

Journal für

# Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

## Perspektiven der Molekularen

## Medizin am Beispiel des

## Prostatakarzinoms

Schlomm T

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2014; 21 (Sonderheft*

*7) (Ausgabe für Österreich), 18-19*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Perspektiven der Molekularen Medizin am Beispiel des Prostatakarzinoms

T. Schlomm

## ■ Zusammenfassung

In den letzten Jahren haben wir mithilfe 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 Routine-Sequenzierung von Prostatakarzinomen vor jeglicher Therapieentscheidung in wenigen Jahren Standard sein.

## ■ Einleitung

Klinisch unterscheidet sich das Prostatakarzinom von anderen soliden Tumoren durch seinen oft langsamen und klinisch indolenten Verlauf. 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 Fokus ist in sich wiederum sehr heterogen [1, 2]. 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 neuer Therapien des metastasierten Prostatakarzinoms sein.

## ■ Gesamtgenom-Sequenzierung 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 sind [3]. In diesen und anderen Projekten wurden bis heute > 300 Prostatakarzinome analysiert [4–7]. Komplettiert werden diese Studien durch Daten zu Genexpression und Genkopiezahl sowie chromosomale und epigenetische Veränderungen, die Einblicke in die molekularen Veränderungen des Prostatakarzinoms in einzigartiger Detailfülle erlauben.

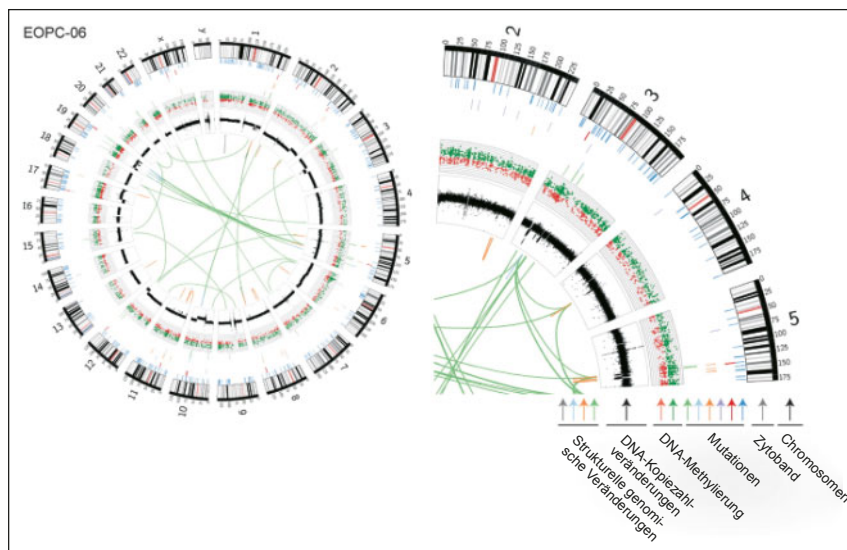
## ■ Genetische Besonderheiten des Prostatakarzinoms

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 Mammakarzinomen nur wenige genomische Veränderungen auf. Bei den sehr kleinen Tumoren finden wir im Durchschnitt deutlich < 50 molekulare Veränderungen pro Tumor. Diese Zahl kann z. B. 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 Tumorprogression 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 Schreibfehler (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 Gen-Sequenzierung 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 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 auftretenden molekularen Veränderungen. Der nächste Schritt wird dann die klinische Über-



**Abbildung 1:** Genom eines Prostatakarzinoms (dargestellt als Circos Plot). „Next Generation whole genome Sequencing“-Ergebnisse vom äußeren Kreis beginnend: 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 und rot = hypomethyliert; 4. Ring: Somatische Kopiezahleränderungen (Zugewinne und Verluste); 5. Ring: grün = Translokationen, orange = Deletionen, hellblau = Inversionen, grau = Duplikationen. Mod. nach [7].

setzung dieses molekularen Alphabets in neue Präventions-, Diagnostik- und Therapieverfahren sein.

Möglich wird die Routine-Sequenzierung von Krebserkrankungen durch die in den letzten Jahren stattgefundenen Revolution im Bereich der Sequenzier-techniken. Die erste Sequenzierung eines menschlichen Genoms im Rahmen des „Human Genome“-Projektes, des-

sen Ergebnisse im Jahre 2001 veröffentlicht wurden, kostete > 3 Mrd. Dollar und hat > 10 Jahre gedauert. Seitdem hat sich die Technik der Gesamtgenom-Sequenzierung so dramatisch verändert, dass eine komplette Sequenzierung heute in wenigen Tagen für mittlerweile ca. 1000 Dollar durchgeführt werden kann. Aufgrund der obligat vor jeglicher Therapie vorliegenden Tumorbiopsien stellt das Prostatakarzinom einen Paradetu-

mor zur Etablierung einer Routine-Genomsequenzierung bei onkologischen Erkrankungen dar. Der nächste Schritt, an dem wir derzeit arbeiten, ist die Sequenzierung von im Blut zirkulierender Tumor-DNA, welche die molekulare Charakterisierung von Metastasen erlaubt („liquid biopsy“), ohne diese selbst biopsieren zu müssen.

#### Literatur:

1. Krohn A, Freudenthaler F, Harasimowicz S, et al. Heterogeneity and chronology of PTEN deletion and ERG fusion in prostate cancer. *Mod Pathol* 2014 [Epub ahead of print].
2. Minner S, Gärtner M, Freudenthaler F, et al. Marked heterogeneity of ERG expression in large primary prostate cancers. *Mod Pathol* 2013; 26: 106–16.
3. International Cancer Genome Consortium, Hudson TJ, Anderson W, Artez A, et al. International network of cancer genome projects. *Nature* 2010; 464: 993–8.
4. Berger MF, Lawrence MS, Demicheli F, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature* 2011; 470: 214–20.
5. Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet* 2012; 44: 685–9.
6. Grasso CS, Wu YM, Robinson DR, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2012; 487: 239–43.
7. Weischenfeldt J, Simon R, Feuerbach L, et al. Integrative genomic analyses reveal an androgen-driven somatic alteration landscape in early-onset prostate cancer. *Cancer Cell* 2013; 23: 159–70.

#### Korrespondenzadresse:

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

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)