



Olaparib (Lynparza™)-Therapie bei Ovarialkarzinom [C56]

OMIM-Nr: 167000, 113705 (*BRCA1*), 600185 (*BRCA2*)
Dipl.-Ing. (FH) Tanja Hinrichsen

Wissenschaftlicher Hintergrund

Das Ovarialkarzinom (OC) ist die zweithäufigste bösartige Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane (ca. 8000 Erkrankungen/Jahr) und der fünf häufigste zum Tode führende Krebs bei Frauen. Deutliche Symptome zeigen sich häufig erst im Spätstadium, so dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 40% liegt. Histologisch unterscheidet man **epitheliale** und **nicht-epitheliale** OC. Epitheliale OC werden in folgende **5 Subtypen** unterteilt: hochgradig-serös, niedriggradig-serös, klarzellig, endometrisch und muzinös. Obwohl sich jeder Subtyp klinisch individuell präsentiert (z.B. Ansprechen auf Chemotherapie), besteht die Standardtherapie aus der Kombination einer zytoreduktiven Operation und Platin-basierter Chemotherapie. Dabei besteht ein signifikantes Risiko für ein Rezidiv bzw. eine Therapieresistenz.

Bei Therapieversagen wurde kürzlich von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) unter bestimmten Voraussetzungen eine Monotherapie mit **Olaparib** (Lynparza™) für high-grade seröse OC zugelassen. Bei Olaparib handelt es sich um einen **PARP1** (Poly(ADP-Ribose)Polymerase1)-Inhibitor, der das Prinzip der „synthetischen Letalität“ nutzt. Olaparib inhibiert die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen nach dem Basenexzisionsreparaturmechanismus (BER). Diese Einzelstrangbrüche werden durch den Zusammenbruch der Replikationsgabel zu Doppelstrangbrüchen, welche wiederum durch die homologe Rekombination (HR) oder das nicht-homologe End-Joining (NHEJ) repariert werden. Fällt die HR durch eine Mutation in einem an der HR beteiligten DNA-Reparaturgene wie z.B. **BRCA1** oder **BRCA2** aus, tritt das fehleranfällige NHEJ in Kraft und die Zellen werden apoptotisch.

Als Voraussetzung für eine Therapie mit Olaparib müssen daher alle der folgende Kriterien erfüllt sein:

- high-grade seröses Ovarialkarzinom (HGS-OC)
- Platin-sensitiv
- rezidivierender Tumor
- Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation in *BRCA1* oder *BRCA2*

Während etwa 10-15% aller epithelialen OC eine **Keimbahnmutation** in *BRCA1* oder *BRCA2* tragen, haben etwa 5% der OC auf den Tumor beschränkte (somatische) Mutationen in *BRCA1* oder *BRCA2*. Da auch in sporadischen Ovarialkarzinomen mit einem hohen Anteil von Keimbahnmutationen zu rechnen ist, sollten alle Patientinnen, für die eine Olaparib-Therapie und damit eine Untersuchung auf *BRCA1/2*-Mutationen in Frage kommen **eingehend** über die möglichen Konsequenzen eines möglichen Mutationsnachweises in der Keimbahn **aufgeklärt** und **genetisch**

beraten werden. Der Nachweis einer Keimbahnmutation bedeutet ein zusätzliches erhöhtes Tumorrisiko für die Patientin selbst sowie ein Risiko für Nachkommen und nahe Verwandte, ebenfalls Mutationsträger zu sein und somit ein erhöhtes Erkrankungsrisiko zu haben.

Im **MVZ Martinsried** kann die Mutationsanalyse sowohl im Tumor wie auch in der Keimbahn in einem **interdisziplinären Team von Pathologen und Human-genetikern** durchgeführt werden. Die genetische Beratung der Patientinnen wird in unseren genetischen Beratungsstellen angeboten.

Indikation

Ovarialkarzinom (HGS-OC, rezidivierend, platin-sensitiv)

Anforderung

1. Analyse am Tumormaterial

- Untersuchungsauftrag „BRCA1/BRCA2 - „Companion Diagnostics“ bei Olaparib-Therapie“
- Antrag auf Kostenübernahme für den molekularpathologischen BRCA-Test
- Zustimmungserklärung zur externen Abrechnung
- Abtretungserklärung

2. Analyse aus EDTA-Blut

- Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben
- Ausnahmekennziffer: **32012**
- Diagnose: **Ovarialkarzinom** (ICD-10 Code: **[C65]**)
- Auftrag: **BRCA1-Mutation, BRCA2-Mutation**

Hinweis: bei Analyse aus EDTA-Blut ist eine schriftliche **Einwilligungserklärung** gemäß GenDG erforderlich!

Bitte Vorbefunde aus der Pathologie und ggf. Humangenetik mitschicken!

Material

- ad 1.** FFPE-Tumorblock
- ad 2.** 5-10 ml EDTA-Blut

Methode

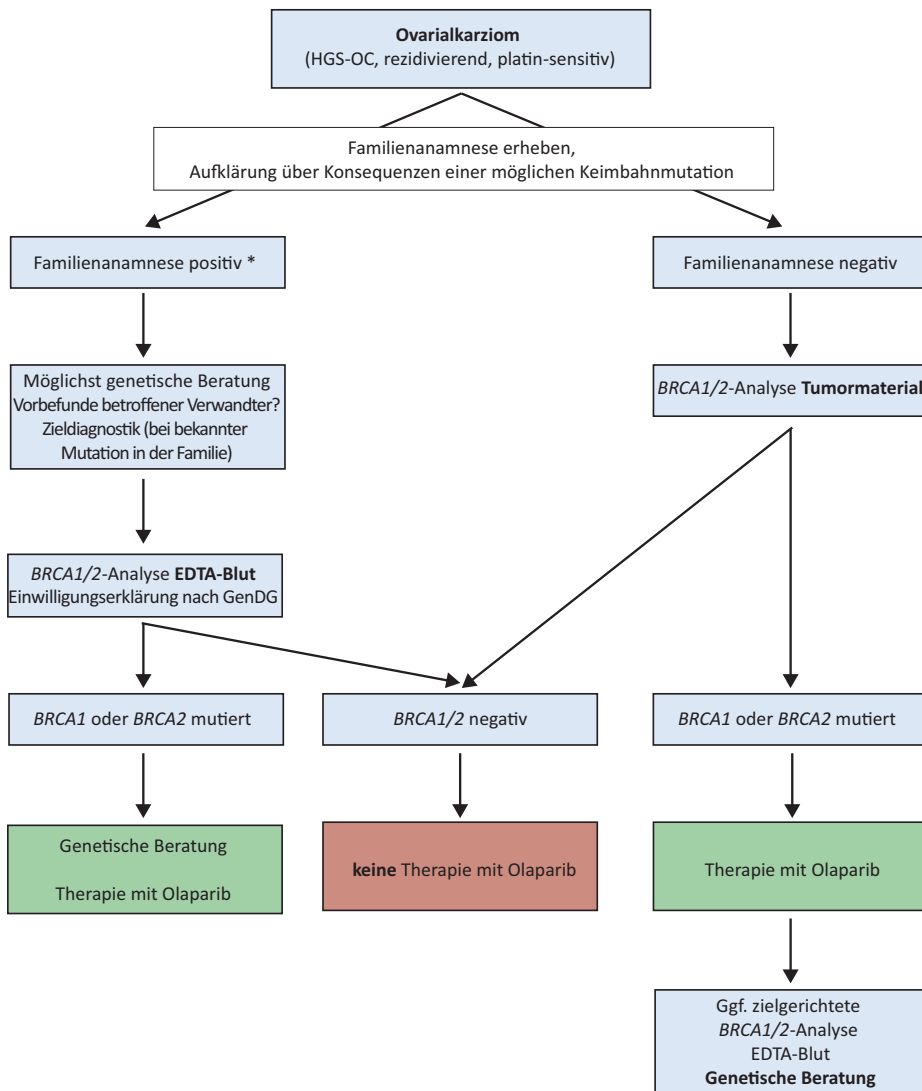
Aus dem eingesandten Material wird DNA isoliert und die kodierende Region von *BRCA1* und *BRCA2* mit dem Ion AmpliSeq *BRCA 1&2* Panel amplifiziert und auf dem Ion PGM sequenziert. Der Sequenzabgleich und die Verifikation von Polymorphismen und Mutationen erfolgt mit Hilfe der EMBL- und NCBI-Datenbanken (z.B. GenBank, dbSNP) sowie *BRCA1/2*-spezifischen Datenbanken.

Dauer der Untersuchung

10 Werktage

Literatur

Banerjee S, Kaye SB, Clin Cancer Res. 2013 Mar 1;19(5):961 / Turner N et al, Nat Rev Cancer. 2004 Oct;4(10):814 / Meindl A et al, Dtsch Arztl Int 2011; 108(19): 323



* Klinische und anamnestische Kriterien für die molekulargenetische Diagnostik bei v.a. erblichen Brust-/Eierstockkrebs (Interdisziplinäre Stufe-3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, DKG et DGGG [2012]):

Entsprechend der Stufe-3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms soll eine genetische Beratung und ggf. molekulargenetische Untersuchung angeboten werden, wenn in einer Linie der Familie

- mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind
- mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon eine vor dem 51. Lebensjahr
- mindestens eine Frau an Brustkrebs und eine Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind
- mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind
- mindestens eine Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist
- mindestens eine Frau vor dem 36. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankt ist
- mindestens eine Frau vor dem 51. Lebensjahr an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist
- mindestens ein Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind