

## Projektzusammenfassung Westhoff

### **Analyse genetischer Mutationen in zellfreier zirkulierender DNA von Patienten mit einem lokalisiertem Prostatakarzinom vor und nach fokaler HIFU-Therapie – Korrelation mit dem histologischen Ergebnis und Entwicklung diagnostischer und prognostischer Biomarker**

Durch Ergänzung der systematischen Prostatabiopsie um bildgebende Modalitäten wie der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) konnten wesentliche Fortschritte in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms erzielt werden. Die Bildgebung mit anschließender gezielter Biopsie ermöglicht dabei nicht nur eine optimierte Detektion von Tumoren, sondern ebnet durch die genaue Beschreibung von Lokalisation und Ausdehnung auch den Weg für fokale Therapien ausgewählter Karzinome. Die bisher breiteste klinische Anwendung findet hierbei der hochintensiv fokussierte Ultraschall (HIFU). Insbesondere die geringere Morbidität der HIFU gegenüber leitliniengerechten Therapieverfahren stellt für Patienten eine attraktive Alternative dar. Die Auswahl geeigneter Patienten und valider Parameter zum Monitoring nach Therapie ist zur Zeit noch unzureichend geklärt. Die bisher genutzte Kontrollbildgebung und -biopsie zeigen zum einen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität Limitationen. So werden bis zu 15 % klinisch signifikanter Tumore bei MRT/Ultraschall-fusionierten Prostatabiopsien übersehen. Zum anderen gelingt die exakte Definition der Tumorausdehnung der Indexläsion mit der mpMRT noch nicht ausreichend, sodass Residualtumore in den Kontrollbiopsien häufig im Randbereich des Behandlungsareals nachgewiesen werden. Auch der Serum-PSA-Wert ist aufgrund des verbleibenden Restgewebes nach fokaler Ablation zur Verlaufskontrolle ungeeignet und in vergleichenden Untersuchungen der mpMRT unterlegen. Im metastasierten Stadium konnte zellfreie zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) im peripheren Blut neben zirkulierenden Tumorzellen (CTC) und RNA als Biomarker identifiziert werden. Auch beim lokalisierten Prostatakarzinom konnte die Nachweisbarkeit von ctDNA gezeigt werden. Insbesondere gelang die Identifikation als signifikanter prognostischer Marker für ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie.

Ziel des Stipendienprojektes ist es daher, bekannte prostatakarzinomtypische Aberrationen in ctDNA beim lokalisierten Prostatakarzinom als prognostischen Marker zur Risikostratifizierung und zur Verlaufskontrolle nach HIFU-Therapie zu untersuchen.

Die aufnehmende Abteilung des Deutschen Krebsforschungszentrums „Signalwege und funktionelle Genomik“ unter Leitung von Prof. Boutros verfügt dabei über mehrjährige Expertise im Bereich der „Liquid biopsy“ beim kolorektalen Karzinom.

In einer ersten Phase des Projektes sollen an Prostatakarzinom-Zelllinien Sequenzierungen für die häufigsten Mutationen und Copy Number Variationen im Prostatakarzinom (u.a. TMPRSS2:ERG, SPOP, FOXA1, PTEN, AR, MYC) etabliert werden. Hierzu werden Amplicon-Sequenzierungen von „Hot Spot“ – Mutationen, „low-depth“ Whole Genome Sequencing für Copy Number Variationen und Digital Droplet PCR auf ihre Eignung für diese Analysen überprüft. Die Datenauswertung wird in Zusammenarbeit mit Bioinformatikern der aufnehmenden Einrichtung durchgeführt. Die Analyse der Sensitivität zum ctDNA-Nachweis erfolgt anschließend in Verdünnungsreihen in gesundem Probandenblut. In der zweiten Phase des Projektes soll zunächst an korrespondierenden Gewebeproben (aus Prostatektomiepräparaten und Prostatabiopsien) und ctDNA aus Serumproben der gleichen Patienten die Nachweisbarkeit im lokalisierten Stadium überprüft werden. Bestätigt sich hierbei eine sensitive Detektion auch bei niedrigem Tumorzellen, sollen die Untersuchungen auf Serumproben der HIFU-Patienten übertragen werden, die im Rahmen laufender Studien an der Urologischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim behandelt werden.

Übergreifendes Vorhaben ist eine Korrelation von ctDNA mit Tumorzellen in mpMRT und Gewebe sowie mit klinischen und histopathologischen Parametern. Dies soll langfristig zur Entwicklung diagnostischer und prognostischer Modelle für die fokale Therapie des Prostatakarzinoms beitragen.