

Präzisionsmedizin bei urologischen Tumoren

Thorsten Schlomm, Maria De Santis

Präzisionsmedizin ist darauf ausgerichtet, auf dem Boden einer molekularen Diagnostik für Patienten-Subgruppen die bestmögliche Therapie zum richtigen Zeitpunkt zu finden. Während eine moderne Präzisionsmedizin bei zahlreichen Tumorarten bereits routinemäßig zum Einsatz kommt [1], ist sie in der Uro-Onkologie Neuland. Doch das ändert sich gerade: Auch für uro-onkologische Patienten, speziell für Patienten mit Urothel- und Prostatakarzinom, erweitern molekulare Diagnostik und Präzisionsonkologie inzwischen das therapeutische Spektrum und ermöglichen maßgeschneiderte individuelle Therapieansätze. Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Urothelkarzinom und Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollten einer genomischen Testung zugeführt werden, um molekular basierte Therapieoptionen zu evaluieren. Next Generation Sequencing (NGS) ermöglicht in diesem Kontext raschere Diagnostik und bringt uns in der Praxis einen großen Schritt vorwärts. Auch wenn nur 15–20 % der Patienten aufgrund genomischer Veränderungen im Tumor oder in der Keimbahn eine neue zielgerichtete Therapie erhalten können, sollte die Chance genutzt werden.

Schlüsselwörter: Präzisionsmedizin, Urothelkarzinom, Prostatakarzinom, FGFR-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren, NGS

Eine molekular basierte Präzisionsmedizin ist nicht bei allen Tumorerkrankungen notwendig, um gute Therapieergebnisse zu erzielen. So gibt es etwa in der Uro-Onkologie Tumorentitäten, die sich mit einem „one regimen fits all“-Modell gut behandeln lassen. Das beste Beispiel für ein solches Konzept ist die Therapie von Keimzelltumoren, bei der mit dem PEB (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin)-Chemotherapie-Regime, gefolgt von der Operation residueller Metastasen, in der guten Risikosituation eine Heilungsrate von über 90 % erreichbar ist.

Für eine erfolgreiche Behandlung des Urothel- und Prostatakarzinoms sind allerdings komplexere Ansätze nötig. Bei diesen Entitäten liefert die Präzisionsonkologie, die prädiktive und prognostische Marker in die Therapieentscheidung integriert, seit Kurzem neue Mög-

lichkeiten zur Individualisierung der Therapie, wie dieser Beitrag am Beispiel des Einsatzes von FGFR-Inhibitoren beim metastasierten Urothelkarzinom und von PARP-Inhibitoren beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom beschreibt.

Fortgeschrittenes, metastasiertes Urothelkarzinom

Die Standard-Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms (mUC) ist nach wie vor die **platinhaltige Chemotherapie**. Die Kombination von Standard-Chemotherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor (CPI) **Atezolizumab** [2] hat in der IMvigor130-Studie zwar einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) gezeigt, die Daten für das Gesamtüberleben (OS) sind jedoch noch abzuwarten. Das Konzept von Pla-

tin-haltiger Chemotherapie gefolgt von Erhaltungstherapie mit dem CPI **Avelumab** hat in der JAVELIN-Bladder-100-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt [3] und wird ein neuer Therapiestandard werden. Für Patienten, die für Cisplatin nicht geeignet sind, kam es darüber hinaus zur Zulassung von Atezolizumab und **Pembrolizumab**, wenn ein positiver PD-L1(programmed death ligand 1)-Status vorliegt. Diese letztgenannten Therapieoptionen basieren auf einem niedrigeren Evidenzgrad, da dazu keine kontrollierten Studien-daten vorliegen [4].

In der zweiten Behandlungslinie ist die Immuntherapie mit CPI der Standard für alle Platin-vorbehandelten Patienten, unabhängig von PD-L1-Status oder anderen Biomarkern. Dennoch dürfen diese innovativen Therapieoptionen nicht dar-

Anzeige

über hinwegtäuschen, dass das Urothelkarzinom zwar durch Chemotherapie und CPI kontrollierbar ist, die Gesamt-PFS- und OS-Daten für die Erst- und Zweitlinientherapien jedoch nach wie vor unbefriedigend sind. Nur 5–10 % der Patienten mit Metastasen sind 2 Jahre nach der Diagnose noch am Leben [5]. Das Gesamtüberleben beträgt im Median etwa 14–15 Monate und ist abhängig von prognostischen Faktoren [2].

Urothelkarzinome weisen nicht nur eine hohe Mutationslast, sondern auch eine hohe genomische Diversität auf, was sie grundsätzlich für zielgerichtete Therapien als geeignet erscheinen lässt. Mutationen, die der Ausgangspunkt für einen potentiellen klinisch-therapeutisch zielgerichteten Ansatz sein können, wurden in etwa 60 % der Tumoren detektiert [6, 7], was auf einen hochgradigen Einfluss von kanzerogenen Umweltfaktoren hinweist – insbesondere des Zigaretten- und Mittrauchens. Die „Driver-Funktion“ vieler Mutationen ist aber noch unklar.

Dies gilt nicht für *FGFR* (fibroblast growth factor receptor)-Mutationen, deren Bedeutung für das Urothelkarzinom schon seit geraumer Zeit bekannt sind. *FGFR*-Mutationen, die mit einer konstitutiven Aktivierung der *FGFR*-Tyrosinkinase einhergehen, finden sich besonders häufig bei urothelialen Karzinomen [8]. *FGFR*-Gene sind in 20–60 % der urothelialen Karzinome mutiert; dabei kommt insbesondere *FGFR3*-Mutationen, die sich bei 15 % der Patienten in der metastasierten Situation finden, eine besondere Bedeutung in der Entwicklung des UC zu einem invasiven und aggressiven Tumor zu [8]. Außerdem ist *FGFR3* am Tumorwachstum beim fortgeschrittenen Karzinom beteiligt. Derzeit sind mehrere *FGFR*-Tyrosinkinase-Inhibitoren (*FGFR*-TKI) in klinischer Entwicklung beim UC, etwa Erdafitinib, Infigratinib, Pemigatinib, Rogaratinib, Futibatinib und Derazantinib (Tab. 1).

Erdafitinib ist der erste *FGFR*-Inhibitor, der in den USA bereits eine be-

schleunigte Zulassung beim UC erhalten hat [9]. Es handelt sich um einen Pan-*FGFR*-Inhibitor, der bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC eingesetzt werden kann, die Fusionen in den *FGFR2*- oder *FGFR3*-Genen oder aktivierenden Mutationen im *FGFR3*-Gen aufweisen und nach Platin-Vorbehandlung einen Progress erlitten haben [10]. Die US-Zulassung basiert auf den Daten der BLC2001-Studie: In dieser einarmigen Phase-II-Studie waren 99 Patienten eingeschlossen, die unter der Behandlung eine 40%ige objektive Ansprechrate (ORR) sowie ein medianes PFS von 5,5 Monaten und ein medianes OS von 13,8 Monaten erreichten [11]. Interessanterweise gab es einen Unterschied im Ansprechen, je nachdem ob es sich um eine *FGFR*-Mutation (ORR 49 %) oder eine *FGFR*-Fusion (ORR 16 %) handelte.

In einer indirekten retrospektiven Analyse, präsentiert beim ESMO-Kongress 2019, wurden gepaarte Patienten unter CPI oder Zweitlinien-Chemothera-

Präzisionsonkologie auch bei anderen urologischen Tumoren?

Das **klarzellige Nierenkarzinom** ist eine der Tumorarten mit der höchsten klonalen Heterogenität in der Progression. So konnte nachgewiesen werden, dass multiple Lungenmetastasen bei einem Patienten multiple unterschiedliche molekulare Aberrationen aufwiesen. In dieser Situation ist eine molekulare Diagnostik einzelner Metastasen nicht sinnvoll, da nicht davon auszugehen ist, dass einzelne Medikamente die komplexen molekularen Signalweg-Änderungen ausreichend beeinflussen können. Beim metastasierten **nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom** erscheint eine molekulare Diagnostik nach aktuellem Kenntnisstand dagegen eher sinnvoll.

Hodenkarzinome weisen relativ wenige Mutationen auf, doch werden bei einem größeren Teil der Patienten, vor allem bei jüngeren, immer wieder progressionstreibende Alterationen detektiert. Daher erscheint es sinnvoll, Patienten mit therapierefraktären Hodentumoren, die trotz Ausnutzen aller verfügbaren chemotherapeutischen Optionen noch eine ausreichende Prognose haben, in die molekulare Diagnostik einzuschließen. Aufgrund der Diversität der Mutationsprofile empfehlen sich exomweite Sequenzierungen, da die kleineren kommerziell verfügbaren diagnostischen Panels zur molekularen Charakterisierung nicht ausreichen.

Beim **Peniskarzinom** im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium ist es lohnend, Patienten frühzeitig einer Gensequenzierung zuzuweisen. Ein Problem stellt hier allerdings häufig die Gewebegewinnung aus Lymphknoten und die dadurch induzierte Morbidität dar.

Tab. 1 Entwicklung verschiedener FGFR-Inhibitoren beim Urothelkarzinom. Mod. nach [9].

Abkürzungen: ampli: amplifiziert; fus: fusioniert; mut. mutiert; pos: positiv;
mDOR: mediane Dauer des Ansprechens; mPFS: medianes progressionsfreies Überleben; mOS: medianes Gesamtüberleben; NR: nicht erreicht; UC: Urothelkarzinom.

Studie	Patienten	Ansprechen	Krankheitsstabilisierung	mPFS (Monate) (95%-KI)	mDOR (Monate) (95%-KI)	mOS (Monate) (95%-KI)
Erdaftinib, Phase I, Patienten mit UC (Balheda et al. Clin Cancer Res 2019) NCT01703481	27 FGFR ^{pos} (17 FGFR3 ^{mut} , 11 FGFR ^{fus}) FGFR ^{mut+fus} von 30 UC	12/30 (40 %) unter allen UC, 12/26 (46 %) unter FGFR ^{pos}	FGFR ^{pos} : 4/26 (15 %)	FGFR ^{mut/fus} : 5,1	5,6	–
Erdaftinib, Phase II, (Loriot et al. ASCO-GU 2018) NCT02365597	FGFR ^{mut/fus} A: 10 mg intermittierend: 33 B: 6 mg täglich: 78	A: 8 (24 %) B: 27 (35 %)	A: 16 (49 %) B: 30 (39 %)	A: 4 B: 5;1	A: 12;6 B: 4;9	1-Jahres-OS: A: 31 % B: 32 %
Erdaftinib, Phase II, 8 mg täglich (Loriot et al. New Engl J Med 2019 und Siefer-Radtke et al. ASCO 2020) NCT02365597	99 FGFR ^{pos} 74 (75 %) FGFR3 ^{mut} 25 (25 %) FGFR2/3 ^{fus}	40 (40 %)	39 (39 %)	5,5 (4,2–6)	5,6 (4,2–7,2)	13,8 (9,8–NR)
Infigratinib, Phase I, Expansionskohorte (Pal et al. Cancer Discov 2018) NCT01004224	67 FGFR3 ^{pos}	17 (25 %)	26 (39 %)	3,7 (3,1–5,4)	–	7,7 (5,6–11,6)
Pemigatinib, Phase II, (Necchi et al. ESMO 2018) NCT02872714	A: FGFR3 ^{mut/fus} : 61 B: andere FGFR/FGF-Treiber: 42	A: 13 (21 %) B: 1 (2 %) FGF10 ^{ampli}	A: 22 (36 %) B: 10 (24 %)	A: 4,1 (3,0–5,6) B: 2,0 (1,9–2,1)	A: 6,2 (4,2–8,4)	–
Rogaratinib, Phase I, Expansionskohorte (Schuler et al. Lancet Oncol 2019) NCT01976741	52 hohe FGFR1-3 mRNA ^b (48 hohe FGFR3; darunter 16 FGFR3 ^{mut} and 2 FGFR3 ^{fus})	12 (24 %) 7 ohne genetische FGFR-Alterationen	25 (49 %)	100 Tage (57–143)	–	–
Futibatinib, Phase I, Patienten mit UC (Meric-Bernstam et al. AACR 2019) NCT02052778	20 FGF/FGFR-alterierte UC	3 (15)	9 (45 %)	–	–	–

pie (Patienten aus insgesamt 9 Studien, die wiederum einem systematischen Review mit 6 verschiedenen Zweitlinientherapien entstammten) mit FGFR-selektierten Patienten verglichen, die eine Behandlung mit Erdaftinib erhalten hatten [12]. Die Wahrscheinlichkeit der FGFR-selektierten Patienten, auf Erdaftinib anzusprechen, war in dieser Analyse signifikant höher als das Ansprechen

unselektionierter Patienten auf eine Chemotherapie und insbesondere auf eine Immuntherapie.

Mit Spannung werden die Ergebnisse einer kontrollierten Phase-III-Studie einer kontrollierten Phase-III-Studie THOR (NCT03390504) erwartet, die Erdaftinib im Vergleich zu CPI oder Chemotherapie evaluiert.

Ein nicht unwichtiger Punkt ist das Sicherheitsprofil von Erdaftinib. 16 %

(16/101) der Patienten, die 8 mg/Tag Erdaftinib erhielten, hatten ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis, das in einem Therapieabbruch resultierte. Neben Nagelveränderungen, Hand-Fuß-Haut-Toxizität und Retinopathia centralis serosa ist Hyperphosphatämie eine typische Nebenwirkung, die mit dem Ansprechen korreliert. In der BLC2001-Studie wurden Patienten mit niedrig-

normalen Phosphatspiegeln (< 5,5 mg/dl als pharmakodynamischer Marker) von 8 mg auf 9 mg Erdaftinib hochtitriert. Patienten mit Hyperphosphatämie und solche, die hochtitriert werden konnten, zeigten eine höhere Ansprechrate als Patienten, bei denen dies nicht zutraf (43,1 % vs. 34,6 %) [12]. Das maximale Ansprechen von 48,8 % wurde mit 9 mg Erdaftinib pro Tag erreicht. Die Dauer des Ansprechens betrug im Median 6 Monate, das 12- und 24-Monats-OS lag bei 49 % bzw. 31 %. [12].

Fazit: Präzisionsonkologie beim Urothelkarzinom ermöglicht wichtige zusätzliche Therapieoptionen. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom sollten auf *FGFR*-Alterationen (Mutationen, Fusionen) getestet werden. Der *FGFR*-Inhibitor Erdaftinib erreicht bei vorbehandelten Patienten mit UC und *FGFR2/3*-Alterationen ein objektives Tumoransprechen von 40 %. Erdaftinib ist derzeit ebenso wie weitere *FGFR*-Inhibitoren, die in der klinischen Entwicklung sind, in der EU noch nicht zugelassen.

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Unser Wissen über die genetische Konstitution des Prostatakarzinoms ist in den letzten Jahren exponentiell gewachsen. Wir können davon ausgehen, dass – je nach Datenquelle – über 30 % der metastasierten Prostatakarzinome mindestens eine genetische Aberration aufweisen, die bei anderen Tumorentitäten prädiktiv für das Ansprechen einer zielgerichteten Therapie sind [13]. Nach dem antihormonellen und zytotoxischen Standbein gewinnt nun also die zielgerichtete Strategie im Sinne einer Präzisionsmedizin an Bedeutung.

Wenn es um präzisionsonkologische Ansätze beim Prostatakarzinom geht, spielen Gene, die an DNA-Reparaturprozessen beteiligt sind, eine überragende Rolle. Angeborene oder erworbene Mutationen in *DDR*(DNA-damage repair)-Genen finden sich bei metastasierten Prostatakarzinomen in 7–12 % der Fälle in der Keimbahn [13] und in 19 % der Fälle im Tumorgewebe (somatische Mutationen) [14]. Die wichtigsten und am häufigsten mutierten *DDR*-Gene beim Prostatakarzinom (PCA) sind *BRCA2*, *BRCA1*, *CDK12*, *ATM*, *FANCD2*, *PALB2* und *RAD51C* [15].

Alterationen in diesen Genen führen zu einer genomischen Instabilität, zur Stimulation der Tumorentwicklung und zur Ausbildung besonders aggressiver Tumoren. Sie ermöglichen auf der anderen Seite aber auch einen therapeutischen Ansatz, da Tumoren, die DNA-Doppelstrangbrüche nicht reparieren können, eine hohe Empfindlichkeit gegenüber *PARP*(Poly(ADP-Ribose)-Polymerase)-Inhibitoren aufweisen. Diesem Phänomen folgend hat nun auch die Präzisionsonkologie beim Prostatakarzinom Einzug gehalten.

Vor Kurzem wurden die *PARP*-Inhibitoren Olaparib und Rucaparib [16] in den USA für das Prostatakarzinom zugelassen. Olaparib wurde im November 2020 darüber hinaus auch in der EU für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom zugelassen – vorausgesetzt, die Erkrankung schreitet fort, die Patienten haben zuvor zumindest eine der neuen Antihormontherapien (ARTA) mit Abirateron oder Enzalutamid erhalten und es liegt eine nachgewiesene *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation vor. Vielversprechende Daten liegen auch für Niraparib und Talazoparib [17] vor. *PARP*-

Inhibitoren werden als Monotherapie und in Kombinationen in zahlreichen Studien untersucht (Tab. 2).

Die Zulassung von Olaparib beruht auf den Daten der Phase-III-Studie PROfound, der ersten positiven Biomarker-selektierten Phase-III-Studie beim Prostatakarzinom. Darin erhielten 387 Patienten 2:1-randomisiert entweder eine Therapie mit Olaparib oder mit einem ARTA, also Enzalutamid oder Abirateron/Prednisolon, nach Wahl des behandelnden Arztes. Eingeschlossen wurden Patienten, die mit einem ARTA und zu einem großen Teil auch mit Docetaxel vorbehandelt waren. Der primäre Studienendpunkt war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) in der Kohorte A (Patienten mit *BRCA1/2*- oder *ATM*-Alterationen).

Die Subgruppenanalyse der Studie belegte, dass Olaparib bei Männern mit *BRCA1/2*-positivem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod um 78 % reduzieren konnte (HR 0,22; 95%-KI 0,15–0,32; nominaler $p < 0,0001$) [18]. Olaparib verlängerte das rPFS im Median auf 9,8 Monate gegenüber 3,0 Monaten bei erneuter Gabe von Enzalutamid oder Abirateron. Der *PARP*-Inhibitor reduzierte das Sterberisiko um 37 % (HR 0,63; 95%-KI 0,42–0,95), mit einem medianen OS von 20,1 Monaten gegenüber 14,4 Monaten bei erneuter Gabe von Enzalutamid oder Abirateron [18, 19].

Wichtige Punkte für die Praxis sind die Auswahl der Patienten und die Art der Mutationssuche auf Basis der molekularen Testung. In der PROfound-Studie mussten 4.400 Männer voruntersucht werden, um 387 passende Patienten zu finden. Fehlendes Tumorgewebe bzw.

Tab. 2 Aktuelle Studien mit PARP-Inhibitoren beim metastasierten Prostatakarzinom.
Quelle: Autoren.

Studienname	Medikamente	Phase	NCT-ID	Studienpopulation
TALAPRO-2-Studie mit Talazoparib plus Enzalutamid vs. Enzalutamid als Monotherapie beim mCRPC mit DDR (DNA-damage repair)	Talazoparib + Enzalutamid vs. Enzalutamid	III	NCT03395197	metastasiert, kastrationsresistent
Javelin-PARP-Medley-Studie mit Avelumab plus Talazoparib bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren	Talazoparib + Avelumab	II	NCT03330405	metastasiert, kastrationsresistent
Phase-I/II-Studie zum Anti-PD-L1-Antikörper MEDI4736 in Kombination mit Olaparib und/oder Cediranib bei fortgeschrittenen soliden Tumoren und beim fortgeschrittenen oder rezidierten Ovarialkarzinom, triple-negativen Mammakarzinom sowie Lungen-, Prostata- und Kolorektalkarzinom	Durvalumab + Olaparib und/oder Cediranib	I/II	NCT02484404	metastasiert, kastrationsresistent
TRIUMPH Studie zu Rucaparib bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen	Rucaparib	II	NCT03413995	metastasiert, kastrations sensitiv
TRITON2 Studie bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit Androgenrezeptor-Antagonisten und einem Taxan vorbehandelt sind und bei denen eine homologe Rekombinationsdefizienz (<i>BRCA1/2</i> - oder <i>ATM</i> -Mutation) vorliegt	Rucaparib	II	NCT02952534	metastasiert, kastrationsresistent
TRITON3 Studie bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und homologer Rekombinationsdefizienz (<i>BRCA1/2</i> - oder <i>ATM</i> -Mutation)	Rucaparib vs. Investigator's choice (Docetaxel, Abirateron, Enzalutamid)	III	NCT02975934	metastasiert, kastrationsresistent
Studie bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit Androgenrezeptor-Antagonisten und einem Taxan vorbehandelt sind und bei denen eine homologe Rekombinationsdefizienz vorliegt	Niraparib	II	NCT02854436	metastasiert, kastrationsresistent

mangelhafte Qualität desselben machen oft eine genomische Untersuchung a priori nicht möglich. Bisher liegen ausreichend reproduzierbare Daten für NGS

aus Tumorgewebe vor, jedoch (noch) nicht aus Blutproben (ctDNA).

Fazit: Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom

sollten einer genomischen Testung zugeführt werden, um die Option der Therapie mit einem PARP-Inhibitor zu evaluieren. Mit der ersten Zulassung eines PARP-Inhibitors für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom mit *BRCA1/2*-Mutation wird das Therapiespektrum für diese Patientengruppe erweitert.

Welche molekulare Diagnostik ist die richtige?

Die Frage, welche Diagnostik bei welchem Patienten sinnvoll ist, hängt ab von der Tumorart, der bisherigen Vorbehandlung und damit der Wahrscheinlichkeit, bestimmte therapeutisch nutzbare Alterationen zu finden, der verfügbaren Methodik in der Molekularpathologie sowie der klinischen Dringlichkeit. Daher empfiehlt es sich, neben der Interpretation von Befunden auch bereits die Art der Diagnostik im molekularen Tumorboard festzulegen.

Kleine diagnostische Panels mit bis ca. 40 Genen sind schnell durchführbar, nicht zu kostspielig und in der bioinformatischen Analyse leicht zu überschauen. Diese Panels sind dazu geeignet, die bekannten genomischen Aberrationen abzubilden, inklusive der Alterationen für einen größeren Teil der zielgerichteten Therapeutika. Seltener Transkripte und Genfusionsprodukte lassen sich hierbei nicht detektieren. Genfusionen sind am besten auf RNA-Ebene nachweisbar, da eine Analyse auf DNA-Ebene aufgrund unscharfer Bruchpunkte der Fusionspartner aufwendig ist.

Neuerdings gibt es große Gen-Panels mit bis zu 500 Genen bzw. Genabschnitten, die ein erweitertes Profiling erlauben. Sie sind hinsichtlich der Bioinformatik komplexer, jedoch mit verbreiteten Algo-

Präzisionsonkologie im Netzwerk

Derzeit ist die klinische Onkologie für „one drug fits all“-Therapien ausgelegt, die dezentral und autonom von jedem Behandler bei geeigneter Indikation verschrieben werden können. Die Präzisionsmedizin stellt dieses dezentrale System fundamental auf den Kopf, da komplexe individuelle Merkmale einzelner Patienten zur Identifizierung der geeigneten Therapie herangezogen werden, die bisher nur in spezialisierten Zentren gemessen und ausgewertet werden können. Die flächendeckende Einführung einer Präzisionsmedizin erfordert somit eine grundlegende Änderung der Versorgungs- und Forschungsinfrastruktur und es stellt sich zunehmend die Frage nach der Integration der molekularen Diagnostik in die tägliche Routine. So ist etwa allein durch die Zulassung von PARP-Inhibitoren beim Prostatakarzinom in Deutschland mit mehreren zehntausend Patienten pro Jahr zu rechnen, die eine genetische Analyse ihres Tumors in Anspruch nehmen wollen.

Um möglichst allen Patienten die Möglichkeit zur Teilnahme an Präzisionsonkologie-Programmen zu ermöglichen, haben wir modellhaft für die Region Berlin-Brandenburg das Hauptstadt-Urologie-Netzwerk initiiert, an dem sich die niedergelassenen Urologinnen und Urologen der Region mit der Uro-Onkologie der Charité vernetzen.

Die Ärzte können dann Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren mit einem Teilnahmecode in das Netzwerk einladen. In einem adaptiven Portal werden die Patienten nach bestimmten Daten, etwa nach Therapiehistorie und Nebenwirkungen, befragt. Diese Daten werden zentral ausgewertet und die behandelnden Ärzte anschließend darüber informiert, ob beispielsweise Studien für ihre Patienten zur Verfügung stehen oder eine genetische Testung sinnvoll ist (die „barrierefrei“ vom Studienteam organisiert wird).

Alle Ergebnisse werden in unserem molekularen Tumorboard interdisziplinär besprochen. Die gewonnenen Daten stehen wiederum der Forschung zur Verfügung.

rithmen in der Routine einsetzbar. Diese Sequenzierungspanels haben den Vorteil, dass auch seltenere Aberrationen und größere Abschnitte von Genen, bei denen die Mutationen an unterschiedlichsten Stellen liegen können, abgedeckt sind.

Im Forschungskontext ist die Sequenzierung des gesamten Exoms oder des gesamten Genoms unter diagnostischen Laborkriterien etabliert; die Auswertung der Befunde mit bioinformatischen Algorithmen ist jedoch noch nicht soweit standardisiert, dass diese Analysen außerhalb dedizierter akademischer Zentren sinnvoll eingesetzt werden könnten. Ebenfalls bedeutsam ist es, Alterationen, soweit möglich, auch auf Proteinebene nachzuweisen, idealerweise durch immunhistochemische Verfahren. Dies gelingt aber nur in einem Teil der Fälle, da viele der benötigten Antikörper für die Routinediagnostik nicht verfügbar sind.

Breite Diagnostik klinisch und wirtschaftlich sinnvoll

Zur weiteren Therapieplanung bei kastrationsrefraktären metastasierten Prostatakarzinomen ist eine molekulare Analyse des Tumors zur Klärung des *BRCA1*- und *BRCA2*-Genmutations-Status notwendig, um die Indikation für die Anwendung des PARP-Inhibitors Olaparib zu prüfen. Weiterhin wird die Analyse zusätzlicher DNA-Reparaturgene (*ATM*, *BRIPI*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* und *RAD54L*) für den Einsatz von PARP-Inhibitoren sowie der Nachweis von Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Repair-Defizienz (dMMR) für den Einsatz von CPI empfohlen [17, 19].

Technisch, klinisch und wirtschaftlich gesehen ist es sinnvoll, diese Untersuchungen alle gemeinsam mittels einer

Next-Generation-Sequenzierung (NGS) durchzuführen. Bereits die Gene *BRCA1* und *BRCA2* erfordern eine so umfangreiche Analyse, dass diese mit einfachen klassischen Methoden (z. B. Sanger-Sequenzierung) nicht zu bewältigen sind. Bei der NGS-Technologie ist im Vergleich dazu die zusätzliche Analyse weiterer Gene technisch problemlos möglich; der Mehraufwand liegt vor allem in der komplexeren Auswertung.

Wirtschaftlich orientiert sich die Abrechnung solcher Multi-Gen-Analysen gemäß den Empfehlungen des **Bundesverbandes Deutscher Pathologen** an den Regelungen des EBM-Leistungskataloges (Kapitel 19.4) inklusive den dort verankerten Deckelungen. Bei der gemeinsamen Durchführung werden dadurch nur die ersten Gene (bis zur Deckelung) abgerechnet, die weiteren Gene verursachen keine darüber hinausgehenden Kosten.

Bei der alternativ zu diskutierenden Analyse in mehreren Schritten (zunächst bez. PARP-Inhibitoren, später bez. CPI etc.) würde jede Analyse unabhängig durchgeführt und abgerechnet – mit letztendlich deutlich höherem technischem Aufwand und in Summe höheren Einzelrechnungen. Weiterhin ist das in der Regel nur als Biopsie vorhandene Gewebe nach der ersten Analyse oftmals bereits aufgebraucht. Für eine weitergehende Diagnostik wäre dann eine neue Probenentnahme notwendig, die in der Regel unter stationären Bedingungen erfolgt und mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko für die Patienten assoziiert ist.

Summary

While modern precision medicine, which uses molecular diagnostics for patient subgroups to find the best possible therapy at the right time, is already routinely used for numerous tumor types [1], it is new territory in uro-oncology. But that is currently changing: For uro-oncological patients, especially for patients with urothelial and prostate cancer, molecular diagnostics and precision oncology are now expanding the therapeutic spectrum and enabling customized, individual therapeutic approaches. Patients with locally advanced urothelial carcinoma and patients with metastatic castration-resistant prostate carcinoma should undergo genomic testing in order to evaluate molecular-based treatment options. In this context, next generation sequencing enables a big step forward in the direction of individualized precision oncology. Even if only 15–20 % of patients can receive a new targeted therapy due to

genomic changes in the tumor or germline, the opportunity should be seized.

Keywords: precision medicine, urothelial carcinoma, prostate carcinoma, FGFR inhibitors, PARP inhibitors, NGS

Literatur:

1. El-Deiry WS et al. The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors. *CA Cancer J Clin* 2019; 69(4): 305-43.
2. Galsky MD et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395(10236): 1547-57.
3. Powles T et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New Engl J Med* 2020; *N Engl J Med* 2020; 383:1218-30.
3. Balar AV et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389(10064): 67-76.
4. von der Maase H et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005. 23(21): 4602-8.
5. Iyer G et al. Prevalence and co-occurrence of actionable genomic alterations in high-grade bladder cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(25): 3133-40.
6. Iyer G et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. *Science* 2012; 338(6104): 221.
7. Katoh M. Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16(2): 105-22.
8. Facchinetti F et al. Facts and New Hopes on Selective FGFR Inhibitors in Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2020; 26(4): 764-74.
9. FDA, FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma. 2019.
10. Loriot Y et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381(4) 338-48.
11. Loriot Y et al. 990TIP: Phase III LEAP-011 trial: First-line pembrolizumab with lenvatinib in patients with advanced urothelial carcinoma ineligible to receive platinum-based chemotherapy. *ESMO*. 2019, Barcelona.
12. Pritchard CC et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(5): 443-53.
13. Cancer Genome Atlas Research, N. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*, 2015; 163(4): 1011-25.
14. Robinson D et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015; 161(5): 1215-28.
15. FDA, FDA grants accelerated approval to rucaparib for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. 2020.
16. Stellato M et al. The emerging role of PARP inhibitors in prostate cancer *Expert Rev Anticancer Ther* 2020; 20(8): 715-26.
17. De Bono J et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England J Med* 2020; 382: 2091-102.
18. Hussain M et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Sep 20. doi: 10.1056/NEJMoa2022485. Online ahead of print.
19. Abida W et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol* 2019; 5: 471-8.



Prof. Dr. med. Thorsten Schlomm
Klinik für Urologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030-450 515 002
Fax: 030-450 515 912
thorsten.schlomm@charite.de



PD Dr. med. Maria De Santis
Klinik für Urologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030-450 615 187
Fax: 030-450 7515 913
maria.de-santis@charite.de

Dieser Beitrag entstand in Zusammenarbeit mit Dr. Claudia Schöllmann.