

- ▶ Beim Prostatakarzinom gibt es nur **sehr wenige Mutationen**, aber eine **große genetische Unordnung**.
- ▶ Viele dieser genetischen Veränderungen sind **prognostisch und therapeutisch relevant**.
- ▶ Durch die **Fortschritte bei der Gensequenzierung** wird sich die Krebsmedizin fundamental ändern.
- ▶ Das komplette Genom eines Tumors kann heute **innerhalb einer Woche für ca. 1.000,- Euro** analysiert werden.



Routine-Gensequenzierung beim Prostatakarzinom – Konsequenzen für die Therapie

Das klinische Verhalten des Prostatakarzinoms reicht von langsam wachsenden Tumoren bis zu hoch aggressiven und metastatischen Krebserkrankungen. Aus großen Autopsiestudien wissen wir, dass eine große Anzahl von Männern zwar ein Prostatakarzinom entwickelt, dieses jedoch zeitlebens keine Symptome verursacht. So weisen bereits ca. 30 % der 30–40-jährigen Männer und 60 % der 50–60-jährigen Männer ein Prostatakarzinom auf¹. Es wird daher angenommen, dass ein relevanter Anteil von Patienten mit einem Prostatakarzinom ohne definitive Therapie – wie Operation oder Bestrahlung – und der damit assoziierten Nebenwirkungen, zeitlebens beobachtet werden kann². Andererseits stirbt jeder sechste Prostatakarzinompatient an seiner Erkrankung und im Gegensatz zu vielen anderen Tumorerkrankungen spielen zielgerichtete, genspezifische Medikamente („targeted therapy“) beim Prostatakarzinom bisher keine Rolle.

Die wichtigsten Ziele der Prostatakarzinomforschung sind daher:

1. Die Entwicklung von Verfahren, die eine möglichst frühzeitige und sichere Unterscheidung von indolenten Tumoren mit geringem Progressionsrisiko von den klinisch relevanten Tumoren zu erlauben.
2. Die Identifizierung von Patienten, die von einer gezielten molekularen Therapie profitieren.

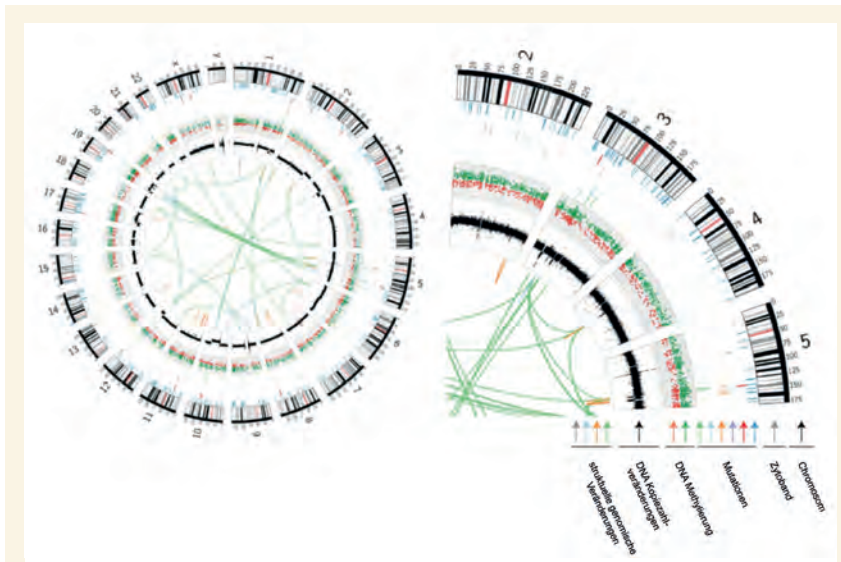
Das Prostatakarzinom unterscheidet sich klinisch deutlich von anderen soliden Tumoren: Klinisch unterscheidet sich das Prostatakarzinom von anderen soliden Tumoren durch seinen oft langsamen und klinisch indolenten Verlauf. Es kann angenommen werden, dass die meisten Tumoren schon 10–20 Jahre vor ihrer Diagnose entstanden sind³. Eine weitere Besonderheit des Prostatakarzinoms ist der PSA-Wert. Trotz aller – bisweilen unberechtigten – Kritik an der PSA-Früherkennung, ist diese der Schlüssel zur Heilung dieses Tumors. Die Herausforderung der nächsten Jahre wird sein, eine zuverlässige molekulare Klassifizierung des Prostatakarzinoms zu entwickeln, die uns erlaubt, den natürlichen Krankheitsverlauf des Tumors an diagnostischen Stanzbiopsien sicher vorherzusagen. Ein weiteres Charakteristikum des Prostatakarzinoms ist seine Heterogenität. So weisen die meisten Patienten mehrere individuelle Tumorfoci in ihrer Prostata auf und jeder Focus ist in sich wiederum sehr heterogen^{4, 5}. Eine der wichtigsten Fragestellungen ist es zu verstehen, ob es unterschiedliche Entstehungs- und Progressionsmechanismen gibt. Gibt es z. B. primär indolente Tumoren, die immer indolent bleiben, oder wird jeder Tumor mit der Zeit aggressiv? Oder entstehen aggressive Tumoren direkt als solche? Die Entschlüsselung dieser Mechanismen wird, neben der Entwicklung besserer Prognosemodelle, ebenso wichtig für die Entwicklung neu-



Prof. Dr. Thorsten Schlomm
Martini-Klinik, Prostatakarzinomzentrum,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Deutschland

er Therapien des metastasierten Prostatakarzinoms sein.

Gesamtgenomsequenzierung zum Verständnis molekularer Grundlagen von Krebs: Der *Cancer Genome Atlas* (TCGA) und das *International Cancer Genome Consortium* (ICGC) sind die beiden größten internationalen Krebsforschungsprojekte mit dem Ziel, eine große Anzahl aller bedeutenden Tumortypen mit *Next Generation Sequencing* zu untersuchen. Bis Ende 2015 erwarten wir, dass ca. 28.000 individuelle Tumoren komplett genomisch analysiert sind⁶. In diesen und anderen Projekten wurden bis heute mehr als 300 Prostatakarzinome analysiert^{7–10}. Komplementiert werden diese Studien durch Daten zu Genexpression und Genkopiezahl sowie chromosomaler und epigenetischer Veränderungen, die Einblicke in die molekularen Verände-



Ergebnisse des „next generation whole genome sequencing“, beginnend am äußeren Kreis: 1. Ring: Chromosomen und Zytoband (schwarz); 2. Ring: Genmutationen: blau = Mutationen in bekannten Krebsgenen, rot = biallelisch inaktivierte Gene, rosa = Einzelbasenvariationen, orange = inaktivierende Deletionen, hellblau = inaktivierende Inversionen, hellgrün = inaktivierende Translokationen; 3. Ring: DNA-Methylierungsregionen: dunkelgrün = hypermethyliert, rot = hypomethyliert; 4. Ring: somatische Kopiezahlveränderungen (Zugewinne und Verluste); 5. Ring: grün = Translokationen, orange = Deletionen, hellblau = Inversionen, grau = Duplikationen.
Adaptiert nach Weischenfeldt et al., Cancer Cell 2013; 23:159–70

Abb. 1: Genom eines Prostatakarzinoms (dargestellt als Circos plot)

lungen des Prostatakarzinoms in einzigartiger Detailfülle erlauben. Unsere Gruppe in Hamburg fokussiert sich im ICGC in Kooperation mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem European Molecular Biology Lab (EMBL) in Heidelberg sowie dem Max-Planck-Institut (MPI) in Berlin auf die Analyse sehr früher Tumoren von jungen Patienten („early onset prostate cancer“) und im TCGA in Kooperation mit den US-amerikanischen Kollegen um die Entschlüsselung besonders fortgeschrittener Tumoren.

Es ist zu erwarten, dass sich durch integrative Analysen der unterschiedlichen Datentypen ein immer präziseres Bild der molekularen Entstehung und der Progression des Prostatakarzinoms abzeichnen wird. Aus diesen Erkenntnissen werden zudem sowohl neue Kandidatengene zur Prognoseabschätzung als auch zur Therapie von fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung hervorgehen.

Genetische Besonderheiten des Prostatakarzinoms: Das Prostatakarzinom unterscheidet sich auch auf genetischer

Ebene deutlich von anderen soliden Tumoren. Die meisten Prostatakarzinome weisen z. B. im Vergleich zu Bronchial-, Kolon- oder Mamakarzinomen nur vergleichsweise wenige genomische Veränderungen auf. Bei den sehr kleinen Tumoren finden wir im Durchschnitt deutlich weniger als 50 molekulare Veränderungen pro Tumor. Diese Zahl kann bei anderen soliden Tumoren, wie z. B. beim Ovarial- oder Pankreaskarzinom, mehrere Tausend betragen. Auch das fortgeschrittene Prostatakarzinom kann bis zu mehrere Hundert genomische Veränderungen aufweisen. Viele dieser Veränderungen sind jedoch während der Tumorentstehung sekundär entstanden (so genannte „Passenger-Veränderungen“) und haben keine relevante biologische Bedeutung. Für die Identifizierung der Entstehungsmechanismen sind deshalb die sehr jungen Tumoren mit wenigen Veränderungen sehr wertvoll, da hier zu erwarten ist, dass viele dieser wenigen Veränderungen biologisch hoch relevant sind. Erste Ergebnisse aus den großen Sequenzierstudien zeigen weiterhin, dass das Prostatakarzinom nicht durch Mutationen in einzelnen Genen, sondern durch eine komplexe Unordnung des Genoms – so genannte strukturelle Variationen (Deletionen, Translokationen, Rearrangements, Genfusionen) – charakterisiert ist (**Abb. 1**).

Technische Revolution der Gensequenzierung wird die Onkologie fundamental verändern: Es ist zu vermuten, dass nach Beendigung der großen akademischen Sequenzierprojekte Ende nächsten Jahres alle wichtigen genomischen Mechanismen onkologischer Erkrankungen entschlüsselt sind. Es ist z. B. jetzt schon abzusehen, dass es nur wenige tumorrelevante zelluläre Pathways gibt. Diese spielen jedoch bei nahezu allen Tumoren in unterschiedlicher Ausprägung eine relevante Rolle. Das „Krebs-Alphabet“ besteht also nur aus wenigen Buchstaben. Mit diesen kann man aber unendlich viele Wörter in unterschiedlichen Sprachen schreiben. So kann z. B. jeder Pathway an zahlreichen verschiedenen

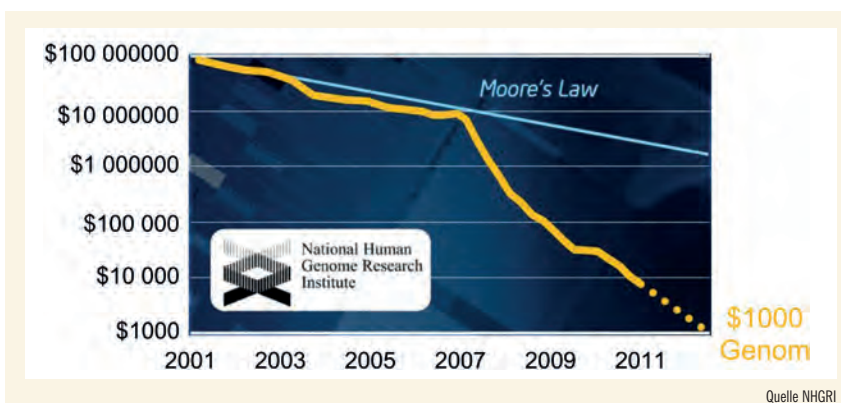


Abb. 2: Kostenentwicklung des Next Generation Sequencing

Stellen (Genen) auf verschiedenen molekularen Ebenen (DNA, RNA, miRNA, Methylom, Protein etc.) gestört sein und wiederum sehr komplex mit anderen Pathways interagieren. Das Ziel von ICGC und TCGA ist die Erstellung eines umfangreichen Kataloges aller bei Krebs auftretender molekularer Veränderungen. Der nächste Schritt wird dann die klinische Übersetzung dieses molekularen Alphabets in neue Präventions-, Diagnostik- und Therapieverfahren sein. Möglich wird die Routinesequenzierung von Krebserkrankungen durch die in den letzten Jahren stattgefundene Revolution im Bereich der Sequenzieretechniken. Die erste Sequenzierung eines menschlichen Genoms im Rahmen des Humangenomprojektes, dessen Ergebnisse im Jahre 2001 veröffentlicht wurden, kostete über 3 Mrd. Dollar und hat über 10 Jahre gedauert. Seitdem hat sich die Technik der Gesamtgenomsequenzierung so dramatisch verändert, dass eine komplette Sequenzierung heute in wenigen Tagen für

mittlerweile ca. 1.000 Dollar durchgeführt werden kann (**Abb. 2**). Das bringt die Routinesequenzierung von Tumoren in die preisliche Region einer Standard-MRT- oder -CT-Untersuchung. Aufgrund der obligat vor jeglicher Therapie vorliegenden Tumorbiopsien stellt das Prostatakarzinom einen Paradetumor zur Etablierung einer Routinegenomsequenzierung bei onkologischen Erkrankungen dar. Der nächste Schritt, an dem wir derzeit arbeiten, ist die Sequenzierung von im Blut zirkulierender Tumor-DNA (frei zirkulierende DNA oder zirkulierende Tumorzellen), welche die molekulare Charakterisierung von Metastasen erlaubt („liquid biopsy“), ohne diese selbst biopsieren zu müssen.

Zusammenfassung: In den letzten Jahren haben wir mit Hilfe moderner genomweiter Sequenzierverfahren ein immer differenzierteres Bild der molekularen Grundlagen des Prostatakarzinoms erlangen können. Es zeichnet sich ab,

dass durch die Kombination klassischer, histologischer und validierter molekularer Marker Verbesserungen in den Prognoseabschätzungen beim Prostatakarzinom zu erwarten sind, die zukünftig für mehr Patienten ein „active surveillance“ als realistische Therapieoption erscheinen lassen. Weiterhin werden bei vielen Prostatakarzinomen molekulare Veränderungen gefunden, die darauf hinweisen, dass zielgerichtete molekulare Therapien beim metastasierten Prostatakarzinom wirksam sein könnten. Als Konsequenz wird die Routinesequenzierung von Prostatakarzinomen vor jeglicher Therapieentscheidung in wenigen Jahren Standard sein. ■

- 1 Sakr WA et al., *In Vivo* 1994; 8:439–43
- 2 Graefen M et al., *Urologe A* 2008; 47:261–9
- 3 Lijja H et al., *JCO* 2007; 25:431–6
- 4 Krohn A et al., *Mod Pathol* 2014 [Epub ahead of print]
- 5 Minner S et al., *Mod Pathol* 2013; 6:106–16
- 6 International Cancer Genome Consortium, *Nature* 2010; 464:993–8
- 7 Berger MF et al., *Nature* 2010; 470:214–20
- 8 Barbieri CE et al., *Nature Genetics* 2012; 44:685–9
- 9 Grasso CS et al., *Nature* 2012; 487:239–43
- 10 Weischenfeldt J et al., *Cancer Cell* 2013; 23:159–70