

Die Zukunft der Prostatakarzinomtherapie

# Gene und Bit/s werden den klinischen Alltag bestimmen

Thorsten Schlomm

Die Onkologie wird sich in den nächsten Jahren rasant verändern. Neue technologische Entwicklungen und die zunehmende Bedeutung des Internets in der Medizin mit der damit verbundenen Möglichkeit von Big-Data-basierten Analysen werden eine Hauptrolle spielen. Die große gesellschaftliche Relevanz des Prostatakarzinoms gibt uns Urologen die einzigartige Chance, diese Entwicklung maßgeblich mitzugestalten.

**D**erzeit entwickeln sich zwei Bereiche weltweit am schnellsten voran: das Internet und die Genomik. Beide haben gemeinsam, dass sie unvorstellbare Datenmengen, Big Data, liefern. Das Internet vernetzt mittlerweile mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung und moderne Sequenzierverfahren ermöglichen, ein individuelles Genom an einem Tag für wenige hundert Euro zu entschlüsseln. Mithilfe der modernen genomweiten Sequenzierverfahren gelang es auch in den vergangenen Jahren, ein immer differenzierteres Bild der molekularen Grundlagen des Prostatakarzinoms zu erhalten.

## Molekulare Klassifizierung des Prostatakarzinoms

Die weltweite koordinierte Sequenzierung von über tausend Prostatakarzinomen im Rahmen des International Cancer Genome Consortium (ICGC) und des The Cancer Genome Atlas (TCGA) hat zu einem Katalog von hunderten molekularen Veränderungen geführt, die beim Prostatakarzinom auf der Ebene der DNA und RNA vorkommen. Jüngst hat das TCGA-Konsortium, an dem unsere Arbeitsgruppe beteiligt ist, eine umfassende Studie publiziert, die erneut zeigt, dass das Prostatakarzinom

zwar ein genetisch sehr komplexer und heterogener Tumor ist, aber mit einer hohen Anzahl von analysierten Tumoren ein molekulares Klassifizierungssystem erkennbar wird [1]. Durch die Analyse von 333 individuellen Prostatakarzinomen wurden sieben molekulare Subgruppen identifiziert, in die 74 % der untersuchten Tumoren eingeteilt werden konnten. Wir gehen davon aus, dass diese bisher noch grobe Klassifizierung in sieben Gruppen der Anfang für eine umfangreiche molekulare Klassifizierung des Prostatakarzinoms ist, und dass mit der Analyse von substanziell mehr Tumoren weitere und feinere molekulare Subgruppen entdeckt werden. Von einer hohen klinischen Relevanz ist, dass jede der bisherigen sieben molekularen Subgruppen durch eine einzige molekulare Veränderung, beispielsweise eine Genfusion oder Mutation, charakterisiert ist. Diese Veränderungen können durch einen einfachen Test kostengünstig mit Standardmethoden analysiert werden. Damit besteht auch weiterhin die Möglichkeit, diese Veränderungen mit Paraffin eingebettetem Gewebe zu analysieren.

Es ist anzunehmen, dass uns molekulare Daten wesentlich genauer den natürlichen Krankheitsverlauf des Prosta-

takarzinoms vorhersagen lassen. Dies erlaubt uns, in Zukunft die Patienten sicher in Active-Surveillance-Strategien einzuteilen.

## Genomsequenzierung entwickelt sich zur Routinediagnostik

Aufgrund der technologischen Evolution und dramatischen Reduzierung der Kosten des „next-generation gene sequencing“, ist die gesamte Genomsequenzierung dabei, eine klinische Routinediagnostik zu werden. Das gesamte menschliche oder das Tumorgenom komplett zu analysieren, wird in naher Zukunft weniger kosten als eine Magnetresonanztomografie, und uns helfen individualisiertere Therapieentscheidungen zu treffen.

## Mehr gen-, weniger entitätsspezifische Tumorthherapie

In der Onkologie ist eine generelle Entwicklung hin zur individualisierten, genbasierten Therapie zu beobachten. Dafür sprechen unter anderem die jüngsten Therapieerfolge beim metastasierten Melanom und auch bei Lungentumoren. Letztere werden heute schon fast zur Hälfte anhand von genetischen Analysen gezielt genspezifisch therapiert. Derzeit werden Tumoren vornehmlich noch nach ihrer topografischen Lage – ähnlich den Fundorten in der Archäologie – eingeteilt. Danach ist ein Prostatakarzinom ein Prostatakarzinom, weil es in der Prostata detektiert wurde. Erste Daten der ICGC-Pan-Cancer-Analysen – ein Vergleich aller Tumorentitäten auf genetischer Ebene – weisen darauf hin, dass es wahrscheinlich nur wenige relevante molekulare Pathways, gibt, die zum Beispiel für eine Metastasierung

verantwortlich sind. Diese Pathways sind nicht spezifisch für einen bestimmten Tumortyp, sondern spielen bei vielen, wahrscheinlich allen Tumoren eine wichtige Rolle. Beispielsweise existieren Prostatakarzinome, die Mammakarzinomen, Kolonkarzinomen oder Bronchialkarzinomen genetisch viel ähnlicher sind als anderen Prostatakarzinomen. Deshalb werden wir in Zukunft Tumoren immer häufiger nicht entitätsspezifisch, sondern genspezifisch behandeln: Warum sollte ein BRAF(v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)-verändertes Prostatakarzinom nicht genauso behandelt werden wie ein BRAF-verändertes Melanom?

### Gezielte Therapien

Viele Pathways kann man heute schon mit genspezifischen Medikamenten behandeln. Zu den prominentesten Beispielen gehört Trastuzumab beim Mammakarzinom. Einem einzelnen molekularen Pathway können jedoch hunderte individuelle Gene angehören, die wiederum untereinander und mit anderen Pathways interagieren. Dadurch entsteht ein kompliziertes Netzwerk aus genetischen Verschaltungen.

Dass ein Pathway gestört, also überaktiv oder gedrosselt, ist, kann viele Ursachen haben. Das ist vergleichbar mit einem fahruntüchtigen Auto. Ursache kann eine defekte Zündkerze, ein platter Reifen oder ein Totalschaden des Motors sein. Das Ergebnis, dass das Auto nicht fährt, bleibt dasselbe. Um es effektiv reparieren zu können, ist es jedoch essenziell, die Ursache zu identifizieren. Das Gleiche gilt auch für Krebserkrankungen. Wir haben heute schon viele molekulare Reparaturmöglichkeiten im Sinne von genspezifischen Medikamenten. Wir müssen nur noch identifizieren, bei welchem Tumor welches der Medikamente am besten funktioniert. Das gelingt nur, indem die gesamte DNA vollständig sequenziert wird, denn jeder Abschnitt des Genoms könnte für das Karzinom verantwortlich sein.

Bis dato bestand die Annahme, dass es nur ein paar Dutzend Mechanismen gibt, die therapierbar sind. Wir werden jedoch dahingehend umdenken müssen, dass wir in Zukunft einen – anhand der Gendaten – maßgeschneiderten Cock-

tail von verschiedenen Medikamenten gleichzeitig verabreichen werden. Beim Prostatakarzinom wurde vor einigen Monaten eine erste, vielversprechende Studie veröffentlicht, die zeigt, dass Patienten mit Schäden an den Genen, die für die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen verantwortlich sind, z.B. die BRCA(Breast Cancer)-Gene 1 und 2, besonders gut auf sogenannte PARP(Poly-[ADP-Ribose]-Polymerase)-Inhibitoren ansprechen [2].

PARP ist ein Enzym, das eigentlich die Aufgabe hat DNA-Einzelstrangbrüche zu reparieren, die in der DNA ständig zufällig auftreten. Wird PARP inhibiert, führen die Einzelstrangbrüche während der Zellteilung zu Doppelstrangbrüchen. Bleiben letztere ohne Reparatur, stirbt die Zelle. PARP-Inhibitoren wirken deshalb gezielt nur in den Tumorzellen, in denen durch Mutationen oder andere genetische Schäden die Gene für die Doppelstrangreparatur ausgeschaltet werden.

### Effektivere Medikation nach „liquid biopsy“

Das Prostatakarzinom ist sehr heterogen, sodass wir uns bei der Analyse genetischer Tumorfaktoren nicht auf Gewebeuntersuchungen verlassen können. Diese stehen immer nur für einen sehr kleinen Teil des Tumors und es ist nicht zu erwarten, dass Primärtumorgewebe Metastasen repräsentiert. Zudem haben Metastasen unterschiedliche genetische Profile. Jedoch ist es möglich, im Blut zirkulierende DNA zu untersuchen. Metastasen in verschiedenen Organen sind zwar hinsichtlich ihrer molekularen Veränderungen heterogen, geben aber alle genetisches Material in die Blutbahn ab. Mittels Sequenzierung können dadurch genetische Veränderungen in den verschiedenen Metastasen im Blut ermittelt und das effektivste Medikament oder die effektivste Medikamentenzusammenstellung identifiziert werden. Darüber hinaus kann der Nutzen der Therapie ständig überprüft werden. Der diagnostische Nachweis wird „liquid biopsy“ genannt.

Wird Mutation A eliminiert und tritt Mutation B auf, ist es möglich, die Therapie umgehend dementsprechend maßgeschneidert zu ändern. Das heißt, es

kann künftig viel schneller auf einen „oncogenic switch“, das heißt Klon A wird eliminiert, Klon B ist im Entstehen, reagiert werden. Beim Prostatakarzinom muss somit nicht erst auf einen PSA-Anstieg oder einen metastatischen Progress gewartet werden, um die Therapie umzustellen.

### Das Internet demokratisiert die Information

Immer mehr Menschen sind bereit, persönliche Daten, also auch Gesundheits- oder Krankheitsinformationen, über das Internet mit anderen zu teilen. Der Markt der Wearables – kleine tragbare Instrumente, die Bewegungs- und Körperfunktionsdaten messen und ins Internet senden – ist in den letzten zwei Jahren geradezu explodiert.

Das Internet der Dinge (Internet of Things, IoT), also die Kommunikation smarterer Geräte untereinander, erlaubt es anderen Personen sogar an unserer Raumtemperatur oder Füllung des Kühlschranks teilzuhaben.

Das Internet ist heutzutage meist die erste Quelle für Informationen und Meinungsbildung. Bevor ein Hotel gebucht oder ein Produkt gekauft wird, suchen die Menschen im Internet nach Bewertungen und Meinungen anderer über das gewünschte Produkt. Das Wichtigste am Internet ist aber, dass es keine Grenzen hat. Es verbindet Menschen – und neuerdings auch Gegenstände – an jedem Ort der Welt in Echtzeit. Es interessiert sich nicht für den ökonomischen Status und kennt keine Bildungshürden, Landesgrenzen oder ethnischen Unterschiede. Fast jeder Mensch mit Internetzugang hat den gleichen Zugriff auf Informationen. Die Information wird demokratisiert.

Früher war der Zugang zu Informationen sehr exklusiv. Um beispielsweise Literatur über eine bestimmte Erkrankung zu bekommen, benötigte man Zugang zu einer Universitätsbibliothek, musste wissen, wie man das Paper findet und es dann auch noch verstehen können. Heute ist jede Veröffentlichung sofort über das Internet in fast jeder Sprache erhältlich. Studien werden zusätzlich laienverständlich in zahlreichen Foren zusammengefasst und diskutiert.



### Das Internet fördert die Transparenz in der Medizin

Immer mehr Patienten kommen durch eigene Internetrecherche bereits „vorgebildet“ zum Arzt. Dieser muss sich immer häufiger für Empfehlungen rechtfertigen und erklären, warum Alternativen aus seiner Sicht nicht so gut sind, wie die von ihm präferierte Methode. Die Zeiten, in denen Aussagen wie „So haben wir das immer gemacht“ oder „Bin ich hier der Arzt oder Sie?“ häufiger vorkamen, sind erfreulicherweise vorbei. Patienten demokratisieren sich zunehmend durch das Internet. Es ist nur eine Frage der Zeit, bis alle Ärzte und Kliniken öffentlich im Internet bewertet und verglichen werden, umfangreiche Online-Tools helfen, Diagnosen und Behandlungen zu finden und Patienten ihre Behandlung maßgeblich mitbestimmen. Aus meiner Sicht, wird das Ärzte und Patienten auf jeden Fall zu besseren Partnern machen.

### Big Data werden eine entscheidende Rolle spielen

Weniger unmittelbar, sondern mehr in den Tiefen des Internet entsteht eine neue kollektive Schwarmintelligenz. Alle Spuren und Informationen, die wir im Internet hinterlassen, bilden ein virtuelles kollektives Gedächtnis. Daten, die automatisch, kontinuierlich und ohne wissenschaftliche Absicht oder Hypothese produziert werden, nennen wir Big Data. 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 daraus einen ständig neu lernenden Algorithmus entwickelt. Dieser konnte allein mithilfe von Suchmaschinenanfragen besser und genauer eine Grippewelle vorhersagen als offizielle Behörden. Er besteht aus Millionen von Variablen, die 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 für

Grippewellen gesammelt. Hinter jeder Suchabfrage stand nicht die Hypothese damit Krankheiten vorherzusagen. Genau das unterscheidet Big Data von prospektiv wissenschaftlich erhobenen Daten. Diese sind immer durch Hypothesen der sammelnden Wissenschaftler präselektiert und beeinflusst. Solche Studiendaten erlauben meist lediglich eine zuvor formulierte Hypothese mehr oder minder genau zu beweisen oder zu verwerfen. Das Potenzial unerwartete Beobachtungen zu machen oder neue Hypothesen zu generieren, haben diese Daten in der Regel nicht.

### Schwarmintelligenz: von Patienten lernen!

Über 95 % des Wissens über Krankheiten ist nicht systematisch gespeichert, sondern existiert nur in Krankenakten und in den Köpfen der Patienten. Das ist so, als ob es keine Bibliotheken geben würde, sondern nur lose Buchseiten, die ungeordnet über die ganze Welt verteilt sind. Das führt dazu, dass unsere evidenzbasierte Medizin, vor allem im Fall von seltenen Erkrankungen, häufig nur auf Anekdotenwissen basiert.

Beispielsweise leben derzeit weltweit über elf Millionen Männer mit der Diagnose Prostatakrebs. Viele davon leben mit dieser Diagnose schon viele Jahre und wissen exakt, welche Therapien sie erhalten haben, wie diese gewirkt haben und mit welchen Nebenwirkungen. Fehlt Ihnen eine Information, wissen sie außerdem genau, wo sie diese Daten herbekommen. Wenn wir alle diese individuellen Patientenhistorien zusammenfassen würden, ständen uns geschätzte 60 Millionen Jahre akkumuliertes Wissen über Prostatakrebs zur Verfügung! Demgegenüber sind in unserer wissenschaftlichen Literatur weniger als 300.000 akkumulierter Patientenjahren zusammengefasst – den größten Anteil machen Screeningstudien aus. Das bedeutet, dass wir unsere medizinische Evidenz auf weniger als ein Prozent des theoretisch zur Verfügung stehenden Wissens aufbauen. Auch unser derzeitiger Goldstandard zur Evidenzsynthese – prospektiv randomisierte Studien – haben zahlreiche Limitationen. Häufig werden nur positive Studien publiziert oder – insbesondere für Medikamenten-

zulassungsstudien – Patienten selektiert, welche die Realität nicht besonders repräsentativ abbilden. Die Studien untersuchen häufig auch zu wenige „soft endpoints“ wie Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Wenn es gelänge die krankheitsassoziierten Daten von auch nur 10 % der weltweiten Prostatakrebspatienten in einer internetbasierten Datenbank zu sammeln und diese Daten jedem Patienten, Arzt und Wissenschaftler zur Verfügung zu stellen, dann würden viele brennende Fragen beantwortet. Genau an diesem Projekt arbeitet derzeit eine internationale Gruppe von Patienten, Ärzten und Informatikern. Die Entwicklung eines globalen Prostatakarzinomnetzwerkes – progether.com – soll Patienten eine Plattform bieten, ihre individuellen Tumordaten und Krankheitsverläufe selber in ein internetbasiertes System einzugeben, um mit anderen Patienten zu kommunizieren sowie zu vergleichen beziehungsweise zu lernen, was andere Patienten in der selben Situation gemacht haben. Die eingegebenen Daten werden eine wichtige Ressource für die Wissenschaft darstellen. Bei einer genügend hohen Anzahl von beteiligten Patienten werden 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.

#### Literatur

1. Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell*. 2015;5;163(4):1011–25.
2. Mateo J, Carreira S, Sandhu S et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1697–708.



**Prof. Dr. med. Thorsten Schlomm**  
Martini-Klinik, Prostatakarzinomzentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistr. 52, 20246 Hamburg  
E-Mail: tschlomm@uke.uni-hamburg.de