

# Studie am AKH zum hormonrefraktären Prostatakarzinom

## Die Rolle von Biomarkern in der Dosisfindung

Neue Therapien erfordern neue Marker – eine soeben am AKH Wien begonnene Studie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom untersucht die Wertigkeit von endothelialen Progenitorzellen als Biomarker.

### Biologische Therapien beim Prostatakarzinom

Beim hormonrefraktären Prostatakarzinom (HRPC) können durch Chemotherapie mit Docetaxel und Prednisolon das Gesamtüberleben und die Lebensqualität signifikant verbessert werden. Während der Wert dieser Standardtherapie gesichert ist und diese keinem Patienten vorenthalten werden darf, ist sie nur ein erster Schritt in der Verbesserung des Schicksals dieser Patienten. Biologische Therapien sind aufgrund ihres anderen Nebenwirkungsprofils ein interessanter Kombinationspartner für Chemotherapien. Trotzdem sind sie nicht nebenwirkungsfrei und sollen außerhalb prospektiv randomisierter Studien nicht angewendet werden, solange ihre Wirksamkeit nicht gesichert ist.

Klinische Studien sind beim Prostatakarzinom eine Herausforderung, da nur wenige Patienten einen messbaren Tumor haben und der Tumormarker PSA zwar ein wichtiges Hilfsmittel, aber in seiner Aussage eingeschränkt ist. Eine im Folgenden vorgestellte klinische Studie an der Universitätsklinik für Innere Medizin I ermöglicht Patienten den Zugang zu einer innovativen Substanz unter kontrollierten Bedingungen und wird durch die genaue Untersuchung eines für diese Substanz maßgeschneiderten Biomarkers auch mit einer relativ geringen Patientenzahl wichtige neue Erkenntnisse liefern.

### Grundlagen des angiogenetischen Potenzials des Tumors

Einer der aktuellsten experimentellen Therapieansätze für das HRPC ist darauf ausgerichtet, nicht den Tumor direkt zu attackieren, sondern gezielt die Tumorangiogenese therapeutisch zu beeinflussen. Jeder solide Tumor, der im Rahmen seiner Progression einen Durchmesser von etwa 2mm überschreitet, ist für sein weiteres Wachstum auf die Neuaus-



M. Krainer, Wien



V. Wachek, Wien

bildung von Gefäßen zur Sicherstellung einer adäquaten Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen angewiesen. Zu solch einer Neoangiogenese sind Tumoren in der Lage, eine Reihe von proangiogenetischen Faktoren freizusetzen, wie unter anderem VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) und PlGF (Placental Growth Factor).

Von diesen Stimuli getriggert, kommt es zu einer Aussprossung von neuen Gefäßen, die sich neben einer mitotischen Teilung von lokalen Endothelzellen je nach Tumorentität vor allem auch aus der

Rekrutierung von endothelialen Progenitorzellen aus dem Knochenmark konstituiert. Diese endothelialen Progenitorzellen gelangen über den Blutstrom als „Circulating Endothelial Progenitors“ (CEPs) in den Bereich des Tumors und sind charakteristischerweise bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen vermehrt nachweisbar. Die im Rahmen der Tumorangiogenese vermehrt entstehenden Gefäße unterscheiden sich allerdings von der physiologischen Neoangiogenese insofern, als dass die vaskuläre Architektur „fragil“ und durch eine erhöhte Permeabilität und verminderte Reabsorption gekennzeichnet ist („enhanced permeability and retention effect“). Als Konsequenz dieser aberranten Gefäßarchitektur kommt es zu einem erhöhten „Turnover“ der endothelialen Zellen, die sich von den Tumorgefäßen lösen und sich im Blutstrom als „Circulating Endothelial Cells“ (CECs) mittels FACS-Analyse bestimmen lassen.

Während bei gesunden Probanden sich die Zahl an CECs zwischen 1 und 2 CECs/µl Blut bewegt, findet man bei Patienten mit soliden Tumoren zwischen 5 und 15 CECs/µl Blut. Da CECs in erster Linie aus Tumorgefäßen mit „fragiler“ Gefäßarchitektur freigesetzt werden, können sie nach derzeitigem Wissensstand als ein Biomarker für das Ausmaß der Vaskularisierung von Tumoren angesehen werden. Unabhängig davon stellen die CEPs neben ihrer Rolle als proangiogenetischer Biomarker eine eigene

potenziell therapeutische Zielstruktur dar, deren pharmakologische Beeinflussung zuverlässig monitrierbar ist.

### Neue Studie am AKH untersucht Biomarker und Dosisfindung

Genau diese Fragestellung soll in einer in den kommenden Wochen beginnenden klinischen Studie an der Universitätsklinik für Innere Medizin I in Kooperation mit der Abteilung für klinische Pharmakologie am AKH Wien bei Patienten mit HRPC untersucht werden. Dabei erhalten die Patienten zusätzlich zu der standardmäßig in 3-wöchigem Abstand gegebenen Therapie mit Docetaxel täglich den oralen Angiogeneseinhibitor Sunitinib. Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob die zusätzliche Gabe von Sunitinib zu einer Verringerung der Mobilisation von CEPs und vitalen CECs im Intervall zwischen den Docetaxelgaben führt und dies mit der Responserate der HRPC-Patienten korreliert.

Dieses Vorgehen bietet im Hinblick auf die Dosisfindung von antiangiogenetischen Substanzen für die Therapie des HRPC vollkommen neue Ansatzpunkte. Durch die Messung von CECs und CEPs im Blut von Tumorpatienten sollte es in Zukunft möglich sein, Angiogeneseinhibitoren in klinischen Studien exakt bis in den Bereich ihrer biologisch aktiven Dosierung zu eskalieren. Hierbei bietet die Bestimmung von CECs/CEPs gegenüber der Messung von proangiogenetischen Plasmafaktoren (z.B. VEGF, PIGF, sVEGFR2) den Vorteil, dass sie eine spezifischere Aussage über die Angiogenese des Tumors erlauben, während Veränderungen proangiogenetischer Plasmafaktoren unter Therapie mit Angiogeneseinhibitoren in gleichem Ausmaß in tumortragenden wie in tumorfreien Kontrolltieren beobachtet werden können. Bei einer Reihe verschiedener Angiogeneseinhibitoren hat sich eine biphasisch „U-förmige“ Dosis-Effekt-Beziehung gezeigt (z.B. Endostatin, Interferon alfa). Insbesondere vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass das traditionelle Konzept der MTD für diese

Substanzen zumindest um ein auf die Evaluierung der biologischen Aktivität ausgerichtetes Biomarkerkonzept wie das der CECs/CEPs erweitert werden sollte. Neben der Verwendung in „Proof of concept“-Studien und der Dosisfindung bei Angiogeneseinhibitoren als potenzielle Monotherapie des HRPC ergeben sich für Biomarker aber vor allem auch in Kombinationstherapien mit Docetaxel wertvolle Anwendungsmöglichkeiten. Interessanterweise haben rezente Arbeiten gezeigt, dass eine Reihe von in der Onkologie verwendeten Standardchemotherapeutika neben ihren zytotoxischen Wirkungen auf den Tumor auch Einfluss auf

Neoangiogenese kommen kann. Diesem vaskulären „Rebound“-Phänomen mit vermehrter Mobilisation von CEPs und vitalen CECs sollte ein im chemotherapiefreien Intervall in optimal biologischer Dosierung (OBD) gegebener Angiogeneseinhibitor entgegensteuern können.

### Zusammenfassung

Zusammenfassend gilt es festzuhalten, dass durch das in den letzten beiden Jahrzehnten neu gewonnene Verständnis für die molekularen Grundlagen von Tumorerkrankungen innovative Therapiesätze geschaffen worden sind, deren klinische

Entwicklung in Zukunft neue Chancen und Herausforderungen bieten wird. Wie am Beispiel der Angiogeneseinhibitoren für das HRPC aufgezeigt, spielen die Identifizierung und Validierung von Biomarkern dabei eine herausragende Rolle für die Optimierung der Dosisfindung und der zeitlichen Abfolge der Therapie und werden zunehmend das traditionelle „More is better“-Konzept der MTD bei onkologischen Therapeutika ablösen.

Für nähere Informationen zu oben erwähnter Studie am AKH stehen Ihnen gerne Univ.-Prof. Dr. Krainer und

Dr. Wacheck unter der Tel. 404 00/46 85 zur Verfügung. An der Studie interessierte Patienten können in unserer uroonkologischen Ambulanz jeden Dienstag und Donnerstag vormittags an der Leitstelle 6i, Onkologische Ambulanz, vorgestellt werden. Eine telefonische Anmeldung unter 404 00/44 66 erleichtert die Organisation.

Literatur bei den Verfassern

Autoren  
Univ.-Prof. Dr. Michael Krainer<sup>1</sup> und  
Dr. Volker Wacheck<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univ.-Klinik f. Innere Medizin I,  
Medizinische Universität Wien  
<sup>2</sup>Klinische Pharmakologie,  
Medizinische Universität Wien

uro080514

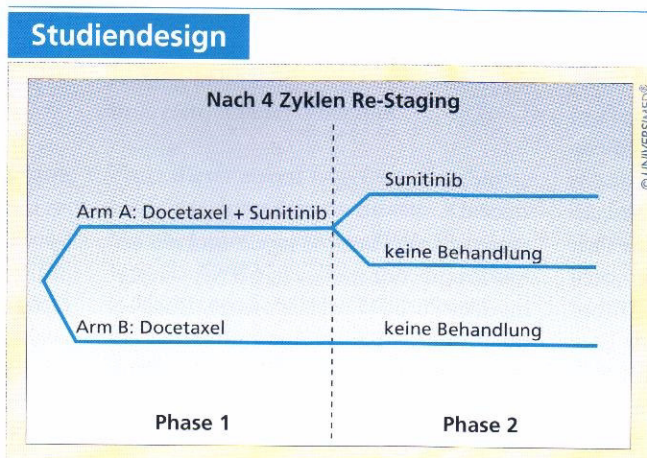


Abb.: Schema, nach dem die randomisierte, kontrollierte Biomarker-Studie zur Evaluation der antiangiogenetischen Aktivität von Sunitinib bei Patienten unter Docetaxel-Therapie mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom geplant wurde. (Original-Titel der Studie: Randomized, controlled biomarker study evaluating the anti-angiogenic activity of sunitinib in hormone refractory prostate cancer patients treated by docetaxel)

angiogenetische Biomarker haben. So führte die Gabe von vielen Chemotherapeutika in der MTD in Tiermodellen nach einer kurzzeitigen Suppression zu einer anschließend verstärkten Mobilisierung von CEPs und viablen CECs. Diese Veränderungen korrelierten in diesen Modellen mit den gängigen etablierten präklinischen Angiogenesetests. Ähnliche Veränderungen wurden nach Chemotherapie mit Taxanen bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom beobachtet, bei denen es zu einer signifikanten Abnahme der CECs und zur Mobilisierung von CEPs post Therapie kam. Diese Daten legen die Überlegung nahe, dass es in den Pausen der aufgrund ihrer myelotoxischen Nebenwirkung klassischerweise in Abständen von 1–3 Wochen gegebenen Chemotherapie in MTD zu einer Art reaktiv gesteigerter Tumor-