

## Die molekulare Klassifizierung des primären Prostatakarzinoms

**(The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer)**

**Autoren: The Cancer Genome Atlas Research Network, Journal: CELL 2015 November 05; 163 (4): 1011-1025**

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Thorsten Schlomm

### Hintergrund

Beim Prostatakarzinom besteht eine substanzielle klinische und molekulare Heterogenität. Als Teil des „The Cancer Genome Atlas“ (TCGA) präsentieren wir eine umfangreiche molekulare Analyse von 333 primären Prostatakarzinomen.

### Ergebnisse

Unsere Ergebnisse zeigen eine molekulare Klassifizierung, die aus sieben genetischen Subtypen besteht, die wiederum durch spezifische Genfusionen (EGR, ETV 1/4 und FLI 1) oder Mutationen (SPOP, FOXA1 oder IDH1) bestehen. Insgesamt können 74% der untersuchten Tumoren in einer dieser sieben Subgruppen eingeteilt werden.

Die Androgenrezeptoraktivität variierte weit zwischen den einzelnen Tumoren und den spezifischen genetischen Gruppen. SPOP und FOXA1 mutierte Tumore zeigten hierbei das höchste Level der Androgenrezeptoraktivität. 25% der untersuchten Prostatakarzinome zeigten sogenannte „actionable lesions“ in den PI3K oder MAPK signaling pathways und 19% der Tumoren weisen inaktive DNA repair-Gene auf. Diese beschriebenen Veränderungen lassen auf eine gezielte Therapie mit Target-Medikamenten bei Tumoren hoffen, die diese Veränderungen im molekularen Level aufweisen.

### Kommentar

Auch dieses Mal haben wir eine Arbeit mit Beteiligung unserer Klinik für die Literatur des Monats ausgesucht, da sie das erste Mal auf eine klinisch relevante, molekulare Klassifizierung des Prostatakarzinoms hinweist.

Die Arbeit ist im Rahmen des TCGA-Konsortiums in Zusammenarbeit mit über 30 internationalen Forschergruppen erstellt worden.

Aufgrund der technologischen Evolution und dramatischen Reduzierung der Kosten des „Next Generation Gene Sequencing“, ist die gesamte Genom-Sequenzierung auf dem Sprung eine klinische Routinediagnostik zu werden.

Ein Großteil unseres Wissens über Prostatakarzinom-Genomik kommt von den zwei größten Krebsgenom-Sequenzierungsprojekten, dem TCGA und International Cancer Gene Consortium (ICGC). Die Aufgabe beider Konsortien ist, die umfassende Sequenzierung der Genome der 50 relevanten Tumorentitäten. Um auch seltene genetische Veränderungen finden zu können, werden von jeder Tumorentität mindestens 500 individuelle Tumoren gesamtgenomisch sequenziert. Beide Konsortien sequenzieren zusammen über 30.000 individuelle Krebsgenome, die voraussichtlich Ende 2016 vorliegen werden. Zurzeit können wir bereits mehr als 20.000 individuelle Genome übersehen.

Die hier präsentierte TCGA-Studie zeigt uns erneut, dass das Prostatakarzinom ein genetisch sehr komplexer und heterogener Tumor ist, aber mit einer hohen Anzahl von analysierten Tumoren zunehmend ein molekulares Klassifizierungssystem sichtbar wird. Durch die Analyse von 333 individuellen Prostatakarzinomen konnten sieben molekulare Subgruppen identifiziert werden, in die 74% der untersuchten Tumoren eingeteilt werden können. Wir können davon ausgehen, dass diese bisher noch grobe Klassifizierung von sieben Gruppen gerade der Anfang zu einer umfangreichen molekularen Klassifizierung ist und, dass mit der Analyse von substantiell mehr Tumoren weitere und feinere molekulare Subgruppen gefunden werden.

Von einer hohen klinischen Relevanz ist die Tatsache, dass jeder dieser sieben molekularen Subgruppen durch eine einzige molekulare Veränderung, wie Genfusion oder -mutation, charakterisiert ist. Diese Veränderungen können mit einfachen Tests für wenige Euro mit Standardmethoden, wie sie in jedem Labor zur Verfügung stehen, analysiert werden und geben weiterhin die Möglichkeit, diese Veränderungen auch mit Paraffin eingebettetem Gewebe zu analysieren.

Wir denken, dass gerade diese Möglichkeit und Einfachheit der Diagnostik der vom TCGA präsentierten Resultate hochrelevant machen, denn der nächste Schritt zu einer klinisch anwendbaren molekularen Klassifizierung ist die Korrelation der genetischen Veränderungen mit dem klinischen onkologischen Langzeitverlauf. Auf breiter Ebene ist dieses nur möglich mit umfassend großen Paraffin-eingebetteten Tumorkollektiven und dokumentiertem Langzeitverlauf.

Insgesamt stellen die hier vorgestellten Ergebnisse den ersten fassbaren Schritt zu einer sogenannten Systembiologie des Prostatakarzinoms dar. Mit der zunehmenden Entwicklung der Techniken und weitersteigenden Anzahl von analysierten Tumoren, wird es wahrscheinlich möglich werden einen Tumor vor der Gabe einer Therapie, hinsichtlich des Ansprechens einzelner Therapien oder Therapiekombinationen, am Computer simulieren zu können.