

Oligometastasierung beim Prostatakrebs

Diagnostik und Therapiemöglichkeiten

Vortrag von Dr. Eugene D. Kwon (Mayo Clinic, Rochester, MN) im September 2014 auf der Jahrestagung des Prostate Cancer Research Institute (PCRI)

– Mitschrift und Übersetzung ins Deutsche –

Link zum Video des Vortrages:

[OligoMetastatic Prostate Cancer Disease with Dr. Eugene Kwon from the Mayo Clinic - YouTube](#)

Anmerkung des Übersetzers:

Dr. Kwon zeigt hier anhand von Beispielen aus seiner Praxis, dass auch ein metastasierter Prostatakrebs nicht nur palliativ, sondern auch erfolgreich kurativ behandelt werden kann, wenn man die heute zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten entsprechend einsetzt. Vor allem die verbesserten PET/CT Verfahren, z. B. das von Dr. Kwon eingesetzte C-11-Cholin-PET/CT erlauben die genaue Lokalisierung von Metastasen und deren gezielte Zerstörung. Dies kann für viele Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs ein Weg zur endgültigen Heilung sein.

Herr Dr. Kwon von der Mayo Klinik in Rochester, MN, USA trägt in dem Video vor:

[*sinngemäße Übersetzung*]

Im Rahmen seiner Vorstellung erwähnt Dr. Kwon anfangs seine Entwicklungsarbeit an

[Ipilimumab \(Yervoy\)](#) , [Anti-PD-1 PD-L1](#) und der Entwicklung und Zulassung des [C-11-Cholin PET/CT](#).

Der Begriff Oligometastasen ist aus dem lateinischen oder griechischen Wortschatz gebildet. Oligo steht für wenig und damit Oligometastasen für wenige Metastasen außerhalb der Prostata.

Diesen Begriff haben zuerst Hellman und Weichselbaum in 1995 geprägt, und sie unterschieden dabei drei Klassen von Oligometastasen:

I.	De novo	Bei einem ersten Befund festgestellte Metastasen
II.	Recurrent	Metastasen, die als Rezidiv nach einer Ersttherapie noch festgestellt werden
III.	Induced	Metastasen, die nach einer systemischen Therapie eines fortgeschrittenen, nicht lokalen Tumors noch vorhanden sind.

Herr Dr. Kwon bildet dagegen nur zwei Klassen:

I.	Evolving	Metastasen, die als Rezidiv nach einer Ersttherapie noch festgestellt werden
II.	Residual	Metastasen, die nach einer systemischen Therapie eines fortgeschrittenen, nicht lokalen Tumors noch vorhanden sind.

Die Begründung für das Behandeln von Oligometastasierung hat mehrere Facetten:

Prostatakrebs wird seit längerem mit folgenden wirksamen Therapien behandelt:

- Hormontherapie
- Operation
- Bestrahlung

Darüber hinaus gibt es jetzt neue wirksame Behandlungsmethoden:

- Chemotherapie
- Abirateron (Zytiga®), Enzalutamid (Xtandi®), Radium 223 (Xofigo®)

Außerdem gibt es verbesserte Technologien zur gezielten Behandlung:

- SBRT (Stereotaktische Radiochirurgie, z. B. CyberKnife)
- Kryotherapie
- Protonenstrahlentherapie

Verfügbar sind auch neue bildgebende Verfahren:

- C-11-Cholin-PET/CT [oder alternativ Gallium-PET/CT]
- MRT
- CT
- 18F NaF PET

Die genannten Therapien können alle lokale, kleinere Tumore erfolgreich behandeln.

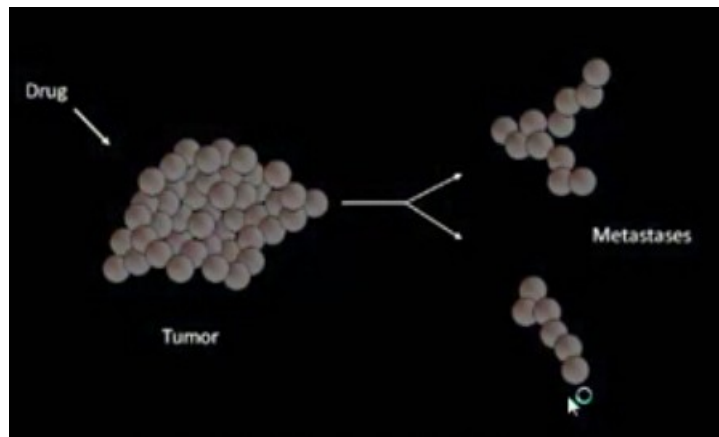
Wie kann man nun darüber hinaus Oligometastasen behandeln?

Es ist seit langem bekannt, dass die Behandlung von Oligometastasen eine kurative, nicht eine palliative Behandlung von Tumoren sein kann.

Außerdem ist es offensichtlich, dass es einfacher ist wenige mit Tumor befallene Stellen zu behandeln als über den ganzen Körper verbreitete Tumoren.

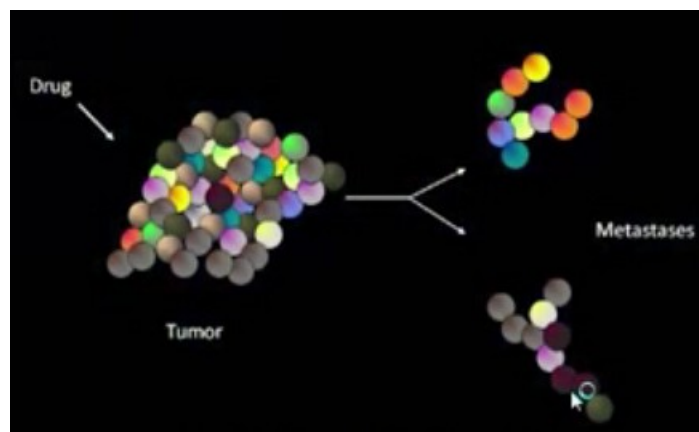
Genauso ist es verständlich, dass es einfacher ist, kleine Tumoren abzutöten als größere Tumoren.

Schließlich besitzen kleinere Tumoren weniger genetische Vielfalt (Heterogenität) als größere und lassen sich dadurch einfacher behandeln. Es sind einfach weniger resistente oder genetisch veränderte Tumorzellen vorhanden.



Meiner Meinung nach ist der größte in der Vergangenheit gemachte Fehler die Annahme, dass Metastasen kleinere, aber identische Kopien des Primärtumors darstellen. Daher nahm man an, dass es gelingen könnte mit einer Medizin sowohl den Primärtumor als auch dessen Metastasen erfolgreich zu behandeln. Diese falsche Auffassung wurde über Jahrzehnte verfolgt.

Es ist aber so, dass Metastasen genetisch veränderte Tochtergeschwüre des Primärtumors sind. Der Tumor ist genetisch instabil. Es sind "Mutations-Fabriken" und während sie wachsen verändern sich die Zellen.

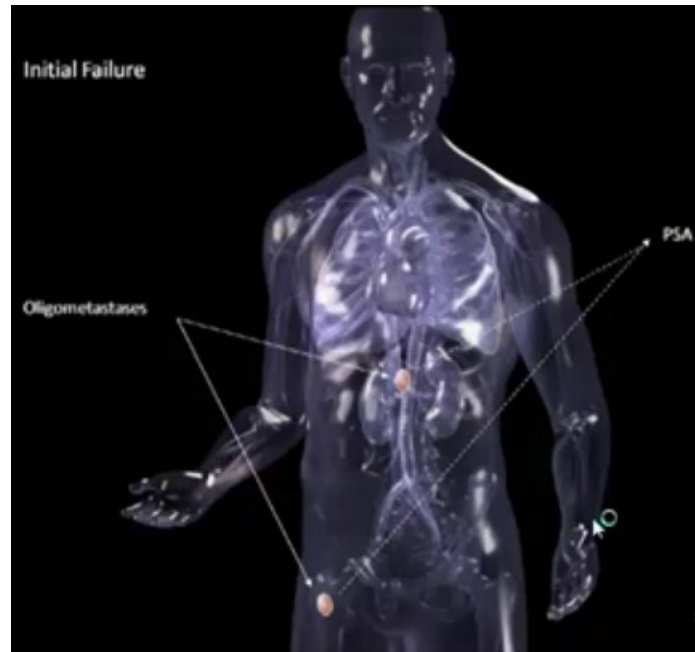


So hat jede Metastase ihre eigene Charakteristik, die eine spezielle Behandlung erfordert. Daher entsteht der Effekt, dass man nur einen Teilerfolg erzielt, wenn man *ein* Medikament zur Behandlung eines metastasierten Krebses einsetzt, und keinen dauerhaften Erfolg.

Was bedeutet dies für Prostatakrebs?

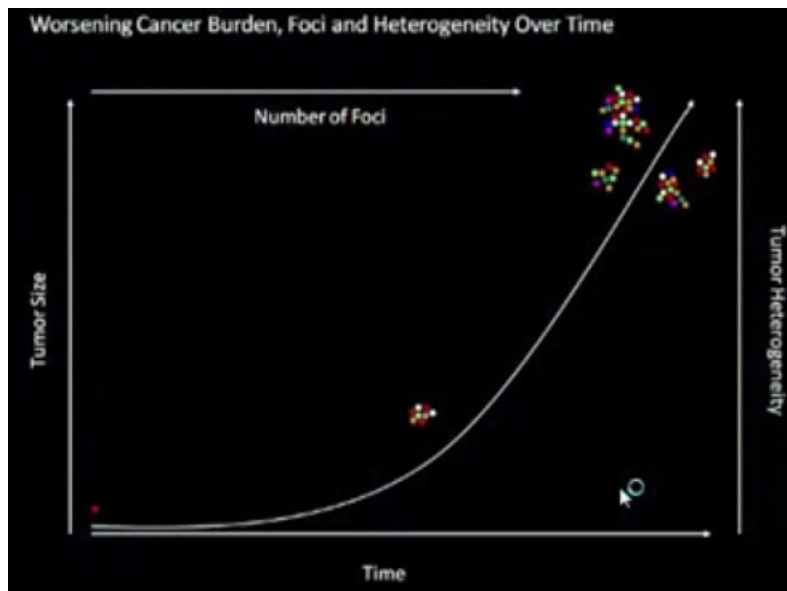
Normalerweise erhält ein Patient eine Ersttherapie, sei dies eine Operation, Bestrahlung, Kryotherapie oder Protonenstrahlentherapie. Die Prostata ist entfernt, aber in 50 % der Fälle entwickeln diese Patienten Oligometastasen oder Metastasen nach der Ersttherapie.

Dies ist ein sogenanntes Rezidiv.



Jede dieser Metastasen erzeugt PSA. Ein biochemisches Rezidiv. Dies erstaunt sowohl Patienten als auch manche Mediziner. Die Krankheit verbreitet sich in dieser Weise weiter. Es entstehen immer mehr Metastasen und es wird dann normalerweise eine Hormontherapie eingeleitet. Diese bremst den Tumor, aber kuriert ihn nicht. Sie verkleinert die Metastasen, aber es bleiben resistente Tumorzellen zurück. Diese verbreiten sich dann weiter und vergrößern ihre genetische Diversität. Daraufhin wird in der Regel eine Chemotherapie eingeleitet. Diese kuriert den Krebs ebenfalls nicht, es bleiben erneut resistente Tumorzellen zurück, die ihre genetische Diversität vergrößern. Für viele Patienten ist dies das Ende der Reise.

Ich begründe die Behandlung von Oligometastasen daher damit, dass es einfacher ist, kleine Mengen an Tumorzellen und weniger Metastasen zu beseitigen und dass dadurch weniger genetische Diversität entsteht, die zu resistenten Tumorzellen führen kann.

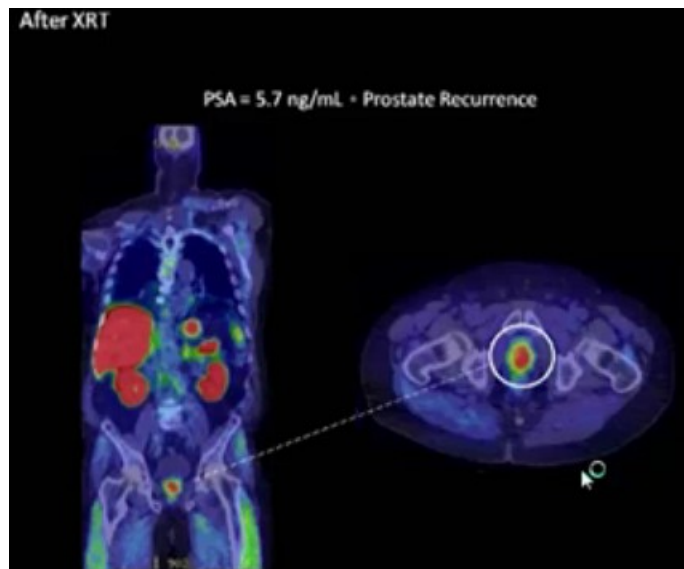


Ich werde jetzt über die Verteilung von Oligometastasen im Körper sprechen und dann vortragen, wie ich diese behandle.

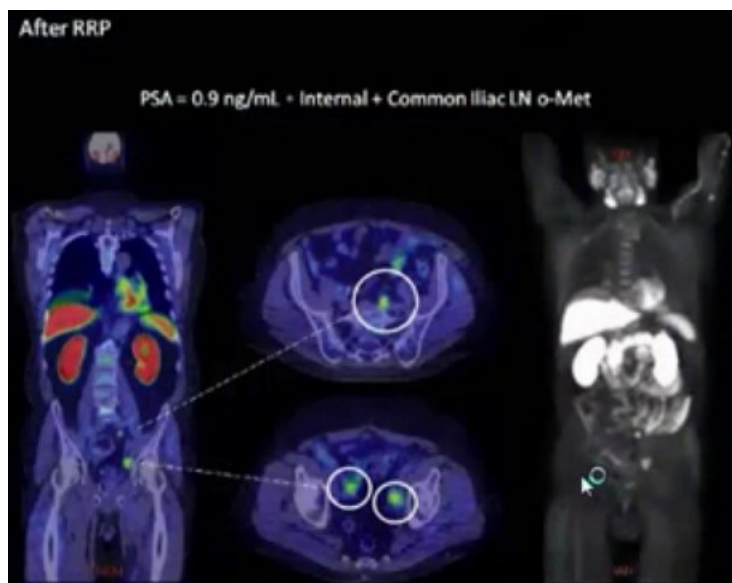
Grundsätzlich versuche ich in meinen Therapien, die Metastasen zu lokalisieren und anschließend zu beseitigen.



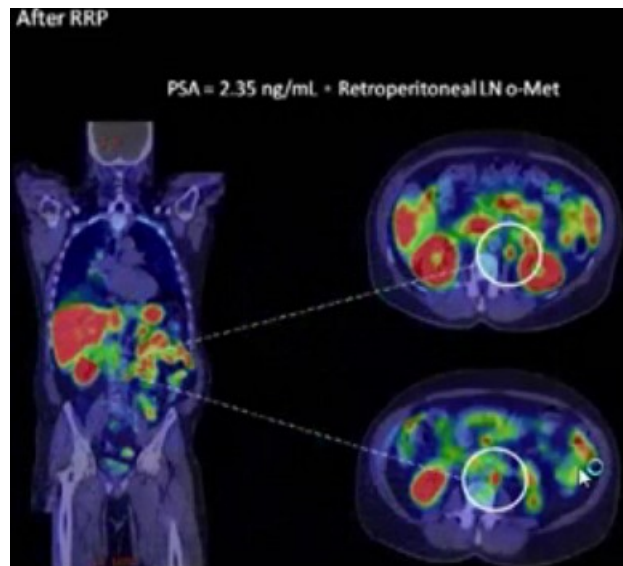
Dieser Patient hatte einen PSA-Wert von 0,94 ng/ml. Die Prostata war operativ entfernt worden und es fand sich ein kleiner Fleck an der Stelle, an der die Prostata gewesen war. Dies ist ein lokales Rezidiv und keine Oligometastase, das mit einem C-11-PET/CT festgestellt wurde.



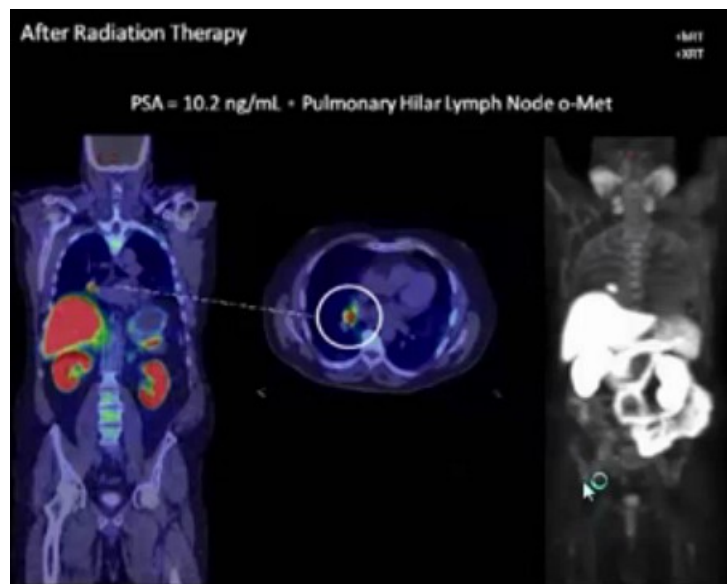
Dieser Patient hatte seine Prostata bestrahlen lassen und danach einen PSA-Wert von 5,7 ng/ml. Durch ein PET/CT konnte man sehen, dass der Tumor nicht vollständig beseitigt worden und zum Teil nach der Bestrahlung noch vorhanden war. Auch dies ist ein lokales Rezidiv.



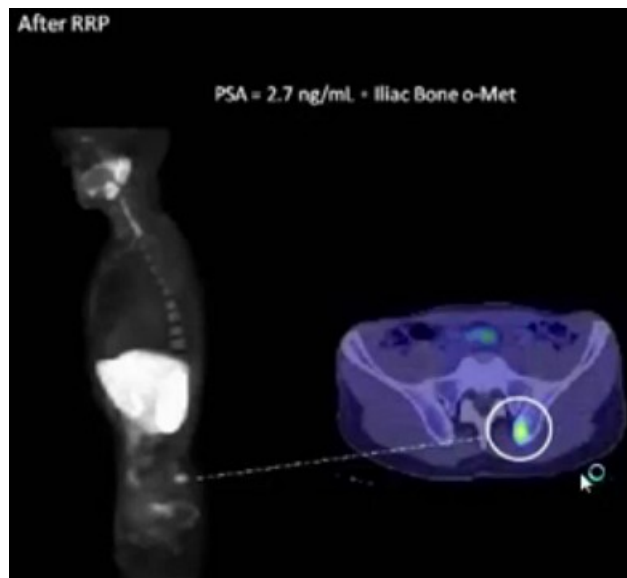
Nun zu Oligometastasen. Hier ein Patient mit einem PSA-Wert von 0,9 ng/ml. Er hatte drei Lymphknotenmetastasen im Beckenbereich.



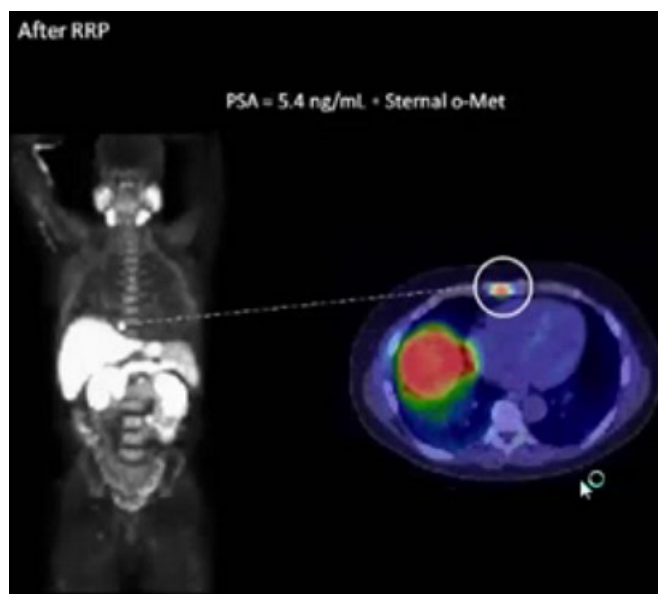
Entsprechend hier ein Patient mit einem PSA von 2,35 ng/ml nach Operation. Er hatte befallene Lymphknoten im hinteren Bereich seines Bauches, dem Retroperitonealraum.



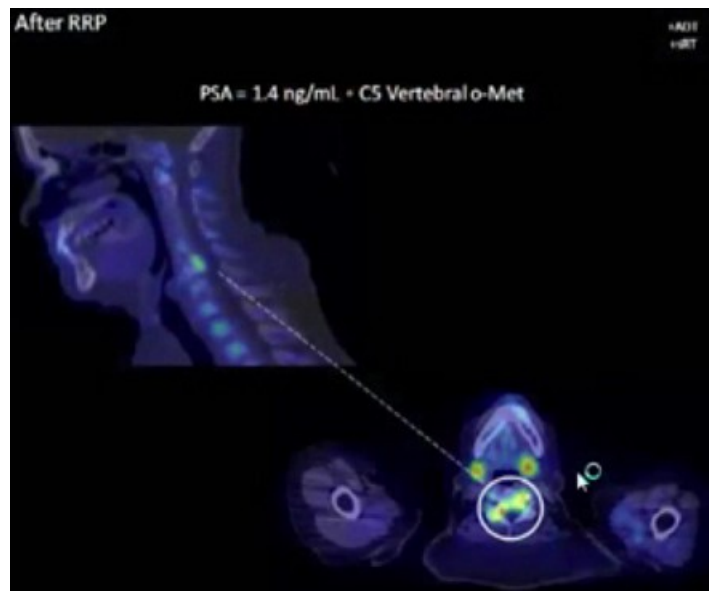
Hier ein Patient mit einem PSA von 10,2 ng/ml. Dieser hat eine Lymphknotenmetastase im Brustbereich, was unerwartet ist, wir aber recht häufig sehen. Hier ist sie in der Nähe der Lunge. Dies ist die einzige Lymphknotenmetastase dieses Patienten.



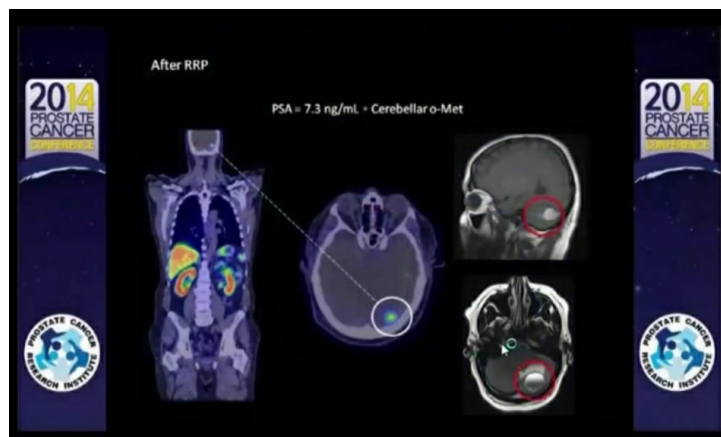
Dies ist ein Patient mit einem PSA von 2,7 ng/ml, der eine Metastase an der Rückseite seines Beckenknochens hat. Eine der häufigen Knochenmetastasen.



Entsprechend dieser Patient mit einem PSA von 5,4 ng/ml. Hier ist die Metastase auf dem Brustbein (Sternum). Auch dies habe ich allein zehnmahl im letzten Jahr gesehen. Anscheinend treten Metastasen häufig an dieser Stelle auf.

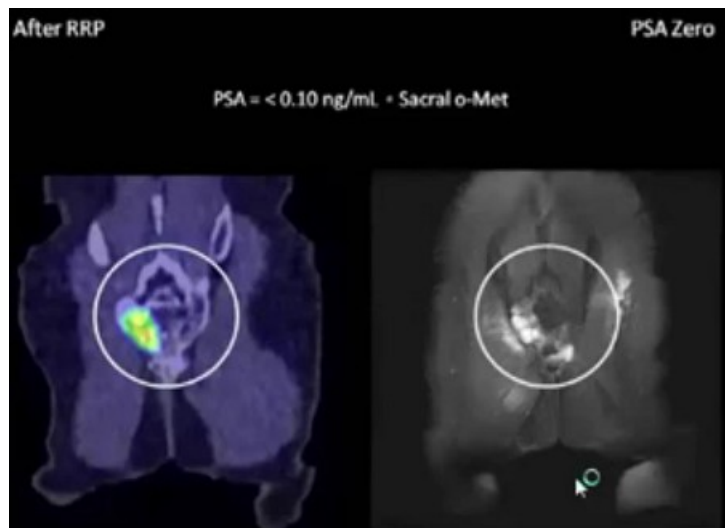


Dieser Patient hat einen PSA-Wert von 1,4 ng/ml. Er hat eine Metastase in seinem Nackenwirbel.

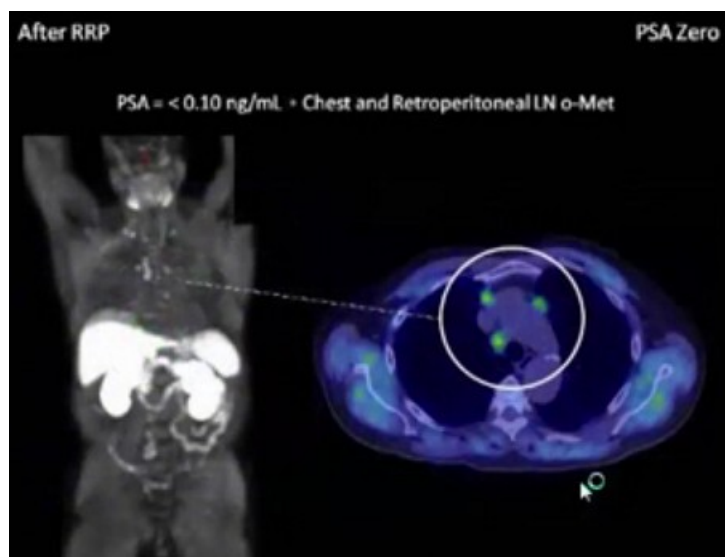


Diese unglückliche Patient hatte einen PSA-Wert von 7,3 ng/ml. Wir fanden nur eine Metastase, in seinem Gehirn im hinteren Kopfbereich. Wir machten eine MRT und die Metastase war hinten in seinem Kleinhirn (Cerebellum).

Nun zeige ich Aufnahmen von Patienten mit einem PSA-Wert von Null, die aber trotzdem Metastasen haben, die mit einem C-11-PET/CT erkannt werden können. Diese Aufnahmen sind ausgesprochen wichtig, da sie zeigen, dass Prostatakrebsmetastasen trotz eines PSA-Werts von Null auftreten können.



Dieser Patient hat einen PSA-Wert von unter 0,10 ng/ml, und die Metastase hatte das Kreuzbein (Sakrum) weggefressen.



Entsprechend hat dieser Patient einen PSA-Wert von unter 0,10 ng/ml, und das PET/CT zeigt Lymphknoten mit Oligometastasen im Brustbereich. Alle Metastasen wurden durch Biopsien bestätigt.



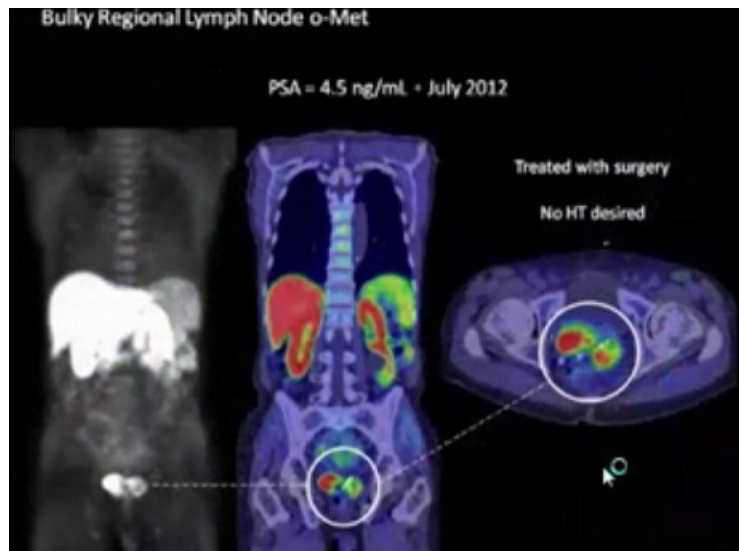
Dieser Patient hat einen PSA-Wert von 0,10 ng/ml, und jeder Knochen und jedes Organ ist mit Prostatakrebs befallen. Er ist in einer sehr schwierigen Situation.

Verlassen Sie sich daher nicht allein auf den PSA-Wert. Dieser Wert wird vor allem während einer Behandlung mit den neuen Medikamenten keine korrekte Aussage machen. Daher benötigt man bildgebende Verfahren, um Metastasen zu lokalisieren.

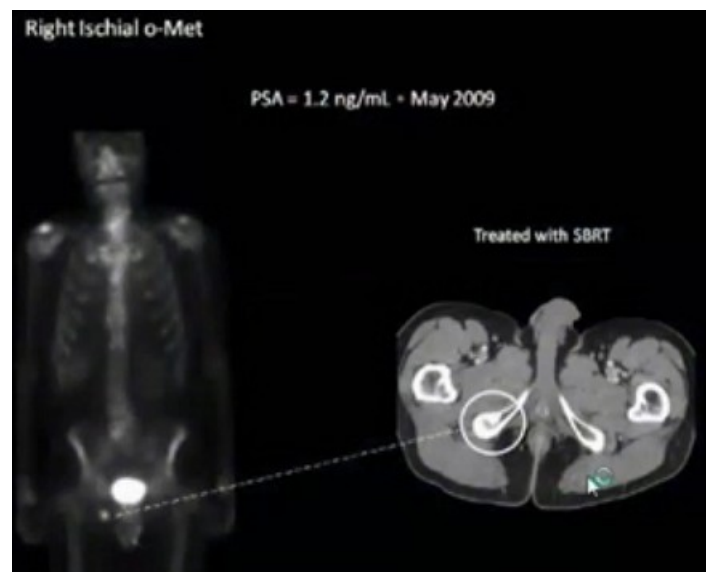
Ich werde nun über die Verteilung der Metastasen sprechen und wie wir diese behandeln. Wir haben festgestellt, dass nur 30 % aller Rezidive sich im Operationsgebiet finden. Die Realität ist, dass 54 % aller Patienten die Krankheit anderswo im Körper haben, und 16 % haben sowohl Lokalrezidive als auch Metastasen.

Anmerkung des Übersetzers: Herr Dr. Kwon zeigt im folgenden jeweils zusätzlich ein Bild, aus dem zu ersehen ist, dass die Metastasen nicht mehr vorhanden sind. Hier werden aus Platzgründen nur die Bilder mit den ursprünglich vorhandenen Metastasen verwendet.

Zuerst werden wir über Klasse-I-Oligometastasen sprechen, d. h. Metastasen, die als Rezidiv nach einer Ersttherapie noch festgestellt werden. Unser Ziel ist es, diese zu beseitigen, bevor Sie sich weiter ausbreiten und zu einer systemischen Erkrankung auswachsen.

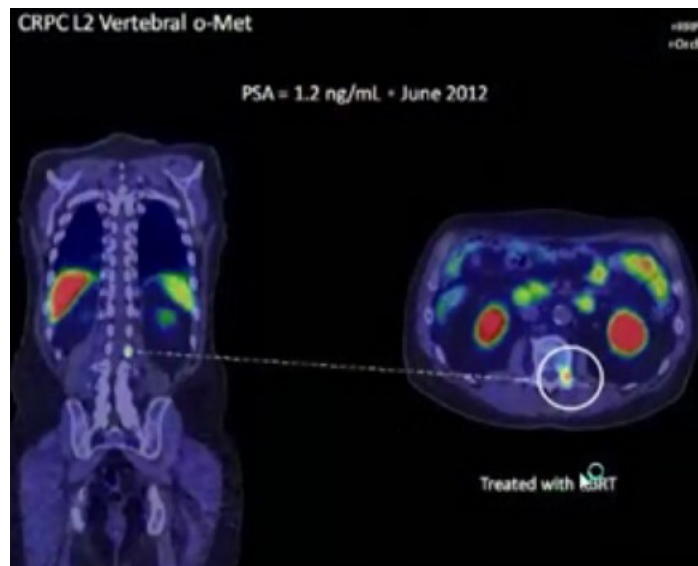


Dieser Patient kam in unsere Klinik mit einem PSA-Wert von 4,5 ng/ml. Er hatte zwei sehr große befallene Lymphknoten über seiner Blase. Diese befinden sich weit über der Operationsstelle. Der Patient lehnte eine Hormontherapie ab und ließ sich operativ behandeln. Die Lymphknoten wurden entfernt und das PSA fiel auf Null. Bis heute, zwei Jahre später, benötigte der Patient keine weitere Behandlung. Dem Patienten blieb so eine systemische Behandlung, z. B. eine Hormontherapie, erspart.

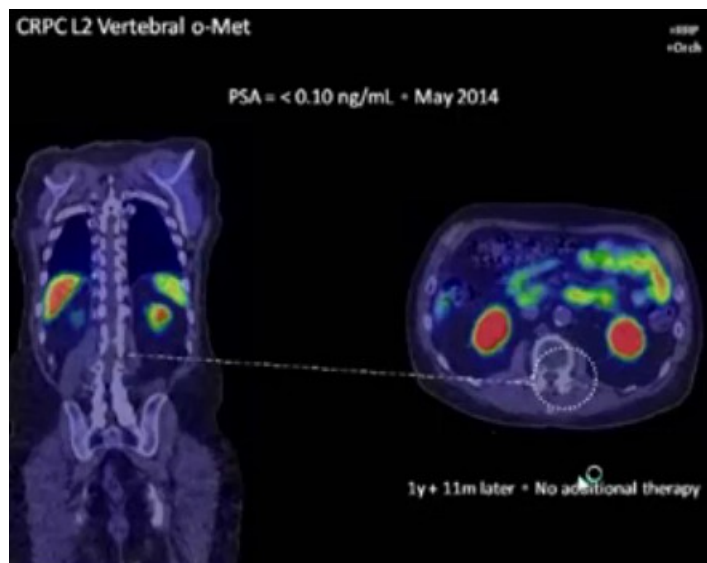


Dieser Patient hatte einen PSA-Wert von 1,2 ng/ml und eine Metastase an seinem Sitzbein.

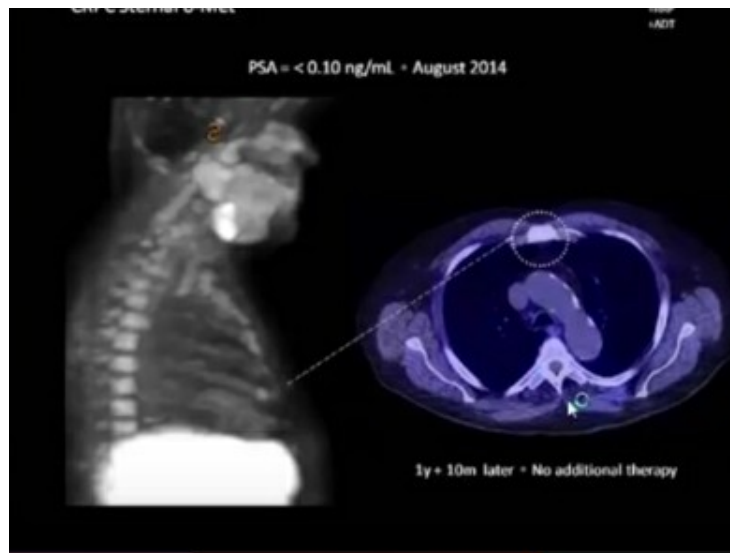
Er hatte seinen Beckenbereich zuvor bestrahlen lassen, und so habe ich ihn dann mit SBRT (z. B. Cyberknife) behandeln lassen. Dies wurde damals allseits abgelehnt. Die Metastase konnte jedoch mit SBRT zerstört werden, und seit fünf Jahren benötigt der Patient keine weitere Therapie und hat einen normalen Testosteronwert.



Dieser Patient hatte einen hormonresistenten Tumor. Er hatte bereits eine Operation, eine Bestrahlung und Hormontherapie hinter sich. Das PSA war auf 1,2 ng/ml gestiegen. Die PET/CT zeigte eine Metastase an der Wirbelsäule. Diese konnte mit einer Bestrahlung zerstört werden, und der Patient hat seitdem einen PSA-Wert von Null. Der Patient war übrigens ein Priester.

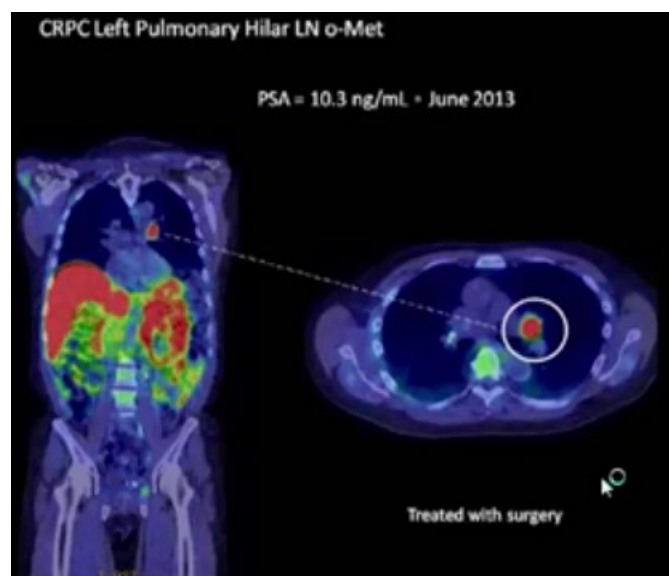


23 Monate später



22 Monate später

Der nächste Patient hatte einen PSA Wert von 2,4 ng/ml. Sein Brustbein war befallen. Auch sein Tumor war hormonresistent. Nach einer SBRT-Bestrahlung (z. B. Cyberknife) ging das PSA auf Null zurück und seitdem war keine Behandlung mehr erforderlich.



Dieser Patient hatte einen Lymphknoten fast so groß wie ein Ei mitten in der Brust. Dieser Lymphknoten wurde minimalinvasiv operativ entfernt. Der PSA fiel auf Null und seitdem war keine Therapie erforderlich.

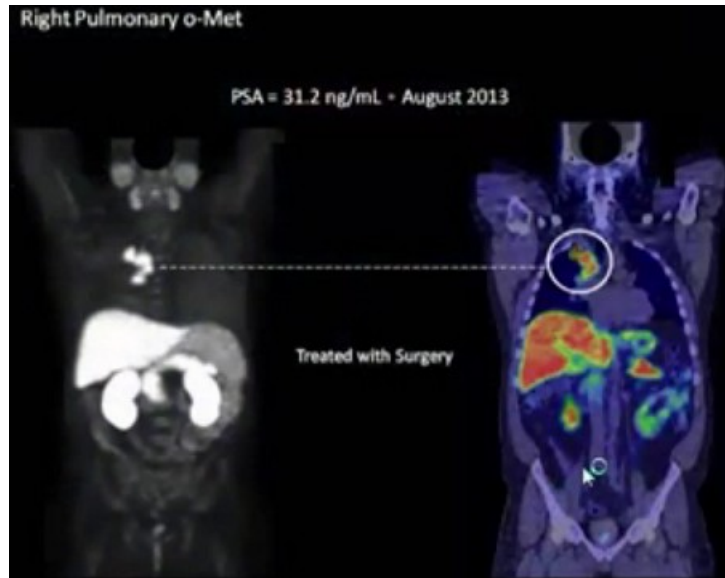


Wir haben aber auch große Misserfolge. Hier ein Patient mit einer Metastase an seinem Kreuzbein (Sakrum), die wir mit einer SBRT-Bestrahlung behandelten. Nach der Behandlung verbreitete sich der Tumor rasend schnell im ganzen Körper und der PSA-Wert erreichte nach vier Monaten 230 ng/ml. Metastasen waren überall im Körper.

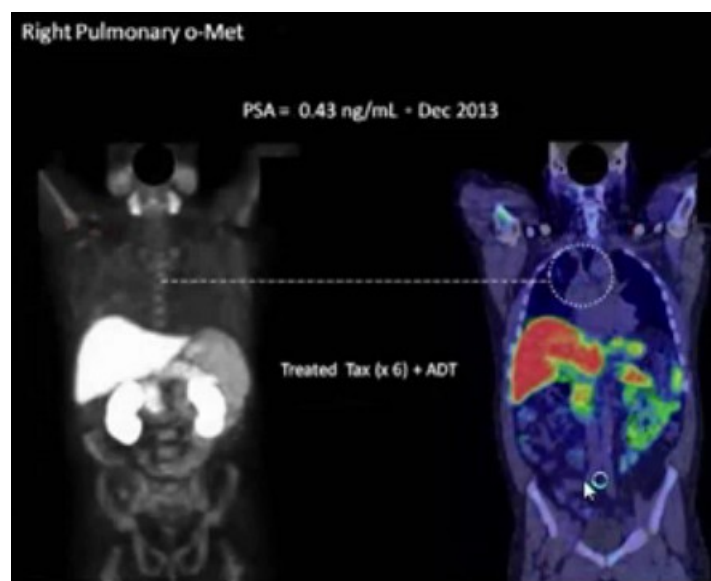
Offenbar sind bei manchen Patienten die erkennbaren Metastasen nur die Spitze des Eisbergs. Daher behandeln wir manche Patienten noch offensiver.



Hier ist beispielsweise ein Patient mit zwei Metastasen an der Wirbelsäule, PSA 2,1. Diese wurden mit SBRT- (z. B. Cyberknife-) Bestrahlung zerstört. Anschließend bekam der Patient eine Chemotherapie von sechs Zyklen Taxotere und dann eine zweijährige Hormontherapie. Dieser Patient war 40 Jahre alt, und eine Hormontherapie hätte wohl nicht ausgereicht. Fünf Jahre später hat er einen PSA-Wert von Null und keine Anzeichen einer Tumorerkrankung.



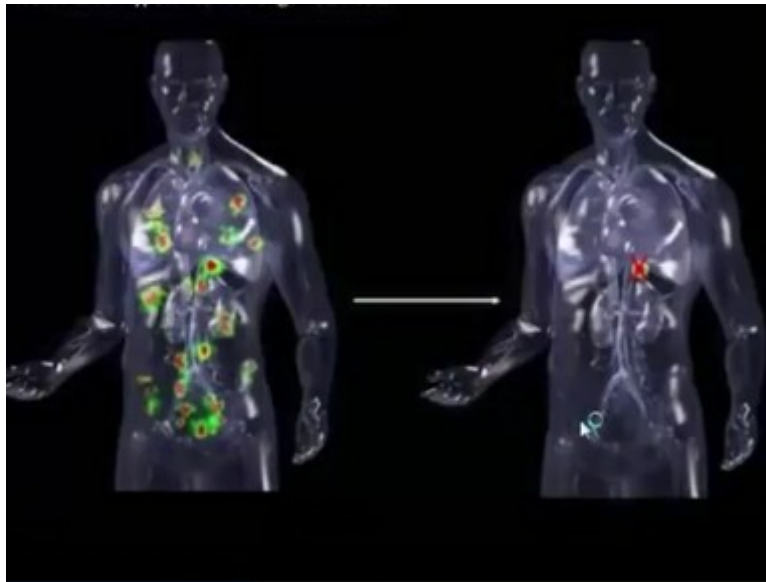
Dieser Patient hatte einen PSA-Wert von 31,2 ng/ml mit einem hormonresistenten Tumor im Halsbereich. Er wurde mit Bestrahlung und Chemotherapie behandelt. Jetzt kann keine Tumorerkrankung mehr festgestellt werden.



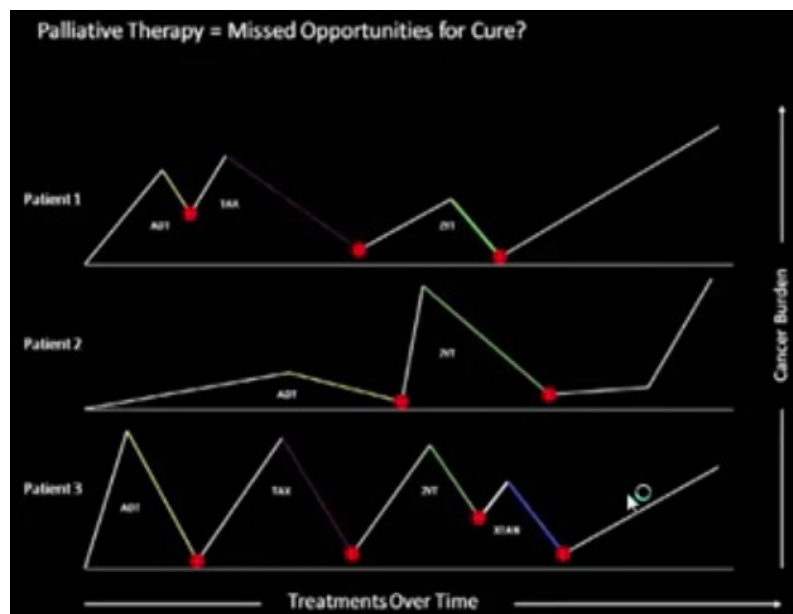
Schließlich ein vierzigjähriger Patient mit einem PSA-Wert von 31 ng/ml (von Dr. Kwon gesprochener Wert, es gibt dazu kein Bild) und Tumorbefall in der rechten Lunge. Dies wurde operiert, was den PSA-Wert in einem Monat auf 0,10 ng/ml herunterbrachte. Danach wurde der Patient mit Taxotere und Hormontherapie behandelt. Es geht ihm jetzt hervorragend, und im wesentlichen ohne große Nebenwirkungen.

Ich denke daher, dass die Diskussion über Nebenwirkungen überzogen ist im Vergleich zu den potentiellen Vorteilen einer Therapie.

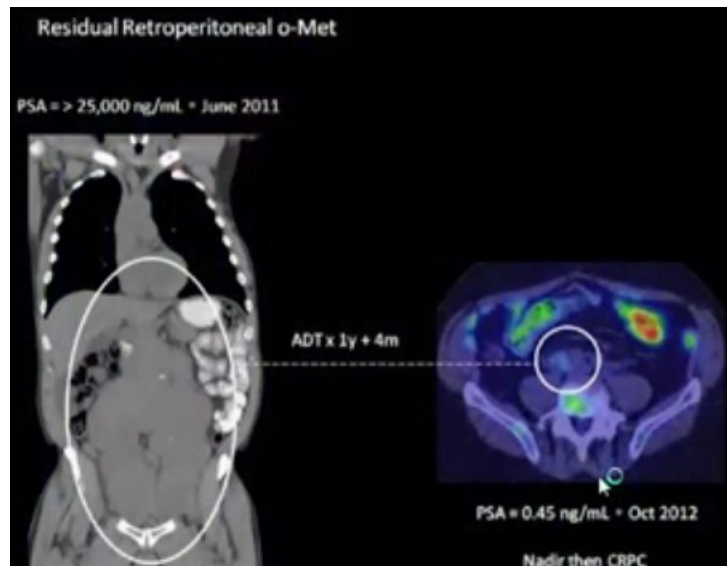
Der nächste Abschnitt meines Vortrags behandelt die sehr schwierigen Fälle, die wirklich schwer zu behandeln sind. Die anderen Fälle sind etwas unkomplizierter. Es handelt sich um Klasse-II- oder verbliebene Oligometastasen, also Metastasen, die nach einer systemischen Therapie eines fortgeschrittenen, nicht lokalen Tumors noch vorhanden sind. Die Metastasen wurden mit der systemischen Therapie zurückgedrängt, sind aber noch da. Diese verbliebenen Metastasen können auch kurativ entfernt werden.



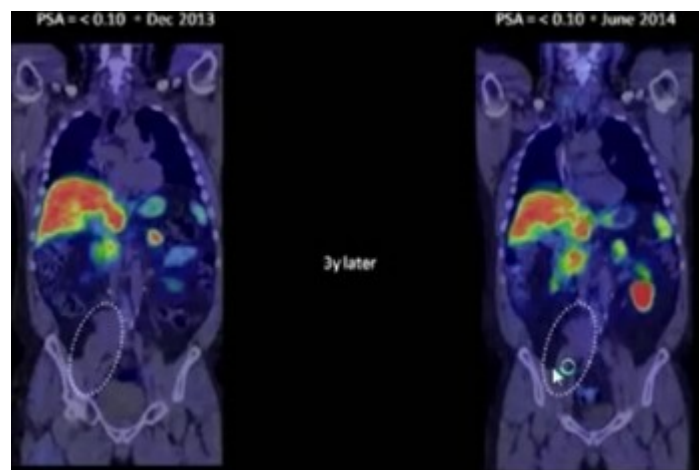
Bitte machen Sie sich klar, dass wenn Sie Prostatakrebs haben und dieser wie heute allgemein üblich behandelt wird, Sie eine Reise durch verschiedenen Therapien machen werden. Diese Reise wird palliative oder sequenzielle palliative Behandlung genannt. Und dabei gibt es Spitzen und Täler, Spitzen und Täler.



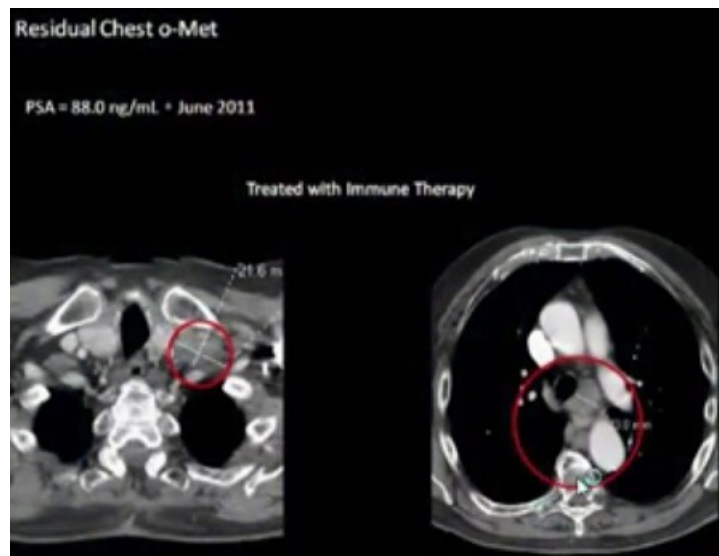
Dies sind Behandlungen mit Taxotere, Zytiga, Radium-223 etc. Der Erfolg dieser Therapien wird auf und ab gehen. Jeder hat Berge und Täler in dieser Behandlung. Ich vertrete die Meinung, dass jedes Tal eine Chance ist, den Krebs kurativ zu behandeln. Wird dies nicht versucht, so ist es eine vertane Chance für eine mögliche Heilung des Patienten. Sowohl Patienten als auch Mediziner sollten landesweit versuchen, diese Situationen für eine kurative Behandlung zu nutzen.



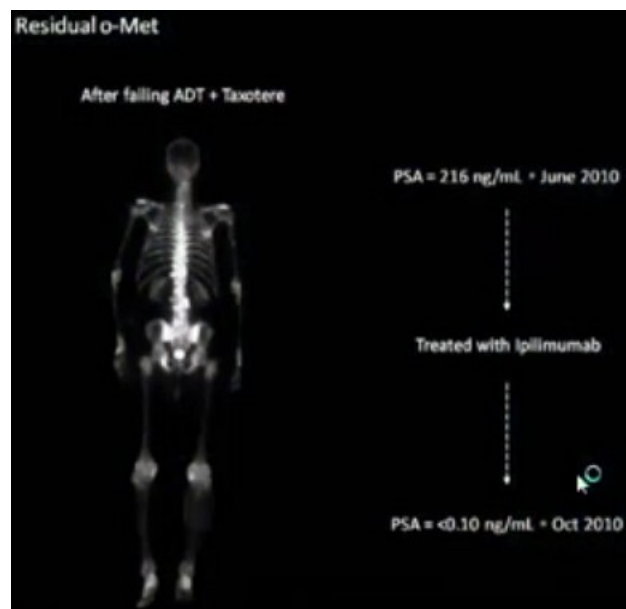
Beispielsweise ist hier ein vierzigjähriger Patient, der mit einem PSA von 25.000 ng/ml in meine Klinik kam! Er hatte Tumoren in der Größe von Baseball-Bällen, die den Bauchraum ausfüllten. Er hatte Leberversagen, Nierenversagen und konnte nicht mehr essen. Er wurde zunächst natürlich mit Hormontherapie behandelt, was die Erkrankung zum Schrumpfen brachte, aber ich glaubte nicht, dass sie ganz zu beseitigen sein würde. Eine PET/CT-Aufnahme zeigte, dass die befallenen Lymphknoten sich verkleinerten, sie waren aber noch aktiv. Schließlich wuchsen sie wieder und wurden hormonresistent. Wir behandelten ihn daraufhin mit Chemotherapie und Zytiga, da dieses Medikament nun verfügbar war. Statt dass die Metastasen jedoch zurückgingen wurden sie zahlreicher, und der PSA-Wert ging nicht zurück. Es wies also also eine resistente Erkrankung auf. Wir beschlossen daraufhin, eine Lymphadenektomie durchzuführen und entfernten alle betroffenen Lymphknoten.



Nun, drei Jahre später, hat der Patient einen PSA-Wert von Null und keine Anzeichen einer Tumorerkrankung, und wir hoffen, dass dieser Zustand lange anhalten wird.



Dieser Patient hatte die Brust voller Tumoren mit einem PSA-Wert von 88 ng/ml nach Hormontherapie und Chemotherapie, sie hatten beide nicht gewirkt. Wir behandelten ihn im Rahmen einer Studie mit unserer Immuntherapie. Dies brachte den PSA-Wert auf 1,3 ng/ml herunter, aber nicht auf Null. Er war immer noch da, und stieg wieder auf 1,8 ng/ml, was anzeigte, dass der resistente Tumor wieder zurückkam. Wir untersuchten den Patienten daraufhin einer PET/CT und siehe da, wir fanden zwei befallene Lymphknoten hinter dem Brustmuskel (Pectoralis-Muskel). Diese wurden operativ entfernt. Der PSA-Wert ging auf Null, und drei Jahre später gibt es kein Anzeichen für ein Rezidiv.



Der nächste Patient war ein 45 Jahre alter EDV-Mann mit einem PSA-Wert von 216 ng/ml nach Hormontherapie und Taxotere-Behandlung.

Er kam in unsere Ipilimumab/Yervoy-Studie, und der PSA-Wert ging innerhalb einiger Monate auf Null zurück. Leider stieg der PSA-Wert nach sechzehn Monaten wieder auf 5 ng/ml an. Die PET/CT zeigte Oligometastasen hinter der Blase. Er wurde dann mit externer Bestrahlung und Zytiga behandelt. Der PSA-Wert ging daraufhin erneut auf Null zurück, stieg aber wieder auf 0,33 ng/ml. Es zeigt sich, dass der Patient eine Metastase im Gehirn hatte. Diese wurde bestrahlt. Trotzdem konnte das PSA nicht auf Null gebracht werden. Eine neue PET/CT zeigte dann schließlich eine Metastase im Beckenbereich. Diese wurde bestrahlt. Nun ist der Patient seit vier Jahren ohne Anzeichen einer Erkrankung und hat ein unmessbares PSA.

Zusammenfassend kann ich festhalten:

- die Häufigkeit des Auftretens von Oligometastasen wird beklagenswert unterschätzt,
 - Oligometastasen sind nicht Synonym für eine vielfach fernmetastasierte Erkrankung,
 - vielfach fernmetastasierte Erkrankungen können auf kurativ behandelbare Oligometastasen reduziert werden,
 - behandelbare Oligometastasen können behandelt werden, bevor sie zu einer systemischen Progression werden,
 - Oligometastasen können überall und jederzeit während einer Behandlung auftreten. In diesem Fall kann eine kurative Behandlung durchgeführt werden und man sollte daher die Hoffnung nie aufgeben,
 - eine energische Behandlung von Oligometastasen kann ganz klar zu hervorragenden und dauerhaften Erfolgen führen.
-

Darüber hinaus möchte ich nun meine Meinungen vortragen:

- dem Erkennen und der Behandlung von Oligometastasen sollte mehr Gewicht beigemessen werden,
- eine Behandlung sollte kurativ und nicht „palliativ“ ausgerichtet sein,
- die neuen Behandlungsmethoden und Medikamente sollten energisch kombiniert eingesetzt werden, um bessere Behandlungserfolge zu erzielen,
- es muss die irrationale Besessenheit aufgegeben werden, eine Palliativbehandlung nach der anderen durchzuführen, die keine Aussicht auf eine kurative Behandlung bieten, und die nur das unvermeidliche Versagen hinauszögern.

Es folgen im Vortrag diverse Danksagungen.

Dann zitiert Dr. Kwon Winstons Churchills berühmten Satz und bezieht ihn auf die Behandlung von Prostatakrebs:

**Dies ist noch nicht das Ende, es ist nicht einmal der Anfang vom Ende,
aber es ist – vielleicht – das Ende vom Anfang**

Übertragen am 21.10.2015 – Georg