



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Einfluss von Docetaxel und Cabazitaxel auf zirkulierende neuroendokrine Marker im kastrationsrefraktären Prostatakarzinom**

Autor: Maike Schwartz  
Institut / Klinik: Klinik für Urologie und Urochirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. Ch. Bolenz

Das Prostatakarzinom (PCA) stellt in westlichen Industrienationen die häufigste maligne Krebserkrankung des Mannes dar<sup>1</sup>. Es entwickeln 10-20 % der PCA-Patienten innerhalb von fünf Jahren ein kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom (CRPC)<sup>2</sup>. Die Taxane Docetaxel (in der Erstlinientherapie) und Cabazitaxel (in der Zweitlinientherapie) stellen die im CRPC eingesetzten Zytostatika dar. Aus einer neuroendokrinen Differenzierung (NED) im CRPC scheint sich eine klinische Relevanz abzuleiten. Die NED lässt sich zum Beispiel mittels neuroendokriner Marker (NE-Marker) quantifizieren.

In unserer prospektiven, multizentrischen Studie wurden von Januar 2013 bis November 2015 48 Patienten mit einem CRPC in der Docetaxelgruppe und 22 Patienten in der Cabazitaxelgruppe in die Analyse eingeschlossen.

Ziele der Studie waren die Analyse von Veränderungen der Serumkonzentrationen der NE-Marker Chromogranin A (CGA), Neuronenspezifische Enolase (NSE), Pro-Gastrin Releasing-Peptide (Pro-GRP) unter Taxantherapie um mindestens 25 % und die Untersuchung der besten Prädiktoren für das prostataspezifische Antigen (PSA)-progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Ferner wurden Prädiktoren für den NE-Markerverlauf untersucht und die Korrelation der prätherapeutischen NE-Markerkonzentrationen sowie deren Dynamik unter Taxantherapie mit dem biochemischen Ansprechen und der Zeit bis zum PSA-Progress analysiert.

Bei der Abfrage des Vitalstatus nach 24 Monaten waren in der Docetaxelgruppe 26 Patienten (49 %) und in der Cabazitaxelgruppe 10 Patienten (58 %) verstorben. Die Konzentrationen der NE-Marker CGA ( $p < 0,0001$ , 95 % KI: 26,58 – 72,00) und NSE ( $p = 0,043$ , 95 % KI: 1,23 – 78,15) änderten sich unter der Docetaxeltherapie signifikant. Die CGA-Konzentration veränderte sich signifikant um mindestens 25 % ( $p = 0,037$ , 95 % KI: 1,58 – 47,00). Die Pro-GRP-Konzentration veränderte sich unter der Docetaxeltherapie nicht signifikant ( $p = 0,446$ , 95 % KI: -23,77 – 53,15). Die Verläufe von CGA ( $p = 0,2387$ , HR: 1,003) und NSE ( $p = 0,8054$ , HR: 1,000) waren in der Docetaxelgruppe nicht mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Geeignete Prädiktoren für das Gesamtüberleben waren in der Docetaxelgruppe die prätherapeutische Konzentration der Alkalischen Phosphatase (AP) ( $p = 0,0030$ , HR: 1,001), der Laktatdehydrogenase (LDH) ( $p = 0,0164$ , HR: 1,001), des Hämoglobins (HB) ( $p = 0,0133$ , HR: 0,781) und des PSA ( $p = 0,0324$ , HR: 1,001). In der multivariaten Analyse war der Gleason-Score kombiniert mit der AP und dem PSA signifikant assoziiert mit dem Gesamtüberleben. Signifikant prädiktiv für den Verlauf der CGA-Konzentration waren die prätherapeutische CGA-Konzentration ( $p = 0,0010$ ) und der Gleason-Score ( $p = 0,0161$ ) bei Erstdiagnose. Für den Verlauf der Konzentration der NSE waren eine vorherige Enzalutamidtherapie ( $p = 0,0496$ ) und die prätherapeutische Konzentration der NSE ( $p = 0,0055$ ) prädiktiv.

In der Cabazitaxelgruppe zeigte sich eine mittlere Veränderung der Konzentration des CGA um 34 % (Median: 32 Range: -56 – 214), der NSE um 9 % (Median: 16 Range: -56 – 77) und des Pro-GRP um -3 % (Median: -12,0 Range: -76 - 132).

Eine mögliche Erklärung für den signifikanten Anstieg des CGA bei fehlender Assoziation mit dem *outcome* ist, dass die Docetaxeltherapie Selektionsdruck auf die Tumorzellen ausübt, sodass CGA sezerniert wird, es jedoch nicht zu einer klinisch relevanten neuroendokrinen Differenzierung kommt. Die NSE und das Pro-GRP scheinen diesen Selektionsdruck auf die Tumorzellen nicht ausreichend widerzuspiegeln. Da die prätherapeutischen Konzentrationen der AP, der LDH, des HB und des PSA signifikant assoziiert sind mit dem Gesamtüberleben, könnten diese laborchemischen Parameter zukünftig im Gespräch über die Prognoseabschätzung vor einer Therapie herangezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die NE-Marker unter der Taxantherapie variieren. Zukünftig könnte die Bestimmung der Konzentration des CGA in der täglichen Praxis im Sinne einer Vorselektion für die weitere teils kostenintensive und risikobehaftete Diagnostik darstellen. Des Weiteren könnten Therapieentscheidungen von oben genannten laborchemischen Parametern beeinflusst werden. Um präzisere Aussagen treffen zu können, werden weitere prospektive Studien, in welchen eine kombinierte Diagnostik der neuroendokrinen Differenzierung angewandt wird, mit großen Fallzahlen benötigt.