



Prostatakarzinom (PCa) [C61]

OMIM-Nummer: 176807 (Prostatakarzinom), 113705 (*BRCA1*), 600185 (*BRCA2*), 607585 (*ATM*), 601593 (*BARD1*), 605882 (*BRIP1*), 615514 (*CDK12*), 603078 (*CHEK1*), 608111 (*FANCL*), 610355 (*PALB2*), 602948 (*RAD51B*), 602774 (*RAD51C*), 602954 (*RAD51D*), 603615 (*RAD54L*)

Wissenschaftlich-medizinischer Hintergrund

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste nicht kutane Krebserkrankung bei Männern weltweit, mit etwa 1,6 Millionen Fällen und 366.000 Todesfällen jährlich. Ca. 80-90% aller PCa entstehen in der peripheren Zone der Prostata (unten und seitlich), etwa 10% in der Übergangszone (vor und seitlich der Harnröhre) und nur wenige in den anderen drei Bereichen der Vorsteherdrüse (zentral, vorn, um die Harnröhre). Es wurden drei Entwicklungsstadien identifiziert: (a) intraepitheliale Neoplasie, die als Präkanzerose angesehen werden kann und durch Hyperplasie der Luminalzellen und fortschreitenden Verlust der Basalzellen gekennzeichnet ist; (b) Adenokarzinom androgenabhängig (unterteilt in zwei Stadien, latentes und klinisches Adenokarzinom), gekennzeichnet durch den vollständigen Verlust von Basalzellen und luminalen Phänotyp: In diesem Stadium ist der Tumor androgenabhängig und sein Wachstum kann durch Androgenentzug kontrolliert werden; und (c) Adenokarzinom androgenunabhängig (oder kastrationsresistent).

Bei einer frühen Diagnose und Behandlung haben Patienten eine gute Prognose. Die Behandlung des PCa hängt von Grad, Stadium und Alter ab und reicht von der aktiven Überwachung bis zu einer Mischung aus Operation, Chemotherapie, Bestrahlung und/oder Androgendeprivationstherapie (ADT). ADT wird häufig in Kombination mit Operation oder Bestrahlung angewendet, bei metastasierter Erkrankung häufig in Kombination mit Chemotherapie. ADT kann zwei Ansätze enthalten: operative Kastration (Orchiektomie) oder chemische Kastration mit Medikamenten, die auf den AR-Signalweg abzielen. Obwohl die meisten Patienten zunächst gut auf diese Therapie ansprechen, kommt es in nahezu allen Fällen zu einem Rezidiv und Fortschreiten in ein primäres kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) oder metastasiertes CRPC (mCRPC). Da keine kurativen Therapien verfügbar sind, bleibt das mCRPC eine aggressive Erkrankung mit schlechter Prognose.

Etwa 25% der mCRPC-Patienten zeigen eine Defizienz der homologen DNA-Reparatur (HRR) und könnten von einer Therapie mit Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitoren (PARPi) profitieren.

Den größten Vorteil einer PARPi-Therapie scheinen mCRPC-Patienten mit einer Veränderung in *BRCA1* oder *BRCA2* aufzuweisen, während Patienten mit Varianten in *ATM* und *CDK12* nur ein limitiertes Ansprechen zeigen. Patienten mit *CDK12* Inaktivierung könnten aber aufgrund einer erhöhten Neoantigen-Last von einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren alleine oder in Kombination mit PARPi profitieren. Varianten in den anderen HRR-Genen haben eine relativ niedrige Prävalenz bei mCRPC. Eine potentielle Kombinationstherapie aus PARPi und Antiandrogenen der zweiten Generation könnte ggf. das Ansprechen erhöhen.

Die **U.S. Food and Drug Administration (FDA)** hat im Laufe des Jahres zwei PARPi für die Behandlung von PCa zugelassen: **Olaparib** für mCRPC-Patienten, die zuvor ein hormonelles Mittel der zweiten Generation bekommen haben und eine Variante in einem HRR-Gen (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*) aufweisen; **Rucaparib** für mCRPC-Patienten, die zuvor ein hormonelles Mittel der zweiten Generation oder eine Taxan-Chemotherapie bekommen haben und eine Variante in *BRCA* oder *BRCA2* aufweisen.

Bei der **European Medicines Agency (EMA)** beschränkt sich die Zulassung derzeit auf **Olaparib** und begrenzt diese auf mCRPC-Patienten nach Behandlung mit neuer hormoneller Substanz und Varianten in *BRCA1* und *BRCA2*.

Weitere PARPi befinden sich in Entwicklung.

Eine **PCa-Familiengeschichte** erhöht das Risiko für PCa. Darüber hinaus wurde PCa mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs-Syndrom (HBOC) (aufgrund von Keimbahnvarianten in Genen der homologen DNA-Reparatur) und dem Lynch-Syndrom (aufgrund von Keimbahnvarianten in Genen der DNA-Fehlpaarungsreparatur) in Verbindung gebracht. Tatsächlich tragen



ungefähr 11% der Patienten mit PCa und mindestens einem zusätzlichen Primärtumor in der Familie Keimbahnvarianten, die mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden sind. Daher empfehlen wir eine gründliche Überprüfung der persönlichen und familiären Vorgeschichte für alle Patienten mit PCa und Aufklärung des Patienten.

Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines empfehlen eine Tumortestung auf Varianten in HRR-Genen (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *FANCA*, *RAD51D*, *CDK12*) sowie die Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) oder des Mismatch Repair-Status (*MLH1*, *MSH2*, *MSH2*, *PMS2*) bei allen Männern mit regionalem oder metastasiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom. Bei einer hohen MSI (MSI-H) kommt ggf. eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren in Frage, da Pembrolizumab von der FDA für die Behandlung von nicht-resezierbaren oder metastasierten soliden Tumoren mit dMMR bzw. einer hohen MSI (MSI-H) zugelassen wurde. Eine gezielte Keimbahntestung kann angeschlossen werden, um Patienten mit Familienangehörigen, die eine erhöhtes Krebsrisiko haben können, zu identifizieren.

Basierend auf der EMA-Zulassung empfehlen wir bei einer angedachten Therapie mit PARPi die Tumortestung auf *BRCA1* und *BRCA2*. Eine Testung weiterer HRR-Gene kann ggf. angeschlossen werden. Eine Keimbahntestung sollte nur erfolgen, wenn kein Tumormaterial verfügbar oder dieses nicht von ausreichender Qualität ist, da hier somatische Varianten, die einen hohen Anteil (z.B. ca. 50% der *BRCA* Varianten) ausmachen, nicht detektiert werden können. Die Keimbahntestung ist derzeit keine Leistung der gesetzlichen Krankenkasse.

Eine *TMPRSS2-ERG*-Translokation findet sich in ca. 15% der intraepithelialen Neoplasien der Prostata (PIN) und in ca. 50% der PCa-Patienten. Zukünftig könnten PARPi auch eine Rolle bei PCa-Patienten mit *TMPRSS2-ERG*-Translokation spielen, da PARP1 mit ERG interagieren kann. Die dadurch induzierte ERG Überexpression könnte durch PARPi inhibiert und das Wachstum ERG-positiver Tumorzellen verlangsamt werden.

Literatur

Nientiedt et al. 2020, *Genes Chromosomes Cancer*, doi: 10.1002/gcc.22903 / Antonarakis et al. 2020, *Eur Urol Oncol*, 3:594 / Adashek et al. 2019, *Cells*, 8:860 / Testa et al. 2019, *Medicines (Basel)*, 6: 82 / Wang et al. 2018, *Genes Dev*, 32:1105 / NCCN Guidelines, Prostate Cancer, Version 2.2020

Präanalytik

Material:

250 ng DNA aus FFPE-Tumorgewebe

FFPE-Tumorblock oder Objektträger mit FFPE-Tumorgewebe

Dauer der Untersuchung:

Panel/Einzelmarker-Analyse: 5-7 Tage

Analyse Mikrosatelliteninstabilität: 5-7 Tage

Anforderung

Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben

Indikation: Prostatakarzinom (PCa), mCRPC

Auftrag: an Tumorgewebe:

BRCA1/BRCA2-Analyse, ggf. Analyse der HRR-Gene (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1**, *BRIP1*, *CDK12**, *CHEK1*, *CHEK2**, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B**, *RAD51C*, *RAD51D**, *RAD54L**), Einzelmarker-Analyse (Nennung des Markers notwendig), MSI, molekularpathologisches Gutachten

(Einschränkung: kein Nachweis von Deletionen/Duplikationen >20 bp sowie CNVs)

*derzeit in Etablierung

Fragen?

Ihr Kontakt zu uns:

Telefonkontakt: +49.89.895578-0

E-Mail: info@medizinische-genetik.de

Autoren:

Dipl.-Ing. (FH) Tanja Hinrichsen