

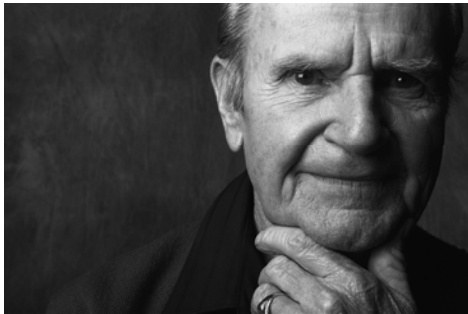
Individualisierte Therapie beim Prostatakarzinom



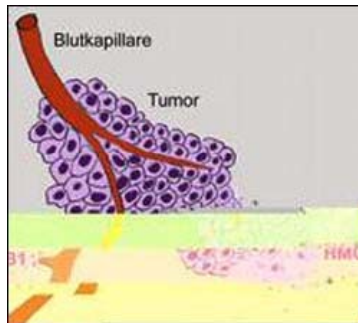
Prof. Dr. Jürgen Breul
Abteilung für Urologie und urologische Onkologie
Loretto Krankenhaus
Regionalverbund kirchlicher Krankenhäuser

Individualisierung
der Therapie ist
abhängig:

vom
Patienten



vom
Tumor



von den
zur Verfügung
stehenden Therapien



- Patienten bedingte Faktoren
 - Alter, Allgemeinzustand, Vorstellungen und Wünsche ect.
- klassische Tumor- bedingte Faktoren
 - T, N, M, Gleason Score, PSA
- „neue“ Tumor-bedingte Faktoren
 - PCA3, TMPRSS2, CTCs, Sarkosin

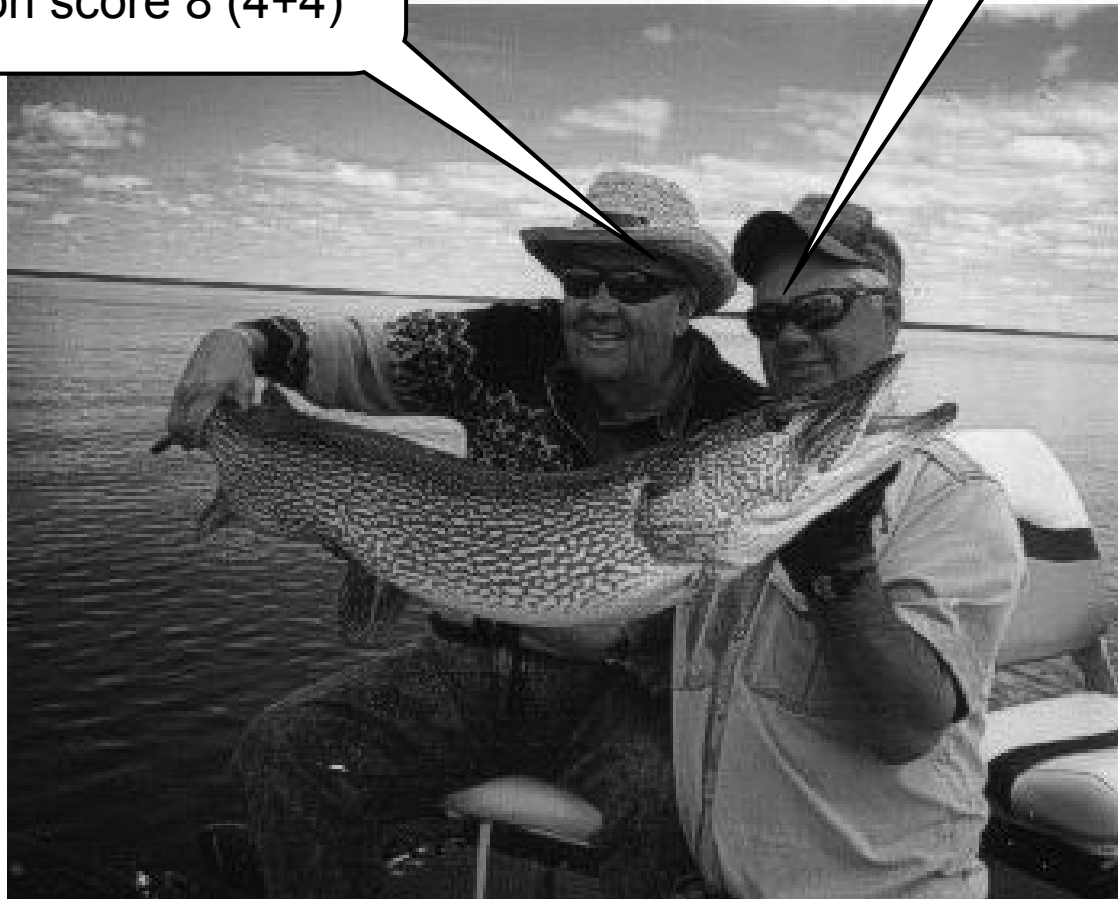
Prostatakarzinom T1c
PSA 5,4 ng/ml
2/12 Stenzen befallen
Gleason score 7a (3+4)



Patienten-bedingte Faktoren

≥T2c
PSA 13,1 ng/ml
7/12 Stenzen befallen
Gleason score 8 (4+4)

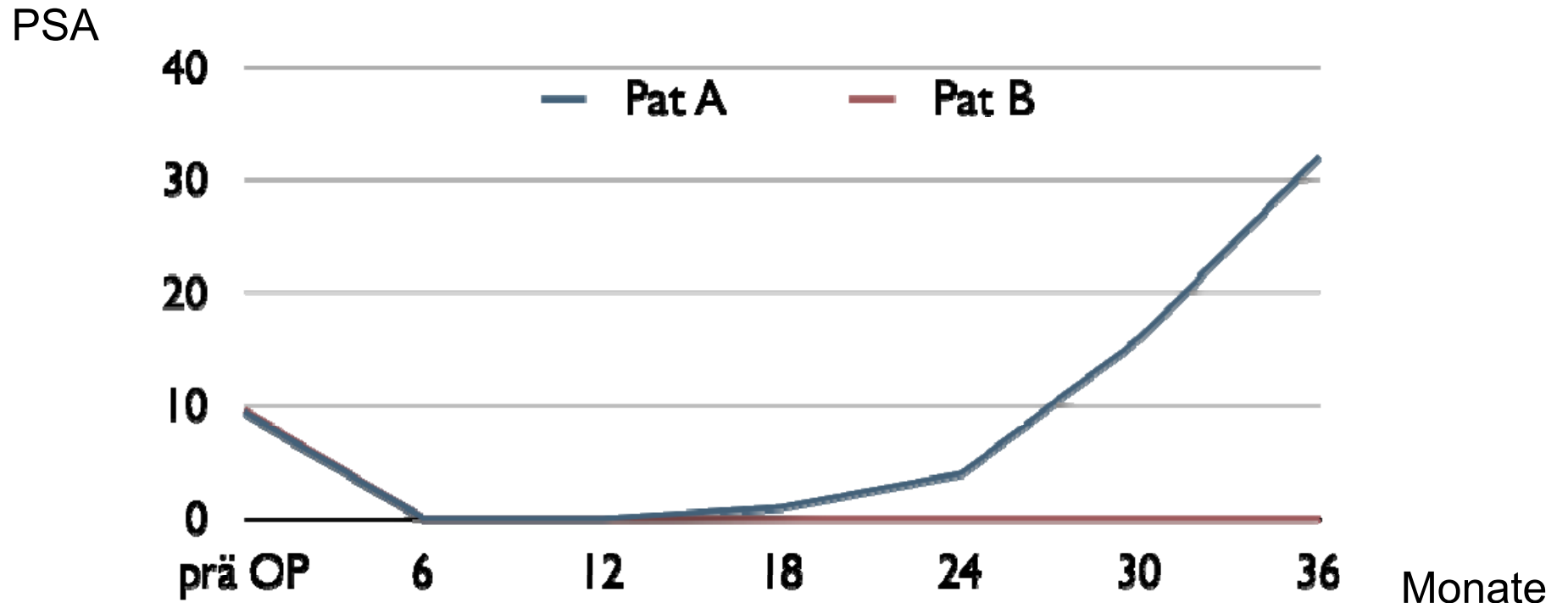
T1c
PSA 5,6 ng/ml
1/12 Stenzen befallen
Gleason score 6 (3+3)



Tumor-bedingte Faktoren (klassische Parameter)



Prostatakarzinom PSA: 9,5 ng/ml
Radikale Prostatektomie
pT3a Gleason Score 7b, N0, R0



Tumor-bedingte, unbekannte Faktoren

Individualisierung

```
graph TD; A[Individualisierung] --> B[Differenzierung zwischen indolenten und aggressiven Tumoren]; A --> C[Vorhersage über das Ansprechen auf eine Therapie]; B --> D[„to treat or not to treat“]; B --> E[frühe konventionelle Therapie]; B --> F[frühe aggressive Therapie]; C --> F;
```

Differenzierung
zwischen indolenten
und aggressiven
Tumoren

Vorhersage über das
Ansprechen auf eine
Therapie

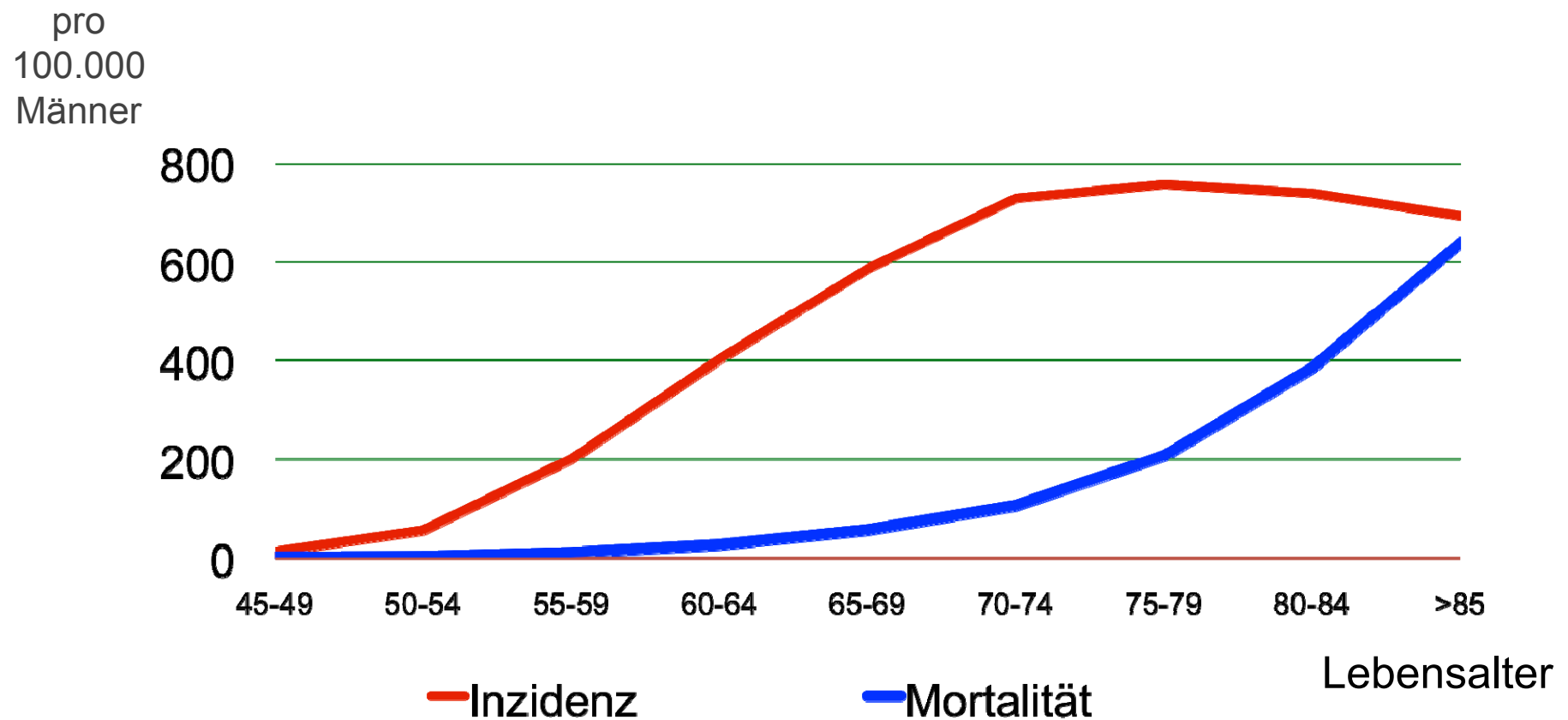
„to treat or not
to treat“

frühe konventionelle
Therapie

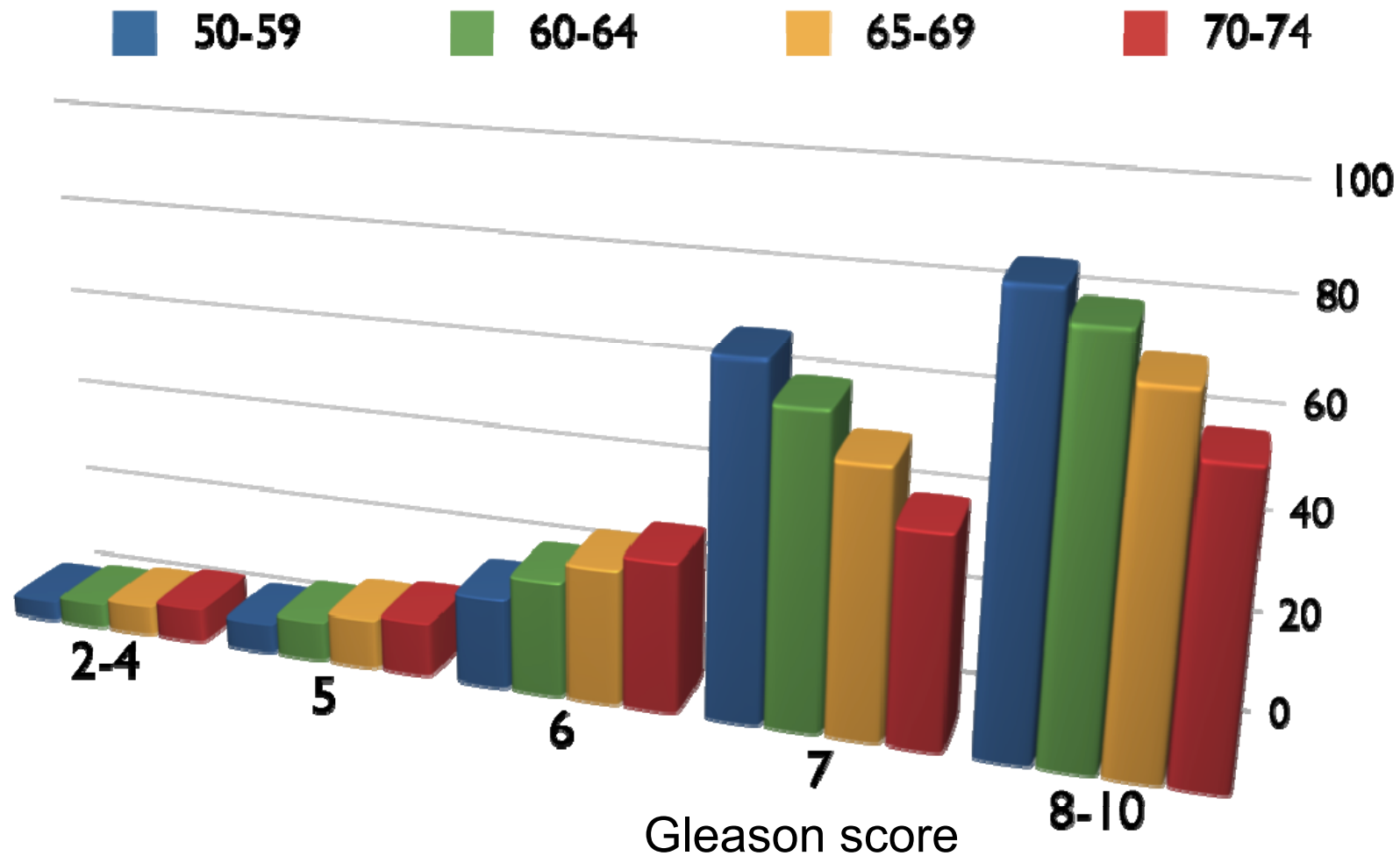
frühe aggressive
Therapie

Prostatakarzinom

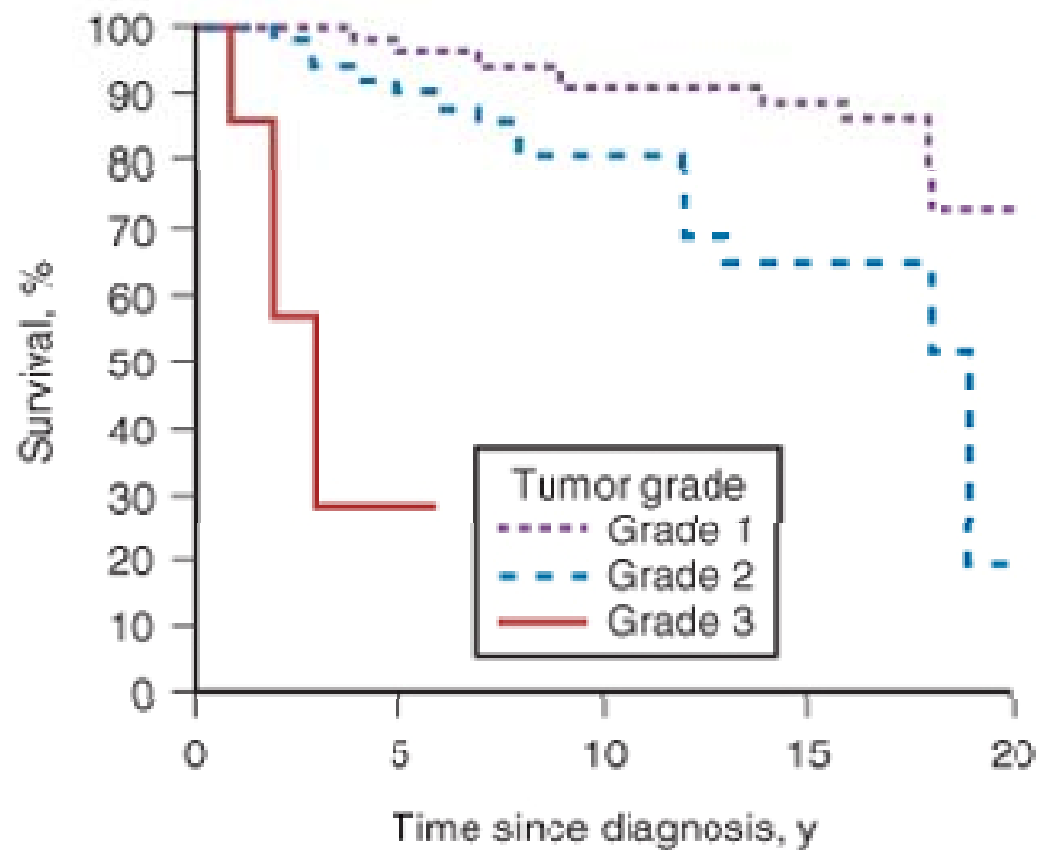
Alterspezifische Inzidenz und Mortalität



Wahrscheinlich in watchful waiting Programmen innerhalb von 15 Jahren am Tumor zu versterben



Überleben bei watchful waiting in Abhängigkeit vom Grading



Europäische Screening Studie

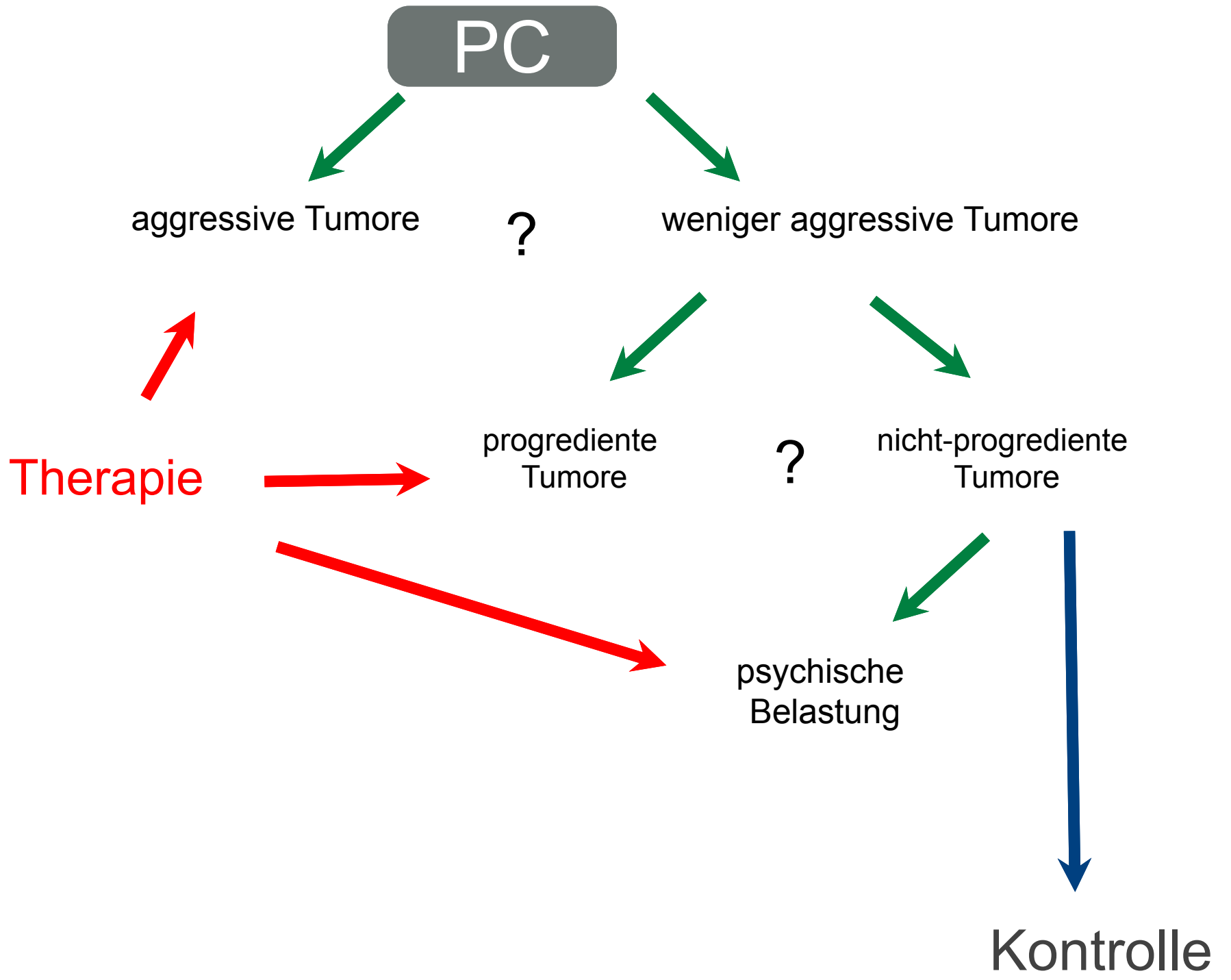
- Reduktion der Todesrate durch Screening um 27%
- Erhebliches Problem der Überdiagnose/-therapie
- Number needed to treat 1:48 !
- Nach Korrektur für opportunistisches Screening und Kontamination nur 1:15

Voraussetzungen für eine sinnvolle aktive Überwachung

- Korrekte Einschätzung des Tumor als wenig gefährlich
- Zuverlässiges Erkennen einer Progression

Watchful waiting und aktive Überwachung

	Aktive Überwachung	watchful waiting
Ziel	individualisierte Therapie	Therapie vermeiden
Patienten	geeignet für RP/RT	Lebenserwartung 10 J
Tumor	T1-2, GS<7, PSA < 10 ng/ml	alle T, G<7, PSA < 50 ng/ml
Monitoring	PSA-Tests, Re-Biopsie	PSA unbedeutend, keine Re Biopsie
Behandlung	PSADT, Re-Biopsie	symptomatischer Progress
Timing	früh	spät
Intention	kurativ	palliativ

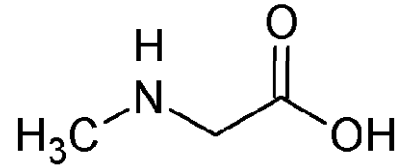


- Diagnostik
 - PCA3
 - Sarkosin
 - TMPRSS2
 - CTCs
- Therapie
 - Aflibercept

PCA 3

- überexprimiert in Prostatakarzinom Zellen
- mRNA nachweisbar im Urin nach Prostatamassage mittels RT PCR
- Ursprünglich zu Verbesserung der PC Diagnose eingeführt
- PCA3 scheint die aggressiven Tumore zu identifizieren:
 - T2 vs T1c, $p=0.005$
 - Gleason ≥ 7 vs Gleason < 7 , $p=0.0401$
 - Signifikanter vs insignifikanter Tumor, $p=0.0059$

Sarkosin



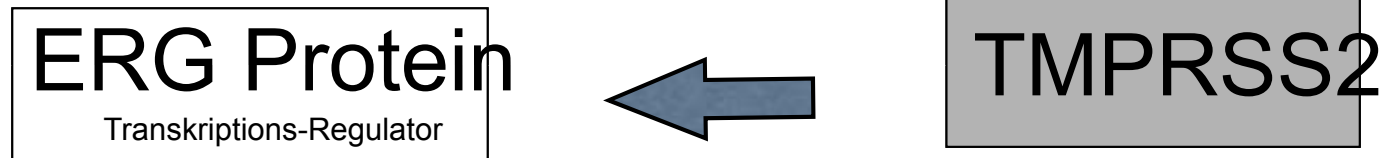
ANN ARBOR/LONDON (dpa). US-amerikanische Forscher haben die Grundlage für einen neuen Urintest bei Prostatakrebs entwickelt. Sie entdeckten im Urin einen Indikator für den Tumor, das Sarkosin. Der Bio-Marker ermögliche einfachere Diagnoseverfahren und bessere Behandlungsmethoden

(Nature 457, 2009, 910)

- positiv bei 79% met. PC
- positiv bei 42% lok. PC
- Transfektion von Sarkosin:
aggressiveres Verhalten von
Tumorzellen
- Knock out von Sarkosin im malignen
Zellen: weniger aggressiv

ETS related gene

Transmembran Protease Serin 2
upregulation durch Androgene



Onkogen
überexprimiert in CRPC

[Oncogene](#). 2005 May 26;24(23):3847-52.

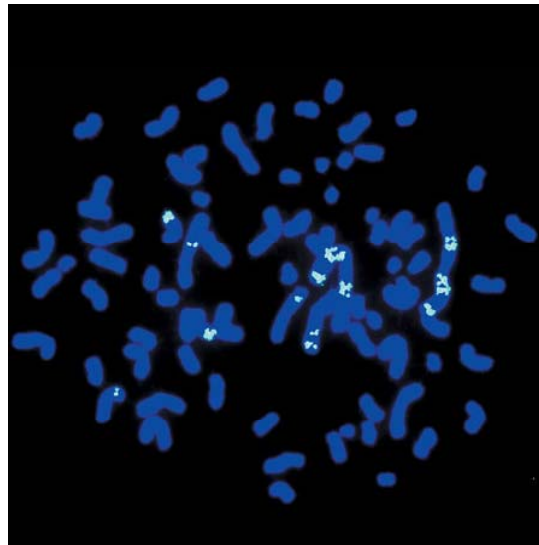
Frequent overexpression of ETS-related gene-1 (ERG1) in prostate cancer transcriptome.

[Petrovics G](#), [Liu A](#), [Shaheduzzaman S](#), [Furusato B](#), [Sun C](#), [Chen Y](#), [Nau M](#), [Ravindranath L](#), [Chen Y](#), [Dobi A](#), [Srikantan V](#), [Sesterhenn IA](#), [McLeod DG](#), [Vahey M](#), [Moul JW](#), [Srivastava S](#).

Aggressiverer Phänotyp und
schlechte Prognose bei
TMPRSS2-ERG Nachweis:

Unter watchful waiting deutlich
erhöhtes Risiko am Karzinom
zu versterben

5pERG und 3pERG DNA Sonden Roche Tissue Diagnostic

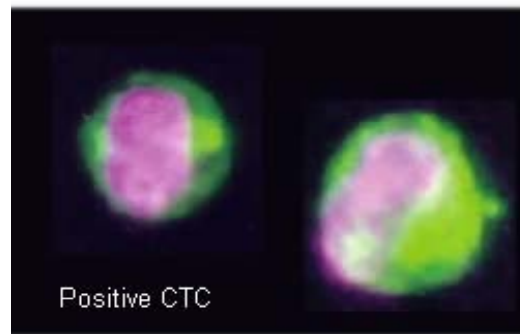


- 50% der Tumor sind positiv
- aggressivere Tumore
- sofortige systemische Therapie ?

Ausblick

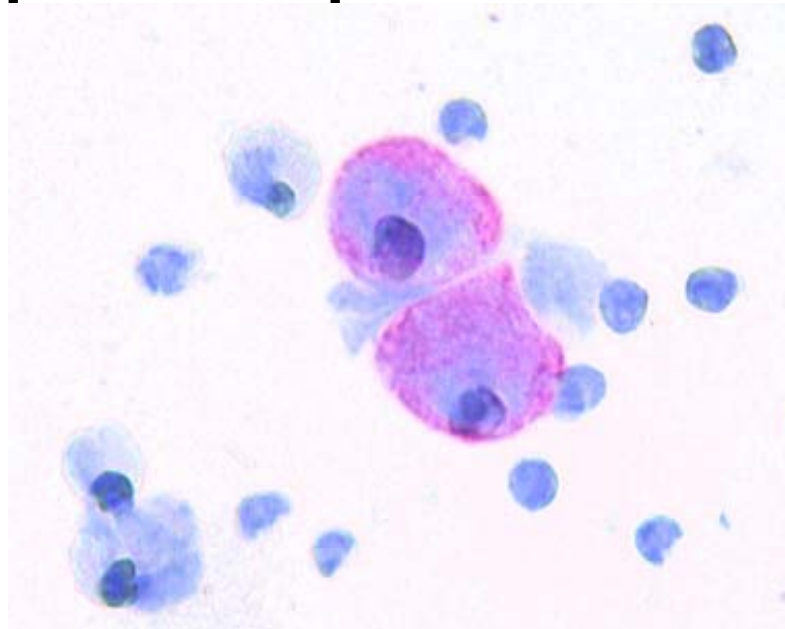
Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass verschiedene Isoformen existieren, die die Chemo- und Radiosensitivität der Tumor beeinflussen.

Zirkulierende Tumorzellen (CTC)

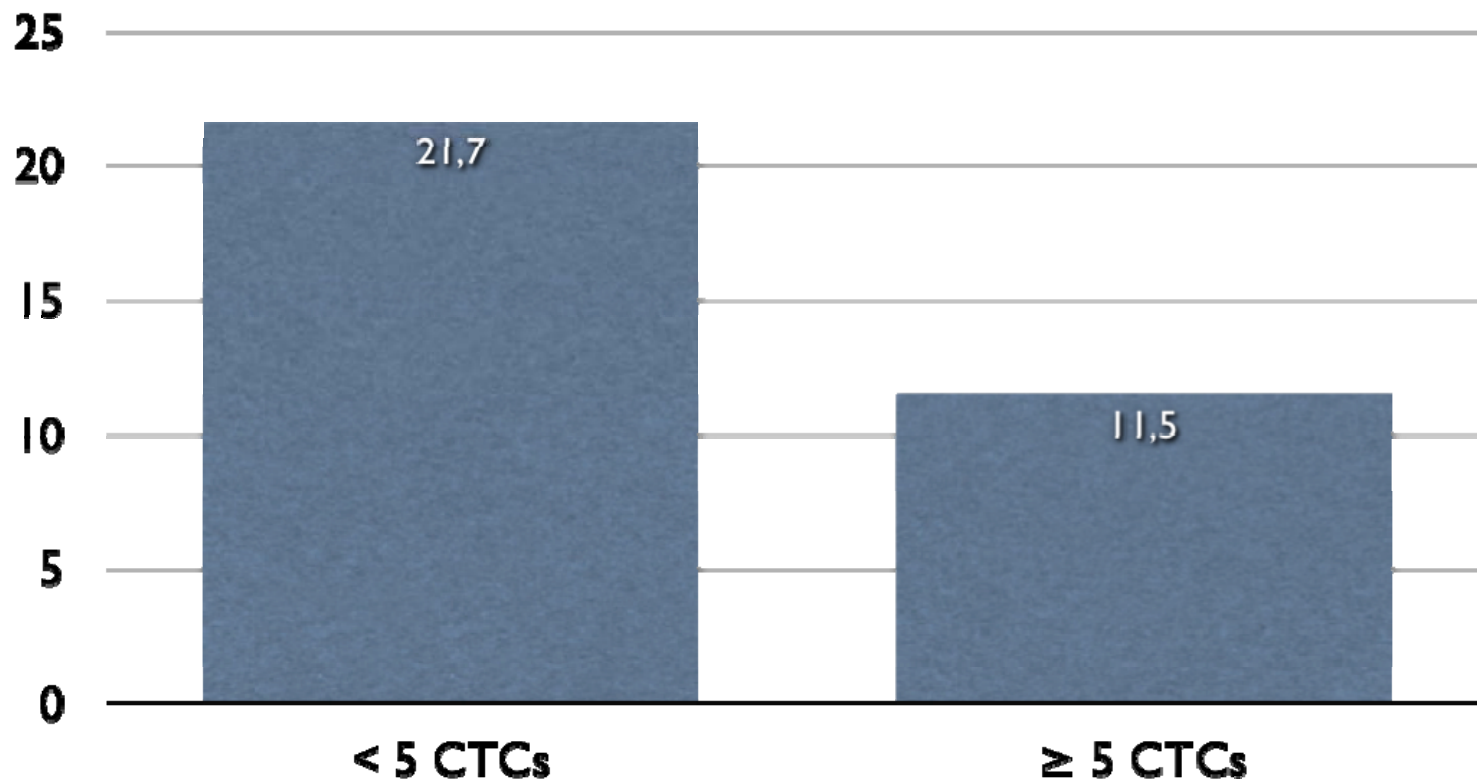


Nachweis mittels eines kommerziell erhältlichen Systems (CellSearch) für das Mamma-, das Kolorektale und das Prostatakarzinom

- **CTCs:**
 - kernhaltige Zellen
 - Fehlen von CD45 (Leukozyten)
 - CK positiv
 - EpCAM positiv



Medianes Gesamtüberleben beim CRPC in Abhängigkeit von der Anzahl der CTCs



CTCs beim Prostatakarzinom

- Patienten mit Knochenmetastasen haben die höchste Frequenz von CTCs
- Der Nachweis von CTCs bedeutet ein schlechteres Gesamtüberleben
- Die Reduktion von CTCs unter Chemotherapie bedeutet ein besseres Überleben (besser als PSA)
- Nachweis von CTCs: früher Beginn einer ChT?
- Test an CTCs: „tailored approach“?

Potentielle Biomarker beim Prostatakarzinom

Abkürzung
TGF β 1
uPA
IL-6
PSP
PSMA
GSTP1
hK2
cPSA
Pro-PSA
IGF-1
PC Autoantikörper
AMACR

**Kein Marker
in klinischer
Anwendung**

**Weitere Tests
notwendig**

Aflibercept

- Fusionsprotein gegen VEGF-A und -B, und PGF
- Sanofi-Aventis und Regeneron Pharmaceuticals





Aflibercept

- Phase III Studien :
 - Bronchialkarzinom primärer Endpunkt verfehlt, einige sekundäre Endpunkte erreicht
 - April 2011 Primärer Endpunkt beim metastasierten Kolonkarzinom erreicht
 - CRPC in Kombination mit Docetaxel, Ergebnisse 11/11

Für Tumoren mit VEGF-R Überexpression
besonders geeignet ?

Persönliche Erfahrungen

- 5 Patienten mit CRPC Progress nach ChT
- Lymphknotenexstirpation (extendierte RPLND) und immunhistochemische (c-Kit, ERG, VEGF-R ect) Untersuchung
- PSA-Abfall nach OP in allen Fällen
- Dauer bis Anstieg und Erreichen des präoperativen Wertes: 3, 6, 7, 7, 12 und 18 Monate
- massive VEGF-R Überexpression in 4/5 Patienten
- Bevacizumab Therapie nach Progression: kein Ansprechen !

Individualised prostate cancer care in an advancing world

Nice, October 9th 2011

„The 3i Approach“

	Localised	Locally advanced	Metastatic
Controversy	How to identify significant vs. Insignificant cancers?	How to choose between different therapeutic options?	When to start treatment?
Identify patients profiles	<ul style="list-style-type: none"> •How to carry out biopsies and MRIs? •How to use markers such as PCA3? 	<ul style="list-style-type: none"> •Understanding and optimising staging tools •The use of lymphadenektomy •Who can benefit from a multimodality approach? 	<ul style="list-style-type: none"> •Identifying the potential new tools •Defining castare resistant prostate cancer
Individualise treatment	<ul style="list-style-type: none"> •When and how to use nomograms effectively •Understanding the impact on patient QoL 	Discussing treatment options Establishing a multidisciplinary committee	<ul style="list-style-type: none"> •How to manage co-morbidities •How to undertake pain assessment •Balancing improved life expectancy without diminishing QOL •Taking the multidisciplinary approach
Improve communication	Explaining the patient that his cancer does not needed to be treated aggressively	Understanding the importance of open discussion within a multidisciplinary team	<ul style="list-style-type: none"> •Explaining the opportunities presented by investigational therapies •Discussing QoL and outpatient management

Fazit

- Biomarker sind notwendig
 - um aggressive von nicht-aggressiven Tumoren zu unterscheiden
 - um die Chancen für ein Ansprechen auf eine konventionelle Therapie abschätzen zu können
- Therapeutische Targets müssen identifiziert werden, um zielgerichtete Therapienformen einsetzen zu können