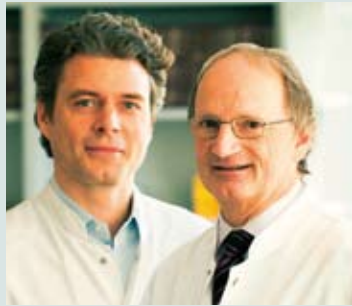


Welche Technologien und Trends werden unseren klinischen Alltag maßgeblich verändern?

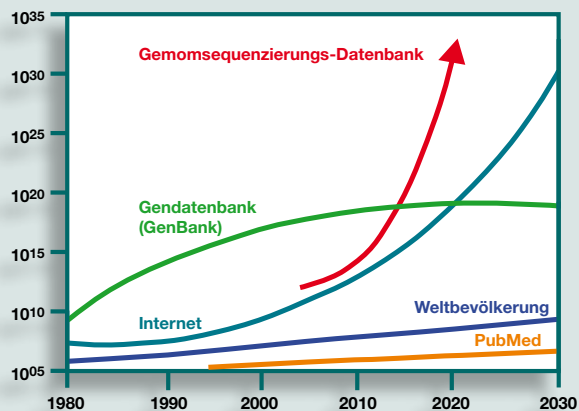


Von Prof. Dr. med. Thorsten Schlomm (li), Martini-Klinik, Prostatakarzinomzentrum, und Prof. Dr. med. Guido Sauter, Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Wir denken, dass sich die Onkologie in den nächsten Jahren sehr rasant verändern wird. Neue technologische Entwicklungen und die zunehmende Bedeutung des Internets in der Medizin mit der damit verbundenen Möglichkeit von „Big Data“-basierten Analysen werden dabei eine Hauptrolle spielen. Aufgrund der besonderen Biologie des Prostatakarzinoms und seiner großen gesellschaftlichen Relevanz haben wir Urologen die einzigartige Chance, diese Entwicklungen maßgeblich mitzugestalten.

Internet und Genomforschung

Die beiden sich derzeit am schnellsten entwickelnden Technologien sind das Internet und die Genomik. Das Internet vernetzt mittlerweile mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung, und moderne Gen-Sequenzierverfahren erlauben die



komplette Entschlüsselung eines individuellen Genoms an einem Tag für wenige hundert Euro. Beide Technologien haben gemeinsam, dass sie unvorstellbare Datenmengen (Big Data) produzieren; so produziert und speichert das Internet in einem Jahr so viele Daten wie die gesamte Menschheit seit Anfang ihres Bestehens in Büchern, CDs und Filmen. Ein menschliches Genom hat mehrere Milliarden Variablen, die, jede für sich, einzigartig sein können und deren Verknüpfung eine nahezu unendliche Anzahl an Kombinationen erlaubt (Abbildung unten links).

Jeder Mann bekommt Prostatakrebs

Aus Autopsie-Studien wissen wir, dass praktisch jeder Mann, wenn er nur alt genug wird, ein – meist indolentes – Prostatakarzinom entwickelt. Die molekularen Mechanismen hierfür sind hauptsächlich mit der Einwirkung des Testosterons auf die Prostatazellen zu erklären. Hierdurch kommt es durch das immer wiederkehrende Ablesen von androgen regulierten Genen durch Testosteroneinwirkung zu genetischen Brüchen, welche dann die Zellen sensibel für weitere genetische Veränderungen (genetische Instabilität) und letztendlich zur Tumorentstehung (sensibel) machen. Dieser Prozess betrifft alle Prostataepithelzellen gleichermaßen, sodass viele Männer unabhängig von ihrem „ersten Prostatakrebs“ einen zweiten, dritten oder sogar vierten Prostatakrebs entwickeln. Parallel dazu entstehen an verschiedenen Stellen in der alternden Prostata Krebsvorstufen (High Grade PIN). Man kann sich die alternde Prostata im Prinzip als genetisch verschlissenes Organ vorstellen, welches an vielen unabhängigen Stellen Tumore entwickelt. Bei keinem Tumor ist die Voraussage der individuellen Prognose so bedeutend wie beim Prostatakarzinom.

Die meisten häufig vorkommenden genomischen Veränderungen sind bereits identifiziert worden

In den letzten Jahren haben wir mithilfe moderner genomweiter Sequenzierverfahren ein immer differenzierteres Bild der molekularen Grundlagen des Prostatakarzinoms erlangen können. Vor allem die weltweit koordinierte Sequenzierung von hunderten von Prostatakarzinomen im Rahmen

des International Cancer Genome Consortium (ICGC) hat zu einem Katalog von hunderten molekularen Veränderungen geführt, welche beim Prostatakarzinom auf der Ebene von DNA und RNA vorkommen. Diese Veränderungen werden aktuell von vielen Forschergruppen weiter untersucht.

Übersetzung in die Klinik steht noch aus

Wenn man den bisherigen Stand der Forschung jedoch kritisch zusammenfasst, muss man sagen, dass der wichtigste Schritt – die Übersetzung dieser Erkenntnisse in klinisch sinnvolle Tests und Therapien – noch fehlt. Zwar gibt es hunderte von Studien, die auf die prognostische Bedeutung von einzelnen molekularen Markern hinweisen, doch wurden die meisten Studien an (zu) kleinen Patientenkollektiven durchgeführt und dementsprechend von anderen Autoren, welche den gleichen Biomarker an einem anderen (zu) kleinen Kollektiv untersuchten, häufig auch nicht bestätigt.

Für die Suche nach prognostischen Parametern bei einem Tumor mit sehr guter Prognose braucht es tausende von Patienten

Die Hamburger Patientenkohorte umfasst mittlerweile mehr als 20.000 Patienten nach Prostatektomie mit klinischen Verlaufsdaten. Alle diese Tumoren sind in Form von „Gewebechips“ gelagert, sodass die gesamte Kohorte in wenigen Tagen auf die Expression eines neuen potentiellen Prognosemarkers getestet werden kann. Mehr als 100 Biomarker wurden von uns bisher getestet, und es deutet sich an, dass verschiedene Marker-Kombinationen – in Verbindung mit einem „quantitativen“ Gleason-Grading (unter Berücksichtigung der exakten Anteile der Gleason-Grad-Komponenten) – eine bessere Prognoseabschätzung erlauben wird. Da unsere Untersuchungen ausschließlich an therapierten Patienten durchgeführt wurden, sind diese Daten leider nicht ohne weiteres auf die prätherapeutische Situation übertragbar.

Große Patientenkollektive zur Validierung fehlen

Die größte Herausforderung besteht somit in der Identifizierung von sehr vielen Patienten mit Daten zu den verschiedenen relevanten klinischen Endpunkten, wie z.B. klinisch

Prostatakarzinom

Fortsetzung von Seite 1

progressionsfreies Überleben ohne Therapie, Entwicklung von Metastasen, karzinomspezifisches Überleben und Ansprechen auf Therapien. Ausreichend große Kohorten mit solchen Endpunkten stehen zurzeit nicht zur Verfügung, da der onkologische Langzeitverlauf der überwiegenden Anzahl von Krebspatienten nicht systematisch erfasst wird. Die Lösung könnte die Etablierung einer globalen Prostatakrebsdatenbank sein. Bei geschätzten 11 Millionen weltweit lebenden und weiteren 20-30 Millionen innerhalb der letzten 20 Jahre verstorbenen Prostatakarzinompatienten muss es das Ziel der Prostatakarzinomgemeinschaft sein, die individuellen Krankheitsverläufe vieler dieser Patienten systematisch zu erfassen und der Wissenschaft zur Verfügung zu stellen.

„Big Data“ als Gegenmodell zur „hypothesenbasierten“ Forschung

Wir denken, dass „Big Data“-basierte Analysen die Medizin und die medizinische Forschung in den nächsten Jahren verändern werden. „Big Data“ werden automatisch kontinuierlich und ohne wissenschaftliche Absicht produziert. Ein gutes Beispiel hierfür ist „Google Flu Trends“, eine Internetseite, die Auskunft über nahende Grippewellen gab. Hierfür hat Google die aufgezeichneten Grippefälle aus bestimmten Regionen mit den Google-Suchergebnissen aus diesen Regionen verglichen und einen ständig neu lernenden Algorithmus entwickelt, der nur mithilfe von Suchmaschinenanfragen besser und genauer eine Grippewelle vorhersagen konnte als die offiziellen Behörden. Dieser Algorithmus besteht aus Millionen von Variablen, welche jede für sich genommen praktisch keinen Einfluss hat. Das klare Bild ergibt sich erst aus der Kombination aller Variablen. Warum Google Flu Trends ein gutes Beispiel für den Einfluss von Big Data ist, liegt in der Natur dieser Daten. Diese Suchmaschinendaten wurden nicht spezifisch für die Vorhersage von Grippewellen gesammelt. Hinter jeder Suchabfrage stand nicht die Hypothese, damit Krankheiten vorherzusagen. Und das unterscheidet Big Data von prospektiv wissenschaftlich erhobenen Daten, welche immer durch Hypothesen der sammelnden Wissenschaftler präselektioniert und beeinflusst sind. Solche Studiendaten erlauben meist lediglich eine zuvor formulierte Hypothese mehr oder minder genau zu beweisen oder zu verwerfen. Das Potential, unerwartete Beobachtungen zu machen oder neue Hypothesen zu generieren, haben diese Daten in der Regel nicht.

Globales Prostatakarzinomnetzwerk kann Forschung unterstützen

Wenn es gelänge, die krankheitsassoziierten Daten von auch nur 10% der weltweiten Prostatakrebspatienten in einer internetbasierten Datenbank zu sammeln, dann würden viele brennende Fragen beantwortet. Genau an diesem Projekt arbeitet derzeit eine internationale Gruppe von Patienten, Urologen, Pathologen und Informatikern. Die Entwicklung eines globalen Prostatakarzinomnetzwerkes (Progether) soll Patienten eine Plattform bieten, ihre individuellen Tumordaten und Krankheitsverläufe selber in ein internetbasiertes System einzugeben, um sich mit anderen Patienten zu vergleichen, zu kommunizieren und zu lernen, was andere Patienten in der gleichen Situation gemacht haben. Die eingegebenen Daten werden eine wichtige Ressource für die Wissenschaft darstellen. Bei einer genügend hohen Anzahl von beteiligten Patienten werden auch seltene, aber klinisch relevante Ereignisse und Situationen in so großer Anzahl identifiziert werden, dass auch für diese Patienten hilfreiche Informationen gesammelt werden können. Nicht zuletzt für uns Urologen könnte eine Zugriffsmöglichkeit auf weltweite Prostatakrebsdaten die tägliche Arbeit erheblich erleichtern.