

Pathohysiologie und  
Androgendeprivationstherapie (ADT)  
des kastrationsresistenten  
Prostatakarzinoms

# KASTRATIONSRESISTENTES PROSTATAKARZINOM (CRPC)

- Patienten sprechen im Allgemeinen gut auf eine ADT an.
- Nach 20-30 Monaten ist ein PSA-Anstieg möglich.

→ Annahme:

Das progrediente P-Ca sei gänzlich unempfindlich gegen Antiandrogene, d.h. das Wachstum sei androgenunabhängig.

# DAS HAT SICH ALS FALSCH ERWIESEN!

- Tumore sprechen weiterhin auf ADT an.
- Der Begriff „hormonrefraktäres P-Ca“ ist wissenschaftlich nicht mehr haltbar.
- Heute ersetzt man den Begriff durch „kastrationsresistentes P-Ca“ (5) = CRPC.
  - D.h. das CRPC ist hormonsensitiv und auf Signale angewiesen, die durch den Androgenrezeptor (AR) vermittelt werden.
  - → bei einer Serumtestosteronkonzentration im Kastrationsbereich muss die ADT weitergeführt werden.

## Infobox 1 Charakteristika zur Definition des CRPC nach EAU-Richtlinien von 2012

- Testosteronserumspiegel  $<50$  ng/dl ( $<1,7$  nmol/l)
- Drei konsekutive Anstiege des Serum-PSA im Messabstand von 1 Woche, 2 davon müssen  $>50\%$  über dem Nadir liegen
- Antiandrogenentzug für mindestens 4 Wochen für Flutamid bzw. 6 Wochen für Bicalutamid
- PSA-Anstieg trotz Hormontherapie
- Metastasenwachstum: Vergrößerung oder Neuauftreten von  $\geq 2$  Knochen- oder Weichteilmetastasen nach RECIST-Kriterien

# ENTSTEHUNG EINES CRPC

- Zu Beginn einer ADT → Abfall des PSA bei ca. 80-90% der Patienten in den Kastrationsbereich:  $PSA < 0,01 \text{ ng/ml}$ .
- Nach 20-30 Monaten Progression möglich.(5)
- Die Progression wird durch 5 Mechanismen verursacht:
  - Genamplifikation mit Überexpression des AR
  - Mutation der Ligandenbindungsdomäne (LBD)
  - ligandenunabhängige AR-Aktivierung
  - AR-Splice-Varianten
  - intrakrine Androgensynthese

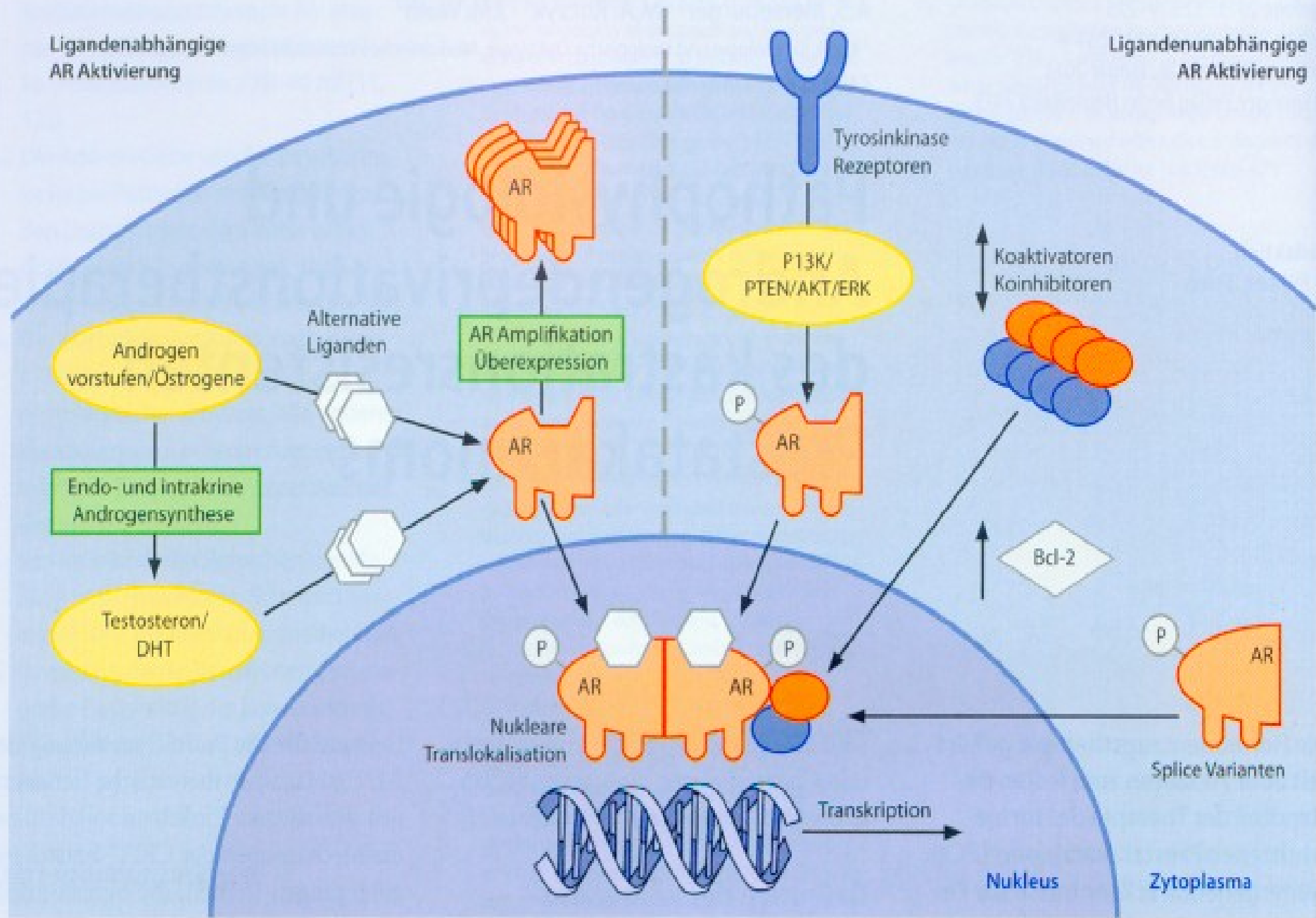
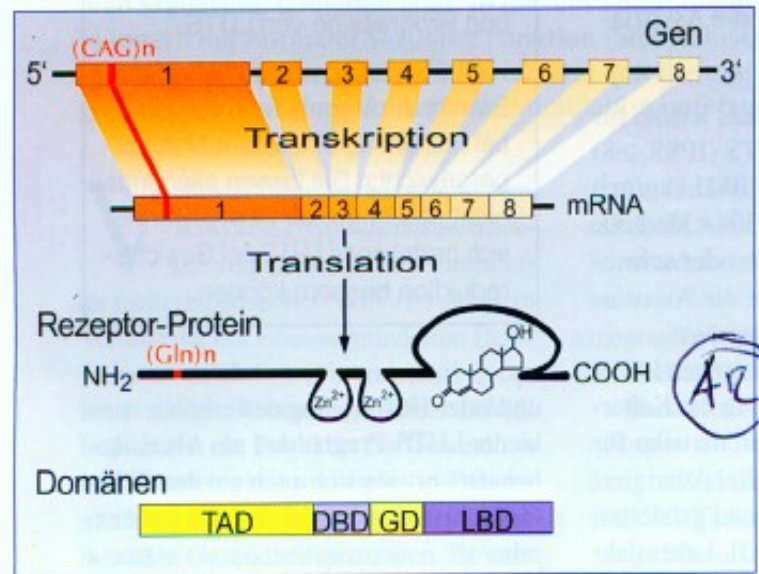


Abb. 1 ▲ Mechanismen der CRPC-Entstehung

# Amplifikation und Überexpression des AR (2,3,9)

- Hormonentzug  
→ TU-Zellen:  
Amplifikation des AR.
- Gleichzeitig erhöhte  
Expression von Co-Faktoren,  
z.B. TIF2, SRC1 bzw. Cdc25B.
- → Stabilisierung des AR-  
Dimers an der DNA als  
Adaptation an die sinkenden  
Androgenkonzentrationen.



## ○ Mutationen in der Ligandenbindungsdomäne

- Mutation der LBD → Verstärkung der Affinität zu DHT
- sowie ein erweitertes Spektrum möglicher Liganden zur Aktivierung des AR : Steroide (z.B. Cholesterin oder Vorstufen des DHT, evtl. Antiandrogene.)

## ○ Ligandenunabhängige AR- Aktivierung

- Mutation am N-terminalen Ende (NTD) des AR.
- Effekt:
  - Bindung stimulatorischer Co-Faktoren
  - evtl. Kommunikation mit aktivierten Tyrosin-Kinase-Rezeptoren, z.B. EGFR

→ ligandenunabhängige Aktivierung des AR und seiner Signalkaskaden.

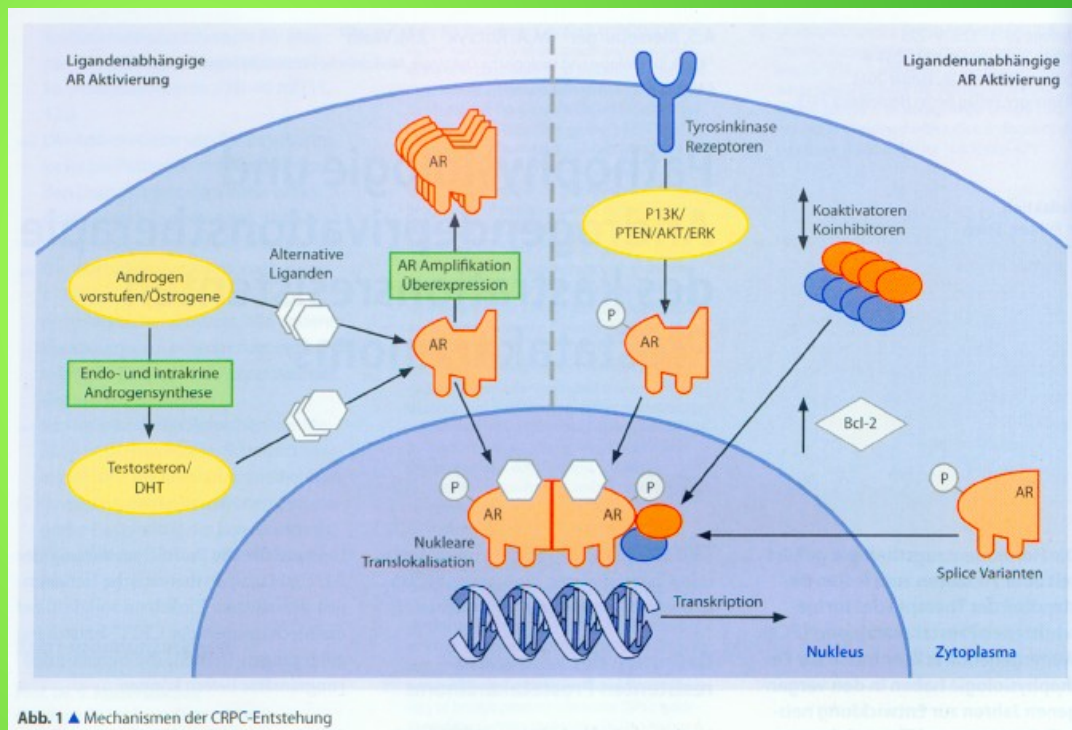


# AR-SPLICE-VARIANTEN (13)

- Bei Patienten mit stattgehabter Hormontherapie finden sich AR-Splice-Varianten, deren Proteine keine LBD aufweisen.
- Diese Rezeptoren sind androgenunabhängig und können die Tumorzelle mit ausreichenden Wachstumsstimuli versorgen.
- Cave: Es konnte gezeigt werden, dass Antiandrogene, deren Angriffspunkt die LBD des AR ist, eine inhibitorische Wirkung auf diese Zellen haben, z.B. Enzalutamide.
- => nicht alle AR liegen als Splice-Variante in diesen Zellen vor, d.h. sie sind immer noch hormonsensibel für Antiandrogene.

# INTRAKRINE ANDROGENSYNTHESE (4)

- P-Ca-Zellen können aus Cholesterin Testosteron und DHT synthetisieren.
- In Prostatatumoren kastrierter Patienten wurden normale Testosteronkonzentrationen gemessen.
- In Weichteilmetastasen dieser Patienten wurden Testosteronkonzentrationen gemessen, die 3x höher waren, als bei Patienten mit normalen Testosteronwerten.



# SOLLTE EINE ADT NACH TUMORPROGRESSION DURCHGEFÜHRT WERDEN? (8,16,14)

- Bestätigt durch 2 retrospektive Studien stellt die Weiterführung der ADT auch nach Tumorprogression einen Überlebensvorteil dar.
- Grund:
  - Innerhalb eines Tumors existieren heterogene Zellpopulationen mit unterschiedlicher Reaktion auf Antiandrogene, d.h. es gibt immer noch Zellen, die weiterhin sensibel gegen Serumandrogene sind. Eine Beendigung der ADT würde diesen Zellen evtl. einen Selektionsvorteil verschaffen.
  - Dass die Prostatazellen auf neue Antiandrogene ansprechen (z.B. Enzalutamid, TAK 700), zeigt, dass die Zellen auch nach Versagen der primären ADT noch hormonsensitiv sind.

## AKTUELLE THERAPIE DES CRPC IN BEZUG AUF EINE WEITERFÜHRUNG DER ADT (6)

- Die Leitlinien der EAU sehen eine Fortführung der ADT mit GnRH-Analoga trotz steigender PSA-Werte während der Behandlung mit sekundären und tertiären Hormon- und Nichthormontherapien vor (6).
- Außerdem können zusätzliche Antiandrogene gegeben werden.
- Eine weitere Therapieoption ist der Antiandrogenentzug, der in 30-40% der Fälle ein Sistieren der Erkrankung für 5-6 Monate zur Folge hat.

# NEUE OPTIONEN IN DER THERAPIE DES CRPC

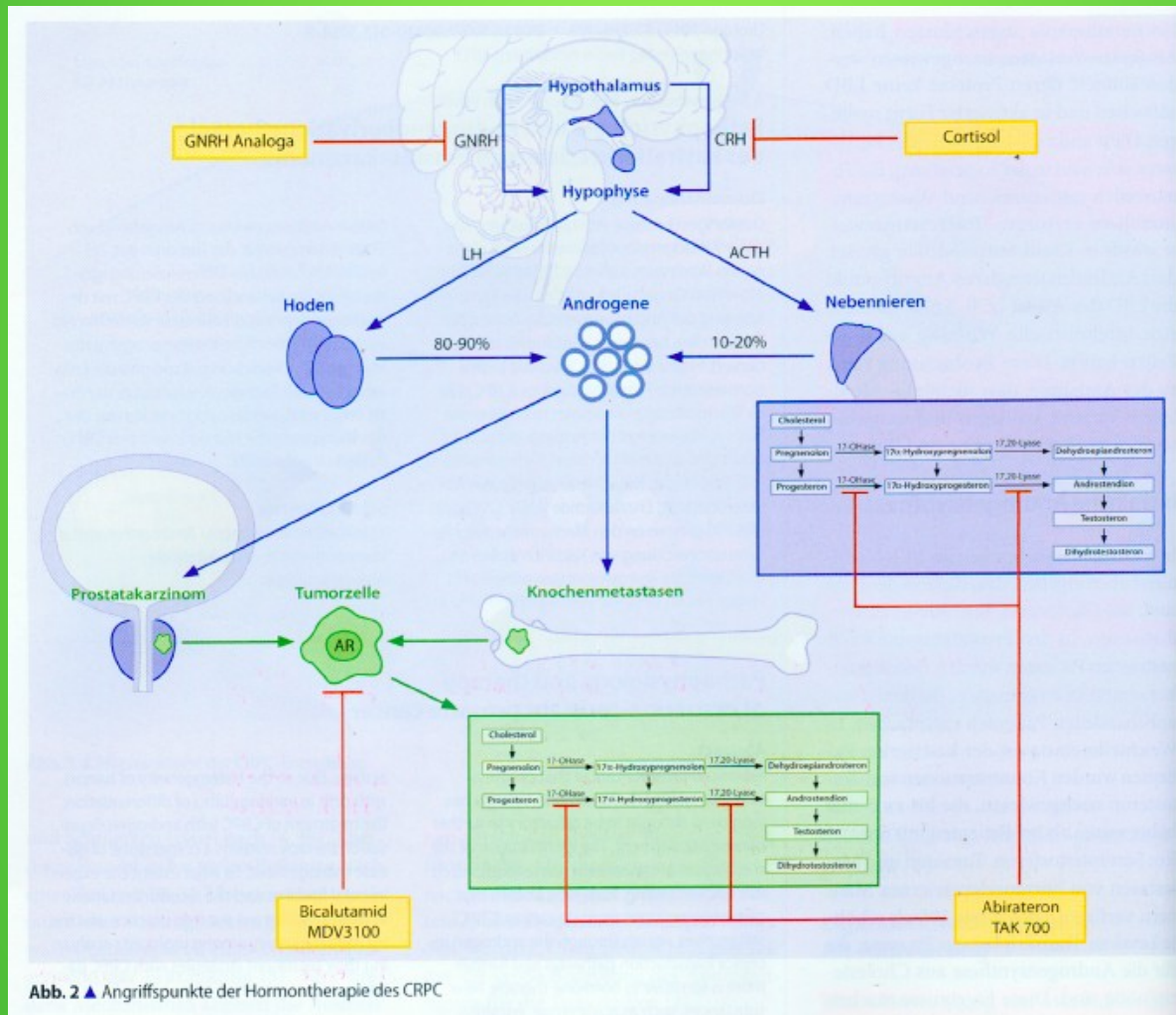


Abb. 2 ▲ Angriffspunkte der Hormontherapie des CRPC

# Neue Optionen der Therapie des CRPC

## Infobox 2 Neue Therapeutika zur Behandlung des CRPC

### Enzalutamide

Enzalutamide ist ein neuer AR-Signalweginhibitor. Es blockiert den Androgenrezeptor mit höherer Affinität zum AR als beispielsweise Bicalutamid, ohne dabei agonistische Wirkung zu zeigen. Zusätzlich verhindert Enzalutamide die Translokation des Androgen-Androgenrezeptor-Komplexes in den Nukleus, die anschließende DNA Bindung sowie die Rekrutierung von aktivierenden Kofaktoren. Des Weiteren induziert der Wirkstoff Apoptose in Tumorzellen. In Studien mit Xenografttumoren in Mäusen konnte eine Regression der Tumoren nachgewiesen werden [14].

Nachdem in Dosisescalationsstudien der Phase II eine gute Verträglichkeit und Antitumoraktivität im Sinne eines PSA-Abfalls und einer Reduktion der zirkulierenden Tumorzellen (CTC) beobachtet wurde, sind zwei Phase-III-Studien begonnen worden. In der AFFIRM-Studie („A study evaluating the efficacy and safety of Investigation dRug MDV3100 in men with advanced prostate cancer“) wurden CRPC-Patienten unter ADT, die unter Docetaxel einen erneuten PSA-Anstieg aufwiesen, in einen Placebo- und einen Therapiearm randomisiert [15]. In der Zwischenauswertung wurde festgestellt, dass die durchschnittliche Überlebenszeit durch die Behandlung mit Enzalutamide um 4,8 Monate verlängert wurde [15]. Die progressionsfreie Zeit lag für Patienten, die mit dem Medikament behandelt wurden, bei 8,3 Monaten im Vergleich zu 3,0 Monaten mit Placebo. Daraufhin wurde die Studie entblindet und die Therapie für alle Studienteilnehmer zugänglich gemacht [15]. Die PREVAIL-Studie („a safety and efficacy study of oral MDV3100 in chemotherapy-naïve patients with progressive metastatic prostate cancer“) überprüft die Wirksamkeit von Enzalutamide bei der Behandlung von chemotherapie-naiven Patienten, die Rekrutierung läuft derzeit (NCT01212991).

# Neue Optionen der Therapie des CRPC

## Abirateronacetat

Der CYP17A1-Inhibitor Abirateronacetat hemmt v. a. die intrakrine Androgensynthese der PCa-Zellen. Diese Wirkung steuert einem weiteren Anpassungsmechanismus der Tumorzellen an die primäre Hormondeprivation entgegen. In den Studien der Phase I und II wurde ein PSA-Rückgang bei CRPC-Patienten von teilweise >90% beobachtet. In die Phase-III-Studie wurden Patienten unter chirurgischer oder chemischer Kastration mit Testosteronwerten  $\leq 50$  ng/ml eingeschlossen, die zuvor mit Docetaxel behandelt wurden [1]. Es konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für die Behandlung mit Abirateronacetat im Vergleich zum Placebo nachgewiesen werden (14,8 vs. 10,9 Monate,  $p < 0,0001$ ). Zwischenergebnisse einer Phase-III-Studie mit Abirateronacetat als Erstlinientherapeutikum vor Chemotherapie wurden auf dem ASCO Annual Meeting 2012 vorgestellt und zeigen eine Überlegenheit von Abirateronacetat im Vergleich zu Placebo [12].

Insgesamt belegen die Ergebnisse der zitierten Studien, dass das CRPC nach primärer Hormondeprivation und Chemotherapie noch immer hormonsensitiv und die weitere Gabe von Antiandrogenen effektiv ist.

# Neue Optionen in der Therapie des CRPC

## TAK 700

Ein anderer selektiver Inhibitor der 17 $\alpha$ -Hydroxylase und 17,20-Lyase ist TAK 700. Die Substanz wurde entwickelt, um eine spezifischere Hemmung der 17,20-Lyase zu erreichen. Damit soll die Hemmung der Gluko- und Mineralokortikoidsynthese, ein unerwünschter Nebeneffekt der CYP17A1-Inhibition, vermindert werden. Eine Studie an Nebennierenzellen von Affen und Mensch zeigte eine spezifischere Hemmung der 17,20-Lyase für TAK 700 im Vergleich zu Abirateronacetat und Ketoconazol. In klinischen Studien der Phase I/II konnte ein dosisabhängiger Abfall der Androgenkonzentrationen im Serum auf Kastrationslevel gezeigt werden. Außerdem wurde ein PSA-Abfall von >50% bei 80% der Patienten nachgewiesen. Gleichzeitig wurde keine signifikante Senkung der Serumcortisolspiegel beobachtet [17]. TAK700 wird derzeit in Phase-III-Studien (NCT01193244, NCT01193257) mit Patienten vor und nach Chemotherapie geprüft.



# Neue Optionen in der Therapie des CRPC

- Die Studien, die die Wirksamkeit dieser neuen Substanzen untersuchten, wurden alle unter Beibehaltung einer ADT durchgeführt!
- Grund:
  - Der Entzug der Androgene als primäre Wachstumsstimuli soll ein Wachstum jener Tumorzellen verhindern, die immer noch hormonsensibel sind oder durch Genamplifikation und Überexpression des AR das Tumorstadium positiv beeinflussen.

# NEUE OPTIONEN IN DER THERAPIE DES CRPC

- O'Daniel et al. (10) haben gezeigt, dass Abirateron zu einer Steigerung von LH und damit zu einem Anstieg der Testosteronsynthese führt.
- → die fortlaufende Gabe von GnRH – Analoga könnte diesen Feed-back-Mechanismus unterbrechen und zu einer Wirkungsverstärkung von Abirateronacetat führen.
- Zhu et al. (19) weisen nach, dass Docetaxel zusätzlich zu seiner Wirkung als Mikrotubulihemmer die Translokation des AR in den Nukleus und die Bindung von Co-Faktoren an den AR hemmen kann.
- → das führt zur Unterdrückung des androgenunabhängigen wie – abhängigen Wachstums.
- → eine Kombination mit einer ADT könnte zu einer Inhibition der Tumorzellvermehrung in allen Stadien führen.

## Übersichten

Behandeln Sie Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit einer Dreifachhormontherapie nach Leibowitz?

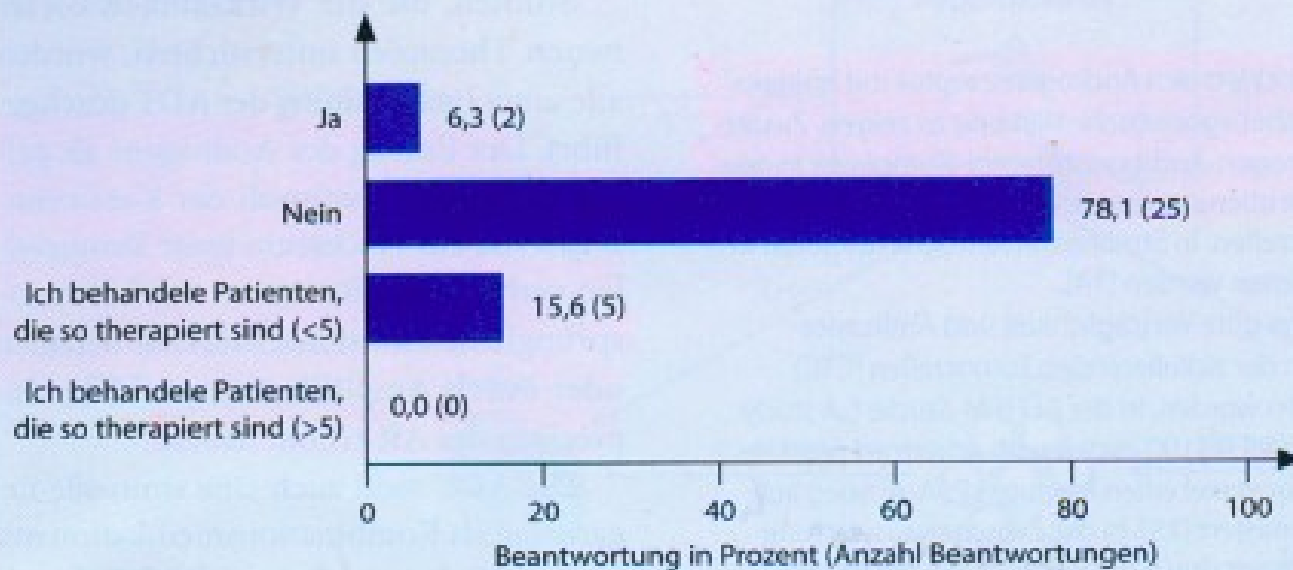


Abb. 4 ▲ Behandlung von CRPC-Patienten mit Dreifachhormontherapie nach Leibowitz

CRPC-Patienten, die in der Erstlinie mit Docetaxel behandelt werden,  
erhalten weiterhin eine Androgen-Deprivations-Therapie?

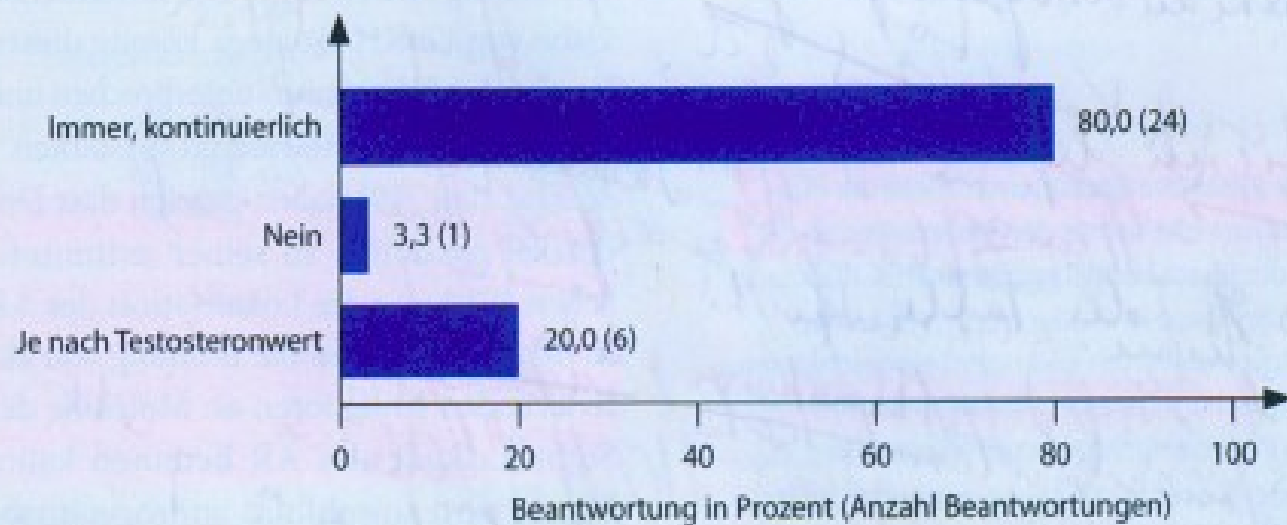
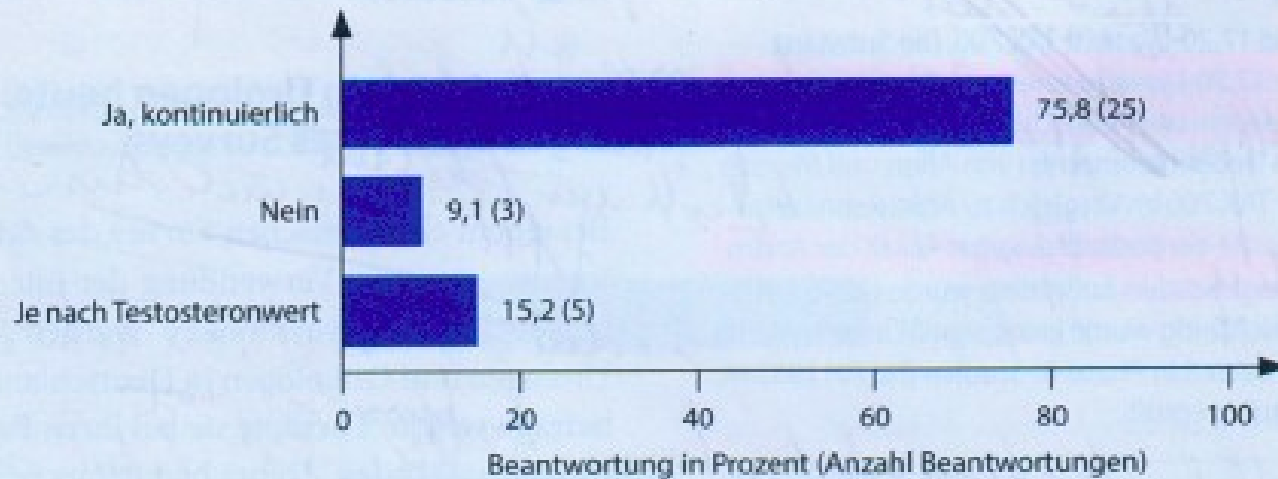


Abb. 5 ▲ Fortführen der ADT unter Docetaxel als Erstlinientherapie

CRPC-Patienten, die in der Zweitlinie mit Abirateron/Cabazitaxel behandelt werden, erhalten weiterhin eine Androgen-Deprivations-Therapie?



**Abb. 6** ▲ Fortführen der ADT unter Zweitlinientherapie mit Abirateron/Cabazitaxel. Beantwortete Fragen 33 (Mehrfachantworten waren erlaubt)

QUELLEN: DER UROLOGE BD. 52 FEB. 2013, S. 219-225,  
UROLOGEN-INFO AUSG. 1 FEB. 2014, S.22

## Literatur

1. Bono JS de, Logothetis CJ, Molina A et al (2011) Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1995–2005
2. Gelmann EP (2002) Molecular biology of the androgen receptor. *J Clin Oncol* 20(16):3001–3015
3. Gregory CW, He B, Johnson RT et al (2001) A mechanism for androgen receptor-mediated prostate cancer recurrence after androgen deprivation therapy. *Cancer Res* 61:4315–4319
4. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS (2009) Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Prac Urol* 6(2):76–85
5. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al (2012) Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, Arnheim, The Netherlands, pp 142–162
6. Kelly WK, Scher HI (1993), Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 149:607–609
7. Maluf FC, Smaletz O, Herchenhom D (2012) Castration-resistant prostate cancer: systemic therapy in 2012. *Clinics* 67(4):389–394
8. Manni A, Bartholomew M, Caplan R et al (1988) Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 6(9):1456–1466
9. Nigan ESW, Hashimoto Y, Ma ZQ et al (2003) Overexpression of Cdc25B, an androgen receptor coactivator, in prostate cancer. *Oncogene* 22:734–739
10. O'Donnel A, Judson I, Dowsett M et al (2004) Hormonal impact of the 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer *Br J Cancer* 90:2317–2325
11. Robert Koch Institut (2012) Zentrum für Krebsregisterdaten, Prostatakrebs. RKI, Berlin
12. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al (2012) Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 30(Suppl)
13. Sartor O (2011) Progression of metastatic castrate-resistant prostate cancer: impact of therapeutic intervention in the post-docetaxel space. *J Hematol Oncol* 4:18
14. Scher HI, Beer TM, Higano CS et al (2010) Anti-tumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet* 375:1437–1446
15. Scher HI, Fizaazi K, Saad F et al (2012) Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study. *J Clin Oncol* 30(Suppl 5):1
16. Taylor CD, Elson P, Trump DL (1993) Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 11:2167
17. Tsao CK, Small AC, Galsky MD et al (2012) Overcoming castration resistance in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 22:167–174
18. Wörmann B, Wolff JM (2010) Systemic treatment of metastatic prostate cancer. *Urologe* 49:221–227
19. Zhu ML, Horbinski C, Garzotto M et al (2010) Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res* 70(20):7992–8002