

JOURNAL CLUB



Dr. med. Karl-Ernst Ambs
Urologische Privatpraxis & Praxisklinik im Medico Palais
Parkstr. 6 65812 Bad Soden
www.dr-ambs.com



Prognostische und prädiktive Marker beim Prostata-Ca

In den letzten Jahren gab es Fortschritte bei der Entdeckung molekularer Marker.

Molekulare Marker besitzen hohe klinische Relevanz in den Bereichen

- Diagnostik
- Tumorklassifizierung
- Prognose

Derzeit gibt es noch keinen Marker in der täglichen Routine.

Prostata-Ca:

- häufigste Krebserkrankung bei Männern
- hohe Häufigkeit bei Männern, die zeitlebens keine Symptome haben:
 - ca. 30% der 30-40 -Jährigen
 - ca. 40% der 40-50 -Jährigen
 - ca. 60% der 50-60 -Jährigen
 - ca. 70% der über 70-Jährigen

[51]

Ziel molekularer und genetischer Analyse:

- Möglichst frühzeitige und sichere Unterscheidung von indolenten Tumoren mit geringem Progressionsrisiko von klinisch relevanten Tumoren.

Aktueller Goldstandard zur Abschätzung der Tumoraggressivität:

- Erstdiagnose durch
 - PSA-Wert
 - digital-rektale Untersuchung
 - Tumorausdehnung (MRT/Tc-Szintigrafie)
 - Biopsie ► Gleason Score

Problem mit dem Gleason-Score

- Ein niedriger Score ist kein Garant für eine günstige klinische Situation, denn:
 - Tumore sind oft heterogen,
 - d.h. der Gleason-Score I-III repräsentiert nicht alle Stadien
 - der Gleason-Score enthält eine subjektive Beurteilungskomponente
 - es gibt Gleason-Score III-Tumore mit dennoch aggressivem Potenzial

Folglich besteht die Notwendigkeit eines objektiven Testsystems.

Genetische Veränderungen als Prognoseparameter

- Der Prostatakrebs unterscheidet sich von anderen soliden Krebsarten auf genetischer Ebene deutlich.
- Im Vergleich z.B. zum Bronchial-, Kolon-, oder Mammakarzinom gibt es beim Prostatakarzinom wenige genetische Veränderungen:
 - selten Punktmutationen von Tumorsuppressor- oder Onkogenen
 - sondern große chromosomale Veränderungen wie Translokationen und Deletionen
 - Die häufigste Veränderung auf Chromosom 21 in etwa 50% der Prostatakarzinome zeigt
 - eine Fusion der Gene der androgengesteuerten Serinprotease TMPRSS2 mit Genen des Transkriptionsfaktors ERG.
 - ▶ Folge: Verknüpfung des hochaktiven Promotors des TMPSS2-Gens mit dem normalerweise inaktiven ERG-Gen, das seinerseits hochaktiv wird.

Genetische Veränderungen als Prognoseparameter

- Die Folge ist ein „Umprogrammieren“ der Prostatazelle zur Prostatakarzinomzelle.
- Mechanismus:
 - Hochregulieren bestimmter Aggressionsgene
 - Herunterregulieren von Tumorsuppressorgenen
 - z. B. wird das Tumorsuppressorgen PTEN herunterreguliert durch Deletion auf Chromosom q 23 mit der Folge einer besonders schlechten Prognose.

- **Schlussfolgerung:**

Nachweise solcher Genveränderungen können als molekulare Parameter zur Prognose individueller Tumore dienen.

Aktueller Stand:

Es gibt derzeit zwei kommerzielle Tests, die durch Veränderungen der mRNA-Expression mehrerer Gene eine verbesserte Abschätzung der Tumoraggressivität ermöglichen [12,34].

Gesamtgenomsequenzierung zur Identifizierung neuer Kandidatengene

- Wie?
- Cancer Genome Atlas
 - Genbanken
 - International Cancer Genome Consortium

untersuchen Gewebeproben praktisch aller bedeutenden Tumortypen mittels Gesamtgenomsequenzieretechniken:

- Genexpression
- Genkopienzahl
- chromosomale Veränderungen
- epigenetische Veränderungen

Resultat: Neue Kandidatengene zur Diagnose und Therapie

Hochdurchsatzgewebeanalysen zur Validierung neuer molekularer Marker

- Es hat sich herausgestellt, dass eher mehrere kooperative Veränderungen entscheidend für die Biologie der Prostatatumoren sind als Veränderungen einzelner Gene.
- Die Analyse erfolgt mit Prostatatumorgewebemikroarray (TMA, siehe Legende).
- Bis heute wurden mehr als 100 verschiedene molekulare Marker auf diesem P-Ca-TMA analysiert.
 - z.B. Expression von Zielgenen für potenziell zielgerichtete Therapien
 - mögliche Prognoseparameter wie p53 [55], Ki67 [54], CD10 [20]
 - Prostataspezifische Marker wie PSA, PSMA [43], AMACR, AR
 - Gefäßdichte [19]
 - Immunologische Zielproteine CD 117 [21], CD 151 [40]
 - Tumorsuppressorgene (siehe Legende)

Hochdurchsatzgewebeanalysen zur Validierung neuer molekularer Marker

Die molekularen Daten aus diesen Studien sind für Analysen von Markerkombinationen erhältlich im Institut von Fr. Prof. Dr. Junker, Universität des Saarlandes (s. Legende).

- Beispiel:

Analyse der prognostischen Wirkung verschiedener Arten der Inaktivierung des p53-Tumorsuppressors [35]

Mechanismen:

- Analysen von Punktmutationen des Gens sowie Deletionen (17p-Deletionen)
- selten Brüche des Tp53-Gens

- Ergebnis:

relevante prognostische Unterschiede zwischen Deletion und Punktmutation

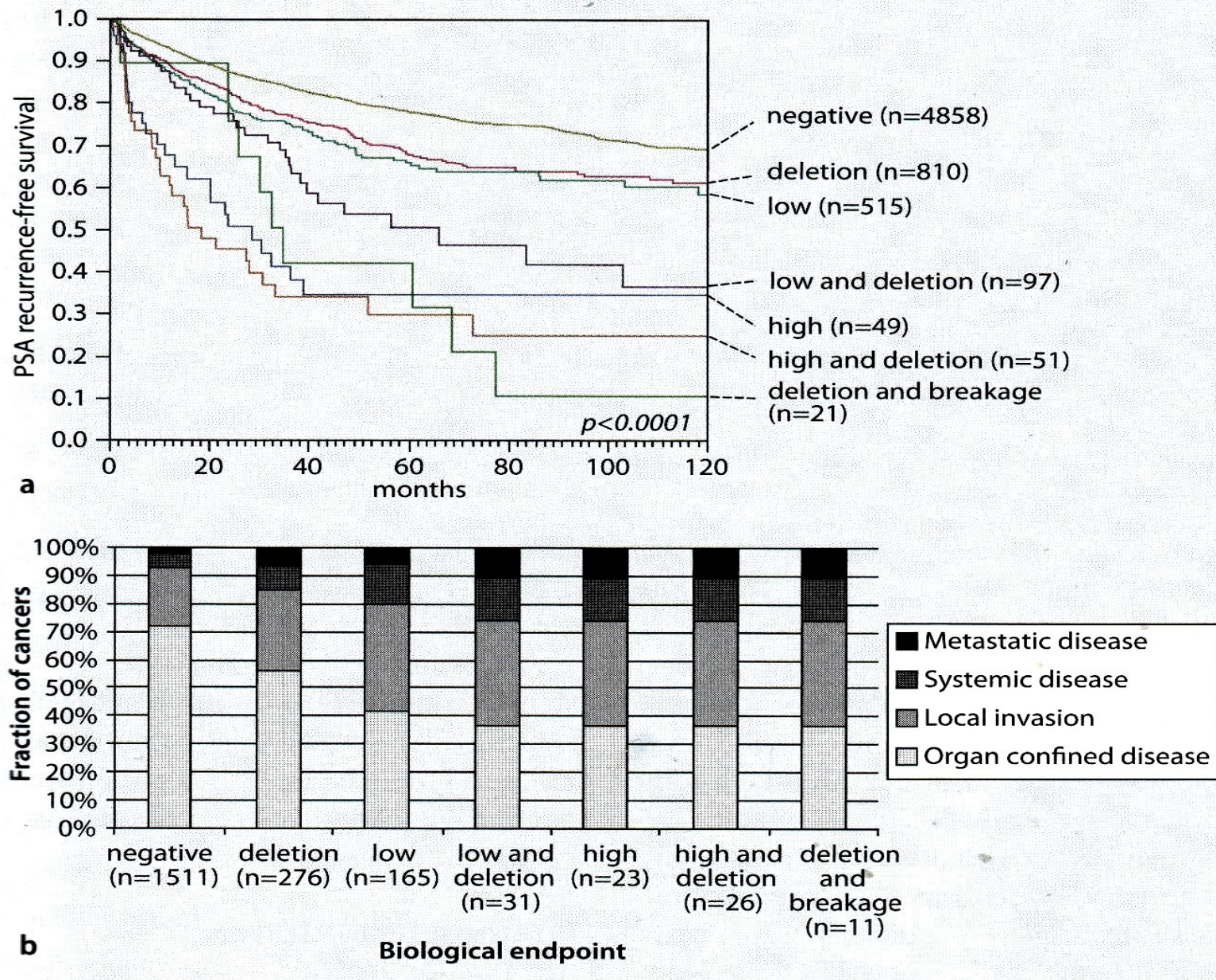


Abb. 1 ▲ Prognostischer Einfluss verschiedener p53-Veränderungen bei Prostatatumoren: **a** biochemisches Rezdiv, **b** Korrelation mit klinisch/biologisch relevanten Endpunkten ($p < 0,0001$)

Quelle:

Urologe 2014;53: 491-500

Springer Verlag Berlin
Heidelberg 2014

Literatur:

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. K. Junker

Klinik für Urologie und Kinder-
urologie, Universitätsklinikum
des Saarlandes,
Kirrbergerstraße 1,
66424 Homburg
Kerstin.junker@uks.eu

1. Alqurashi N, Hashimi SM, Wei MQ (2013) Chemical Inhibitors and microRNAs (miRNA) Targeting the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) pathway: potential for novel anticancer therapeutics. *Int J Mol Sci* 14:3874–3900
2. Als AB, Dyrskjot L, Maase H von der et al (2007) Emprin and survivin predict response and survival following cisplatin-containing chemotherapy in patients with advanced bladder cancer. *Clin Cancer Res* 13:4407–4414
3. Balbas-Martinez C, Sagrera A, Carrillo-de-Santa-Pau E et al (2013) Recurrent inactivation of STAG2 in bladder cancer is not associated with aneuploidy. *Nat Genet* 45:1464–1469
4. Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS et al (2012) Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet* 44:685–689
5. Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F et al (2010) The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature* 470:214–220
6. Burger M, Aa MN van der, Oers JM van et al (2008) Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. *Eur Urol* 54:835–843
7. Burkhardt L, Fuchs S, Krohn A et al (2013) CHD1 is a 5q21 tumor suppressor required for ERG rearrangement in prostate cancer. *Cancer Res* 73:2795–2805
8. Cancer Genome Atlas Research N (2013) Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 499:43–49
9. Cho D, Signoretti S, Dabora S et al (2007) Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 5:379–385
10. Choi W, Porten S, Kim S et al (2014) Identification of distinct Basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 25:152–165
11. Choudhury A, Nelson LD, Teo MT et al (2010) MRE11 expression is predictive of cause-specific survival following radical radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Res* 70:7017–7026
12. Cuzick J, Berney DM, Fisher G et al (2012) Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 106:1095–1099
13. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD et al (2014) Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:3110–3115
14. Martino E di, Tomlinson DC, Knowles MA (2012) A decade of FGF receptor research in bladder cancer: past, present, and future challenges. *Adv Urol* 2012:429213
15. Dyrskjot L, Thykjaer T, Kruhoffer M et al (2003) Identifying distinct classes of bladder carcinoma using microarrays. *Nat Genet* 33:90–96
16. Dyrskjot L, Zieger K, Real FX et al (2007) Gene expression signatures predict outcome in non-muscle-invasive bladder carcinoma: a multicenter validation study. *Clin Cancer Res* 13:3545–3551
17. Eichelberg C, Chun FK, Bedke J et al (2013) Epithelial cell adhesion molecule is an independent prognostic marker in clear cell renal carcinoma. *Int J Cancer* 132:2948–2955
18. El Gammal AT, Bruchmann M, Zustin J et al (2010) Chromosome 8p deletions and 8q gains are associated with tumor progression and poor prognosis in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 16:56–64
19. Erbersdobler A, Isbarn H, Dix K et al (2009) Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study. *World J Urol* 28:687–692
20. Fleischmann A, Schlomm T, Huland H et al (2008) Distinct subcellular expression patterns of neutral endopeptidase (CD10) in prostate cancer predict diverging clinical courses in surgically treated patients. *Clin Cancer Res* 14:7838–7842
21. Fleischmann A, Schlomm T, Kollermann J et al (2009) Immunological microenvironment in prostate cancer: high mast cell densities are associated with favorable tumor characteristics and good prognosis. *Prostate* 69:976–981
22. Garcia-Donas J, Esteban E, Leandro-Garcia LJ et al (2011) Single nucleotide polymorphism associations with response and toxic effects in patients with advanced renal-cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a multicentre, observational, prospective study. *Lancet Oncol* 12:1143–1150
23. Graefen M, Ahyai S, Heuer R et al (2008) Active surveillance for prostate cancer. *Urologe A* 47:261–269
24. Grasso CS, Wu YM, Robinson DR et al (2012) The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 487:239–243
25. Guo G, Sun X, Chen C et al (2013) Whole-genome and whole-exome sequencing of bladder cancer identifies frequent alterations in genes involved in sister chromatid cohesion and segregation. *Nat Genet* 45:1459–1463
26. Hakimi AA, Ostrovskaya I, Reva B et al (2013) Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. *Clin Cancer Res* 19:3259–3267
27. Hauser S, Wulfken LM, Holdenrieder S et al (2012) Analysis of serum microRNAs (miR-26a-2*, miR-191, miR-337-3p and miR-378) as potential biomarkers in renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol* 36:391–394

Ausarbeitung
und Layout:

Dr. Bettina Ambs

28. Heinzlmann J, Henning B, Sanjmyatav J et al (2011) Specific miRNA signatures are associated with metastasis and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *World J Urol* 29:367–373
29. Hildebrandt MA, Gu J, Lin J et al (2010) Hsa-miR-9 methylation status is associated with cancer development and metastatic recurrence in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncogene* 29:5724–5728
30. Hoffmann AC, Wild P, Leicht C et al (2010) MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Neoplasia* 12:628–636
31. Kapur P, Pena-Llopis S, Christie A et al (2013) Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol* 14:159–167
32. Klatte T, Rao PN, Martino M de et al (2009) Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:746–753
33. Klatte T, Seligson DB, LaRochelle J et al (2009) Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:894–900
34. Klein EA (2013) A genomic approach to active surveillance: a step toward precision medicine. *Asian J Androl* 15:340–341
35. Kluth M, Harasimowicz S, Burkhardt L et al (2014) Clinical significance of different types of p53 gene alteration in surgically treated prostate cancer. *Int J Cancer* (Epub ahead of print). doi: 10.1002/ijc.28784
36. Kluth M, Hesse J, Hehl A et al (2013) Genomic deletion of MAP3K7 at 6q12-22 is associated with early PSA recurrence in prostate cancer and absence of TMPRSS2:ERG fusions. *Mod Pathol* 26:975–983
37. Krohn A, Diedler T, Burkhardt L et al (2012) Genomic deletion of PTEN is associated with tumor progression and early PSA recurrence in ERG fusion-positive and fusion-negative prostate cancer. *Am J Pathol* 181:401–412
38. Laurberg JR, Brems-Eskildsen AS, Nordentoft I et al (2012) Expression of TIP60 (tat-interactive protein) and MRE11 (meiotic recombination 11 homolog) predict treatment-specific outcome of localised invasive bladder cancer. *BJU Int* 110:1228–1236
39. Lindgren D, Frigyesi A, Gudjonsson S et al (2010) Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome. *Cancer Res* 70:3463–3472
40. Minner S, De Silva C, Rink M et al (2012) Reduced CD151 expression is related to advanced tumour stage in urothelial bladder cancer. *Pathology* 44:448–452
41. Minner S, Enodien M, Sirma H et al (2011) ERG status is unrelated to PSA recurrence in radically operated prostate cancer in the absence of anti-hormonal therapy. *Clin Cancer Res* 17:5878–5888
42. Minner S, Jessen B, Stiedenroth L et al (2010) Low level HER2 overexpression is associated with rapid tumor cell proliferation and poor prognosis in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 16:1553–1560
43. Minner S, Wittmer C, Graefen M et al (2011) High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. *Prostate* 71:281–288
44. Monzon FA, Alvarez K, Peterson L et al (2011) Chromosome 14q loss defines a molecular subtype of clear-cell renal cell carcinoma associated with poor prognosis. *Mod Pathol* 24:1470–1479
45. Muller J, Ehlers A, Burkhardt L et al (2012) Loss of p(Ser2448)-mTOR expression is linked to adverse prognosis and tumor progression in ERG-fusion-positive cancers. *Int J Cancer* 132:1333–1340
46. Nishikawa M, Miyake H, Harada K et al (2014) Expression level of phosphorylated-4E-binding protein 1 in radical nephrectomy specimens as a prognostic predictor in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Med Oncol* 31:792
47. Nordentoft I, Dyrskjot L, Bodker JS et al (2011) Increased expression of transcription factor TFAP2alpha correlates with chemosensitivity in advanced bladder cancer. *BMC Cancer* 11:135
48. Parker AS, Leibovich BC, Lohse CM et al (2009) Development and evaluation of BioScore: a biomarker panel to enhance prognostic algorithms for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 115:2092–2103
49. Prior C, Perez-Gracia JL, Garcia-Donas J et al (2014) Identification of tissue microRNAs predictive of sunitinib activity in patients with metastatic renal cell carcinoma. *PLoS One* 9:86263
50. Redova M, Poprach A, Nektivdova J et al (2012) Circulating miR-378 and miR-451 in serum are potential biomarkers for renal cell carcinoma. *J Transl Med* 10:55
51. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD et al (1994) High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HG PIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20–69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 8:439–443
52. Sanjmyatav J, Junker K, Matthes S et al (2011) Identification of genomic alterations associated with metastasis and cancer specific survival in clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 186:2078–2083
53. Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y et al (2013) Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet* 45:860–867
54. Schlomm T, Erbersdobler A, Mirlacher M et al (2007) Molecular staging of prostate cancer in the year 2007. *World J Urol* 25:19–30
55. Schlomm T, Iwers L, Kirstein P et al (2008) Clinical significance of p53 alterations in surgically treated prostate cancers. *Mod Pathol* 21:1371–1379
56. Schlomm T, Kirstein P, Iwers L et al (2007) Clinical significance of epidermal growth factor receptor protein overexpression and gene copy number gains in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 13:6579–6584
57. Sjodahl G, Lovgren K, Lauss M et al (2013) Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 183:681–691
58. Slaby O, Redova M, Poprach A et al (2012) Identification of MicroRNAs associated with early relapse after nephrectomy in renal cell carcinoma patients. *Genes Chromosomes Cancer* 51:707–716
59. Smith SC, Baras AS, Dancik G et al (2011) A 20-gene model for molecular nodal staging of bladder cancer: development and prospective assessment. *Lancet Oncol* 12:137–143
60. Teixeira AL, Ferreira M, Silva J et al (2013) Higher circulating expression levels of miR-221 associated with poor overall survival in renal cell carcinoma patients. *Tumour Biol* 8(8):72419
61. The Cancer Genome Atlas Research N (2014) Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 505:495–501
62. Veldt AA van der, Eechoute K, Gelderblom H et al (2011) Genetic polymorphisms associated with a prolonged progression-free survival in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Clin Cancer Res* 17:620–629
63. Kessel KE van, Kompier LC, Bekker-Grob EW de et al (2013) FGFR3 mutation analysis in voided urine samples to decrease cystoscopies and cost in nonmuscle invasive bladder cancer surveillance: a comparison of 3 strategies. *J Urol* 189:1676–1681
64. Rhijn BW van, Kwast TH van der, Liu L et al (2012) The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. *J Urol* 187:310–314
65. Rhijn BW van, Vis AN, Kwast TH van der et al (2003) Molecular grading of urothelial cell carcinoma with fibroblast growth factor receptor 3 and MIB-1 is superior to pathologic grade for the prediction of clinical outcome. *J Clin Oncol* 21:1912–1921
66. Weischenfeldt J, Simon R, Feuerbach L et al (2013) Integrative genomic analyses reveal androgen-driven somatic alteration landscape in early-onset prostate cancer. *Cancer Cell* 23:159–170
67. Williams SV, Hurst CD, Knowles MA (2013) Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer. *Hum Mol Genet* 22:795–803
68. Wu X, Weng L, Li X et al (2012) Identification of a 4-microRNA signature for clear cell renal cell carcinoma metastasis and prognosis. *PLoS One* 7:35661
69. Xu CF, Bing NX, Ball HA et al (2011) Pazopanib efficacy in renal cell carcinoma: evidence for predictive genetic markers in angiogenesis-related and exposure-related genes. *J Clin Oncol* 29:2557–2564
70. Xu C, Johnson T, Choueiri T et al (2013) Association of IL8 polymorphisms with overall survival in patients with renal cell carcinoma in COMPARZ (pazopanib versus sunitinib phase III study). *J Clin Oncol* 31(Suppl):4519