



Dr. med. Karl-Ernst Ambs

Urologische Privatpraxis & Praxisklinik im Medico Palais

Parkstr. 6 65812 Bad Soden

www.dr-ambs.com

Entwicklung und Validierung
genomischer Klassifizierer (GK):
Prädiktion aggressiver
Prostata-Ca's

Klassifizierung des Prostata-Ca's nach radikaler Prostatektomie

- Gleason-Score
 - Extrakapsuläre Ausbreitung
 - Positive Schnittränder
 - Samenblaseninvasion
 - Positive Lymphknoten
- >> Hinweis auf Risiko der klinischen Metastasierung

Cave:

Klinisch-pathologische Merkmale (z.B. Knochenschmerzen) sowie ein biochemisches PSA-Rezidiv sind jedoch keine spezifischen Prädiktoren für Metastasierung und Letalität.

- Gesucht werden bessere Möglichkeiten der Klassifizierung der Carcinomheterogenitäten nach radikaler PE.
- d.h. gibt es nachweisbare Veränderungen im Genom der Krebszellen mit spezifischen Genexpressions-Signaturen falls der Tumor nicht vollständig entfernt werden konnte?

Adjuvante Strahlentherapie versus Überwachungsstrategie bei negativen pathologischen Merkmalen

Der Vergleich adjuvante Strahlentherapie gegen aktive Überwachung (active surveillance) in randomisierten klinischen Studien bei negativen pathologischen Merkmalen ergab eine signifikante Abnahme:

- biochemischer Rezidive [1,2]
- lokaler Rezidive [3,4]
- der Metastasierung sowie
- ein verlängertes Gesamtüberleben bei Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie.
- Gibt es also genomische Marker, die eine Therapieentscheidung für eine aktive Überwachung rechtfertigen?
- Gibt es einen Score, der Therapieoptionen miteinander vergleicht, d.h. der Heterogenität des Ca Rechnung trägt?

Entwicklung eines genomischen 22-Marker-Klassifizierers (GK)

Annahme:

- Das biologische Potenzial eines aggressiven P-Ca widerspiegelt sich in einer im Primärtumor vorhandenen genomischen Expressionssignatur.

GK (Genomischer Klassifizierer)

- Bei der Analyse aus 1,1 Mio RNA-Features auf den Microarrays
- verblieb nach verschiedenen Selektionsschritten ein Satz mit 22 RNA- Biomarkern aus Protein-kodierenden und nicht Protein-kodierenden Regionen des Genoms.
- Variablen score zwischen 0 und 1
→ je höher der Score desto größer die Wahrscheinlichkeit zu metastasieren

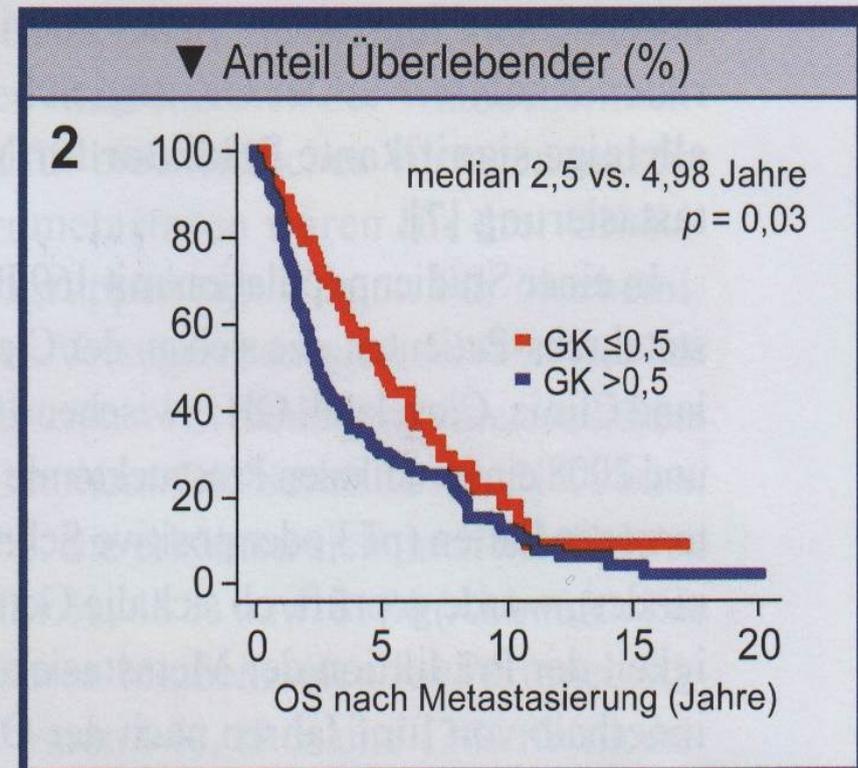
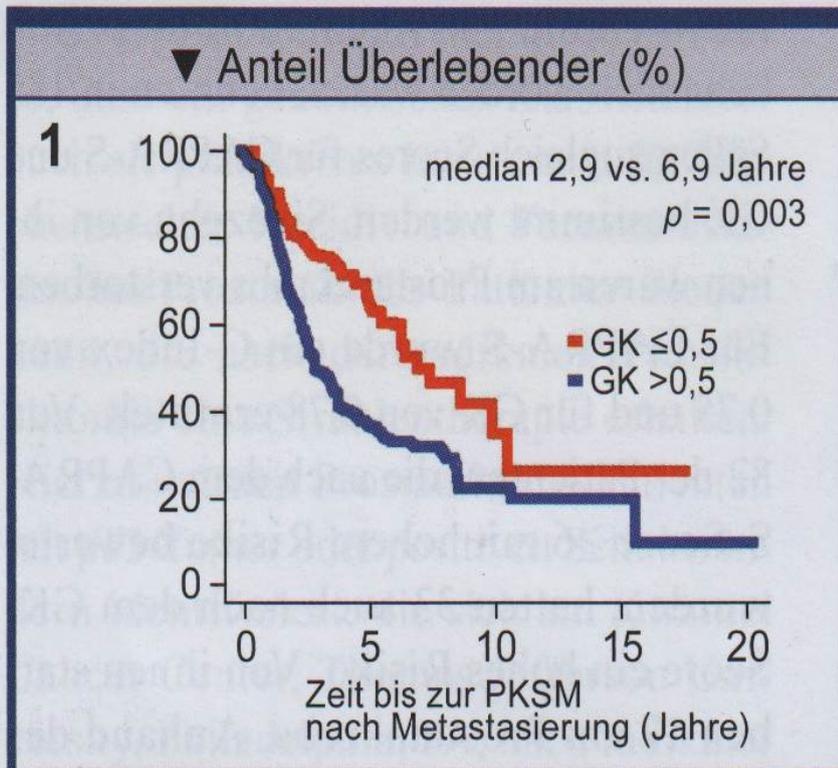


Abb. 1 und 2: Kaplan-Meier-Kurven für Prostatakrebs-spezifische Mortalität (PKSM) (1) und Gesamtüberleben (OS) (2). Alle Fälle wurden nach dem genomischer Klassifizierer (GK)-Score als Niedrigrisiko ($\leq 0,5$) und Hochrisiko ($> 0,5$) getrennt. Die Zeit bis zur PKSM und die OS wurden ab dem biochemischen Rezidiv gemessen [5].

- Es ließen sich die Patienten identifizieren, die nach einer radikalen PE von einer früheren und intensiveren Therapie profitierten [5].
- mit dem 22-GK lässt sich die Wahrscheinlichkeit errechnen, bei wem Metastasen innerhalb von 5 Jahren und ein biochemisches Rezidiv innerhalb von 3 Jahren nach rad. PE auftreten.

Validierung der 22-Feature-Klassifikation

Kriterien:

- Patienten mit negativen pathologischen Merkmalen nach rad. PE (Mayo-Klinik) auf genomische Signaturen untersucht (6).

Ergebnis:

- Gk erwies sich nach einer Multivarianten-Analyse als überlegener Prädiktor für Metastasierung und Letalität
- im Vergleich zu dem bisher angewandten CAPRA-S-Score

Vergleich der prognostischen Fähigkeiten zwischen dem CAPRA-Score (= Cancer of the Prostate Risk Assessment post surgical-Score) und GK

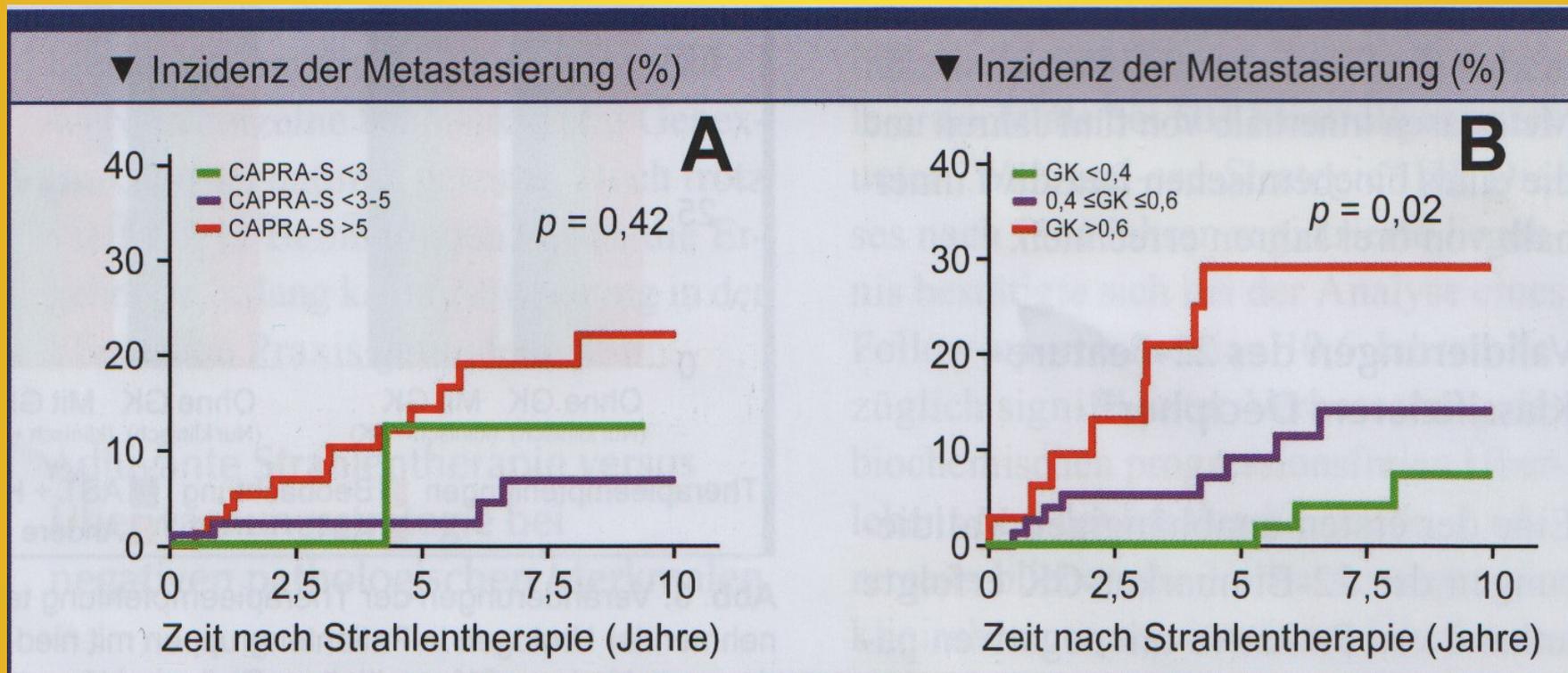


Abb. 4: Kumulative Inzidenz stratifiziert nach dem Cancer of the Prostate Risk Assessment Postsurgical (CAPRA-S)-Score (**A**) und dem genomischer Klassifizierer (GK)-Score (**B**) zur Ermittlung ihrer Prognose für Metastasierung nach der Strahlentherapie [11].

- GK war in der Differenzierung und damit in der Therapieentscheidungsfindung überlegen [10].
- 51 Urologen sollten retrospektiv beurteilen, wie sie unter Berücksichtigung des GK therapiert hätten sowie wann die entsprechende Therapie angewendet werden sollte.

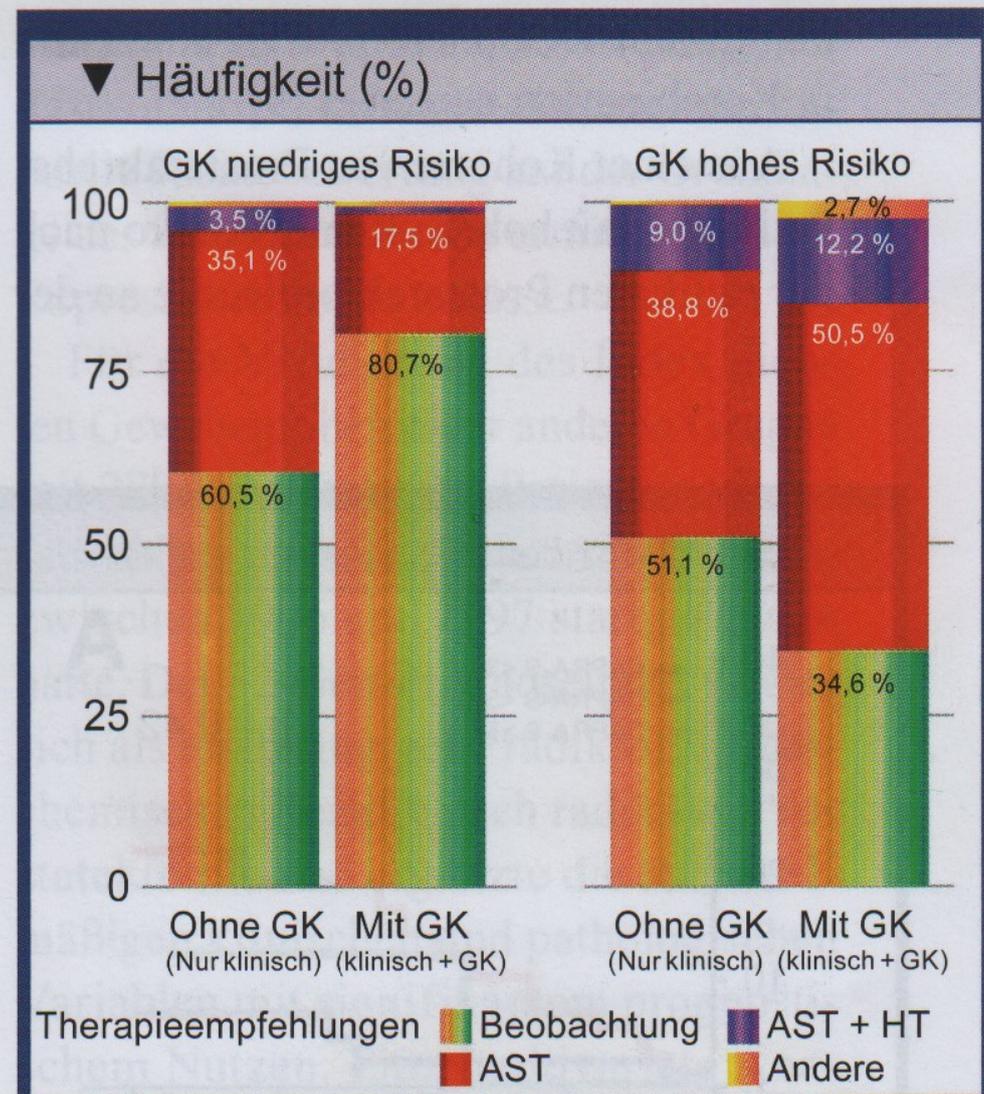


Abb. 3: Veränderungen der Therapieempfehlung teilnehmender Urologen in Patientengruppen mit niedrigem und hohem GK-ermitteltem Risiko bei Kenntnis des GK-Testergebnisses. GK = genomischer Klassifizierer, AST = adjuvante Strahlentherapie, HT = Hormontherapie [10].

→ GK zeigt eine differenziertere Inzidenz der Metastasierung und einen früheren Zeitpunkt für den Einsatz einer Salvage-Strahlentherapie [11]

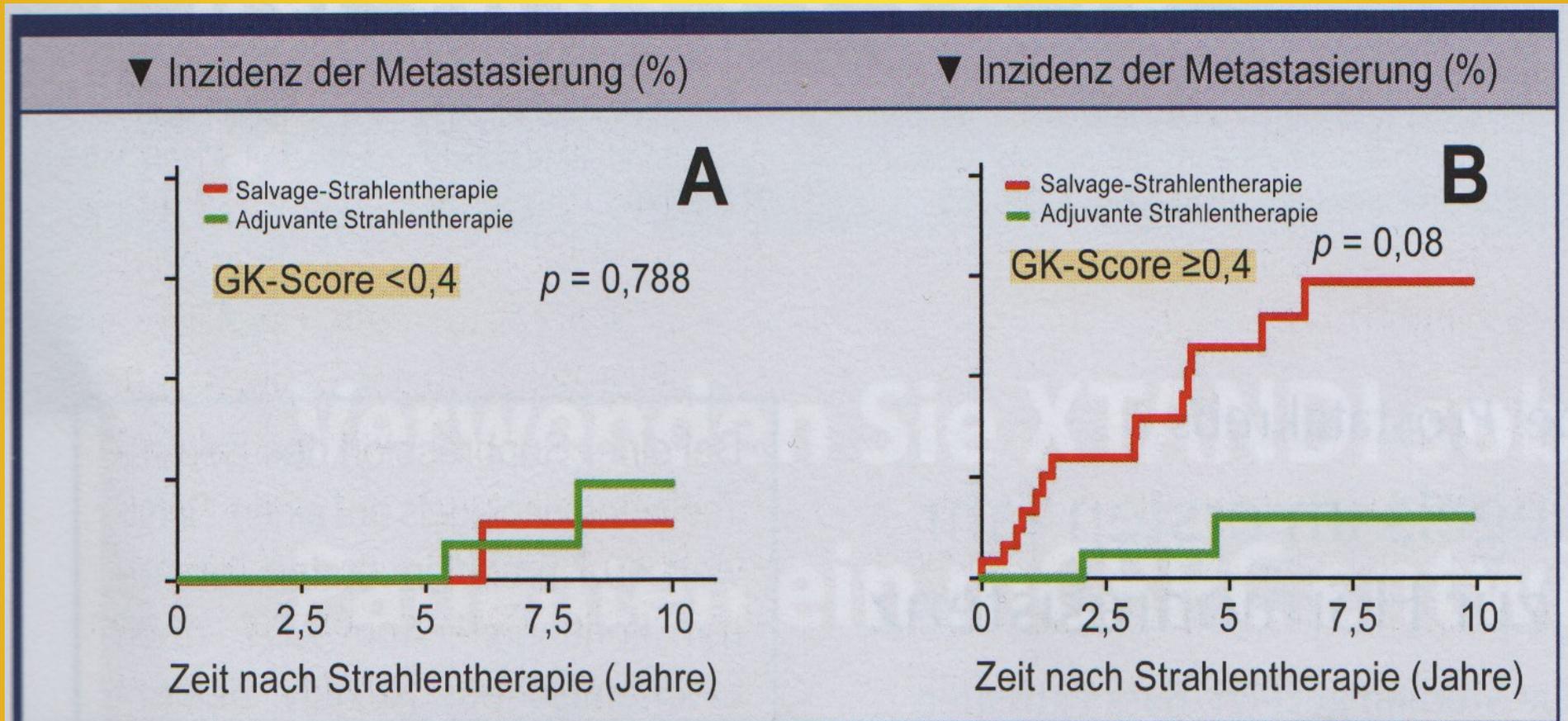


Abb. 5: Kurven der kumulativen Inzidenz zur Ermessung des Nutzens einer adjuvanten Strahlentherapie gegenüber einer Salvage-Strahlentherapie bei Anwendung des genomischer Klassifizierer (GK)-Scores stratifiziert nach Scores $< 0,4$ (A) und $\geq 0,4$ (B) [11].

Ferner wurde überprüft, ob GK als prädiktives Instrument für ein biochemisches Rezidiv sowie Fernmetastasen dienen kann nach rad. PE und Strahlentherapie.

Methode:

- RNA aus Focus mit dem höchsten Gleason-Score auf high-density Oligonucleotid-Micro-Array
- danach Anwendung von GK

Ergebnis nach 4 Jahren:

- niedriger GK-Score 13%
- Mittlerer GK-Score 31%
- hoher GK-Score 49%
- 8-Jahres-Zeitraum für Fernmetastasen:
 - niedriger GK 0%
 - mittlerer GK 12%
 - hoher GK 17%

Der 22-GK ist ein prädiktiver Parameter für biochemisches Rezidiv und Fernmetastasen. d.h. je nach GK kann frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden.

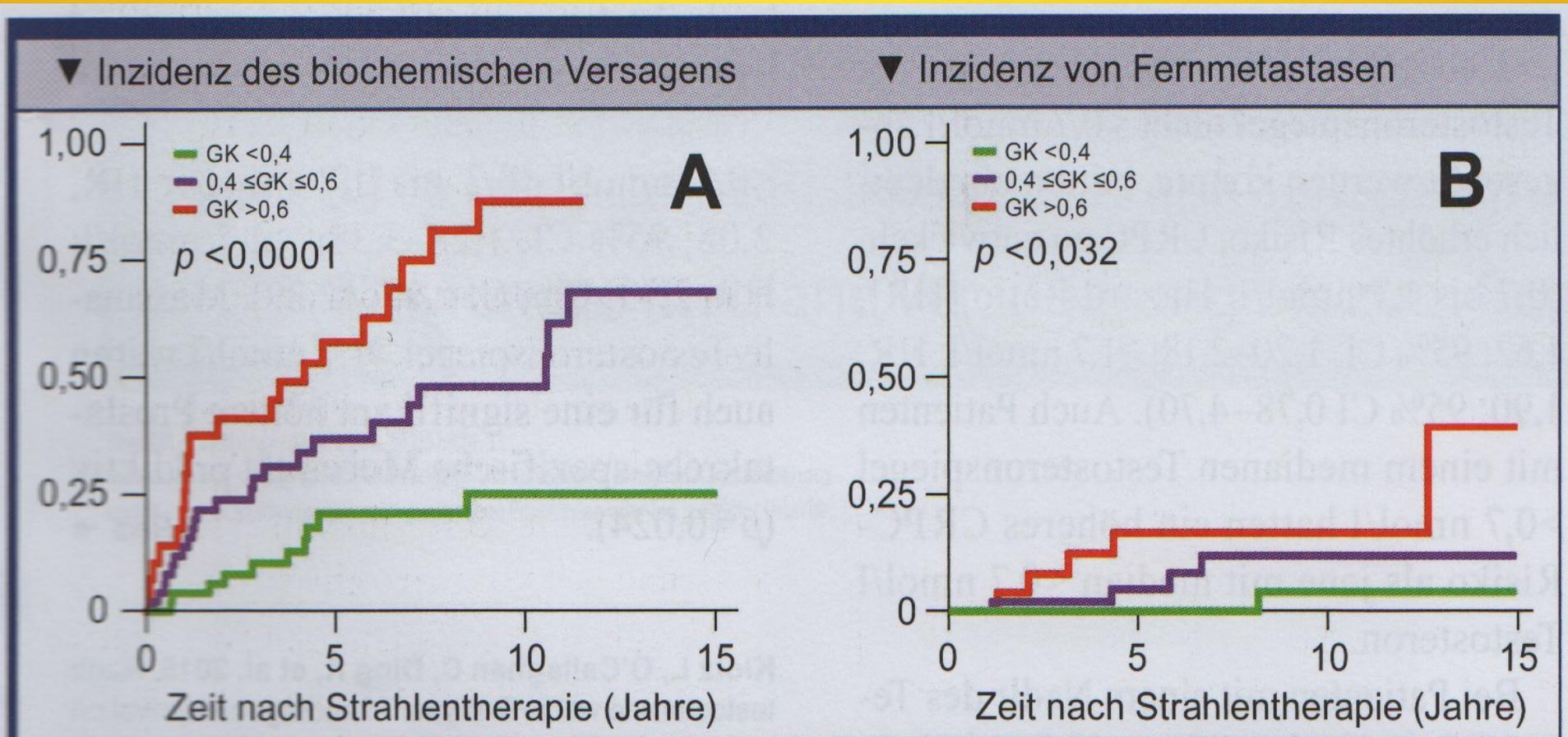


Abb. 6: Kumulative Inzidenz des biochemischen Versagens (A) und von Fernmetastasen (B) nach Strahlentherapie für Patientengruppen mit niedrigem (<math>< 0,4</math>), intermediärem ($0,4$ bis $\leq 0,8$) und hohem ($> 0,8$) genomischer Klassifizierer (GK)-Score [12].

Entwicklungstendenz

- Es existiert zwischenzeitlich ein 32-Gen-Prognoseindex durch multivariante Analyse [13] bei Prostatabiopsien für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs.
- Positive Schnittränder nach radikaler PE sind für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs signifikant.
 - Eine Therapieempfehlung sollte schon nach jeder positiven Prostatabiopsie entlang des 22-GK-Prognoseindex gefällt und entschieden werden, ob
 - aktive Überwachung,
 - Strahlentherapie oder
 - radikale Prostatektomiedurchgeführt werden sollte.

Quelle: Urologen.info April-2015

[1] Bolla M, van Poppel H, Collette L et al. 2005. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 366:572-678.

[2] Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al. 2009. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 27:2924-2930.

[3] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. 2009. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 181:956-962.

[4] Bolla M, van Poppel H, Tombal B et al. 2012. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 380:2018-2027.

[5] Erho N, Crisan A, Vergara IA, et al. 2013. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS ONE* 8:e66855.

[6] Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, et al. 2013. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *J Urol* 190:2047-2053.

[7] Ross AE, Feng FY, Ghadessi M, et al. 2014. A genomic classifier predicting metastatic disease progression in men with biochemical recurrence after prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17:64-69.

[8] Klein EA, Yousefi K, Haddad ZA, et al. 2015. Genomic classifier improves prediction of metastatic disease within 5 years after surgery in node-negative high-risk prostate cancer patients managed by radical prostatectomy without adjuvant therapy. *Eur Urol* 67:778-786.

[9] Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, et al. 2015. Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. *Eur Urol* 67:326-333.

[10] Badani KK, Darby J, Thompson DJ, Brown G, et al. 2015. Effect of a genomic classifier test on clinical practice decisions for patients with high-risk prostate cancer after surgery. *BJU Int* 115:419-429.

[11] Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ, et al. 2015. Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol* 33:944-951.

[12] Den RB, Feng FY, Showalter TN, et al. 2014. Genomic prostate cancer classifier predicts biochemical failure and metastases in patients after postoperative radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 89:1038-1046.

[13] Wu C-L, Schroeder BE, Ma X-J, et al. 2013. Development and validation of a 32-gene prognostic index for prostate cancer progression. *PNAS* 110:6121-6126.