

**Molekulare und  
zytotoxische Therapie des  
hormonrefraktären  
Prostatakarzinoms**

Ohlmann CH, Engelmann U

Heidenreich A

*Blickpunkt der Mann 2005; 3 (3-4)*

19-23

**Homepage:**

**[www.kup.at/dermann](http://www.kup.at/dermann)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH  
Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf  
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Molekulare und zytotoxische Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms

C.-H. Ohlmann, U. Engelmann, A. Heidenreich

Die Therapieoptionen beim hormonrefraktären Prostatakarzinom haben sich in den letzten Jahren geändert. Die rezente Standard-Chemotherapie ist die dreiwöchige Gabe von Docetaxel, wobei klinische Studien zu ersten Mal einen Überlebensvorteil für die behandelten Patienten zeigten. Dennoch ist das progressionsfreie Überleben eingeschränkt und daher müssen neue Behandlungsoptionen etabliert werden. Diese umfassen monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Hemmer, die eine neue vielversprechende Therapie darstellen und bereits in verschiedenen soliden Tumoren untersucht wurden. In diesem Artikel wird der Standard der multimodalen Therapie, die Chemotherapie, Bisphosphonate und Erythropoietin beinhaltet, dargelegt und ein Überblick über die Evidenz der Zieltherapie bei Prostatakarzinom gegeben.

Treatment options for hormone refractory prostate cancer have been changed within the last few years. Standard chemotherapy today is 3-weekly Docetaxel since clinical trials showed for the first time a survival benefit for these patients. However, progression free survival is limited and therefore new treatment options have to be established. Targeted therapies containing monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors display a promising new strategy being tested in different solid tumors at present. In this article the standard of multimodal therapy containing chemotherapy, bisphosphonates and erythropoietin will be addressed and an overview about the evidence for targeted therapy in prostate cancer will be given. **Blickpunkt DER MANN 2005; 3 (3-4): 19-23.**

Das Prostatakarzinom (PCA) stellt in Europa inzwischen die dritthäufigste Krebstodesursache hinter dem Bronchial-Karzinom dar. In der Inzidenz führt das Prostata-Karzinom als häufigste maligne Erkrankung des Mannes (Robert-Koch Institut 2004). Die Therapieoptionen des lokalisierten PCA beinhalten das „Wait and see“ bzw. die chirurgische oder medikamentöse Kastration bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder vorhandener Ko-Morbiditäten nicht für eine kurative Therapie in Frage kommen. Kurative Therapieansätze stellen nach wie vor die radikale Prostatektomie sowie die verschiedenen Formen der Strahlentherapie dar. Dabei stehen die perkutane Bestrahlung, die HDR-Brachytherapie (Afterloading) sowie die LDR-Brachytherapie (Seed-Implantation) zur Verfügung.

Die Standard-Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms besteht in der primären antiandrogenen Therapie, welche zu einem progressionsfreien Intervall von ca. 3 Jahren führt (Abbildung 1). Im PSA-Progreß nach primärer antiandrogener Therapie stehen heutzutage verschiedene sekundäre Hormontherapien zu Verfügung. Hierzu zählen Inhibitoren der adrenalen Testosteron-Synthese, Östrogene und Steroide. Einen weiteren interessanten Therapieansatz stellt die Kombination von einem Somatostatin-Analogen mit Estradiol dar, welcher derzeit im Rahmen von klinischen Studien untersucht wird (Studienzentrale Uni-Köln). Kommt es auch unter der sekundären Hormontherapie zu einem Progreß der Erkrankung, befindet sich der Patient im Stadium des hormonrefraktären Prostatakarzinoms, welches resistent gegenüber allen hormonellen Maßnahmen ist. Da in der Vergangenheit der Terminus des hormonrefraktären Prostatakarzinoms nicht eindeutig definiert war, hat die „PSA Working Group“ folgende Merkmale dafür festgelegt:

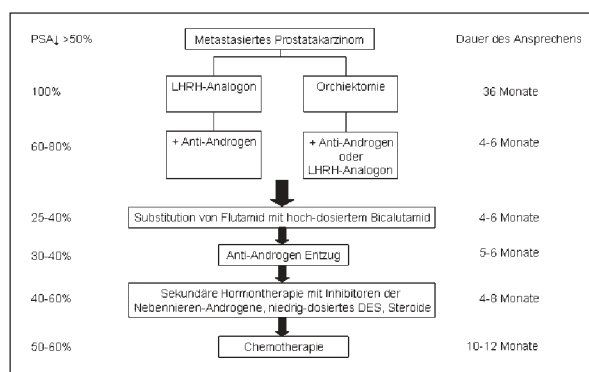
- (1) Testosteron-Serumspiegel im Kastrationsniveau (< 50 ng/ml),
- (2) PSA-Progreß nach Antiandrogen-Entzug,
- (3) drei konsekutive PSA-Anstiege  $\geq 25\%$  des PSA-Nadirs oder
- (4) Progression bi-dimensional meßbarer Metastasen [1].

Die Standardtherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms besteht in einer Taxan-basierten Chemotherapie. Darüber hinaus wird derzeit in Therapiestudien ein molekularer Therapieansatz im Sinne einer „targeted therapy“ untersucht. Auf die verschiedenen Chemotherapien sowie die Ergebnisse der ersten Studien mit monoklonalen Antikörpern (MAB) und Signaltransduktionsinhibitoren (STI) wird im folgenden eingegangen.

Im Stadium des hormonrefraktären Prostatakarzinoms wurden in der Vergangenheit zahlreiche Chemotherapeutika als Monotherapie eingesetzt. Dabei zeigten sich Ansprechraten zwischen 10–25% ohne Nachweis eines Überlebensvorteils für die Patienten. Auch die Fortentwicklung der Antrazykline wie das pegylierte, liposomal verkapselte Doxorubicin hat beim HRPKA nicht den erwarteten Fortschritt erbracht [2, 3]. Die Kombination von Mitoxantron und Kortikosteroiden konnte zumindest eine Reduktion der tumor-

Aus der Sektion Urologische Onkologie, Klinik und Poliklinik für Urologie, Klinikum der Universität zu Köln

**Korrespondenzadresse:** Dr. Carsten-Henning Ohlmann, Sektion Urologische Onkologie, Klinik und Poliklinik für Urologie, Klinikum der Universität zu Köln, Josef-Stelzmann-Str. 9, D-50931 Köln, E-Mail: Carsten-Henning.Ohlmann@uk-koeln.de



**Abbildung 1:** Therapieschema des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (mod. nach: Hofmann, Heidenreich, Moul. Prostate Cancer – Diagnosis and Surgical Treatment, Springer Verlag 2003).

bedingten Knochenschmerzen und damit eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen [4]. Der heutige Standard der Chemotherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms stellt eine multimodale Tumorthherapie dar. Hierbei werden vor allem Taxane als Chemotherapeutikum eingesetzt, welche ein gutes Ansprechen der viszeralen Metastasen zeigt. Bisphosphonate stellen eine sinnvolle Kombination zur Prävention und Therapie von Skelettmastasen dar. Stimulatoren der Erythropoese ergänzen den multimodalen Therapieansatz nicht nur im Hinblick auf die Tumoranämie, sondern können auch zur Effektivität der Chemotherapie beitragen.

## Chemotherapie mit Docetaxel

Neben zahlreichen Phase-II-Studien konnten zwei kürzlich veröffentlichte Phase-III-Studien erstmals einen Überlebensvorteil einer Chemotherapie mit Docetaxel beim HRPKA zeigen. Die SWOG 9916-Studie verglich eine Therapie von 60 mg Docetaxel/m<sup>2</sup> (d2) und Estramustin (280 mg d1–5) alle 21 Tage mit der Kombination Mitoxantron (12 mg/m<sup>2</sup>) und Prednisolon (2 x 5 mg/d) alle 21 Tage [5]. Hierbei zeigte sich ein Überlebensvorteil der Docetaxel-basierten Therapie von 18 vs. 15 Monate ( $p = 0,008$ ) und einem progressionsfreien Intervall von 6 vs. 3 Monaten.

Die TAX 327 war eine Phase-III-Studie mit 3 Therapie-Armen: (1) Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> alle 21 d) und Prednisolon (10 mg/d); (2) Docetaxel (30 mg/m<sup>2</sup>/Woche) und Prednisolon (10 mg/d) über 5 Wochen, gefolgt von 1 Woche therapiefreiem Intervall; (3) Mitoxantron (12 mg/m<sup>2</sup>) und Prednisolon (10 mg/d) alle 21 Tage. In dieser Studie zeigte sich ebenfalls ein Überlebensvorteil der Docetaxel-basierten 3-wöchentlichen Therapie mit einem Gesamt-Überleben von 18,9 vs. 17,4 vs. 16,5 Monaten [6]. Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Schmerzreduktion von 31–35 % im Docetaxel-Arm gegenüber 22 % im Mitoxantron-Arm. Die Ergebnisse dieser Studie führten zur Zulassung von Docetaxel als Monotherapie beim HRPKA durch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA. Bei der Wahl zwischen der 3-wöchentlichen und der wöchentlichen Gabe von Docetaxel sollte mit einbezogen werden, daß das Auftreten von Grad-3/4-Neutropenien von 32 % auf 1,5 % durch die wöchentliche Gabe von Docetaxel gesenkt werden kann. Bei erneutem Progreß ist eine Wiederholung der Chemotherapie zu erwägen, wenn initial die Therapie zu einem 50%igen PSA-Abfall geführt hat. Derzeit stellt jedoch die Applikation von Docetaxel mit einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> in 3-wöchentlichen Intervallen den zugelassenen Standard der Therapie dar.

Ergebnisse aktueller Studien zeigen auch ein sehr gutes Ansprechen auf die Kombination von Docetaxel mit Mitoxantron. Hierbei wird Docetaxel in einer Dosierung von 60 mg/m<sup>2</sup> mit 8 mg Mitoxantron 3-wöchentlich appliziert. In einer Phase-II-Studie zeigte sich dabei ein PSA-Ansprechen von > 50 % in 72 % der Patienten. Das PSA-rezidivfreie Intervall liegt bei einem mittleren Follow-up von 17,5 Monaten derzeit bei 16,15 Monaten. Die mittlere Überlebenszeit betrug hierbei 27,6 Monate [7].

## Bisphosphonate

Bisphosphonate können zur Prävention skelettbezogener Komplikationen sowie zur Palliation metastasenbedingter Knochenschmerzen eingesetzt werden. Komplikationen der Skelettmastasen beinhalten pathologische Frakturen, Spinalkanal-Stenosen sowie die Notwendigkeit einer Strahlentherapie oder einer chirurgischen Intervention. Bei 80 % der Patienten treten darüber hinaus Knochenschmerzen auf. In der bisher größten Phase-III-Studie mit Zoledronsäure konnte Zometa 4 mg i. v. alle 3 Wochen die Rate skelettbezogener Komplikationen gegenüber Placebo von 49 % auf 38 % senken [8]. Auch wurde das zeitliche Intervall bis zum Auftreten symptomatischer skelettaler Ereignisse signifikant von 321 auf 458 Tage verlängert. Auf die Progression oder das Überleben hat Zoledronsäure keinen Einfluß. Beachtet werden sollte jedoch, daß es unter der Behandlung mit Zoledronsäure zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen kann. Daher muß die Dosis an die Kreatinin-Clearance angepaßt werden. Zur Behandlung der Knochenschmerzen wurde Ibandronat (Bondronat®) in Studien erfolgreich eingesetzt. Eine initiale Aufsättigung mit 6 mg Ibandronat i. v. über 3 Tage und eine Erhaltungsdosis von 6 mg i. v. alle 4 Wochen konnte in 92 % eine signifikante Schmerzreduktion erreichen, die konsekutiv zu einer Verbesserung des Karnofsky-Index der Patienten führte [9, 10].

## Erythropoetin

Anämien treten bei 10–40 % aller Krebspatienten auf. Gerade Patienten mit multiplen Skelettmastasen weisen häufig Anämien auf. Darüber hinaus kommt es durch Docetaxel-basierte Chemotherapien in 81 % zu Grad-1/2- und in 9 % zu Grad-3/4-Anämien [11]. Die Anämie trägt dabei zur Entwicklung des Fatigue-Syndroms bei, das in 60–90 % aller Tumorpatienten auftritt. Die Behandlung der Anämie umfaßt neben der Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten die Gabe von Erythropoetin. Die Indikation für eine Erythropoetin-Therapie sollte bei Patienten mit einem Hb-Wert < 12 mg/dl nach den Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)) oder der ASCO [12] erwogen werden. Vor Beginn sollte in jedem Fall der Eisen- und Vitamin B12-Haushalt zum Ausschluß anderer Ursachen der Anämie untersucht werden. Gebräuchliche Dosierungen beinhalten entweder 40.000 I.E. Epoetin alpha/Woche oder 3 µg/kg KG Darbepoetin alle 2 Wochen. Kommt es 2 Wochen nach Therapiebeginn zu einem Hb-Wert-Anstieg um 1 g/dl, kann die Dosis um 25 % reduziert werden. Andernfalls ist eine Erhöhung der Dosis zu erwägen. Steigt der Hb-Wert > 12 g/dl, kann die Therapie ausgesetzt werden, bis der Hb-Wert erneut unter 12 g/dl abfällt ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)).

Neben der Prävention und Therapie der Anämie und der Fatigue wird Erythropoetin auch unter der Vorstellung eingesetzt, die Ansprechrate der Chemotherapien über die verbesserte Gewebe-Oxygenierung zu erhöhen. Dieser Zusammenhang wurde in der abgeschlossenen, aber nicht ausgewerteten Phase-II-Studie der AVO mit Docetaxel/Estramustin in Kombination mit Epoetin-Alpha untersucht.

## Molekulare Therapieansätze

Maligne Zellen zeichnen sich durch eine Aktivierung verschiedener Signalwege aus, die einen Einfluß auf die Proliferation und Induktion von Apoptose ausüben. Diese Signalwege nehmen ihren Ausgang von Transmembran-Rezeptoren der Zellmembran, die dann meist über eine Proteinkinase an der intrazellulären Domäne eine Signalkaskade nach Bindung eines Liganden aktivieren. Darüber hinaus erlangen die Tumorzellen die Fähigkeit, invasiv zu wachsen und eine Angiogenese zu induzieren. Die Modulation und Hemmung dieser Signalwege bei einem malignen Tumor stellt eine vielversprechende Therapieoption mit dem Ziel der Kontrolle der Proliferation und Induktion von Apoptose dar [13]. Dabei ist es offensichtlich, daß die Blockierung nur eines dieser Signalwege keinen großen Einfluß auf die Biologie eines Tumors haben kann. Aufgrund einer Überexpression bestimmter Rezeptoren kann jedoch auch eine Monotherapie ein Ansprechen bei einzelnen Patienten induzieren. Die bekanntesten Signalwege stellen die Systeme des Epidermal Growth Factor (EGF), des Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) und des Platelet-derived Growth Factors (PDGF) dar.

### **Epidermal Growth Factor Rezeptor beim Prostatakarzinom**

Der Epidermal Growth Factor Rezeptor gehört zur Gruppe der erbB-Rezeptoren (erbB1/Her-1) und wird von den meisten Prostatakarzinomen exprimiert. Dabei ist die EGFR-Expression in hormonrefraktären Prostatakarzinomen gegenüber den hormonsensitiven Prostatakarzinomen erhöht. Eine hohe Expression des EGFR ist darüber hinaus mit einer schlechten Prognose assoziiert [14]. Verschiedene Liganden des Rezeptors wie der Epidermal Growth Factor (EGF), Tumor-Nekrose-Faktor (TNF- $\alpha$ ), Amphiregulin- und Heparin-bindendes EGF führen zur Steigerung der Proliferation [13]. Die erste klinische Studie mit Gefitinib (Iressa), einem Inhibitor der intrazellulären Proteinkinase-Domäne des EGFR, zeigt jedoch lediglich eine PSA-Ansprechrates von 3,5 %, wohingegen knapp 70 % der Patienten sogar einen PSA-Progreß unter der Therapie aufwiesen [15]. In einer aktuellen Studie an 35 Patienten mit einem Prostatakarzinom, die entweder 250 oder 500 mg Gefitinib erhalten haben, zeigt sich bei keinem der Patienten ein PSA-Ansprechen. Cetuximab (Erbix), ebenfalls ein EGFR-Antagonist, wurde bisher noch nicht in klinischen Studien beim Prostatakarzinom eingesetzt.

Klinische Studien an Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen zeigten ebenfalls niedrige Ansprechrates zwischen 10 und 19 % [16, 17]. Eine Subgruppe von Patienten zeichnete sich jedoch durch ein rasches und ausgeprägtes Ansprechen auf die Monotherapie mit Iressa aus. In dieser Subgruppe von Patienten konnten dann spezifische Mutationen des EGF-Rezeptors nachgewiesen werden, die als Ursache für die erhöhte Sensitivität gegenüber Iressa verantwortlich gemacht werden [18, 19]. In einer aktuellen Studie konnte dieser Zusammenhang bestätigt werden. Dabei stellt die EGFR-Mutation einen Prädiktor für das Ansprechen auf Iressa und das Überleben von Patienten mit einem NSCLC dar [20]. Auch für die dem EGFR nachgeschaltete Proteinkinase Kras wurden Mu-

tationen nachgewiesen und das Vorhandensein einer Mutation des Exons-2 korreliert mit einer Resistenz gegenüber Iressa [21]. Aktuelle Untersuchungen beim HRPKA werden derzeit von unserer Arbeitsgruppe durchgeführt, um individuelle Therapiekonzepte auf molekularer Basis zu entwickeln [22].

### **Her-2/neu (erbb2) beim Prostatakarzinom**

Her-2/neu (auch als erbb2 bekannt) gehört zur EGFR-Familie. Die Überexpression von Her-2 wird in verschiedenen Tumoren gefunden und gilt als Marker für eine schlechte Prognose [23, 24]. Beim Prostatakarzinom scheint die Überexpression von Her-2 für die Transformation zum hormonrefraktären Stadium eine Rolle zu spielen [25]. Auch für das Her-2 wurden bereits aktivierende Mutationen beschrieben, die für die Progression von Mammakarzinomen wichtig sind [26]. Beim Prostatakarzinom wurden diese Mutationen noch nicht untersucht. Darüber hinaus gibt es keine Erkenntnisse über einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein dieser Mutationen und dem Ansprechen auf Trastuzumab (Herceptin), einem monoklonalen Antikörper gegen Her-2. Klinische Phase II-Studien mit Trastuzumab bei Patienten mit einem Prostatakarzinom zeigen PSA-Ansprechrates von ca. 20 % [27, 28]. Darüber hinaus konnte bisher kein Zusammenhang zwischen der Expression von HER-2 und dem Ansprechen auf Trastuzumab gefunden werden [27].

### **Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) beim Prostatakarzinom**

Der Vascular Endothelial Growth Factor gilt als der wichtigste Induktor der Angiogenese. Beim Prostatakarzinom konnte eine Korrelation zwischen der VEGF-Expression und der Gefäßdichte gezeigt werden [29, 30]. In vivo konnte bereits gezeigt werden, daß Antagonisten des VEGF das Wachstum humaner Prostatakarzinom-Xenografts in Mäusen hemmt [31, 32]. Es wird vermutet, daß beim Prostatakarzinom VEGF vornehmlich von neuroendokrinen differenzierten Zellen produziert wird und neben dem neo-angiogenetischen auch einen direkten wachstumsfördernden Effekt auf die Prostatakarzinomzellen hat [33]. Thalidomid gilt sowohl als Antagonist für VEGF als auch für den Fibroblast growth factor (FGF) und IL-6. Studien mit Thalidomid bei Patienten mit einem Prostatakarzinom zeigen PSA-Ansprechrates zwischen 15 und 18 % [34, 35]. In Kombination mit Docetaxel zeigen sich signifikant günstigere Ergebnisse bezüglich des mittleren Überlebens und der 18-Monate-Überlebensrate im Vergleich zur Docetaxel-Monotherapie [36]. Mutationen des VEGF-Rezeptors oder der Tyrosin-Kinase, die den Effekt von VEGF-Inhibitoren erhöhen oder inhibieren, sind bisher nicht beschrieben.

### **Platelet derived growth factor (PDGF) beim Prostatakarzinom**

Der Platelet derived growth factor (PDGF) hat eine Tyrosin-Kinase-Domäne, welche für die Aktivierung verschiedener Onkogene verantwortlich ist [37]. PDGF selbst fördert die Mitose und gilt als Inhibitor der Apoptose [38]. Darüber hinaus scheint PDGF an der Entwicklung von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom beteiligt zu sein [39]. Imatinib (Glivec) bindet und inhibiert die Tyrosin-Kinase des PDGF-Rezeptors. Daneben hemmt es das Bcr-abl-Onkoprotein, welches

vor allem bei der chronisch-myeloischen Leukämie eine wichtige Rolle spielt [40]. Im Tiermodell hemmt Imatinib die Entstehung von Knochen- und Lymphknotenmetastasen bei Nackt-Mäusen mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom [39]. Bei Veränderungen in der Signalkaskade im Sinne von Amplifikationen der Tyrosin-Kinase, Mutationen der ATP-Bindungsdomäne der Tyrosin-Kinase sowie die Expression des Glykoproteins (MDR-1) kommt es zu einer Resistenz gegenüber Imatinib [41].

In einer klinischen Phase-II-Studie mit Imatinib bei 21 Patienten mit einem PSA-Progreß nach Lokaltherapie eines Prostatakarzinoms zeigte sich bei keinem der Patienten ein Abfall des PSA-Wertes. Dagegen waren 62 % der Patienten unter der Therapie PSA-progredient [42]. Derzeit wird die onkologische Effektivität von Imatinib bei Patienten mit einem PSA-Progreß nach radikaler Prostatektomie an unserer Institution im Rahmen einer klinischen Phase-II-Studie der AUO überprüft.

### **c-Kit beim Prostatakarzinom**

c-Kit gehört zu den Typ III-Tyrosin-Kinase-Rezeptoren und wird in vielen verschiedenen benignen und malignen Geweben exprimiert (Paronetto MP, 2004). Darüber hinaus werden Dysregulationen des c-kit-Gens für die maligne Transformation verschiedener Zellen verantwortlich gemacht [43, 44]. c-Kit und dessen Ligand SCF wird in vielen Tumoren überexprimiert und ist in der Lage, das Wachstum der Zellen über einen autokrinen und parakrinen Signalweg zu stimulieren [43].

Mutationen des KIT-Protoonkogens wurden vor allem bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) beschrieben [43]. Dabei handelt es sich um sog. „Gain-of-function“-Mutationen, die dazu führen, daß die KIT-Signalkaskade ohne Bindung eines Liganden aktiviert werden kann. Bei GIST zeigt Imatinib sehr gute Ansprechraten gerade bei Vorhandensein der aktivierenden Mutationen. Beim Prostatakarzinom finden sich in der Literatur keine Untersuchungen zu den beschriebenen Mutationen des KIT-Protoonkogens.

Neben Mutationen, die den Wild-Typ c-Kit betreffen, wurde auch ein sog. Truncated c-Kit beschrieben. Dabei handelt es sich um ein verkürztes c-Kit-Protein, welches in verschiedenen Zell-Linien nachgewiesen wurde [45]. Das tr-Kit wiederum ist ein potenter Aktivator der Src-Kinase, die eine wichtige Rolle für die Proliferation und Metastasierung von androgensensitiven und -insensitiven Prostatakarzinomen spielt [46, 47]. c-Kit wird ebenfalls von Imatinib inhibiert, welches kein Ansprechen in einer ersten klinischen Studie bei Patienten mit einem PSA-Rezidiv zeigte [42].

## **Zusammenfassung und Ausblick**

Die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren gewandelt und erstmals konnte mit einer Docetaxel-basierten Chemotherapie ein Überlebensvorteil beim Prostatakarzinom nachgewiesen werden. Dennoch ist das PSA-rezidivfreie Intervall im Mittel von 6 Monaten sehr kurz, so daß ist die Entwicklung effektiver Kombinationstherapien Vor-

aussetzung für die weitere Verbesserung des Überlebens der Patienten darstellt.

Der Einsatz monoklonaler Antikörper (MAB) sowie von Signaltransduktionsinhibitoren (STI) stellt dabei eine interessante Therapieoption dar. Die Ergebnisse der ersten Studien mit einem PSA-Ansprechen zwischen 0–18 % sind bisher enttäuschend. Einen Grund dafür kann jedoch der unselektierte Einsatz der Substanzen ohne vorherige Expressionsanalyse der Rezeptoren darstellen. Wie auch beim Mamma- und Bronchial-Ca erscheint es sinnvoll, die Expression der Rezeptoren sowie das Vorhandensein bestimmter Rezeptor-Mutationen vor Einleitung der Therapie zu untersuchen. Hierdurch ließe sich ein individueller, tumorspezifischer Therapieansatz für jeden Patienten unter der Vorstellung erstellen, die Aussicht auf ein Ansprechen des Tumors zu erhöhen. Derartige Therapieansätze werden an unserer Institution initiiert, indem Biopsien aus Metastasen oder der in situ verbliebenen Prostata immunhistochemisch und molekular auf die Expression von c-Kit, PDGFR, EGFR, VEGF und Her-2/neu analysiert werden. Abhängig vom Expressionsmuster wird eine niedrig-dosierte Docetaxel-Therapie in Kombination mit einem STI eingeleitet.

### **Literatur:**

1. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3461–7.
2. Heidenreich A, Sommer F, Ohlmann CH et al. Prospective randomized phase II trial of pegylated doxorubicin in the management of symptomatic hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 948–56.
3. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001; 39: 121–30.
4. Gulley J, Dahut WL. Chemotherapy for prostate cancer: finally an advance! *Am J Ther* 2004; 11: 288–94.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–20.
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12.
7. Heidenreich A, Ohlmann C, Engelmann U. Docetaxel (DOC) and Mitoxantron (MIT) in the management of hormone refractory prostate cancer (HRPCA). ASCO Prostate Cancer Symposium 2005.
8. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–68.
9. Heidenreich A, Ohlmann C, Body JJ. Ibandronate in metastatic bone pain. *Semin Oncol* 2004; 31: 67–72.
10. Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 231–5.
11. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1616–34.
12. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083–107.
13. McCarty MF. Targeting multiple signaling pathways as a strategy for managing prostate cancer: multifocal signal modulation therapy. *Integr Cancer Ther* 2004; 3: 349–80.
14. Prewett M, Rockwell P, Rockwell RF et al. The biologic effects of C225, a chimeric monoclonal antibody to the EGFR, on human prostate carcinoma. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1996; 19: 419–27.
15. Rosenthal MA, Toner GC, Gurney H et al. Inhibition of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in hormone refractory prostate cancer (HRPCA): Initial results of a phase II trial of gefitinib. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 416–8.

16. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149–58.
17. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237–46.
18. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129–39.
19. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497–500.
20. Han SW, Kim TY, Hwang PG et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2493–501.
21. Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2556–68.
22. Ohlmann CH, Heidenreich A, Engelmann U. Molekular getriggerte Therapieoptionen beim hormonrefraktären Prostatakarzinom. *Acta Urologica* 2005; 4: Abstract 3.2.
23. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707–12.
24. Bunn PA Jr, Helfrich B, Soriano AF et al. Expression of Her-2/neu in human lung cancer cell lines by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and its relationship to in vitro cytotoxicity by trastuzumab and chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3239–50.
25. Bartlett JM, Brawley D, Grigor K, Munro AF, Dunne B, Edwards J. Type I receptor tyrosine kinases are associated with hormone escape in prostate cancer. *J Pathol* 2005; 205: 522–9.
26. Chan R, Muller WJ, Siegel PM. Oncogenic activating mutations in the neu/erbB-2 oncogene are involved in the induction of mammary tumors. *Ann NY Acad Sci* 1999; 889: 45–51.
27. Morris MJ, Reuter VE, Kelly WK et al. HER-2 profiling and targeting in prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 980–6.
28. Ziada A, Barqawi A, Glode LM et al. The use of trastuzumab in the treatment of hormone refractory prostate cancer; phase II trial. *Prostate* 2004; 60: 332–7.
29. Sugamoto T, Tanji N, Sato K et al. The expression of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in prostatic adenocarcinoma: correlation with neovascularization. *Anticancer Res* 2001; 21: 77–88.
30. Strohmeyer D, Strauss F, Rossing C et al. Expression of bFGF, VEGF and c-met and their correlation with microvessel density and progression in prostate carcinoma. *Anticancer Res* 2004; 24: 1797–804.
31. Melnyk O, Zimmerman M, Kim KJ, Shuman M. Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor antibody inhibits further growth of established prostate cancer and metastases in a pre-clinical model. *J Urol* 1999; 161: 960–3.
32. Fox WD, Higgins B, Maiese KM et al. Antibody to vascular endothelial growth factor slows growth of an androgen-independent xenograft model of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3226–31.
33. Chevalier S, Defoy I, Lacoste J et al. Vascular endothelial growth factor and signaling in the prostate: more than angiogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 189: 169–79.
34. Figg WD, Arlen P, Gulley J et al. A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 28: 62–6.
35. Drake MJ, Robson W, Mehta P, Schofield I, Neal DE, Leung HY. An open-label phase II study of low-dose thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 822–7.
36. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2532–9.
37. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999; 79: 1283–316.
38. Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF. The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 1986; 46: 155–69.
39. Uehara H, Kim SJ, Karashima T et al. Effects of blocking platelet-derived growth factor-receptor signaling in a mouse model of experimental prostate cancer bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 458–70.
40. Croom KF, Perry CM. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Drugs* 2003; 63: 513–22.
41. Paterson SC, Smith KD, Holyoake TL, Jorgensen HG. Is there a cloud in the silver lining for imatinib? *Br J Cancer* 2003; 88: 983–7.
42. Rao K, Goodin S, Levitt MJ et al. A phase II trial of imatinib mesylate in patients with prostate specific antigen progression after local therapy for prostate cancer. *Prostate* 2005; 62: 115–22.
43. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1692–703.
44. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001; 411: 355–65.
45. Toyota M, Hinoda Y, Itoh F, Takaoka A, Imai K, Yachi A. Complementary DNA cloning and characterization of truncated form of c-kit in human colon carcinoma cells. *Cancer Res* 1994; 54: 272–5.
46. Migliaccio A, Castoria G, Di Domenico M et al. Steroid-induced androgen receptor-oestradiol receptor beta-*Src* complex triggers prostate cancer cell proliferation. *EMBO J* 2000; 19: 5406–17.
47. Slack JK, Adams RB, Rovin JD, Bissonette EA, Stoker CE, Parsons JT. Alterations in focal adhesion kinase/*Src* signal transduction pathway correlate with increased migratory capacity of prostate carcinoma cells. *Oncogene* 2001; 20: 1152–63.

# 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](#)