

Lieber Stephen,

ich bin betrübt über Wil de Jonghs Tod. Es erinnert mich an meinen Vater, der mit 70 Jahren an Prostatakrebs starb. Menschen wie Wil de Jongh und seine Familie verdienen unsere ganze Sympathie für die Art und Weise, wie sie gegen den Prostatakrebs gekämpft haben.

Gestern erhielt ich den Gewebekblock und führte zusätzliche Immunostains durch. Die Histologie lässt ein schlecht differenziertes, kleinzelliges, neuroendokrines (NE) Karzinom vom Zwischentyp, mit einer Vermehrungsaktivität von etwa 30 % erkennen. Wie ich in meinem vorläufigen Bericht ausführte, sieht das typische kleinzellige Haferzelltyp-Karzinom anders aus und hat eine höhere Teilungsaktivität. Der Tumor ist TTF-1-positiv, ein Marker für Lungen- und Schilddrüsenkrebs. Allerdings ist dieser Marker nicht spezifisch. Es sind Fälle von TTF-1-positivem Prostatakrebs mit neuroendokrinen Merkmalen beschrieben worden. Weitere Immunostains zeigen, dass Wils Tumor definitiv PSA- und AMACR-negativ ist. Das überrascht nicht, weil neuroendokrine Tumore der Prostata ohne acinare Anteile keine Prostatamarker einschließlich PSA, nukleare Androgenrezeptoren und anderes aufweisen. Die meisten dieser Tumore entwickeln sich unter Androgenunterdrückung aus üblichen prostatistischen Adenokarzinomen und entwickeln ausgedehnte Metastasierung an ungewöhnlichen Stellen wie der Leber, weichem Gewebe und dem Magen-Darm-Trakt, ohne dass dies mit einem Anstieg des Serum-PSAs einherginge. Zusammenfassend habe ich keinen Zweifel daran, dass Wil de Jongh an Prostatakrebs starb, der sich nach einer Androgenentzugstherapie in ein reines neuroendokrines Karzinom gewandelt hatte.

Wenn wir uns mit der NE-Differenzierung beim Prostatakrebs beschäftigen, müssen wir zwei unterschiedliche Dinge betrachten:

1) NE-Differenzierung bei gewöhnlichen prostatistischen Adenokarzinomen ohne kleinzellige Histologie

Nahezu alle prostatistischen Adenokarzinome zeigen eine NE-Differenzierung, die durch den meistens verwendeten endokrinen Marker Chromogranin A definiert ist. Mindestens 10 % aller bösartigen Tumore der Prostata zeigen bei immunohistochemischer Untersuchung ausgedehnte und multifokale NE-Charakteristika. Lassen Sie mich einige biologische Eigenschaften von NE-Tumoren aufzeigen:

- NE- (Chr-A-positive) Prostatakrebszellen fehlt durchweg der nukleare Androgenrezeptor, und sie sind in allen Stufen der Erkrankung androgenunempfindlich.

- NE- (Chr-A-positive) Prostatakrebszellen verharren in der G0-Phase des Zellzyklus, in der Tumorzellen üblicherweise gegen Bestrahlung und Zytotoxika resistent sind.

- NE-Tumorzellen entgehen auch dem programmierten Zelltod. Selbst unter Androgenentzug zeigen nur 0,16 % von NE-Tumorzellen apoptotische Aktivität. Dies zeigt, dass die riesige Mehrheit der NE-Tumorzellen beim Prostatakrebs eine unsterbliche Zellpopulation darstellt.

- Obwohl sich NE-Tumorzellen nicht teilen, produzieren sie eine Anzahl von NE-Wachstumsfaktoren mit mitogenen Eigenschaften, die über einen parakrinen Mechanismus bei benachbarten (exokrinen) Tumorzellen die Zellteilung aufrechterhalten.

- NE-Tumorzellen entwickeln sich über einen Prozess der Zwischendifferenzierung aus exokrinen (PSA-positiven) Tumorzellen. Dieser Differenzierungsprozess wird vorzugsweise durch Androgenentzug induziert und kann durch Wiederaufnahme von Androgenen umgekehrt werden. Jüngere Studien deuten darauf hin, dass Somatostatinanalog ebenfalls wirksam sein kann.

2) NE-Differenzierung mit kleinzelliger Histologie (Wils Fall)

Diese seltene Sache entwickelt sich gewöhnlich nach mehreren Jahren Androgenentzug aus normalem Prostatakrebs und ist durch eine sehr aggressive Erkrankung ohne begleitenden Anstieg des Serum-PSAs charakterisiert. Obwohl ich mehrere Fälle gesehen habe, habe ich wenig wissenschaftliche Erfahrung mit diesen seltenen Tumoren. Ein Prostatakrebs mit einer kleinzelligen Histologie ist mit Bestimmtheit androgenunempfindlich. Seine hohe Zellteilungsaktivität macht ihn

zum Ziel einer Chemotherapie auf der Basis von Cisplatin. Leider ist die Prognose schlecht.

Wil de Jonghs Geschichte unterstreicht die Bedeutung von neuroendokrinen Serums-  
markern bei der Verlaufskontrolle von Prostatakrebsspatienten, die sich unter  
Androgenentzug befinden. Das Verfolgen der Chr-A- und NSE-Spiegel im Serum könn-  
te dazu beitragen, Frühstadien dieser möglicherweise aggressiven Erkrankung zu  
erkennen.

Mit freundlichen Grüßen

Helmut

-----  
Lieber Helmut,

ich bin Ihnen für Ihre nachstehende Nachricht wirklich dankbar. Werden Sie an  
Wils Tochter und an seinen Arzt, Dr. Keuning, sowie an Dr. Eichhorn einen  
Bericht senden?

Ich habe im Laufe der Jahre viele Aufsätze über NE-PK gesammelt. Ich habe Pati-  
enten und Ärzte gedrängt, NE-Basismarker sowie andere Marker für Entdifferenzie-  
rung, einschließlich CEA und PAP zu nehmen. Ich bin bei ziemlich jeder Tagung  
darauf herumgeritten und habe in unserem Buch, "A Primer on Prostate Cancer, The  
Empowered Patient's Guide" darauf hingewiesen. Ich weiß nicht, ob Sie dieses  
Buch haben (das tatsächlich auf hohem Niveau für wirklich bewusste und infor-  
mierte Patienten sowie für ihre Ärzte geschrieben ist). Ich werde meine Frau  
bitten, Ihnen ein Exemplar zu schicken. Wil arbeitete zusammen mit meiner Mit-  
autorin an einer Übersetzung ins Niederländische. Inzwischen arbeiten die PK-  
Patienten vom BPS daran, das Buch ins Deutsche zu übersetzen.

Wir sollten in Verbindung bleiben. Sie sind wahrlich ein gleichgesinnter Kolle-  
ge, der mit gleichem Engagement arbeitet; so etwas findet man heutzutage selten.

Ihnen alles Gute

Stephen

---

Übersetzung der in Englisch gehaltenen Korrespondenz: Ralf-Rainer Damm