

Satellitensymposium 50-jähriges Jubiläum der SAKK

## Auf dem Weg zur personalisierten Medizin beim Prostatakarzinom – wo stehen wir?

Anlässlich des 50-jährigen Jubiläums der SAKK führte die Astellas Pharma ein Satellitensymposium zur personalisierten Medizin beim Prostatakarzinom durch. PSA ist wahrscheinlich der bekannteste Biomarker bei Krebs, so Dr. med. Richard Cathomas, Chur in seinem Vortrag über Biomarker basierte Therapientscheidungen bei fortgeschrittenem Prostatakrebs. Viele Behandlungsentscheidungen basieren auf PSA. PSA ist aber nicht spezifisch für Krebs, es gibt keinen Schwellenwert für irgend ein Krankheitsstadium und PSA ist nicht prädiktiv. Es ist aber ein prognostischer Marker. Prognostische Marker geben Auskunft über den vermutlichen Verlauf einer Krankheit. Prädiktive Marker dagegen identifizieren die Subgruppe, die am ehesten von einer bestimmten Behandlung profitiert.



Dr. Richard Cathomas

Die Amerikaner unterscheiden 4 Gruppen von molekularen Markern beim Prostatakarzinom:

**Gruppe 1:** Biopsie notwendig: PSA, Prostata-Gesundheitsindex (PHI), 4KSCORE

**Gruppe 2:** Rebiopsie notwendig: ConfirmMDX, PCA3, PCM1, PTEN

**Gruppe 3:** Benötigt lokale Therapie: Oncotype DX, Prolaris, Decipher

**Gruppe 4:** Untersuchung des Ansprechens bei fortgeschrittenem Karzinom: PSA, zirkulierende Tumorzellen (CTC). Alle diese Marker sind prognostisch.

Die Behandlungsoptionen beim metastasierenden, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) haben im Verlauf der Zeit das klinische Outcome stets verbessert:

Docetaxel vs Mitoxantron 2004 (19.2 vs 16.4), Cabazitaxel vs Mitoxantron 2010 (15.2 vs 12.7), Abirateron vs Placebo 2011 (15.8 vs 11.2), Enzalutamid vs Placebo 2012 (18.4 vs 11.6), Radium 223 vs Placebo 2013 (14.9 vs 11.3), Abirateron vs Prednison 2013 (34.7 vs 30.3), Enzalutamid vs Placebo 2014 (32.4 vs 30.2). Welches ist die beste Sequenz? Prädiktive Biomarker?

Mögliche prädiktive Marker bei mCRPC sind

- ▶ Androgenrezeptor Splice Varianten: AR-V7: Prädiktion des Ansprechens auf AR gerichtete Behandlung (?), Das Problem ist die komplexe Bestimmung von AR-V7.
- ▶ DNA Repair Defekte: Prädiktion des Ansprechens auf PARP Inhibition? Ein Problem ist das Next Generation Sequencing (NGS) bei Tumorkrankheit.
- ▶ TMPRSS2t-ERG und Ansprechen auf Taxane: ERG Status sagt Ansprechen auf Taxane voraus. Ein Problem stellt die korrekte Bestimmung des aktuellen ERG Status dar.

«Liquid Biopsy» (Flüssigkeitsbiopsie, Untersuchung zirkulierender DNA), die Lösung?

- ▶ Zirkulierende Tumorzellen: Aussortieren und analysieren
- ▶ cfDNA und zirkulierende TumorDNA (ctDNA). cfDNA: DNA, die frei zirkuliert. ctDNA kann <1% bis 90% der cfDNA ausmachen
- ▶ Genomische Änderungen in der ctDNA können in mCRPC Patienten nachgewiesen werden. Anzahl Kopien Gains/Losses, Mutationen, Rearrangements

Die Schlussfolgerungen des Referenten waren:

Es gibt mehrere etablierte prognostische Biomarker. Sie sind nützlich für Studien und beim individuellen Patienten. Für die Wahl der Behandlung existiert keine definitive Verwendung.

Es gibt (noch) keine etablierten prädiktiven Biomarker. Erste mögliche prädiktive Marker sind aber identifiziert. Dieses Gebiet entwickelt sich schnell – bleibe informiert!

### Meilenstein-Studien in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Acht verschiedene Studien mit Docetaxel, Cabazitaxel, Mitoxantron, Sipuleucel T, Abirateron, Enzalutamid, Radium 223, bei verschiedenen Patientenpopulationen mit metastasierendem Prostatakarzinom haben einen Überlebensvorteil gezeigt (HR von 0.63–0.81). Das mediane Überleben betrug zwischen 2.2 bis 4.8 Monate. Neue Behandlungen sind aber oft nicht so nützlich wie erhofft, so Prof. Dr. med. Nick James, Warwick, UK.



Prof. Nick James

Die typischen akademischen Phase III Studien erfordern Jahre des Einsatzes von «Key Players», 5–10 Jahre von der Idee bis zum Resultat, Hunderte oder Tausende von Patienten, Hunderte wissenschaftliche Mitarbeiter und Millionen von Entwicklungskosten. Trotzdem sind die Chancen, eine neue Behandlungsmethode zu finden nicht besser. Opportunitätskosten fallen in der Weiterführung einer Studie, die wahrscheinlich nicht «positiv» wird, an. Es braucht eine bessere Selektionsstrategie. Was soll in Phase III Stu-

dien eingeschlossen werden? Einzelarm Phase II Studien sind nicht genügend zuverlässig. Notwendig sind das Austesten vieler verschiedener neuer vielversprechender Behandlungen, die Möglichkeit nicht sehr vielversprechende Arme abzubrechen, so schnell wie möglich mit der Randomisierung zu beginnen, d.h. Multi-Arm, Multi Stadiumstudien.

Der Referent stellte erste Daten zur STAMPEDE Studie vor, deren Studienführer er ist. Studienführer für die Schweiz ist **Prof. Dr. med. George Thalmann**, Bern. Die Studie begann mit einer 6-Arm-Randomisierung. Sie wurde dreimal durch Einführung neuer Arme optimiert. STAMPEDE ist in mehrere Etappen unterteilt. Die Daten wurden in geplanten Zwischenanalysen überprüft.

Die Konklusionen waren: die Überlebensdaten von STAMPEDE zeigten eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens durch Zugabe von Docetaxel bei Männern, die zum ersten Mal eine Langzeit Hormontherapie begannen. Docetaxel verlängerte auch die Zeit bis zum ersten symptomatischen Skeletteffekt (SSE). Für die Einführung von Zoledronsäure gab es dagegen keine Evidenz. Die Konsequenz ist: Multi-Arm-Studien sind praktikierbar und effizient.



**PDDr. Christian Rutz**

### Analyse von prädiktiven Markern beim Prostatakarzinom – Derzeitiger Status und Outlook

Bei den Prostatakarzinom-Genomics hat eine neue Ära begonnen, die integrativen Genomics, stellte **PD Dr. phil. Christian Rutz**, Basel fest. Robustere genomische Daten sind für die translationelle Prostatakrebs-Forschung notwendig. Sind Genom-Aberrationen in DNA-Repairgenen prädiktiv für PARP Inhibitoren? Gibt es spezifische diagnostische Panels für metastasierendes Prostatakarzinom? Diese Fragen werden von der Arbeitsgruppe am Institut für Pathologie des Universitätsspitals Basel bearbeitet.

AR-V7 hat einen potentiell negativen prädiktiven Wert. Es sind aber zusätzliche Techniken für seine Bestimmung notwendig.

Der Referent befasste sich auch mit den bereits erwähnten Liquid Biopsien und CF-DNA. Die Frage bleibt, ob sie sich als Überwachungssystem von Patienten mit Prostatakrebs eignen.

▼ **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**

Quelle: Satellitensymposium Astellas Pharma AG anlässlich des Symposiums zum 50jährigen Jubiläum der SAKK, 26.11. 2015, Zürich