

- ▶ Große Hoffnungen liegen darin, den natürlichen Verlauf eines Prostatakarzinoms mittels genetischer Faktoren voraussagen zu können.
- ▶ Zurzeit wird am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ein **integrierter genetisch-morphologischer Score** entwickelt. Dieser Score soll die Bestimmung, wie alt ein Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose ist und wie schnell er sich innerhalb der nächsten Jahre entwickeln wird, unterstützen.



Helfen genetische Marker zur Vorhersage der Aggressivität des Prostatakarzinoms?

Die Antwort auf diese Frage ist ein klares Ja! Aber, ist das überhaupt die richtige Frage? Aus unserer klinischen Erfahrung wissen wir, dass es unterschiedliche natürliche Krankheitsverläufe (natural history) des Prostatakarzinoms gibt. Besonders beeindruckt uns immer wieder schnell progrediente Tumoren, welche meistens schon zum Zeitpunkt der Diagnose aggressive Merkmale aufweisen. Im Gegensatz dazu sind die

Tumoren vieler Patienten weitgehend indolent und würden den betroffenen Patienten wahrscheinlich Zeit seines Lebens nicht beeinträchtigen. Wieder andere Tumoren zeigen zunächst einen günstigen Verlauf und sind von den indolenten Karzinomen klinisch nicht zu unterscheiden, entwickeln jedoch dann im zeitlichen Verlauf aggressive Merkmale, wie lokal invasives Wachstum oder Metastasierung. Sind das nun alles die gleichen

Tumoren, nur die einen sind schon älter und die anderen gerade im Frühstadium? Oder gibt es von Anfang an unterschiedliche Tumorarten, sodass bei jedem Karzinom schon im frühesten Stadium klar ist, wie es sich in einigen Jahren weiter entwickeln wird? Übertragen auf die Ebene der Tumor-Histologie heißt die Frage: Gibt es eine Evolution von Gleason 3 zu Gleason 4 zu Gleason 5? Oder existieren primär Gleason-4- oder -5-Karzinome, welche keine Evolution über den Gleason-3-Schritt genommen haben?

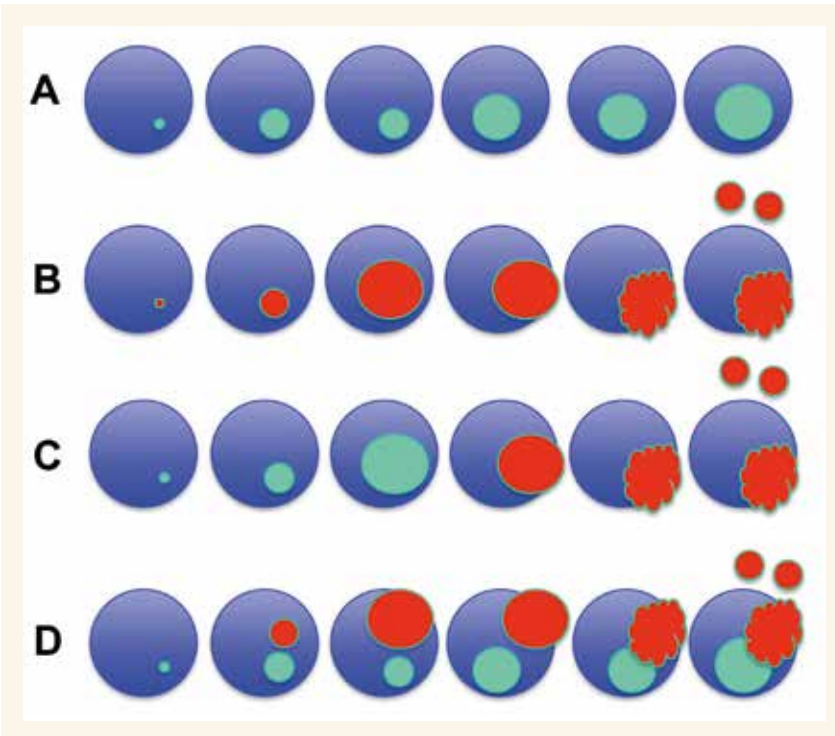


Abb.: Hypothesen zum natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms.

(A) klinisch indolente Tumoren, die zeitlebens keine Gefahr darstellen (B) primär aggressive Tumoren (C) genetische Evolution (D) mehrere Tumoren innerhalb der Prostata können sich unabhängig voneinander entwickeln

Natürlicher Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms

Eine der wichtigsten Herausforderungen in der Prostatakrebsforschung ist es, Faktoren zu finden, die den natürlichen Verlauf einer Prostatakrebserkrankung (ohne eine Therapie durchzuführen) anhand von klinisch pathologischen oder genetischen Markern sicher vorhersagen, um Patienten eine maßgeschneiderte Therapie anbieten zu können.

Einer der größten Störfaktoren bei dieser Fragestellung ist, dass Prostatakarzinome oft heterogen sind, mit teilweise multiplen unabhängigen Primärtumoren innerhalb einer Prostata, welche sich auch genetisch voneinander unterscheiden¹. Im Falle von mehreren Tumorherden in einer Prostata stellt sich die Frage, ob diese verschiedenen Tumor-Foci „Brüder“ sind, welche eine gemeinsame genetische Herkunft haben, oder ob sie lediglich Nachbarn darstellen, die genetisch und vom Ursprung her nicht viel gemeinsam haben. Die Beantwortung



dieser Fragen hätte eine enorme klinische Bedeutung! Wenn lebenslang indolent bleibende Tumoren wirklich existieren, dann müssen wir lernen, diese sicher zu identifizieren – und eventuell darüber diskutieren, diese Läsionen eventuell nicht länger Krebs zu nennen. Wenn alle oder ein Großteil der Prostatakarzinome mit der Zeit aggressiv werden, müssen wir lernen vorherzusagen, wann der Tumor aggressiv wird und die Geschwindigkeit des Tumorwachstums mit der verbleibenden Lebenszeit des Patienten korrelieren. Wenn wir davon ausgehen, dass eine Evolution von indolenten zu aggressiven Tumoren besteht, wäre es wichtig, das aktuelle Alter des Tumors und seine Wachstumsgeschwindigkeit sowie den Evolutionsdruck sicher zu bestimmen. Wenn genetisch unterschiedliche Tumoren innerhalb einer Prostata existieren, müssen wir diese sicher trennen (z. B. mittels Bildgebung) identifizieren und genetisch charakterisieren.

Große Hoffnungen liegen darin, den natürlichen Verlauf eines Prostatakarzinoms mittels genetischer Faktoren voraussagen zu können. Hierzu wäre jedoch die Voraussetzung, dass genetische Faktoren, die in der Zukunft zu einem Progress des Tumors führen, bereits zum Zeitpunkt der Diagnose identifizierbar und messbar wären. Im Gegensatz hierzu steht die Hypothese, dass Tumoren sekundäre und tertiäre dann zur Aggressivität führende genetische Veränderungen erst im Laufe der Zeit (und auch häufig zufällig) akquirieren und man die Wahrscheinlichkeit derartiger Ereignisse bei einem Tumor im Anfangsstadium nicht vorherzusagen kann.

Was wissen wir über die Genetik des Prostatakarzinoms?

Mittlerweile scheinen die am häufigsten vorkommenden genetischen Veränderungen beim Prostatakarzinom identifiziert zu sein. Dieses Wissen haben wir durch die beiden großen internationalen

Gensequenzierungs-Konsortien (ICGC = International Cancer Genome Consortium und dem TCGA = The Cancer Genome Atlas). In beiden Konsortien wurden bisher über tausend Prostatakarzinome komplett genetisch mittels „Next Generation Sequencing“ auf allen genomischen Ebenen analysiert. Hierbei wurden bereits die häufigen genetischen Läsionen identifiziert (welche bei mindestens 3 % aller Tumoren vorkommen). So konnte z. B. das TCGA-Konsortium – an welchem unsere Gruppe ebenfalls beteiligt ist – im November 2015 die erste molekulare Klassifizierung publizieren, die zeigt, dass ca. 75 % der Prostatakarzinome in sieben genetische Subgruppen eingeteilt werden können, welche durch eine einzige molekulare Veränderung, wie z. B. Genfusionen oder -mutationen, charakterisiert sind.²

Übersetzung in die Klinik

Was nun fehlt, ist die Übersetzung unseres molekularen Wissens in die klinische Routine. Hierzu müssen wir den Genotyp mit dem Phänotyp des Tumors und dem onkologischen Langzeitverlauf der Patienten korrelieren. Das ist nur an historischen Patientenkollektiven mit dokumentiertem onkologischen Langzeitverlauf möglich. Unsere Martini-Klinik hat bereits vor 20 Jahren mit der Sammlung von Langzeitdaten bei Patienten nach radikaler Prostatektomie begonnen. Mittlerweile blicken wir auf ein Kollektiv von über 15.000 Patienten mit voll dokumentiertem Langzeitverlauf. Alle diese Tumoren haben wir zusätzlich in einen sogenannten Tissue Microarray (TMA) integriert, der es uns ermöglicht, alle 15.000 Tumoren mit einem molekularen Marker innerhalb von einem Tag zu analysieren. Bisher haben wir über 200 molekulare Marker an diesem großen Tumor-Set analysiert und nun begonnen, die verschiedenen Marker-Konstellationen bioinformatisch auszuwerten.

„Prostatakarzinom Tacho“ ...

... durch Kombination von Genetik und quantitativen Gleason-Grad: Wir sehen bestimmte Genveränderungen, die wahrscheinlich eher für die Initiierung eines Prostatakarzinoms verantwortlich sind, wie z. B. die TMPRSS2:ERG-Fusion, die am Anfang der Tumorentstehung steht und die betroffenen „frühen“ Tumorzellen anfällig für die Entstehung weiterer Genveränderungen macht. Demgegenüber finden wir sogenannte „Accelerator-Gene“, die eher für die Progression und Geschwindigkeit des Tumors verantwortlich sind. Dies ist in etwa analog zu einer Gangschaltung beim Auto, sobald ein „Accelerator-Gen“ befallen ist, schaltet ein Tumor „einen Gang hoch“. Wir beginnen nun, eine Formel zu entwickeln, die wir „molekularen Tacho“ nennen, wo wir das Alter (Kilometerleistung), die aktuelle Geschwindigkeit, Beschleunigung (Drehzahlmesser) und Evolutionsdruck (Anzahl der möglichen Gänge) ablesen können. Zurzeit kombinieren wir diese molekularen Faktoren, welche sehr einfach an Routine-Paraffin-eingebetteten Stanzbiopsien zu diagnostizieren sind, mit einem neuen ebenfalls an dem historischen Kollektiv von über 15.000 Prostatakarzinomen entwickelten quantitativem Gleason-System³ zu einem integrierten genetisch-morphologischen Score. Dieser Score soll die Bestimmung unterstützen, wie alt ein Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose ist und wie schnell er sich innerhalb der nächsten Jahre entwickeln wird. Erste Daten zeigen, dass die Kombination einer optimierten histologischen Untersuchung mit einer molekularen Testung eine wesentlich bessere Einschätzung eines Tumors erlaubt als aktuell übliche Verfahren. Die größte Herausforderung ist es nun, diese Erkenntnisse in ein reproduzierbares und flächendeckend einsetzbares diagnostisches Verfahren umzusetzen. ■

¹ Brocks D et al., Cell Rep 2014; 8(3):798–806

² Cancer Genome Atlas Research Network, Cell 2015; 163(4):1011–25

³ Sauter G et al., Eur Urol 2016; 69(4):592–8