

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Aktuelles: Neue Therapien
erfordern neue Marker**

Krainer M, Wacheck V

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2008; 15 (3)

(Ausgabe für Österreich), 47-48

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

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

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

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Neue Therapien erfordern neue Marker

M. Krainer, V. Wacheck

Eine soeben am AKH Wien gestartete Studie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom untersucht die Wertigkeit von endothelialen Progenitorzellen als Biomarker. Im Rahmen dieses Spezialbehandlungsprotokolls haben Patienten Zugang zu modernsten angiogenetischen Substanzen unter genau kontrollierten Bedingungen.

■ Endotheliale Vorläuferzellen als Grundlage 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 2 mm überschreitet, ist für sein weiteres Wachstum auf die Neuausbildung von Gefäßen zur Sicherstellung einer adäquaten Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen angewiesen. Zu einer solchen Induktion der 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“ ist 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 sich bei gesunden Probanden die Zahl an CECs zwischen 1–2 CECs/µl Blut bewegt, findet man bei Patienten mit soliden Tumoren zwischen 5–15 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 therapeu-

tische Zielstruktur dar, deren pharmakologische Beeinflussung zuverlässig monitrierbar ist.

■ Neue Studie an der Universitätsklinik für Innere Medizin I in Kooperation mit der Abteilung für Klinische Pharmakologie

Genau diese Fragestellung soll in einer in den kommenden Wochen am AKH Wien beginnenden klinischen Studie bei Patienten mit HRPC untersucht werden. Dabei erhalten die Patienten zusätzlich zu der standardmäßig in 3-wöchentlichem Abstand gegebenen Therapie mit Docetaxel täglich den oralen Angiogenese-Inhibitor 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 Docetaxel-Gaben führt und dieses 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, Angiogenese-Inhibitoren 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, PlGF, sVEGFR2) den Vorteil, dass sie eine spezifischere Aussage über die Angiogenese des Tumors erlauben, während Veränderungen proangiogenetischer Plasmafaktoren unter Therapie mit Angiogenese-Inhibitoren in gleichem Ausmaß in tumortragenden wie in tumorfreien Kontrolltieren beobachtet werden können. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass sich bei einer Reihe verschiedener Angiogenese-Inhibitoren eine biphasische „U-förmige“ Dosis-Effekt-Beziehung gezeigt hat (z. B. Endostatin, Interferon- α), wird deutlich, dass das traditionelle Konzept der MTD für diese Substanzen zumindest um ein auf die Evaluierung der biologischen Aktivität ausgerichtetes Biomarker-Konzept wie das der CECs/CEPs erweitert werden sollte.

Neben der Verwendung in „proof of concept“-Studien und der Dosisfindung von Angiogenese-Inhibitoren 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 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 Angiogenese-Tests. Ähnliche Veränderungen wurden nach Chemotherapie mit Taxanen bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom beobachtet, bei denen es zu einer signifikanten Abnahme der CECs und 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 gesteigerten Tumor-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 Angiogenese-Inhibitor entgegensteuern können.

Zusammenfassend gilt es festzuhalten, dass durch das in den letzten beiden Jahrzehnten neu gewonnene Verständnis für die molekularen Grundlagen von Tumorerkrankungen innovative Therapieansätze geschaffen worden sind, deren klinische Entwicklung in Zukunft neue Chancen und Herausforderungen bieten werden. Wie am Beispiel der Angiogenese-Inhibitoren für das HRPC aufgezeigt, spielt die Identifizierung und Validierung von Biomarkern dabei eine herausragende Rolle für die Optimierung der Dosisfindung und zeitlichen Abfolge der Therapie und wird zunehmend das traditionelle „more is better“-Konzept der MTD bei onkologischen Therapeutika ablösen.

Literatur:

Furstenberger G, von Moos R, Lucas R, Thurlimann B, Senn HJ, Hamacher J, Boneberg EM. Circulating endothelial cells and angiogenic serum factors during neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 524–31.

Guerin O, Formento P, Lo NC, Hofman P, Fischel JL, Etienne-Grimaldi MC, Merlano M, Ferrero JM, Milano G. Supra-additive

antitumor effect of sunitinib malate (SU11248, Sutent®) combined with docetaxel. A new therapeutic perspective in hormone refractory prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 51–7.

Shaked Y, Ciarrocchi A, Franco M, Lee CR, Man S, Cheung AM, Hicklin DJ, Chaplin D, Foster FS, Benezra R, Kerbel RS. Therapy-induced acute recruitment of circulating endothelial progenitor cells to tumors. *Science* 2006; 313: 1785–7.

Weiterführende Literatur:

Beim Verfasser

Korrespondenzadressen:

*Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Krainer
Univ.-Klinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: michael.krainer@meduniwien.ac.at*

*Dr. Volker Wacheck
Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: volker.wacheck@meduniwien.ac.at*

Für nähere Informationen zu oben erwähnter Studie am AKH stehen Ihnen Prof. Krainer und Dr. Wacheck gerne unter der Tel. 01/40400 4685 zur Verfügung.

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](#)