

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Induktion von Tumorzell-Apoptose  
oder -Nekrose nach Chemotherapie  
des hormonrefraktären  
Prostatakarzinoms (HRPC)?**

Kramer G, Biven K, Erdal H

Linder S, Marberger M, Martens H

Mauermann J, Nap M, Shoshan MC

Steiner GE

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2003; 10 (Sonderheft*

*6) (Ausgabe für Österreich), 18-19*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# INDUKTION VON TUMORZELL-APOPTOSE ODER -NEKROSE NACH CHEMOTHERAPIE DES HORMONREFRAKTÄREN PROSTATAKARZINOMS (HRPC)?

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Induktion des programmierten Zelltodes (Apoptose) stellt *in vitro* einen wesentlichen zytotoxischen Mechanismus vieler antitumoröser Substanzen (z. B. Taxane) dar, *in vivo* ist die Situation aber bisher völlig unklar. Wir konnten zeigen, daß der Typ löslicher Zytokeratin 18-(CK18-) Moleküle, welcher extrazellulär und somit im Serum nachgewiesen werden kann, auf die Art des Tumorzelltodes rückschließen läßt. Während die Tumorzellnekrose durch die Freisetzung von totalem CK18 (M65) charakterisiert ist, ist die Tumorzellapoptose mit der Freisetzung von Apoptose-spezifischem CK18-ASP396-NE (M30) assoziiert. Da beide Formen mittels ELISA-Kits bestimmt werden können, wurden die Seren von 23 Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) unter Chemotherapie mit Estramustinphosphat (Tag 1–3) und Vinorelbine (Second line) oder Docetaxel (Third line) (jeweils Tag 5) untersucht. Die Bestimmungen erfolgten am Tag 1, 3, 5 und 7 eines jeden von zumindest 5 Zyklen.

Nach Chemotherapie zeigten sich unterschiedliche, aber intraindividuell auffällig konstante Muster der Freisetzung von löslichem CK18. In 5/23 Patienten stiegen sowohl das Apoptose-spezifische CK18-ASP396-NE (M30) (Ausgangswert: 12–149 U/L) und das totale CK18 (M65) (72–799 U/L) um mehr als das Doppelte an, gleichbedeutend mit der Induktion von Tumorzellapoptose als Folge der Chemotherapie. In 7/23 Patienten konnte kein wesentlicher Anstieg von Apoptose-spezifischem CK18 (M30) beobachtet werden, hingegen stieg das totale CK18 um mehr als das Doppelte an, gleichbedeutend mit nekrotischem Tumorzellzerfall. In Korrelation zum klinischen Response waren alle PSA-Non Responder (n = 5) nach Second line-Chemotherapie auch CK18-Non Responder (Anstieg von CK18 kleiner als das Doppelte). Die Patienten jedoch, welche nach Umstellen auf ein anderes Chemotherapeutikum (Docetaxel) mit einem PSA-Abfall von mehr als 50 % reagierten (2/2), zeigten jetzt im Gegensatz zur vorange-

gangenen Therapie mit Vinorelbine einen mehr als doppelt so hohen Anstieg von Apoptose-spezifischen CK18 (M30) Fragmenten. Im Gegensatz zu PSA-Non Respondern konnten wir bei immerhin 12 von 18 PSA-Respondern einen mehr als doppelt so hohen Anstieg von Apoptose-spezifischem CK18 (M30) und/oder totalem CK18 (M65) in einem oder mehreren Chemotherapiezyklen beobachten. Die Bestimmung löslicher Formen von CK18 im Serum von Patienten mit HRPC kann auf Modus (Apoptose und/oder Nekrose) und Effektivität (Quantität) des Tumorzelltodes nach Chemotherapie hinweisen. Damit wäre eine rasche und individuelle Therapieadaptation unabhängig von indirekten Markern (PSA) oder bildgebenden Verfahren möglich.

## EINLEITUNG

Die Induktion des programmierten Zelltodes (Apoptose) stellt *in vitro* einen wesentlichen zytotoxischen Mechanismus vieler antitumoröser Substanzen (z. B. Taxane) dar, *in vivo* ist die Situation aber bisher völlig unklar. Wir konnten zeigen, daß der Typ löslicher Zytokeratin 18-(CK18-) Moleküle, welcher extrazellulär und damit auch im Serum nachgewiesen werden kann, auf die Art des Tumorzelltodes rückschließen läßt [1]. Während die Tumorzellnekrose durch die Freisetzung von totalem CK18 (M65) charakterisiert ist, wird die Tumorzellapoptose durch die Freisetzung von Apoptose-spezifischem CK18-ASP396-NE (M30) bestimmt. Da beide Formen mittels ELISA-Kit bestimmt werden können, wurden die Seren von Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) unter Chemotherapie analysiert.

## PATIENTEN UND METHODEN

Die Seren von 23 Patienten mit HRPC unter Chemotherapie mit Estramustinphosphat 300 mg intravenös (Tag 1–3) und Vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> intravenös (Second line) oder Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup>

(Third line) (jeweils Tag 5) wurden untersucht. Die Bestimmung erfolgte am Tag 1, 3, 5 und 7 eines jeden von zumindest 5 Zyklen mit dem Apoptose-spezifischen (CK18-ASP396-NE) M30-Apoptosense ELISA-Kit, totales CK18 wurde mit dem M65-ELISA-Kit bestimmt. Die Einheiten beider Assays wurden zum Zwecke des Vergleichs kalibriert.

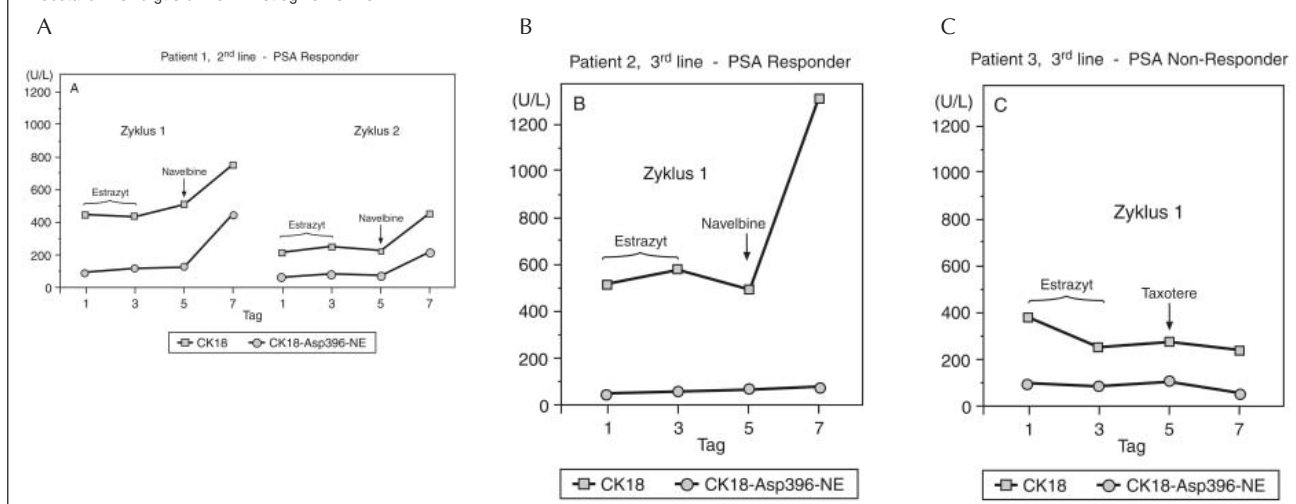
## ERGEBNISSE

Nach Chemotherapie zeigten sich unterschiedliche Muster der Freisetzung der zwei Formen löslicher Zytokeratin-18-Moleküle aus dem Tumor in das Serum der Patienten. Diese Erhöhungen jeweils einer oder beider Formen von Zytokeratin-18 und damit die Art des Zelltodes setzten sich durch die meisten Chemotherapiezyklen fort und änderten sich nur hinsichtlich ihrer Ausprägung. In 5/23 Patienten stiegen sowohl das Apoptose-spezifische CK18-ASP396-NE (M30) (Ausgangswert: 12–149 U/L) und das totale CK18 (M65) (72–799 U/L) nach Chemotherapie um mehr als das Doppelte an, gleichbedeutend mit der Induktion von Tumorzellapoptose als Folge der Chemotherapie (Abb. 1). In 7/23 Patienten konnte kein oder nur ein minimaler Anstieg von Apoptose-spezifischem CK18-ASP396-NE (M30) beobachtet werden, hingegen stieg das totale CK18 um mehr als das Doppelte an, gleichbedeutend mit nekrotischem Tumorzellzerfall nach Chemotherapie (Abb. 1). In Korrelation zum klinischen Response waren alle Patienten ohne PSA-Ansprechen (PSA-Abfall < 50 % vom Ausgangswert) (n = 5) nach Second line-Chemotherapie auch CK18-Non Responder (Anstieg des löslichen CK18 um weniger als das Doppelte vom Ausgangswert in allen analysierten Zyklen). Die Patienten jedoch, welche nach Umstellen auf ein anderes Chemotherapeutikum (Third line-Chemotherapie mit Docetaxel) mit einem PSA-Abfall von mehr als 50 % ansprachen (2/2), zeigten jetzt im Gegensatz zur vorangegangenen Second line-Therapie mit Vinorelbine einen mehr als doppelt so hohen Anstieg von Apoptose-spezifischen CK18-ASP396-

<sup>1</sup>Universitätsklinik für Urologie, Wien, <sup>2</sup>Cancer Center Karolinska, Department of Oncology and Pathology, Karolinska Institute and Hospital, Stockholm; <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Research Institute Growth and Development, University of Hospital Maastricht, The Netherlands; <sup>4</sup>Department of Pathology, Atrium Heerlen, Medical Centre, Heerlen, The Netherlands

Abbildung 1: Bestimmungen von Apoptose-spezifischem CK18-ASP396-NE (M30) und totalem CK18 (M65) in 8 Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom während Second und/oder Third line-Chemotherapie.

A: Anstieg von totalem CK18 (M65) und Apoptose-spezifischem CK18-ASP396-NE (M30) während der ersten beiden Zyklen einer Chemotherapie mit Estrazyt und Vinorelbine, entsprechend einer Tumorapoptoseinduktion unter Chemotherapie. Der Patient zeigte einen signifikanten PSA-Abfall von mehr als 80 %. Auffällig der wesentlich höhere Anstieg von CK18 nach dem ersten Zyklus. B: Bei diesem Patienten zeigt sich nach Estrazyt und Vinorelbine nur ein Anstieg des totalen CK18 (M65). Damit induziert die Chemotherapie keine Tumorapoptose, sondern eine Tumorzellnekrose. Der Patient war ein PSA-Responder (> 50 % PSA-Abfall). C: PSA-Non Responder nach Estrazyt und Docetaxel. Es zeigt sich kein Anstieg von CK18.



NE (M30) Fragmenten. Im Gegensatz zu PSA-Non Respondern konnten wir bei immerhin 12 von 18 PSA-Respondern einen mehr als doppelt so hohen Anstieg von totalem (M65) und/oder Apoptose-spezifischem CK18-ASP396-NE (M30) in einem oder mehreren Chemotherapiezyklen beobachten.

## DISKUSSION

Die Bestimmung des Anstieges löslicher Formen von CK18 im Serum von Patienten mit HRPK kann auf Modus (Apoptose und/oder Nekrose) und Effektivität

(Quantität) des Tumorzelltodes nach Chemotherapie hinweisen. Tumorapoptose scheint nicht notwendigerweise der dominierende Modus des Zelltodes in vielen Tumoren nach Chemotherapie zu sein. Daher ist es wesentlich, nicht nur die Tumorapoptose, sondern auch die Tumornekrose während einer Chemotherapie zu bestimmen. Da das Muster der CK18-Freisetzung intraindividuell erstaunlich konstant bleibt, vermag jeder Tumor spezifisch auf eine zytoxische Behandlung zu reagieren.

Mit der einfachen Bestimmung des Tumorzelltodes im Serum von Prostatakarzinompatienten kann die Effektivität einer Chemotherapie rasch und unab-

hängig von indirekten Markern (PSA) oder bildgebenden Verfahren überprüft und individuell adaptiert werden.

### Literatur:

1. Kramer G, Erdal H, Martens H, Nap M, Mauermann J, Steiner GE, Biven K, Shoshan MC, Marberger M, Linder S. Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytokeratin 18. Cancer Research, accepted for publication 2003.

### Korrespondenzadresse

Dr. Gero Kramer  
Urologische Universitätsklinik  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20  
E-mail: Gero\_Kramer@hotmail.com

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)