

Individualisierte genbasierte Medizin beim Prostatakarzinom

Die Idee der individualisierten Krebstherapie ist es, einen Tumor oder seine Metastasen erst genetisch zu analysieren und anhand dieser Informationen gezielt medikamentös die gestörten genetischen Pathways, die zum Tumorwachstum führen, zu reparieren oder zu regulieren. Wie sehr wir diesem Ziel beim Prostatakarzinom schon nahegekommen sind und welche Herausforderungen noch auf uns warten, soll dieser Artikel kurz zusammenfassen.



T. Schlomm, Hamburg

Häufigste genomische Veränderungen bereits identifiziert

Ein Großteil unseres Wissens über die Genomik des Prostatakarzinoms kommt von den zwei größten Krebsgenomsequenzierungsprojekten, dem TCGA („The Cancer Genome Atlas“) und dem International Cancer Gene Consortium (ICGC). Die Aufgabe beider Konsortien ist die umfassende Sequenzierung der Genome der 50 relevanten Tumorentitäten. Beide Konsortien sequenzieren bis Ende 2017 über 30.000 individuelle Krebsgenome. Bereits jetzt besteht ein umfangreicher Katalog von Hunderten

molekularen Veränderungen, welche beim Prostatakarzinom auf der Ebene der DNA und RNA vorkommen. Diese Veränderungen werden aktuell von vielen Forschergruppen weiter hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz untersucht.

Molekulare Klassifizierungen des Prostatakarzinoms

Jüngst hat das TCGA-Konsortium – an welchem unsere Arbeitsgruppe ebenfalls beteiligt ist – eine umfassende Studie publiziert, die erneut zeigt, dass das Prostatakarzinom ein genetisch sehr komplexer und heterogener Tumor ist,

dass aber mit einer hohen Anzahl von analysierten Tumoren zunehmend ein molekulares Klassifizierungssystem greifbar wird.¹ Durch die Analyse von 333 individuellen Prostatakarzinomen konnten sieben molekulare Subgruppen identifiziert werden, in die 74% der untersuchten Tumoren eingeteilt werden können. Wir gehen davon aus, dass diese bisher noch grobe Klassifizierung von sieben Gruppen gerade der Anfang einer umfangreichen molekularen Klassifizierung des Prostatakarzinoms ist und dass mit der Analyse von substanziell mehr Tumoren weitere und feinere molekulare Subgruppen gefunden werden. Von hoher klinischer Relevanz ist die Tatsache, dass jede 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 vielen Laboren zur Verfügung stehen, analysiert werden und es gibt weiterhin die Möglichkeit, diese Veränderungen auch an in Paraffin eingebettetem Gewebe nachzuweisen. Es ist anzunehmen, dass uns molekulare Daten wesentlich genauer den natürlichen Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms vorhersagen lassen, was in Zukunft eine sichere Zuteilung von Patienten zu „Active surveillance“-Strategien erlauben wird.

KeyPoints

- Der TCGA („The Cancer Genome Atlas“) und das International Cancer Gene Consortium (ICGC) sequenzieren bis Ende 2017 über 30.000 individuelle Krebsgenome.
- Durch die Analyse von 333 individuellen Prostatakarzinomen konnten sieben molekulare Subgruppen identifiziert werden, in die ein Großteil der untersuchten Tumoren eingeteilt werden kann.
- Eine erste sehr vielversprechende Studie zeigt, dass Prostatakarzinompatienten, die Schäden an Genen aufweisen, welche für die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen verantwortlich sind, besonders gut auf PARP-Inhibitoren ansprechen.²
- Tumoren werden in Zukunft nicht mehr entitätsspezifisch, sondern genspezifisch behandelt werden.

Gezielte Medikamente

Bei vielen Tumorentitäten ist eine systemische Therapie ohne vorherige molekulare Analyse des Tumors undenkbar. So werden heute schon fast 50% der Bronchialkarzinome mit zielgerichteten Medikamenten behandelt. Beim Prostatakarzinom wurde vor einigen Monaten eine erste sehr vielversprechende Studie veröffentlicht: Sie zeigt, dass Patienten, die Schäden an Genen aufweisen, die für die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen verantwortlich sind (z.B. *BRCA1* & *BRCA2*), besonders gut auf sogenannte PARP-Inhibitoren ansprechen.² PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase) ist ein Enzym, welches eigentlich die Aufgabe hat, DNA-Einzelstrangbrüche zu reparieren, die in der DNA ständig zufällig auftreten. Wird PARP nun inhibiert, führen die Einzelstrangbrüche während der Zellteilung zu Doppelstrangbrüchen. Werden Doppelstrangbrüche nicht repariert, stirbt die Zelle. PARP-Inhibitoren wirken gezielt nur in den Tumorzellen, wo durch Mutationen oder andere genetische Schäden die Gene für die Doppelstrangreparatur ausgeschaltet sind. Insgesamt existieren derzeit ca. 400 solcher „Targeted therapy“-Substanzen, die schon für einzelne Tumorentitäten zugelassen sind oder sich in der Austestung befinden.

Gensequenzierung wird Routinediagnostik vor jeder Therapie

Aufgrund der technologischen Evolution und der dramatischen Reduzierung der Kosten des „next generation gene sequencing“ ist die gesamte Genomsequenzierung kurz davor, eine klinische Routinediagnostik zu werden. Daten der ICGC-PanCancer-Analysen deuten darauf hin, dass es wahrscheinlich nur wenige relevante molekulare Pathways gibt, die z.B. für eine Metastasierung verantwortlich sind. Diese Pathways sind nicht spezifisch für einen bestimmten Tumortyp, sondern spielen bei vielen oder allen Tumoren eine Rolle. Deshalb werden wir in Zukunft Tumoren auch nicht mehr entitätsspezifisch, sondern genspezifisch behandeln. Viele Pathways

kann man heute schon mit genspezifischen Medikamenten beeinflussen. Einem molekularen Pathway können jedoch Hunderte individuelle Gene angehören, die wiederum miteinander und mit anderen Pathways interagieren. So entsteht ein kompliziertes Netzwerk aus genetischen Verschaltungen. Dass ein Pathway gestört ist (überaktiv ist oder gedrosselt wird), kann mannigfaltige Ursachen haben. Das ist vergleichbar mit einem Auto, das nicht mehr fährt: Dafür kann eine defekte Zündkerze, ein platter Reifen oder ein Totalschaden des Motors die Ursache sein. Das Ergebnis – Auto fährt nicht – ist immer das gleiche, die Identifizierung der Ursache ist jedoch essenziell für eine effektive Reparatur. Dies gilt auch bei Krebs. Wir haben heute schon viele molekulare Reparaturmöglichkeiten im Sinne des Einsatzes von genspezifischen Medikamenten. Wir müssen nur bei jedem individuellen Tumor identifizieren, welches dieser Medikamente funktioniert. Das ist nur die vollständige Sequenzierung der gesamten DNA möglich.

„Liquid biopsy“: genetische Analysen aus dem Blut

Da das Prostatakarzinom sehr heterogen ist, können wir uns bei der Analyse genetischer Tumorfaktoren nicht auf Gewebeuntersuchungen verlassen, da Gewebeproben immer nur einen sehr kleinen Teil des Tumors repräsentieren und nicht zu erwarten ist, dass Primärtumorgewebe Metastasen repräsentiert, bzw. da auch Metastasen unterschiedliche genetische Profile haben. Man kann jedoch im Blut zirkulierende DNA analysieren. Metastasen in verschiedenen Organen sind zwar hinsichtlich ihrer molekularen Veränderungen heterogen, geben aber genetisches Material in die Blutbahn ab. Mittels Sequenzierung können im Blut genetische Veränderungen in den verschiedenen Metastasen ermittelt werden und das effektivste Medikament bzw. der effektivste Medikamentencocktail kann identifiziert werden. Zusätzlich kann die Effektivität der Therapie so ständig überprüft werden. Wird Mutation A eliminiert und tritt Mutation B auf, kann umgehend die

Therapie maßgeschneidert geändert werden. Das heißt, es kann künftig viel schneller auf einen „oncogenic switch“ (Klon A wird eliminiert, Klon B ist im Entstehen) reagiert werden. Es muss im Fall des Prostatakarzinoms nicht erst auf einen PSA-Anstieg oder einen metastatischen Progress gewartet werden, bis die Therapie umgestellt wird.

Zusammenfassung

In den letzten Jahren haben wir mithilfe moderner genomweiter Sequenzierungsverfahren 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 eine „active surveillance“ als realistische Therapieoption erscheinen lassen. Weiters werden bei vielen Prostatakarzinomen molekulare Veränderungen gefunden, die darauf hindeuten, 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. ■

Literatur:

¹ Cancer Genome Atlas Research Network: The molecular taxonomy of primary prostate Cancer. *Cell* 2015; 163(4): 1011-25

² Mateo J et al: DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(18): 1697-708

Autor:
Prof. Dr. Thorsten Schlomm
Martini-Klinik
Prostatakarzinomzentrum
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
E-Mail: tschlomm@uke.uni-hamburg.de
■ 1506