, wenn tatsächlich alle metastatischen Klone, welche in den Metastasen vorhanden sind, vor der Initiierung einer Therapie molekularbiologisch untersucht werden, was aber aus praktischen Gründen wahrscheinlich nie möglich sein wird. Die Untersuchung einer einzigen Läsion (z.B. der aggressivste Herd im Bereich des Prostatektomiepräparates) wird uns nicht helfen, den gemeinsamen Nenner aller Metastasen zu finden, da wie in den Daten der vorgestellten Studie beschrieben, häufig eine polyklonale Aussaat besteht. Große Hoffnung setzen wir hier in die Technik der „Liquid Biopsy“ welche die Analyse von im Blut zirkulierender Tumor-DNA erlaubt. Hier untersuchen wir derzeit in der Europäischen, multizentri-

schen CTC-SCAN Studie die Wertigkeit verschiedener Methoden zur Detektion zirkulierender Tumorzellen bei Prostatakarzinompatienten (European Commission: Research & Innovation). Diese polyklonale Metastasierung fordert auch das Konzept der fokalen Therapie heraus, die zum Ziel hat, den aggressivsten Herd (Klon) eines Prostatakarzinoms zu therapieren. Aus unserer Sicht besteht dieser Widerspruch jedoch nur vordergründig, da das Ziel der fokalen Therapie nicht die Tumorheilung, sondern nur die Reduzierung von Tumormassen sein kann, um den Tumor in ein chronisches Stadium zu überführen bzw. zu halten.

Unsere derzeitige Vorstellung der Entstehung des Prostatakarzinoms, welche auch von den Daten der hier beschriebenen Studie unterstützt wird, ist, dass das Prostatakarzinom einer Stochastik unterliegt. Aus Autopsie-Studien wissen wir, dass praktisch jeder Mann, wenn er nur alt genug wird, ein Prostatakarzinom entwickelt. Die molekularen Mechanismen hierfür sind hauptsächlich mit der Einwirkung des Testosterons auf die Prostatazellen zu erklären. Hierdurch kommt es durch das immer wiederkehrende Ablesen von androgen regulierten Genen durch Testosteroneinwirkung zu genetischen Brüchen, welche dann die Zellen sensibel für weitere genetische Veränderungen (genetische Instabilität) und letztendlich zur Tumorentstehung machen.

Dieser Prozess untersteht einer stochastischen Gesetzmäßigkeit und das Risiko einen zweiten, dritten oder sogar vierten Prostatakrebs unabhängig zu entwickeln, steigt mit dem Alter an, so dass man sich die alternde Prostata im Prinzip als genetisch verschlissenes Organ vorstellen kann, welches an vielen unabhängigen Stellen kleine Tumoren entwickelt.

Wie wir auch wissen, ist wahrscheinlich die überwiegende Anzahl von Prostatakarzinomen zeitlebens klinisch indolent. Die Tumorzellen unterliegen jedoch wieder der gleichen stochastischen Gesetzmäßigkeit wie die gesunden Zellen, und es besteht mit der Zeit das Risiko, dass auch diese Zellen wieder sekundäre oder tertiäre genetische Veränderungen akkumulieren, welche dann zu einer Metastasierung führen können.

Die fokale Therapie reduziert nun die Anzahl der Tumorzellen und damit die Wahrscheinlichkeit, dass eine Zelle zu einem metastatischen Klon entartet. Aufgrund der heute bestehenden Daten können wir davon ausgehen, dass die Wahrscheinlichkeit einer metastatischen Entartung linear mit der Anzahl der eliminierten Zellen gesenkt werden kann. Das bedeutet: Wenn wir mit der fokalen Therapie die Anzahl der Tumorzellen in einem Tumorfokus um den Faktor 1000 verringert haben, so haben wir auch das Risiko für eine weitere metastatische Entartung um den Faktor 1000 verringert.

Zusammengefasst fügen die Daten von Gudem G, et. al. ein weiteres wichtiges Puzzleteil zu unserem molekularen Verständnis der Prostatakarzinomentstehung und -ausbreitung hinzu. Sie bestärken uns klinisch in unserem täglichen Handeln, bei Tumoren mit einem hohen Metastasierungspotenzial, eine möglichst ausgedehnte Tumorzellenreduktion mittels Entfernung des Primärtumors der Lymphknoten und auch die lokale oder systemische Therapie von Metastasen (multimodales Therapiekonzept) durchzuführen. Bei low-risk Tumoren, welche kein akutes Metastasierungspotenzial aufweisen – dieses jedoch aufgrund des stochastischen Modells in der Zukunft akkumulieren können – bestärken uns die Daten, abhängig vom Lebensalter und konkurrierender Begleiterkrankungen eine engmaschige Kontrolle (Active Surveillance) durchzuführen oder das Risiko für einen Tumorprogress durch Reduzierung der Primärtumormasse durch fokale Therapie zu senken. ◀

Verfasser: Prof. Dr. med. Thorsten Schlomm, Hamburg.

Quelle: Gudem G, et. al. 2015. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. Nature, 520:353-357.



Prof. Dr. med. Thorsten Schlomm, Martini-Klinik am UKE GmbH, Martinistraße 52, 20246 Hamburg