

# SPECTRUM *ONKOLOGIE*

KONTINUIERLICHE FORTBILDUNG FÜR ONKOLOGISCH TÄTIGE ÄRZTE

Univ.-Prof. Dr.  
Michael Krainer

Prim. Univ.-Prof. Dr.  
Shahrokh F. Shariat

**Proteomics:**  
prädiktiv bei NSCLC

**Leberkrebs:**  
personalisierte  
Therapieentscheidungen

**ABCSG:**  
neue Studienkonzepte

## „State of the Art“ & zukünftige Trends Focus Prostatakarzinom

**AKTUELL**  
für Sie!

**KONGRESS**

European Society for Medical Oncology, ESMO, 26.–30. September 2014, Madrid



MedMedia  
Verlags Ges.m.b.H.  
Part of Medical  
Opinion Network

**Nationales  
Krebsrahmen-  
programm 2014**

# Forschung beim Prostatakarzinom: Der „Movember“

**D**er Bart ist im Dezember ab – aber damit ist es mit unserem Engagement für die Prostatakarzinomforschung noch lange nicht vorbei (<http://www.details.com/blogs/daily-details/2014/10/mustache-statistics.html>).

Durch intensive Forschungsarbeit haben sich in den letzten Jahren enorme neue Möglichkeiten in der Therapie des Prostatakarzinoms ergeben.

Von der rasanten Entwicklung der roboterassistierten radikalen Prostatektomie über die Verbesserung der strahlentherapeutischen und nuklearmedizinischen Möglichkeiten bis hin zur Zulassung neuer medikamentöser Therapien spannt sich der Bogen.

Lassen Sie sich durch die Beiträge in diesem Bericht anregen, und freuen Sie sich

mit uns, wie viel frischer Wind in den letzten Jahren in diese Arena gekommen ist.

Diese neuen Optionen für unsere Patienten in allen Stadien der Erkrankung konnten nur durch eine intensive Zusammenarbeit auf Augenhöhe und durch steigendes Interesse vieler verschiedener Fachrichtungen an der Behandlung des Prostatakarzinoms entwickelt werden.

Österreich darf in vielleicht schwieriger werdenden Zeiten weder im Anspruch auf beste Medizin noch im Anschluss an die internationale klinische, translationelle und Grundlagenforschung nachlassen. Es liegt nicht zuletzt an uns, die dafür notwendigen Strukturen und finanziellen Unterstützungen gemeinsam auch deutlich einzufordern.



**Univ.-Prof. Dr. Michael Krainer**  
Universitätsklinik für Innere Medizin I,  
Medizinische Universität Wien

Notwendig wird es aber auch sein, dass diese innovativen Therapien in Zukunft noch vernünftiger und kosteneffizienter angewandt werden. Bei immer aufwändigeren Therapien wird die Qualitätskontrolle immer wichtiger, weil Kostenträger in Zukunft mit Recht von uns fordern werden, die Vorteile der von uns angewendeten Methoden mit eigenen Daten zu unterlegen.

Anonymisierte, aber transparente Patientenregister, die sowohl den niedergelassenen Bereich wie auch die Zentren umfassen, werden von großer Wichtigkeit sein, und wir als Ärzte sollten daran gestaltend mitwirken. Die Movemberbewegung ist 2015 mit einigen Veranstaltungen in Österreich angekommen – getragen von einer neuen Generation klinischer und translationeller Forscher und Personen, die sich engagiert für die Unterstützung der Forschung beim Prostatakarzinom und Hodenkrebs einsetzt. Wir möchten Ihnen dafür danken und versprechen, uns 2015 einen längeren Bart wachsen zu lassen – physisch.

**Die Absicht von Movember: Mann lässt sich im November einen Zwickelbart wachsen und sammelt Geld für die Prostata- und Hodenkarzinomforschung.**

Die Zahlen hinter der Bewegung geben der Aktion Recht.\*

Teilnehmende Männer im Jahr 2003: 30

Teilnehmende Männer im Jahr 2013: 969.000

Lukrierte Spenden im Jahr 2004: USD 43.000

Lukrierte Spenden im Jahr 2013: USD 125.000.000

Gesamtspenden seit Gründung der Initiative: USD 550.000.000



\* Quelle: Movember by the Numbers: The Strange Statistics of Facial Hair, <http://www.details.com/blogs/daily-details/2014/10/mustache-statistics.html>

**Abb.: Movember in Zahlen: Die etwas andere Statistik von Barthaaren**

Herzlichst,  
Univ.-Prof. Dr. Michael Krainer

## -Bart ist ab, das Engagement bleibt ...

In den letzten 20 Jahren haben sich Diagnose-, Follow-up- und Therapie-modalitäten beim Prostatakarzinom außerordentlich weiterentwickelt, insbesondere konnte mit dem Einsatz moderner Verfahren die Komplikationsrate für die Patienten verringert werden. Fortschritte fanden einerseits im Rahmen der Bildgebung und bei den Biopsiemethoden statt, andererseits beim Verständnis kausaler Faktoren der Erkrankung, der therapieassoziierten Lebensqualität und in der Vorhersage des individuellen Tumorverhaltens je nach Risikostratifizierung. Trotz aller Fortschritte gibt es für die meisten Patienten keinen Konsensus, was die optimale Therapie betrifft. Gleichzeitig besteht mit zunehmendem molekularbiologischem Wissen, das als Rationale für zielgerichtete Therapien dient, ein steigender Bedarf für die Einbringung von Patienten in klinische Studien, um neue Erkenntnisse auf ihre Validität zu prüfen und die Betreuung weiter zu verbessern.

In dieser Ausgabe von SPECTRUM Onkologie bringen wir einen gemeinsam gestalteten Überblick zum „Stand der Kunst“ im Sinne von „best practice“. Neben etablierten und aussichtsreichen neuen Therapien finden sich zahlreiche „hot topics“ im Bereich des lokalen, fortgeschrittenen und kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, die von Spezialisten ihres Fachs verfasst wurden. Die Themen sollen eine kritische Auseinandersetzung fördern. So diskutieren Professor Gregor Moritz Goldner und Dozent Mesut Remzi den Stellenwert der Strahlenthera-

pie in den verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Dr. Agnes Maj-Hes, Professor Gero Kramer und ich berichten über kontroverse Themen zur antiandrogenen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, nicht zuletzt in Hinblick auf ihr kuratives Potenzial. Gemeinsam mit Dr. Maximilian Marhold beschreibt Professor Michael Krainer die Komplexität der Targets beim Prostatakarzinom, mit detailliertem Wissen zum „allmächtigen“ Androgenrezeptor, und nimmt nachfolgend gemeinsam mit Dr. Ahmed El-Gazzar zur Rolle der Immuntherapie Stellung. Letztere ist vielleicht noch unterschätzt, wird aber fraglos an Bedeutung gewinnen. Professor Klaus Pantel, Dozent Frank König und Dr. Jörg Schröder aus Hamburg und Berlin berichten über eine der wichtigsten Entwicklungen im Bereich der personalisierten Medizin, die „liquid biopsy“. Last, but not least, werden translationelle Aspekte zu Stammzellen vom Forschungsteam um Professor Michael Krainer thematisiert, während die Professoren Zoran Culig und Helmut Klocker Resistenzmechanismen auf aktuelle Therapien analysieren. Forschungen in diesem Bereich sind ohne Zweifel essenziell für das Feintuning sämtlicher therapeutischer Optionen.

Wir haben auch einen neuen Zugang in SPECTRUM Onkologie verwendet und unseren Experten die Frage gestellt, was für sie die wichtigsten Entwicklungen beim Prostatakarzinom in den nächsten 5 Jahren sein werden. Die Antworten waren interessant, nicht immer wie er-



**Prim. Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat**  
Universitätsklinik für Urologie,  
Medizinische Universität Wien

wartet und sind in jedem Fall lesenswert. Breite Übereinstimmung besteht darin, dass personalisierte Medizin mit risikobasierter Ausrichtung im Zentrum der Bemühungen steht. Unglücklicherweise ist die Prädiktion der Zukunft eine schier aussichtslose Übung. Umso mehr sind Antizipation und die zeitgerechte Vorbereitung zur raschen Umsetzung neuer Erkenntnisse eine absolute Notwendigkeit. Es wird in Zukunft mehr Krebspatienten geben. Damit diese auch weiterhin die beste Betreuung erhalten, müssen Krebsforschung und Therapieentscheidung in der Klinik möglichst zeitnah erfolgen. Tatsächlich bewegt sich die personalisierte Medizin weg von Guidelines hin zu immer kleineren Subpopulationen, vor allem getrieben durch die „Omic“-Revolution (*Genomic, Proteomic, Metabolomic* ...). Im Zuge dessen wird ein wertorientiertes Gesundheitssystem erforderlich sein, in dem sichergestellt wird, dass die jeweils größere Betreuungsqualität auch effizient und leistbar bleibt.

Herzlichst,  
Univ.-Prof. Dr. Shahrokh Shariat

- ▶ In den USA wird der überwiegende Teil der radikalen Prostatektomien roboterassistiert durchgeführt. In Europa nimmt die Eingriffszahl kontinuierlich zu.
- ▶ Vorteile sind die **minimale Invasivität mit höheren Raten an Potenz- und Kontinenz-erhaltung**. Gegenüber der radikalen Prostatektomie sind die onkologischen Ergebnisse (biochemisches rezidivfreies Überleben) gleichwertig.



**Adapt or become irrelevant?**

# Roboterassistierte radikale Prostatektomie

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms in Österreich ist in den letzten Jahren rückläufig und betrug im Jahr 2011 4.722 Neuerkrankungen bei einer ebenfalls sinkenden Mortalität von 1.146 Fällen (Statistik Austria, Okt. 2013). In der letzten Dekade hat eine Entwicklung weg von der offenen radikalen Prostatektomie hin zu endoskopischen und roboterassistierten Verfahren stattgefunden. So wurden 2012 bereits ca. 85 % aller radikalen Prostatektomien in den USA roboterassistiert durchgeführt. Die dynamische Wachstumsphase der Roboterchirurgie in Europa ist – mit einem Anteil von aktuell 35 % – noch in einem steilen Anstieg begriffen. In Deutschland beispielsweise besteht ein Wachstum roboterassistierter radikaler Prostatektomien von 9 % im Jahr 2009 auf 24 % im Jahr 2012, einhergehend mit einer zunehmenden Marktzentralisierung. So fanden sich 2013 im Vergleich zu den Vorjahren an 4 von 5 österreichischen Roboterzentren kontinuierlich wachsende Eingriffszahlen und in einem Zentrum stabile OP-Zahlen. Die Zunahme an roboterassistierten Eingriffen liegt unter anderem in der minimalen Invasivität mit geringeren Schmerzen, geringerem Blutverlust und besserer Visualisierung des OP-Feldes begründet.

## Kontinenz- und Potenz-erhaltung

Vorteile der roboterassistierten radikalen Prostatektomie (RARP) zeigen sich bei der Potenz- und Kontinenz-erhaltung. Erstmals wurde in einer Metaanalyse über einen statistisch signifikanten Vorteil in der Kontinenz-erhaltung nach 12

Monaten für die roboterassistierte radikale Prostatektomie im Vergleich zur offenen radikalen Prostatektomie (RP) und konventionell endoskopischen radikalen Prostatektomie (ERP) berichtet<sup>1</sup>. Die Kontinenz-ergebnisse nach RARP sind, abgesehen von individuellen präoperativen Patientencharakteristika, abhängig von operativer Erfahrung, chirurgischen Techniken, Follow-up-Intervallen und der Definition der Harninkontinenz. So fanden sich 12 Monate postoperativ Inkontinenzraten von 4–31 % ohne Vorlage bzw. 8–11 % mit einer Sicherheitsvorlage in einem systematischen Review<sup>1</sup>. Nach Nerverhaltung betrug die Rate erektiler Dysfunktion nach 12 Monaten 10–46 % und nach 24 Monaten 6–37 %<sup>2</sup>.

## Onkologische Ergebnisse

Die RARP ist im Vergleich zur radikalen Prostatektomie (RP) bei Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom onkologisch gleichwertig. Zu diesem Schluss kommt das Pasadena Consensus Panel auf Grundlage eines systematischen Reviews<sup>3</sup>. Verfügbare nicht-randomisierte, vergleichende Studien konnten keinen Unterschied im biochemisch rezidivfreien (BCR) Intervall zwischen RARP, offener RP und ERP feststellen. Das Pasadena Consensus Panel bewertet die RARP äquivalent zur radikalen retropubischen Prostatektomie in Bezug auf das BCR-freie Überleben<sup>3</sup>. RARP-Serien berichten nach medianem Follow-up von 5 Jahren über BCR-freie Intervalle von 95,1 %, 90,6 %, 86,6 % und 81,0 % nach 1, 3, 5 und 7 Jahren<sup>4, 5</sup>. Randomisiert kontrollierte Studien, die



**Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian Seitz, FEBU**  
Stv. Leiter der Urologischen Universitätsklinik, AKH Wien  
Vorstand: Prof. Dr. S. Shariat

die Prävalenz positiver Absetzungs-ränder nach RP, ERP und RARP vergleichen, fehlen. Eine nicht-randomisierte vergleichende Studie zeigt, dass die Prävalenz positiver Absetzungs-ränder keine Unterschiede aufweist<sup>6</sup>. So finden sich positive Absetzungs-ränder aller Verfahren zwischen 9 % und 31 %<sup>7</sup>. In einer rezenten Arbeit von Hu et al. wurden retrospektiv (über den Zeitraum 2004–2009) 5.556 RARP- mit 7.878 RP-Fällen der Surveillance Epidemiology and End Results (SEER-)Datenbank in den USA verglichen<sup>8</sup>. Nach Analyse der SEER-Daten fanden sich insgesamt weniger positive Resektions-ränder nach RARP, insbesondere in der „Intermediate risk“-Gruppe (15,0 % vs. 21,0 %; OR: 0,66; 95%-KI: 0,59–0,75) und der „High risk“-Gruppe (15,1 % vs. 20,6 %; OR: 0,70; 95%-KI: 0,63–0,77). Es wurden gegenüber der RP in den RARP-Gruppen weniger adjuvante Hormontherapien oder Radiotherapien durchgeführt<sup>8</sup>.

Obwohl die Datenlage über biochemische Rezidive nach RARP in „High volume“-Zentren vielversprechend ist, ist eine abschließende Beurteilung zurzeit noch nicht möglich. Insbesondere für die Bestimmung des karzinomspezifischen Überlebens sind längere Follow-up-Intervalle nötig.

## Komplikationen

Die RARP bietet gegenüber der offenen RP geringeren Blutverlust, geringere Transfusionsraten und kürzere Krankenhausverweildauern bei ansonsten vergleichbaren postoperativen Komplikationsraten. In der Metanalyse von Novara et al. zeigten sämtliche Studien signifikant geringere Blutverluste und Transfusionsraten nach RARP als nach RP<sup>9</sup>. Die Erfahrung des Operateurs sowie das Volumen der jeweiligen Institution sind darüber hinaus entscheidende Faktoren für die Qualität<sup>3</sup>. Eine potenzielle, aber seltene RARP-spezifische Komplikation ist ein technischer Defekt des Systems mit 34 berichteten Fällen bei 8.240 Eingriffen (0,4 %) <sup>10-12</sup>.

## Fazit

- Bei der RARP handelt es sich um ein etabliertes Verfahren im Management des klinisch lokalisierten Prostatakar-

zinoms mit im Vergleich zur offenen und endoskopischen radikalen Prostatektomie zumindest äquivalenten onkologischen Ergebnissen.

- Die postoperative Rekonvaleszenz der Harninkontinenz und erektilen Dysfunktion zeigt nach RARP nach 12 Monaten statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zu RP und ERP. Allerdings ist die vorliegende Studienqualität insbesondere in Übereinstimmung mit „Best practice“-Leitlinien noch mangelhaft.
- Eine weitere Optimierung robotischer Ergebnisse durch zunehmende Expertise und technischen Fortschritt sowie System-Upgrades ist zu erwarten, ebenso die weitere kontinuierliche Qualitätsverbesserung durch professionalisierte operative Lehre mittels Einsatz von Teaching-Konsolen (Zweitkonsole/Fahrlehrerprinzip), nachrüstbarer Schulungssoftware und kürzlich erfolgter Etablierung von robotischen Fellowships.
- Es findet eine zunehmende Zentrumsorientierung mit wachsenden Patientenzahlen hin zu robotischen Abteilungen mit Offenlegung zukünftiger Ergebnisqualität einhergehend mit einer Attraktivitätszunahme robotischer Zentren in der Rekrutierung von Ausbildungsassistenten statt.

- Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass insgesamt noch immer ein Mangel an qualitativ hochwertigen kontrollierten prospektiven Studien in Bezug auf funktionelle Ergebnisse besteht. Für eine bessere Vergleichbarkeit sollten zukünftige Studien auf Basis der vom Pasadena Consensus Panel publizierten „best practice guidelines“ durchgeführt werden<sup>3</sup>.

- 1 Ficarra V et al., Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62(3):405-17
- 2 Ficarra V et al., Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62(3):418-30
- 3 Montorsi F et al., Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2012; 62(3):368-81
- 4 Menon M et al., Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up. *Eur Urol* 2010; 58(6):838-46
- 5 Suardi N et al., Long-term biochemical recurrence rates after robot-assisted radical prostatectomy: analysis of a single-center series of patients with a minimum follow-up of 5 years. *Urology* 2012; 79(1):133-8
- 6 Novara G et al., Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62(3):382-404
- 7 Yossepowitch O et al., Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol* 2009; 55(1):87-99
- 8 Hu JC et al., Comparative Effectiveness of Robot-assisted Versus Open Radical Prostatectomy Cancer Control. *Eur Urol* 2014; 66(4):666-72
- 9 Novara G et al., Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62(3):431-52
- 10 Lavery HJ et al., Robotic equipment malfunction during robotic prostatectomy: a multi-institutional study. *J Endourol* 2008; 22(9):2165-8
- 11 Borden LS Jr et al., Mechanical failure rate of da Vinci robotic system. *Can J Urol* 2007; 14(2):3499-501
- 12 Andonian S et al., Device failures associated with patient injuries during robot-assisted laparoscopic surgeries: a comprehensive review of FDA MAUDE database. *Can J Urol* 2008; 15(1):3912-6

## IMPRESSUM

**Verlag und Medieninhaber:** MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Tel.: 01/407 31 11-0; E-Mail: office@medmedia.at. **Verlagsleitung:** Mag. Gabriele Jerlich. **Projektleitung:** Mag. (FH) Manuela Klausner. **Redaktionsleitung:** Gerhard Kahlhammer. **Lektorat:** www.onlinelektorat.at, 1010 Wien. **Layout/DTP:** Martin Grill. **Produktion:** Jacqueline Zach. **Coverfoto:** Felicitas Matern. **Print:** Ferdinand Berger & Söhne Ges.m.b.H., Wienerstraße 80, 3580 Horn. **Druckauflage:** 5.475 Stück im 1. Halbjahr 2014, geprüft von der Österreichischen Auflagenkontrolle. **Bezugsbedingungen:** Die Zeitschrift ist zum Einzelpreis von 9,50 Euro plus MwSt. zu beziehen. **Grundsätze und Ziele von SPECTRUM Onkologie:** Kontinuierliche medizinische Fortbildung für onkologisch tätige Ärzte. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. „Entgeltliche Einschaltungen“ gem. §26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers. Diese müssen nicht die Meinung von Herausgeber oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Ausgewählte Artikel dieser Ausgabe finden Sie auch unter [www.medmedia.at](http://www.medmedia.at) zum Download. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 MedienG finden Sie unter [www.medmedia.at/home/impresum](http://www.medmedia.at/home/impresum).



Alle Beiträge online abrufbar unter [www.spectrum-onkologie.at](http://www.spectrum-onkologie.at)

- ▶ Mit dem Wissen, dass das Wachstum von Prostatakarzinomen auch nach chemischer Kastration von androgenen Signalen abhängig ist, gilt der **Androgenrezeptor als Hallmark der Erkrankung**. Das **molekulare Verständnis von Resistenzmechanismen** im Androgenrezeptorsignalweg hat zahlreiche Studien mit neuen „small molecules“ nach sich gezogen.
- ▶ Vorderhand großes Potenzial hat die **Tumorimmunologie mit Vakzinen und neuen Anti-körpertherapien**. Mit den zuletzt weiterentwickelten Zytostatika ergibt sich insgesamt ein breites Spektrum therapeutischer Möglichkeiten mit neuen Herausforderungen an die optimale Therapiesequenz.



## Prostatakarzinom – klinische Trends

**M**it der erfolgreichen Etablierung mehrerer neuer Medikamente verschiedenster molekularer Wirkweisen für die Behandlung des Prostatakarzinoms (PCa) in den letzten Jahren lohnt es, einen genaueren Blick auf Entwicklungen und therapeutische Trends zu werfen, die momentan den Behandlungsstandard dieser Erkrankung verändern. Immuntherapie in Form von Sipuleucel-T, neuartige Androgeninhibitoren wie Abirateron und Enzalutamid sowie Radiopharmaka wie Radium-223 haben den Weg zur Zulassung in den Vereinigten Staaten und Europa bereits geschafft. Ein weiteres Arsenal an potenziell vielversprechenden Agenzien der Androgenachse, kleinmolekularen Wirkstoffen verschiedenster, teilweise mit dem Androgenrezeptor in Verbindung stehender Signalwege sowie an weiteren Immuntherapeutika ist bereits in klinischer Prüfung. Diese Wirkstoffe sollen insbesondere beim kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinom (mCRPC) eine weitere Verbesserung des Patientenüberlebens garantieren und in naher Zukunft in Behandlungsschemata einziehen.

### „Back to the roots“ – die Androgenachse

Fast fünfzig Jahre nach der Verleihung des Nobelpreises an Charles Brenton Huggins 1966 für die Entdeckung der Kastration als Behandlungsmethode des Prostatakarzinoms ist der Testosteronstoffwechsel noch immer das heißeste

Thema, wenn es um Innovationen in der Behandlung von Prostatakrebs geht. Mit einer der ersten erfolgreichen Anwendungen von „Genomics“ – damals methodisch noch sehr einfach – konnte Charles Sawyer 2004 zeigen, dass das Wachstum des Prostatakarzinoms selbst nach Entwicklung von Resistenzen gegen chemische Kastration von androgenen Signalen getragen wird. Evolutionäre Mechanismen erlauben Prostatakarzinomzellen hierbei auf unterschiedlichste Art und Weise die Wirkung kastrierender Agenzien aufzuheben beziehungsweise zu umgehen. Zu diesen Mechanismen zählen Überexpression und Mutation des Androgenrezeptors (AR) und seiner Koaktivatoren und -suppressoren selbst sowie das Anheizen intratumoraler Steroidbiosynthese. Schlüsselenzyme des letzteren Signalweges stellen Cytochrom-P17-(CYP17-)Isoenzyme dar, welche die Umwandlung von Cholesterin – genauer Pregnenolon und Progesteron – zu den Testosteronen Dehydroepiandrosteron (DHEA) sowie Androstendion steuern. Die weitere Umwandlung dieser schwach wirksamen Androgene zu Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) erfolgt über die Hydroxysteroid-Dehydrogenasen (HSD). Sowohl für CYP17- als auch HSD-Enzyme konnten bei CRPC stabilisierende und aktivitätssteigernde Mutationen gefunden werden.



**Univ.-Prof. Dr. Michael Krainer**  
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I und Comprehensive Cancer Center, Medizinische Universität Wien



**Dr. med. univ. Maximilian Marhold**  
Arbeitsgruppe Univ.-Prof. Dr. Michael Krainer, Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I und Comprehensive Cancer Center, Medizinische Universität Wien

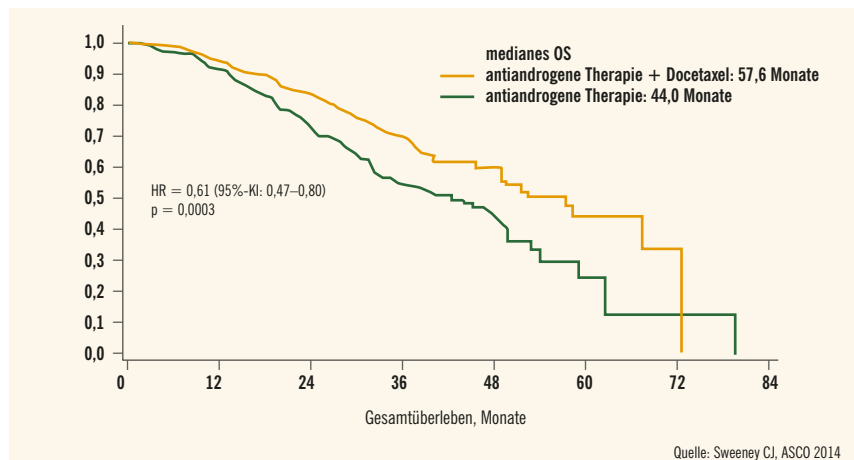
### CYP17-Enzyme als Target

Die Enzymklassen, welche die Steroidbiosynthese beeinflussen, durch neuartige Substanzen zu attackieren ist Ziel vieler laufender Studien. CYP17-Enzyme sind ein attraktives Target, allerdings zeigt sich am Beispiel des Lyaseinhibitors Orteronel (TAK-700) auch, dass die Entwicklung nicht immer einfach ist und selbst aussichtsreiche Kandidaten nach initialen Erfolgen in später Entwicklungsphase noch scheitern können. Orteronel hatte in Phase-II-Studien bei CRPC-Patienten eine vielversprechende biologische Aktivität (progressionsfreies Überleben:

13,8 Monate; medianer PSA-Rückgang: 83 %), konnte in den rezenten Phase-III-Zulassungsstudien jedoch nur einen sekundären Endpunkt erreichen (radiologisches PFS), nicht aber das Gesamtüberleben verbessern. Ein weiterer CYP17-Inhibitor, VT-464, zeigte Aktivität in Tierversuchen und soll baldigst in Phase-I-Studien auf Sicherheit geprüft werden.

### Androgenrezeptor

Aber auch das Schlüsselprotein androgener Signale, der Androgenrezeptor, erlebt eine Renaissance als Ziel neuer dagegen gerichteter Inhibitoren. Seine erhöhte Genexpression, etwa durch erhöhte Transkription des Gens durch Genamplifikation, Stabilisierung des Transkripts oder etwa Genrearrangements sind Schaltstellen für die Entwicklung von Kastrationsresistenz. Insbesondere Genarrangements erlangen vermehrt Aufmerksamkeit, da sie zu Varianten des Androgenrezeptors (AR-V) führen, welche konstitutiv – also unabhängig von einer Ligandenbindung – aktiv sind und zuletzt in Enzalutamid-resistenten zirkulierenden Tumorzellen (CTC) nachgewiesen wurden. In diesen Splice-Varianten geht das C-terminale Ende des Androgenrezeptors und damit die Bindungsstelle, an der sowohl der natürliche Ligand, aber auch



**Abb.:** Überlebensvorteil chemotherapiebehandelter (ADT + Docetaxel) versus chemotherapieunbehandelter Patienten (ADT alleine) unter antiandrogenen Therapie

Enzalutamid andocken, verloren. Zumindest ein Androgenrezeptorantagonist, der an der transkriptionsaktivierenden Domäne am N-Terminus ansetzt (EPI-001), sowie selektive Androgenrezeptor-Downregulatoren (SERD) sind derzeit in Entwicklung und sollten diese Form der Resistenzentwicklung umgehen können. Eine weitere AR-Variante (F876L-Mutation) konvertiert die Antagonisten Enzalutamid und ARN-509 zu Agonisten, bleibt aber weiterhin sensibel auf Bicalutamid, ein Antiandrogen einer früheren Generation. Dieses Beispiel zeigt, inwieweit Prostatakrebszellen spezifisch auf den anti-

androgenen Stressor adaptieren und es nicht „eine“ kastrationsresistente Erkrankung gibt. Zukünftige Studien müssen sich daher auch insbesondere mit der Frage befassen, wann welches Compound eingesetzt werden sollte, um ein Ausschöpfen des antiandrogenen Arsenals möglichst lange hinauszögern zu können. Das Fokussieren auf die Androgenachse ist auch deshalb weiterhin von höchster Bedeutung, da die Mutationsrate in mit AR-Signalen zusammenhängenden Signalwegen („AR-Crosstalks“) in rezenter Literatur als niedrig beschrieben wird und AR-Signale somit weiter als ▶

Fachkurzinformation siehe Seite 112

**JEVTANA®**

Resistenzen durchbrechen.  
 Lebenszeit verlängern.<sup>1</sup>

**JEVTANA® (Cabazitaxel) für mCRPC Patienten mit Progress unter oder nach Docetaxel<sup>1,2</sup>**

- spürbare Schmerzreduktion<sup>2,3,4</sup>
- Erhalt der Lebensqualität<sup>4,5</sup>
- signifikant längere Lebenszeit<sup>1,2</sup>

**JEVTANA®**  
 (cabazitaxel)

SANOFI ONCOLOGY

„Hallmark“ der Erkrankung gelten müssen.

Rezert konnte ARN-509, wie Enzalutamid ein oraler AR-Antagonist, der zudem AR-DNA- sowie Koaktivatorenbindung und somit nukleäre Translokation und AR-abhängige Transkription unterbindet, positive Ergebnisse in einer Phase-II-Studie erzielen (PSA-Ansprechen: 91 % bei Therapienavität sowie 60 % nach Abirateron-Therapie in CRPC-Patienten). Eine Phase-II-Studie dieses Compounds rekrutiert gerade Patienten mit nichtmetastasiertem CRPC.

Weitere AR-Inhibitoren in klinischer Testung umfassen ODM-201, einen reinen Antagonisten der Ligandenbindungsdomäne, der in einer Phase-II-Studie Aktivität zeigte. AZD3514, welches zusätzlich die AR-Translokation in den Nukleus hemmen soll, befindet sich ebenso wie Galeteron (TOK-001), ein dualer CYP17-AR-Hemmer, in klinischer Entwicklung.

## Chemotherapie

In der Prä-Docetaxel-Ära hatte Chemotherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms de facto keine Bedeutung. Lediglich das Anthrazyklin Mitoxantron konnte bis dahin eine Palliation der Schmerzsituation ohne Vorteil für das Gesamtüberleben zeigen und war für einige Jahre die einzige Standardtherapie für das mCRPC. In zwei, die Behandlungslandschaft verändernden und 2004 publizierten Studien konnte der positive Einfluss von Docetaxel auf Lebensqualität und Gesamtüberleben im Vergleich zu Mitoxantron gezeigt werden. Ein weiteres Taxan, Cabazitaxel, konnte sogar in der Zweitlinientherapie nach Docetaxel wiederum einen Lebensqualitäts- und Überlebensvorteil gegenüber Mitoxantron zeigen und wird derzeit gegen Docetaxel in

**Tab.:** Im Text beschriebene Auswahl in Entwicklung befindlicher Substanzen beim Prostatakarzinom

### Therapeutika, die am Androgenrezeptor ansetzen

- Enzyminhibitoren
  - TAK-700 (Entwicklung derzeit gestoppt)
  - VT-464
- Androgenantagonisten
  - EPI-001 – dockt selektiv am N-Terminus an
  - ARN-5001
  - ODM-201
  - Galeteron (TOK-001)
- SARD – selektive Androgenrezeptor-Downregulatoren

### Chemotherapeutika

- Cabazitaxel

### Immunologika und Vakzine

- Ipilimumab
- Anti-PSMA + 90Y
- Prostavac®-VF

### zielgerichtete Therapien

- Cabozantinib
- Custirsen
- OGX-427
- Tasquinimod
- AEZS-108

einer groß angelegten Phase-III-Studie als Erstlinienchemotherapie getestet.

Ein früherer Einsatz der Chemotherapie scheint nach neuesten Daten überhaupt vorteilhaft. Ergebnisse der Phase-III-Studie CHARTED konnten erstmal die Bedeutung Taxan-basierter Chemotherapie beim primär metastasierten und somit hormonsensitiven Prostatakarzinom gegenüber alleiniger antiandrogener Therapie (ADT) zeigen. Es fand sich ein medianer Gesamtüberlebensvorteil mit Docetaxel+ADT-behandelten Patienten gegenüber der ADT-Gruppe von 13,6 Monaten (57,6 vs. 44,0; HR = 0,61; p = 0,0003), wobei insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast, sprich ausgeprägter Metastasierung, vom Zusatz von Docetaxel profitierten: medianer Gesamtüberlebensvorteil 17 Monate (49,2 vs. 32,2 Monate).

## Immuntherapie

Die Einführung von Sipuleucel-T in Therapieregime des Prostatakarzinoms zeigte auf, welches Potenzial in der derzeit vielbeachteten Tumorimmunologie steckt. Während zelluläre Therapieverfahren wie jenes von Sipuleucel-T aufwändig und die Ergebnisse der Zulassungsstudien auf Grund des schlechten Abschneidens in der Placebogruppe immer wieder in Diskussion sind, erbrachte eine klinische Studie mit dem einfacher applizierbaren CTLA4-Antikörper Ipilimumab, welcher bereits für andere Tumorentitäten, wie etwa für das Melanom zugelassen ist, vielversprechende Ergebnisse. Zwar wurde in Phase-III-Studien bei Testung gegen Placebo im konkomitanten Radiotherapie-Setting der primäre Endpunkt eines signifikanten OS-



Unterschieds nicht erreicht (11,2 vs. 10,0 Monate; HR = 0,85; p = 0,053), jedoch stellten Teilanalysen des Studienkollektivs einen Vorteil für Patienten mit niedriger Tumorlast in Aussicht und weitere Studien werden gespannt erwartet. Antikörper+Radiopharmakon-Konjugate befinden sich ebenfalls in Entwicklung (z. B. Anti-PSMA + <sup>90</sup>Y oder <sup>177</sup>Lu) und könnten alternative zielgerichtete Therapien mit niedrigem Nebenwirkungsprofil darstellen.

Ein weiteres Immuntherapeutikum gegen das Prostatakarzinom und somit einer neuer Trend könnte aus der Virologie kommen: Pockenvirusimpfstoffe gegen Prostatakarzinomzellen, angereichert mit kostimulatorischen Molekülen (B7.1, ICAM-1-, LFA-3, Prostavac<sup>®</sup>-VF/TRICOM<sup>™</sup>), erzielten in einer rezenten Phase-II-Studie einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil bei mCRPC-Patienten (25,1 vs. 16,6 Monate; HR = 0,56; p = 0,0061) gegenüber leeren Virusvektoren. Einschränkend sollte erwähnt werden, dass ausschließlich chemotherapie-naive Patienten mit minimaler Symptomatik in die Studie eingeschlossen wurden. Ergebnisse einer derzeit in Etablierung befindlichen Phase-III-Studie werden die Potenz der Impfstoffe für größere und heterogenere Studienkollektive besser abschätzen lassen können.

## „Targeted therapies“

Entwicklungen im Bereich zielgerichteter Therapien auf im Prostatakarzinom überaktive molekulare Signalwege abseits des Androgenrezeptor-Signalings würden den Rahmen dieses Artikels sprengen. Es soll allerdings betont werden, dass enorme Anstrengungen unternommen werden, auch in diesem Bereich Fortschritte zu erzielen. So steht mit Ca-

bozantinib (XL-184), einem kleinmolekularen Inhibitor der Rezeptortyrosinkinasen der Wachstumsfaktoren c-MET und VEGF, welche beide bei CRPC stark aktiv sind, ein Molekül zur Verfügung, welches in Phase-II-Studien an Docetaxel-vorbehandelten mCRPC-Patienten vielversprechende biologische Aktivität zeigen konnte. Die Publikation einer wesentlichen Phase-III-Studie steht unmittelbar bevor.

Das Antisense-Oligonukleotid Custirsen (OGX-011) ist ein weiterer Kandidat für klinische Prüfungen, da sein Zielmolekül Clusterin, ein Protein aus der Klasse der Chaperone, auf molekularer Ebene für Resistenz gegenüber Docetaxel verantwortlich sein könnte. Es konnte bereits in einer rezenten Phase-II-Studie ein Vorteil von 6,9 Monaten im Gesamtüberleben für Custirsen in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel plus Placebo gezeigt werden (23,8 vs. 16,9).

Beim Hitzeschockprotein 27 (Hsp27) handelt es sich ebenfalls um ein Chaperon, welches allerdings den Androgenrezeptor binden und stabilisieren kann. Ein Oligonukleotid gegen Hsp27, OGX-427, welches ebenfalls – wie auch OGX-011 – epigenetisch die Akkumulation seines Zielproteins in der Zelle vermindern kann, ist derzeit in Kombination mit Abirateron in klinischer Prüfung. Während Ganetespip, ein niedermolekularer Inhibitor von Hsp90, in Phase II-Studien enttäuschte, ruht viel Hoffnung auf OGX-011, da es in präliminaren Analysen zirkulierende Tumorzellen verminderte und einen möglichen Vorteil im PFS anzeigte. Als zusätzlich vielversprechendes neues Agens für die Behandlung von mCRPC muss das antiangiogene und immunmodulatorische Tasquinimod erwähnt werden. Als oral ausgezeichnet bioverfügbares Medikament zeigte es in Phase-II-

Studien eine Verlängerung des PFS gegenüber Placebo um 4,3 Monate, woraufhin der Beschluss gefasst wurde, Tasquinimod in chemotherapienaiven Patienten im Rahmen einer Phase-III-Studie als Erhaltungstherapie für auf Docetaxel ansprechende Patienten zu testen.

Zuletzt soll ein interessanter Ansatzpunkt für neuartige Medikamente anhand von AEZS-108 dargestellt werden. Als Konjugat des Hormons LHRH und Doxorubicin soll es selektiv CRPC-Zellen eliminieren, welche den LHRH-Rezeptor exprimieren. Die Kombination aus zytostatischer Potenz eines chemotherapeutischen Agens mit zielspezifischer Bindung eines Rezeptorliganden konnte bereits in Phase-I-Studien durch vielversprechende Ergebnisse mit moderater Toxizität überzeugen.

**ZUSAMMENFASSEND** kann gesagt werden, dass derzeit eine reiche Zahl an vielversprechenden Kandidaten für die medikamentöse Behandlung des Prostatakarzinoms zur Verfügung stehen. Die Herausforderung der nächsten Jahre wird es sein, kluge klinische Studienprotokolle zu entwickeln, um den Vorteil dieser Substanzen für den Krankheitsverlauf herauszuarbeiten. Dabei helfen kann einerseits ein besseres molekulares Verständnis der Erkrankung, aber auch und vor allem eine noch bessere Zusammenarbeit aller in der Betreuung dieser Patienten involvierten Disziplinen. Notwendig ist darüber hinaus ein Konsens, dass die beste Betreuung von Patienten mit mCRPC in klinischen Studien stattfindet. Nur dadurch können für den individuellen Patienten der Zugang zur modernsten Therapie und gleichzeitig die Weiterentwicklung und Verbesserung der Behandlungsoptionen insgesamt sichergestellt werden. ■

- ▶ Wir haben Experten beim Prostatakarzinom um ein **Kurzstatement** zu den aktuell vielversprechendsten Entwicklungen gebeten.
- ▶ Manche Entwicklungen sind vorgezeichnet und resultieren aus dem Fortschritt der letzten Jahre. **Personalisierte Präventions- und Therapiestrategien** sowie die optimale Abfolge der verfügbaren Therapieoptionen stehen an vorderster Stelle.
- ▶ **Immuntherapie** hatte die häufigsten Nennungen. Große Erwartungen werden in die **genetische Charakterisierung** des Prostatakarzinoms gesetzt.



## Expertenstatements

# Was werden die vielversprechendsten Entwicklungen beim Prostatakarzinom in den nächsten fünf Jahren sein?

**Priv.-Doz. Dr. Maria De Santis**

3. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie und Hämatologie, SMZ Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien



### Weiterentwicklung der Immuntherapie und der personalisierten Medizin

*Das Therapiearmamentarium für das kastrationsresistente Prostatakarzinom hat sich in den letzten 4 Jahren dramatisch verändert. In der nahen Zukunft werden wir die Früchte der Forschungsarbeit der letzten 3 Jahre und der laufenden Projekte ernten können. Ich erwarte den Einsatz von Immuntherapie sowohl aus dem zugelassenen Bereich (Sipuleucel-T) als auch aus den laufenden Studien mit Checkpoint-Inhibitoren, individuellen neuartigen Vakzinen und anderen T-Zell-aktivierenden Antikörpern. Auf der anderen Seite hoffe ich auf die Weiterentwicklung der „Precision Medicine“, zum Beispiel mit PARP-Inhibitoren und anderen zielgerichteten Therapien je nach Genom- oder somatischen Alterationen.*

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Pummer**

Vorstand der Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Graz



### „Konsolidierungsphase“ zur Einordnung der Behandlungsmöglichkeiten

*Angesichts der Fortschritte der letzten wenigen Jahre bei der Behandlung des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms würde ich annehmen, dass kurzfristig keine bahnbrechenden Verbesserungen zu erwarten sind. Vielmehr gehen wir auf eine Art „Konsolidierungsphase“ zu, die versuchen muss, die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten systematisch in Sequenz oder auch in Kombination zu ordnen.*

*Mit zunehmender Aufklärung der Regulationsmechanismen des Zellwachstums werden aber weitere Medikamente mit völlig neuen Angriffspunkten entwickelt werden, was meines Erachtens aber nach einem längeren Zeithorizont verlangt.*

**Univ.-Prof. Dr. Michael Krainer**  
Klinische Abteilung für Onkologie,  
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien



## Impulse aus der Genom- und Stammzellforschung

*Kurzfristig gesehen ist wohl die Beschäftigung mit der optimalen Aneinanderreihung der derzeit zur Verfügung stehenden neuen Therapien am wichtigsten. Auch die Implementierung der Immuntherapie, insbesondere der Checkpoint-Inhibitoren, steht kurz- bis mittelfristig ins Haus.*

*Längerfristig werden entscheidende Impulse aus dem Human Genome Project und den diversen systematischen Tumorsequenzierungsprojekten kommen. Hier beginnen wir erst, die Daten zu verstehen, wofür teilweise noch leistungsfähigere als die derzeit zur Verfügung stehenden Computersysteme notwendig sind. Die vielleicht noch wichtigere und intellektuell stimulierendere Stammzellforschung wird uns durch eine genauere Charakterisierung der Tumorstammzelle vielleicht endlich ermöglichen, durch einen smarteren Einsatz bereits heute durchaus zur Verfügung stehender Substanzen statt Palliation einen kurativen Ansatz zu verfolgen.*

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat**  
Universitätsklinik für Urologie,  
Medizinische Universität Wien



## Was ist uns der Fortschritt wert?

*Beim Prostatakarzinom konnten in den letzten 30 Jahren außerordentliche Verbesserungen erzielt werden, und es sind in den nächsten Jahren noch mehr Veränderungen zu erwarten. Mit der zunehmenden Zahl betroffener Patienten müssen Ärzte für eine optimale bedarfsgerechte Betreuung vorbereitet sein. Aus meiner Sicht haben drei Aspekte das größte praxisverändernde Potenzial, die zwar einerseits den hier gesteckten Zeitraum von 5 Jahren überschreiten, andererseits aber schon jetzt urgent sind.*

*„Big data“ – mit den rasanten Fortschritten in der Informationstechnologie werden sich Möglichkeiten eröffnen, weit größere Real-World-Datenmengen zu sammeln, zu analysieren und daraus zu lernen, und nicht mehr nur von jenem geringen Prozentsatz an Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen.*

*„Cancer panomics“ – das Verständnis der Komplexität molekularer Driver ist bereits heute für die Entwicklung personalisierter Präventions- und Therapiestrategien prägend. Dieser Trend wird sich unweigerlich fortsetzen.*

*„Delivering value“ – höhere Kosten bei immer aufwändigeren Qualitätsansprüchen zwingen zur Fokussierung auf Kosteneffektivität und ziehen Wertediskussionen im Gesundheitsbereich nach sich. Wir werden uns regelmäßig damit auseinandersetzen müssen, wo wir die Onkologie in den nächsten Jahren sehen, und politische Entscheidungsträger vom Fortschritt überzeugen müssen.*

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Stephan Madersbacher, FEBU**  
Generalsekretär der Österr. Gesellschaft für Urologie,  
Abteilung für Urologie und Andrologie,  
Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien



## Risikostratifizierte Vorsorge

- „Implementierung einer risikostratifizierten Vorsorge sowie einer effizienten fokalen Therapie des Low- und Intermediate-Risk-Prostatakarzinoms.“
- „Eine Personalisierung der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, auch um in dem immer schwieriger werdenden ökonomischen Umfeld den Patienten die optimale Behandlung bieten zu können.“

- ▶ Das heutige Verständnis von **Immune-Escape-Mechanismen**, mit dem sich maligne Zellen dem Zugriff des Immunsystems aktiv entziehen und weder durch T-Helferzellen, zytotoxische T-Lymphozyten noch durch Zellen der angeborenen Immunität (z. B. NK-Zellen) aktiv eliminiert werden können, führte zur erfolgreichen Entwicklung immuntherapeutischer Ansätze, etwa der **Entwicklung immunaktivierender Checkpoint-Antikörper** gegen CTLA-4 und PD-1.
- ▶ Mit Sipuleucel-T wurde beim metastasierten Prostatakarzinom die erste **dendritische Zelltherapie** überhaupt zugelassen.



## Zukünftige Trends beim Prostatakarzinom: Immuntherapie

### PD-1 und CTLA-4

Die natürliche Immunüberwachung spielt eine wichtige Rolle bei der Unterdrückung der Tumorentstehung. Diese Immunüberwachung wird sowohl durch angeborene wie auch adaptive Komponenten der zellulären Immunität vermittelt. Die durch das adaptive Immunsystem vermittelte Immunüberwachung, einschließlich der zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL), hat in den letzten Jahren gezeigt, dass sie auch als Grundlage für therapeutische Ansätze dienen kann. So haben sich Medikamente, die das bei der Bindung von CTL-Antigen-4 (CTLA-4) und Programmed Cell Death-1 (PD-1) gebildete inhibitorische Signal blockieren, als wirksame Mittel entpuppt, um das eigene Immunsystem gegen den Tumor wieder zu aktivieren, nachdem ihm einzelne Tumorzellen entkommen sind. Als klassisches Beispiel hat der monoklonale Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab ein erhöhtes Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in Phase-III-Studien gezeigt und wurde somit die erste wirksame Therapie für diese Erkrankung überhaupt.

**Phase-III-Studie mit Ipilimumab:** Unsere Arbeitsgruppe hat in jüngster Zeit im Rahmen einer großen internationalen prospektiv randomisierten Phase-III-Studie die Wirksamkeit von Ipilimumab bei Patienten mit metastasiertem kastrati-

onsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) untersucht. Bei diesen sehr weit im Krankheitsverlauf fortgeschrittenen Patienten (nach Docetaxel) verbesserte die Ipilimumab-Behandlung in Kombination mit einer einmaligen Radiotherapiedosis zwar das progressionsfreie Überleben und die Response des prostataspezifischen Antigens (PSA) gegenüber dem Placeboarm, allerdings verfehlte die Studie ihren primären Endpunkt, die signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Obwohl der primäre Endpunkt des verbesserten Gesamtüberlebens nicht erfüllt wurde, lassen die Resultate einer Untergruppenanalyse darauf schließen, dass Patienten mit einer niedrigeren Krankheitsbelastung sehr wohl von einer Ipilimumab-Behandlung profitieren könnten. Das Gesamtüberleben in dieser Subpopulation wurde hochsignifikant verlängert. Eine laufende prospektive Phase-III-Studie mit Ipilimumab bei Patienten mit chemotherapienaivem metastasiertem CRPC untersucht derzeit genau diese wichtige Fragestellung.

### Dendritische Zellen

Dendritische Zellen (DZ), der wirksamste Typus der antigenpräsentierenden Zellen, spielen eine entscheidende Rolle bei der Induktion der Antitumorimmunität.



**Univ.-Prof. Dr. Michael Krainer**

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien



**Mag. Dr. Ahmed El-Gazzar, PhD**

Immuntherapeutische Ansätze mit DZ zielen darauf ab, aus deren Fähigkeit Nutzen zu ziehen, da DZ in der Lage sind, CTL und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) so zu steuern, dass sie potente Antitumoreffektorzellen werden und somit maligne Zellen zerstören. Seit nunmehr fast zwei Jahrzehnten wird die auf DZ basierende Immuntherapie in klinischen Studien bei Patienten mit Prostatakarzinomen, Melanomen, malignen Gliomen und Nierenzellkarzinomen untersucht. Obwohl die auf DZ basierende Krebsimmuntherapie gezeigt hat, dass sie klinisch durchführbar und sicher ist, ist ihr klinischer Nutzen bezogen auf eine objektive Response eher gering, aber auf jeden Fall real. 8,5 % der Melanompatienten, 7,1 % der Prostatapatienten, 15,6 % der Patienten mit malignem Gliom und 11,5 % der Nierenzellkarzinompatienten erzielten eine messbare Res-

ponse. Die größten klinischen Studien wurden bis dato beim CRPC durchgeführt. Mit Sipuleucel-T wurde beim metastasierten Prostatakarzinom die erste dendritische Zelltherapie überhaupt – vorerst allerdings nur in den USA – zugelassen. Obwohl nur wenige Fälle einer objektiven Response (PSA oder radiologisch) gezeigt werden konnten, verbesserte sich der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben, in zwei prospektiv randomisierten Studien. Die fehlende objektive Response, die nicht nur durch die aufwendige Logistik hohen Kosten (für jeden Patienten muss ein eigenes Vakzin produziert werden) und der immer wieder auftretende Verdacht, das schlechte Überleben der Kontrollgruppe in den Zulassungsstudien könnte durch die das Immunsystem belastenden Leukapheresen verursacht worden sein, verhindern bis dato die breite Anwendung dieser Therapie.

## NK-Zellen

NK-Zellen sind ein wesentlicher Bestandteil des angeborenen Immunsystems und fähig, Tumorzellen zu erkennen und zu eliminieren. NK-Zell-medierte Tumorzell-Clearance funktioniert über verschiedene Mechanismen, wie z. B. den Perforin-Granzym-medierten Apoptose-Signalweg. Zusätzlich produzieren

NK-Zellen Todesliganden wie den Fas-Liganden (FasL) und den TNF-related Apoptosis-inducing Liganden (TRAIL), die Apoptose in den Zielzellen auslösen. In einer Korrelationsstudie mit über zehnjährigem Follow-up konnte gezeigt werden, dass eine niedrige NK-artige Zytotoxizität der peripheren Blutlymphozyten mit einem erhöhten Risiko für Krebs einhergeht. Weiters ist die NK-Zell-Infiltration von Tumoren ein nützlicher prognostischer Marker, der mit einer erhöhten Überlebensrate – zum Beispiel beim kolorektalen Karzinom, beim Magenkarzinom wie auch dem Plattenepithelkarzinom der Lunge – assoziiert ist. Der schlüssigste Beweis kommt aber von Patienten mit myeloischer Leukämie, welche im Zuge einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation alloreaktive NK-Zellen erhielten. Bei diesen gab es einen Anstieg im Überleben und einen Schutz vor Rezidiven lediglich bei Patienten, die keinen HLA-Klasse-I-Liganden für den spenderhemmenden KI-Rezeptor (killer inhibitory receptor) hatten.

Welche Rolle NK-Zellen beim Überleben von an Prostatakarzinom erkrankten Patienten spielen, ist bis jetzt noch nicht klar identifiziert. Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass die Expression der Komponenten des proapoptotischen TRAIL-Signalweges beim Prostatakarzi-

nom, inklusive der erhöhten Expression des TRAIL-Decoy-Rezeptors und des Caspase-8-Inhibitor-Proteins C-FLIP, verändert ist. Erwähnenswert ist, dass der TRAIL-Ligand hauptsächlich von NK- und CD8-T-Zellen exprimiert wird. Das könnte darauf hindeuten, dass Inhibitor-moleküle des antiapoptotischen TRAIL-Signalwegs in Kombination mit einer NK-basierten Immuntherapie eine Basis für einen effektiven therapeutischen Ansatz bei der Bekämpfung von Prostatakrebs sind.

**ZUSAMMENFASSEND** ist zu erwarten, dass in nächster Zeit immuntherapeutische Mittel einen Standard in der Behandlung von Patienten mit Prostatakrebs bilden werden und die Überlebensrate bedeutend erhöhen sollten. Verschiedene Strategien einer Kombination von Immun-Checkpoint-Regulatoren mit komplementären Immuntherapien oder weiteren Behandlungsmodalitäten müssen im Detail untersucht werden. ■

### Referenzen:

- Kwon ED et al., Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:700–12
- Anguille S et al., Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2014; 15:e257–67
- Anees M et al., Recurrence-free survival in prostate cancer is related to increased stromal TRAIL expression. *Cancer* 2011; 117:1172–82

Fachkurzinformation siehe Seite 112

# JEVTANA®

Resistenzen durchbrechen.  
Lebenszeit verlängern.<sup>1</sup>

**JEVTANA® (Cabazitaxel) für  
mCRPC Patienten mit Progress unter  
oder nach Docetaxel<sup>1,2</sup>**

- spürbare Schmerzreduktion<sup>2,3,4</sup>
- Erhalt der Lebensqualität<sup>4,5</sup>
- signifikant längere Lebenszeit<sup>1,2</sup>

**JEVTANA®**  
(cabazitaxel)

SANOFI ONCOLOGY

► Ein interdisziplinäres Team von Forschern der Universitätskliniken für Urologie und Innere Medizin I der MedUni Wien ist auf der **Suche nach Unterschieden zwischen Krebsstammzellen und „normalen“ Krebszellen**. Spezifische Charakteristika könnten sich als Target für neue Therapien erweisen, nachdem Krebsstammzellen gegenüber konventionellen Maßnahmen oft resistent sind.



## Zukünftige Trends – Stammzelle

Die Pathogenese des Prostatakarzinoms wurde in den letzten Jahrzehnten durch Fortschritte insbesondere molekularbiologischer und genetischer Untersuchungsmethoden immer besser verstanden. Im Zuge dieses Prozesses wurde klar, dass es nicht nur auf molekularer Ebene, sondern auch auf zellulärer Ebene Faktoren gibt, die für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Prostatakrebs eine Rolle spielen. So wurde zum Beispiel entdeckt, dass auch Krebszellen desselben Tumors heterogen sind und bestimmte spezifische Aufgaben in der Karzinogenese übernehmen können. Dies geschah basierend auf Beobachtungen von Bonnet und Dick in einem Leukämiemodell, in welchem sie



**Dr. med. univ. Maximilian Marhold**



**Mag. Erwin Tomasich**



**Priv.-Doz. Dr. Peter Horak**

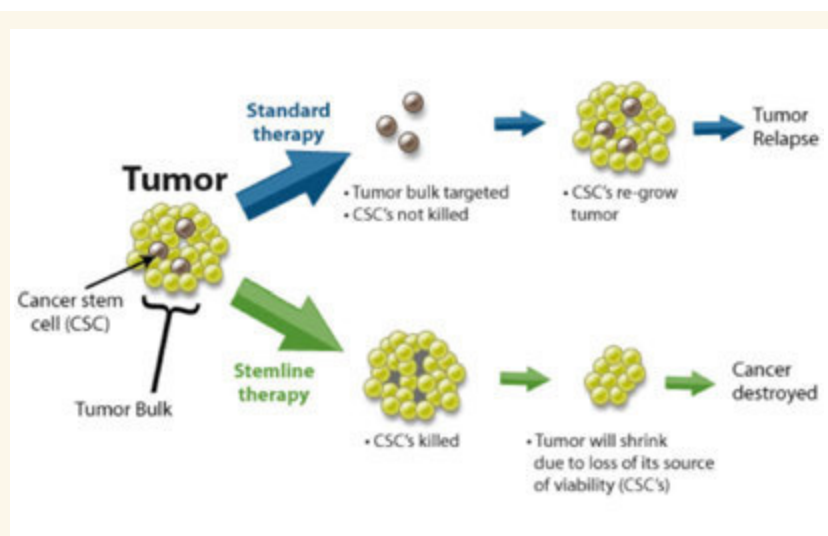


**Univ.-Prof. Dr. Michael Krainer**

Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I und Comprehensive Cancer Center, Medizinische Universität Wien

stammzellartige Krebszellen nachgewiesen haben, die in einem fremden Organismus eine leukämische Erkrankung inklusive intratumoraler Heterogenität nachstellen konnten<sup>1</sup>. Diese Stammzellen wurden folglich nicht nur für Leukä-

mie, sondern auch für solide epitheliale Tumoren – wie eben das Prostatakarzinom – beschrieben und „Krebsstammzellen“ (cancer stem cells, CSC) genannt. Dies erfolgte zunächst im Mausmodell<sup>2,3</sup>, und später auch bei der menschlichen Erkrankung<sup>4</sup>. Interessant ist hierbei, dass es unterschiedliche Prostatakrebsstammzellpopulationen zu geben scheint, deren Vorhandensein in menschlichen Tumoren eine unterschiedlich gute Prognose für die betroffenen Patienten vorhersagt<sup>5</sup>. Die Hypothese für die translationale Anwendung dieses Wissens besteht in der Möglichkeit der Auslöschung der Krebsstammzellen eines Tumors, wodurch eine Regeneration von Tumorzellen nach Chemotherapie oder Bestrahlung verhindert werden könnte. Die Krebsstammzellen jedoch scheinen aufgrund ihrer primär niedrigeren Proliferationsrate und anderer Faktoren resistent gegenüber „gewöhnlichen“ Krebstherapien zu sein (Abb.). Demnach wäre es von enormer Bedeutung, die Faktoren zu identifizieren, die für das Überleben von stammzellartigen Krebszellen verantwortlich



**Abb.:** Potenzielle Bedeutung von Krebsstammzellen (CSC) für die Behandlung des Prostatakarzinoms

sind, und im gleichen Zug neuartige, gezielt auf diese Faktoren gerichtete Therapien zu entwickeln (Abb.).

In einem von der Fellingner Krebsforschung, der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (OeGHO) sowie der Initiative Krebsforschung (IKF) großzügig geförderten Projekt versuchen wir als interdisziplinäres Team von Forschern der Universitätskliniken für Urologie und Innere Medizin I Unterschiede zwischen Krebsstammzellen und „normalen“ Krebszellen zu identifizieren. Wir verwenden hierzu vor allem Mausmodelle, weiters Zellkulturen sowie primäres Operationsmaterial humaner Tumoren. Die „Stammzellartigkeit“ („stemness“) der Krebszellen identifizieren wir sowohl über exprimierte Oberflächenmoleküle an der Zellmem-

bran als auch über hochregulierte Stammzellgene und der Fähigkeit, nach Transplantation in immundefizienten Mausmodellen den Tumor neuerlich entstehen zu lassen.

Wir hoffen über unsere Herangehensweise molekulare Signalwege und Signaturen zu entdecken, welche für den Erhalt der Krebsstammzellpopulation innerhalb eines Tumors von Bedeutung sind. Einen Schwerpunkt legen wir insbesondere auf die beim Prostatakarzinom veränderten Signaltransduktionskaskaden, wie zum Beispiel jene des Androgenrezeptors. Um diese Ziele zu erreichen, stehen wir auch in engem Kontakt mit der forschenden Industrie, welche uns neu entwickelte antiandrogene Medikamente für präklinische Experimente zur Verfügung stellt. Wir glauben, dass die Analyse von

stammzellartigen Zellen beim Prostatakrebs einen neuen und vielversprechenden Forschungsansatz darstellt, welcher bei der Entwicklung von zukünftigen Therapien und neuen Biomarkern eine wichtige Rolle spielen wird.

Erste Daten unserer Forschung konnten recently in einem renommierten Fachjournal publiziert werden.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Bonnet D, Dick JE, Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997 Jul; 3(7):730-7

<sup>2</sup> Goldstein AS et al., Identification of a cell of origin for human prostate cancer. *Science* 2010 Jul 30; 329(5991):568-71

<sup>3</sup> Wang X et al., A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer. *Nature* 2009 Sep 24; 461(7263):495-500

<sup>4</sup> Taylor RA et al., Human epithelial basal cells are cells of origin of prostate cancer, independent of CD133 status. *Stem Cells* 2012 Jun; 30(6):1087-96

<sup>5</sup> Wang ZA et al., Lineage analysis of basal epithelial cells reveals their unexpected plasticity and supports a cell-of-origin model for prostate cancer heterogeneity. *Nat Cell Biol* 2013 Mar; 15(3):274-83

<sup>6</sup> Marhold M, Tomasich E, El-Gazzar A, Heller G, Spittler A, Horvat R, Krainer M, Horak P. HIF-1alpha Regulates mTOR Signaling and Viability of Prostate Cancer Stem Cells. *Mol Cancer Res* 2014 Oct 27



KONFERENZEN  
SEMINARE

*Wissen, das bewegt*

Neu 2015:  
Krebsprogramm  
präsentiert vom  
BMG

IIR Fachkonferenz | 28. – 29. Jänner 2015 | Holiday Inn Vienna-South, Wien

# Die Zukunft der onkologischen Versorgung

- **Exklusiv: Nationales Krebsprogramm**
- **Personalisierte Medizin & Biomarkerforschung**
- **Onkologische Rehabilitation**
- **Market Access & Preisgestaltung**
- **Biosimilars & Zulassung**

Cure  
Cancer

[www.iir.at/onkologie](http://www.iir.at/onkologie)



Unser Partner:

Es präsentiert sich:

Kooperationspartner:

Ihre Ansprechperson:

**Magdalena Ludl**  
Customer Service

Tel. +43 (0)1 891 59 - 0  
E-Mail: [anmeldung@iir.at](mailto:anmeldung@iir.at)

