

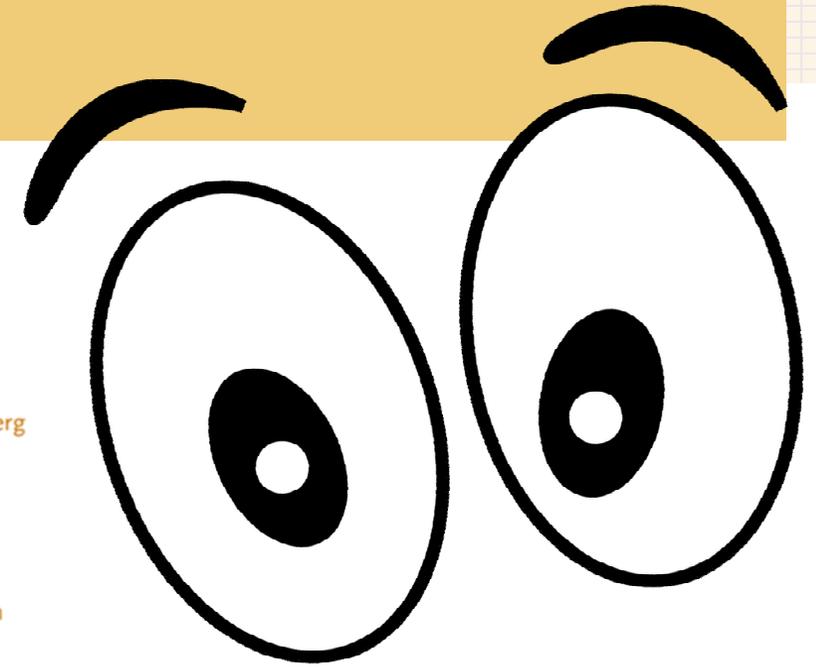


Praxis für Pathologie-Dr. med. Simon Savin
info@pathologie-savin.de

BRCA-Genmutation

BEIM PROSTATAKARZINOM

Einführung – PCa Verteilung in Deutschland



Deutschland 2020:
65.820 Männer Neuerkrankungen
≅ 97,4 pro 100.000 Einwohner¹

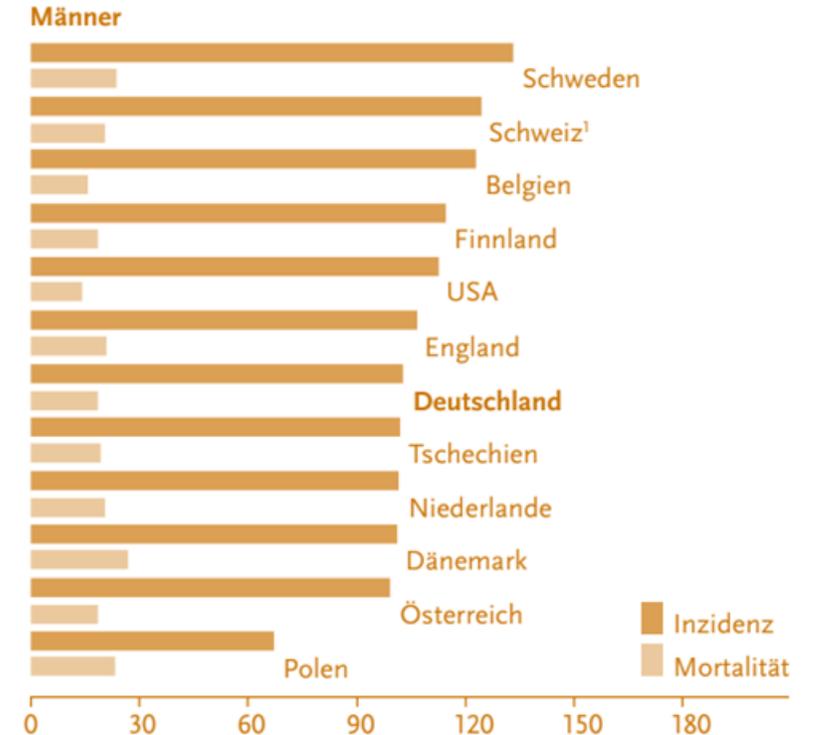


¹: Zentrum für Krebsregisterdaten – Prostatakrebs (Prostatakarzinom)

Einführung – PCa Verteilung Weltweit

Die altersstandardisierte Inzidenz des Prostatakarzinoms ist weltweit unterschiedlich

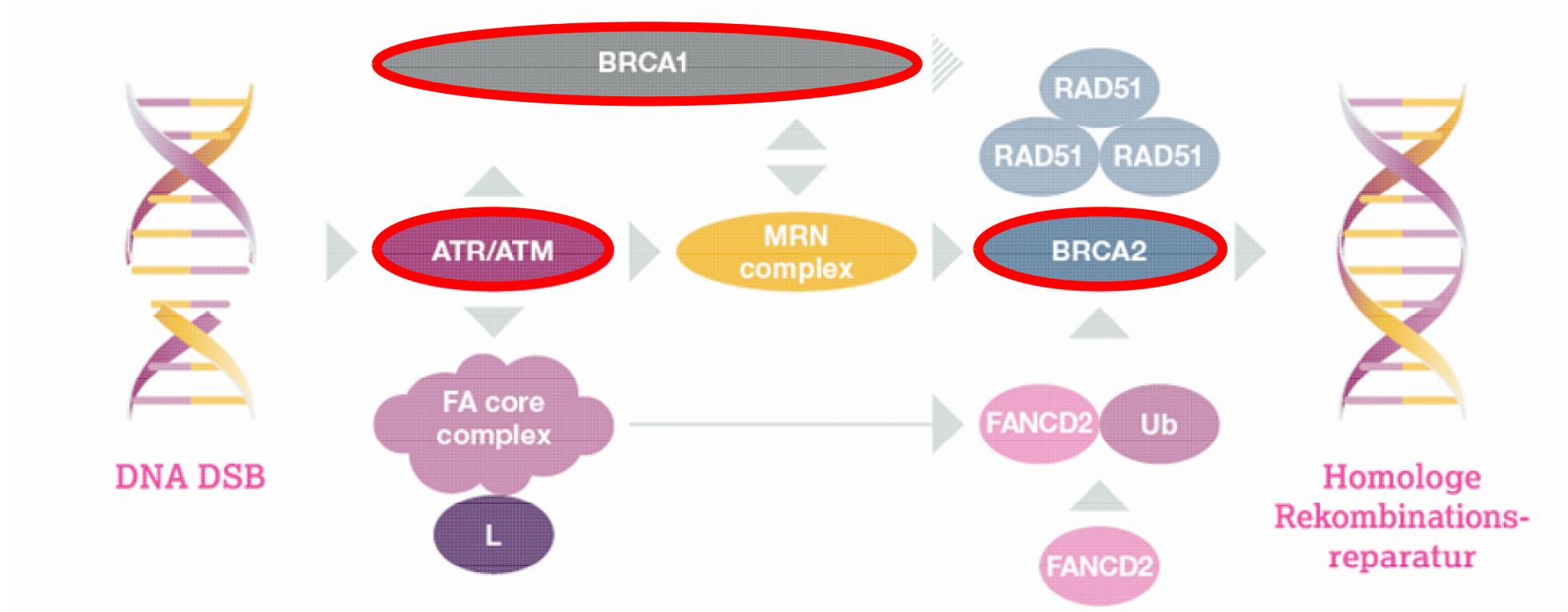
- Nord-Süd und West-Ost Gefälle
- Männer in Schwarzafrika häufiger betroffen als Europäer
- Am seltensten betroffen sind Männer ist Ostasien



Homologe Rekombinationsreparatur

Mehrere Gene und Proteine sind an der DNA-Reparatur beteiligt – auch BRCA1 und BRCA2

Vor allem Reparatur von DNA – Doppelstrangbrüchen – Wichtig für das Zellüberleben



Verteilung Genmutation in der Bevölkerung



Unklare Datenlage – noch keine offiziellen Daten, jedoch aus mehreren Studien ableitbar

Datenableitung aus Studien



**In 10-15% der
Karzinome
Genmutationen in
DNA-
Reparatursysteme^{1,3}**

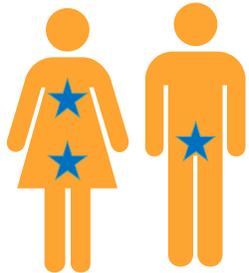
**Häufigster Gendefekt
in BRCA2 und ATM^{1,3}**

**Ca. 1% BRCA1 und
1-2% BRCA2 –
Genmutationen in
lokalisierten
Prostatakarzinome^{1,2}**

**Ca. 5% BRCA2 –
Keimbahnmutationen
in metastasierten
Prostatakarzinomen³**

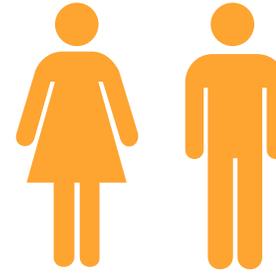
Unterscheidung Somatische - und Keimbahnmutation

SOMATISCHE MUTATION (ERWORBEN)



- Nur in Tumorzellen
- Können in Tumorproben nachgewiesen werden

KEIMBAHNMUTATION (GEERBT)



- In Allen Körperzellen
- Können im Blut nachgewiesen werden

Studien belegen, dass in den meisten Tumoren beide Allele von Mutationen betroffen sind (Loss of heterozygosity)¹.

Risiko & Mortalität

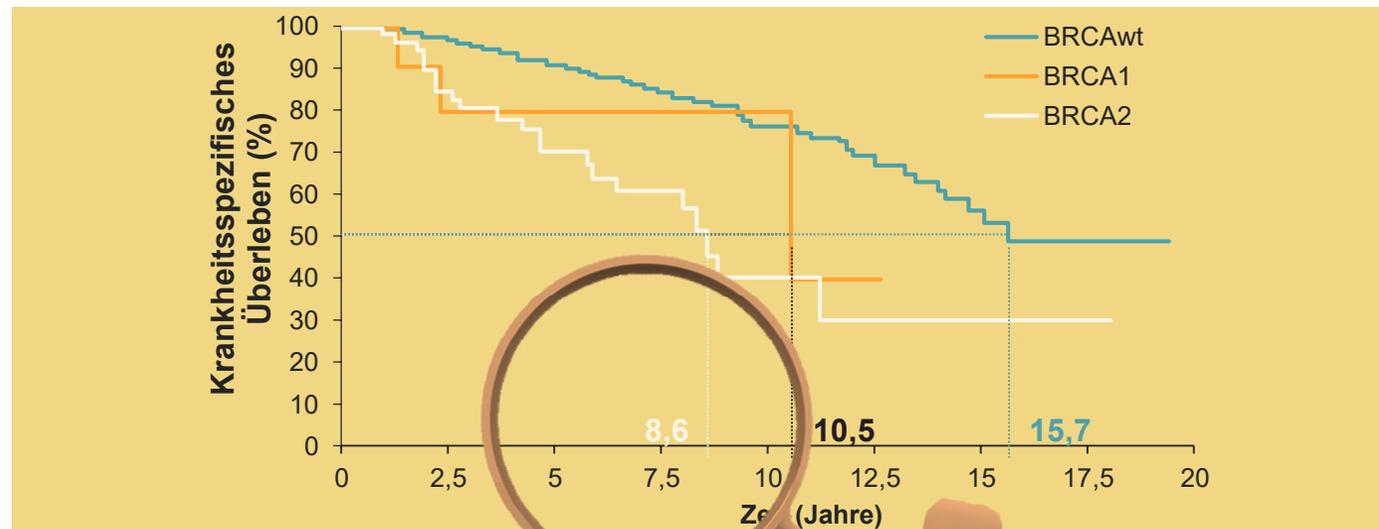
Prostatakarzinome (PC) mit gBRCA2m sind häufiger assoziiert mit¹

- Gleason Score ≥ 8 im T3/T4 Stadium
- Metastasen
- Befall der Lymphknoten
- Geringeren Überlebensraten

BRCA1 - Genmutationen konnten nicht mit erhöhter Mortalität assoziiert werden während BRCA2 - Genmutationen ein 2-3fach höheres Risiko für ein Prostatakarzinom darstellen².

Kaplan-Meier-Kurve

Krankheitsspezifisches Überleben von Erkrankten mit Prostatakarzinom mit und ohne *BRCA1/2*^{m1}



Mediane Überlebenszeit mit BRCA1/2-Mutation: 8,6 Jahre

Anzahl Erkrankte unter Risiko:

BRCA1/2wt	1940	1394	896	467	186	6	1
BRCA1m	18	12	5	4	2	0	0
BRCA2m	61	40	28	16	6	1	0

Auszug aus der Leitlinie – Diagnostik und Therapieempfehlung

7.44	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Progress nach einer Vortherapie, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, soll eine Testung auf BRCA 1/2 -Mutationen angeboten werden.	
Level of Evidence 1-	Literatur: [853,854]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Bei Nachweis einer <i>BRCA1/2</i> Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.	
Level of Evidence 1-	Literatur: [853,854]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Die Empfehlung zur BRCA1/2-Testung richtet sich an Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen bereits eine Therapie mit neuen hormonellen Substanzen (new hormonal agents) durchgeführt wurde.

Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Therapie werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst¹.

Diagnostik

TUMORTEST

- Die Entnahme von Tumorproben erfolgt durch einen invasiven Eingriff^{1,2}
- Tumorproben sind **allgemein formalinfixiert und in Paraffin eingebettet (FFPE)** oder **schockgefroren**^{1,2}



BLUTTEST

- Die Probengewinnung für einen Keimbahntest ist **minimalinvasiv und beinhaltet entweder:**
 - eine Blutprobe (10 ml in EDTA-Antikoagulans)
 - oder eine **Speichelprobe** mittels Mundspüllösung^{4,5}
- Proben für den Keimbahntest werden **gewöhnlich bei Raumtemperatur zum Labor transportiert**



Olaparib – Poly(ADP-Ribose)Polymerasen Inhibitor (PARP)



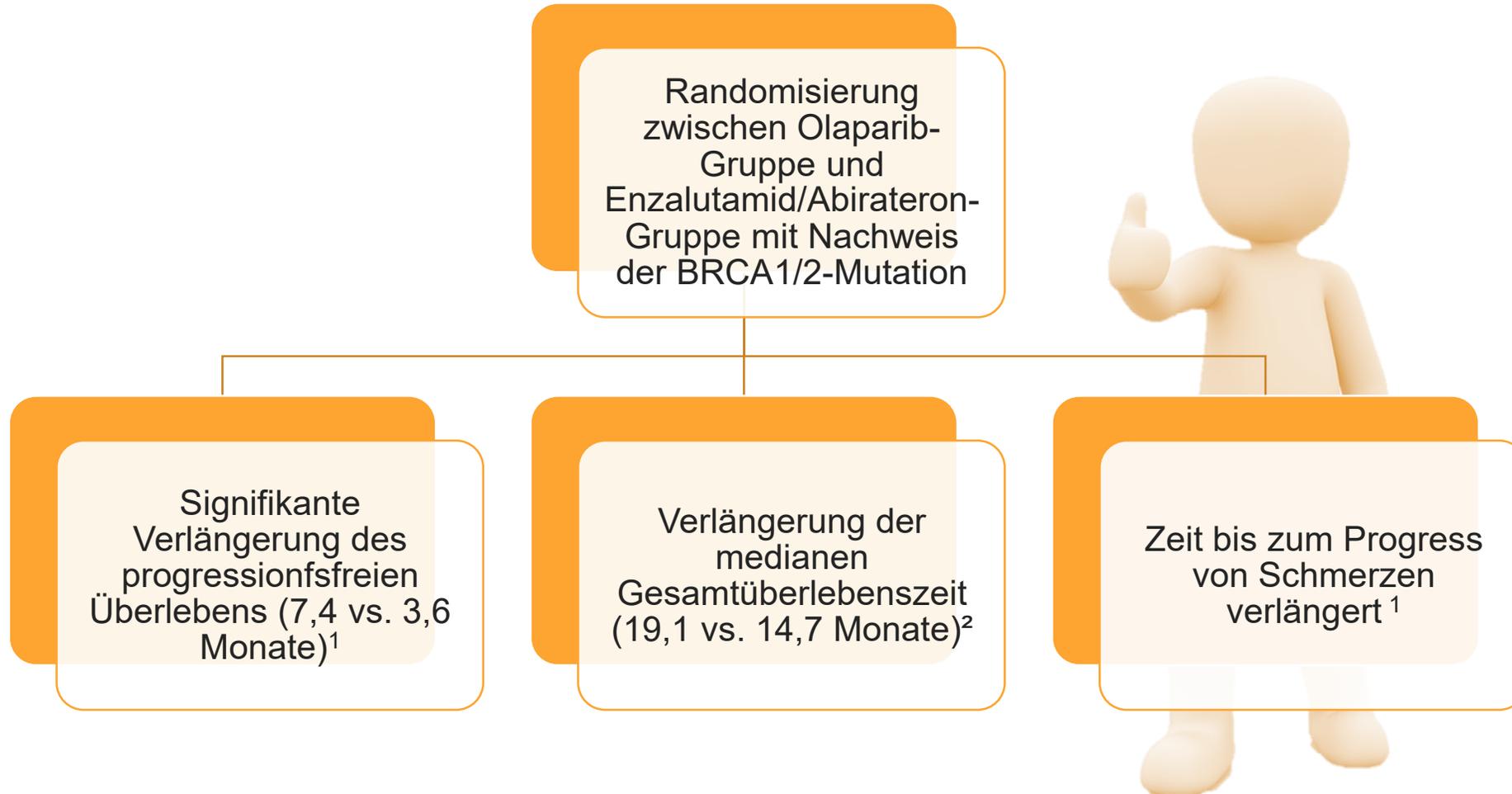
Zulassung seit
November 2020 in der
EU

Zulassung für mCRPC
mit BRCA1/2m nach
Vorbehandlung mit
neuer hormoneller
Substanz

Orale Einnahme

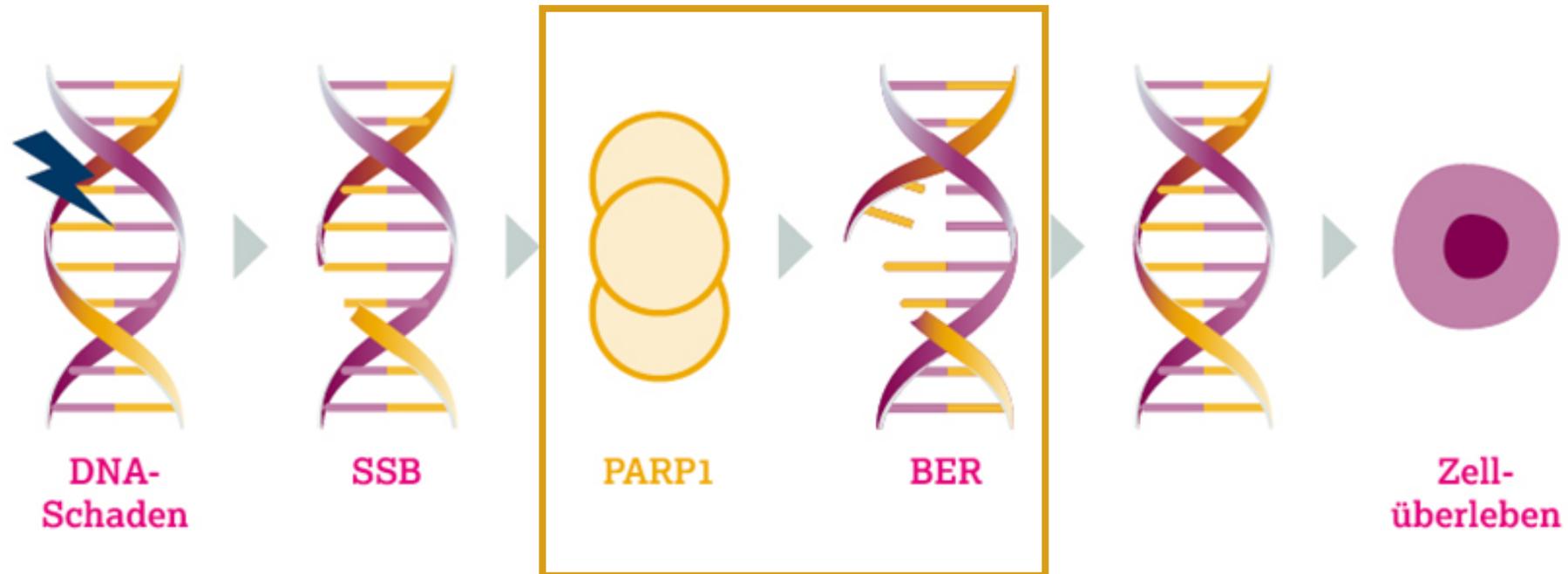
PROfound-Studie als
Basis für die
Zulassung

PROfound-Studie Ergebniszusammenfassung



Olaparib – Einführung Wirkmechanismus Teil 1

Die PARP (PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase) bindet an die DNA, macht diese für die BER* zugänglich und dissoziiert anschließend wieder



*Basenextensionsreparatur: Mechanismus um Einzelstrangbrüche zu reparieren

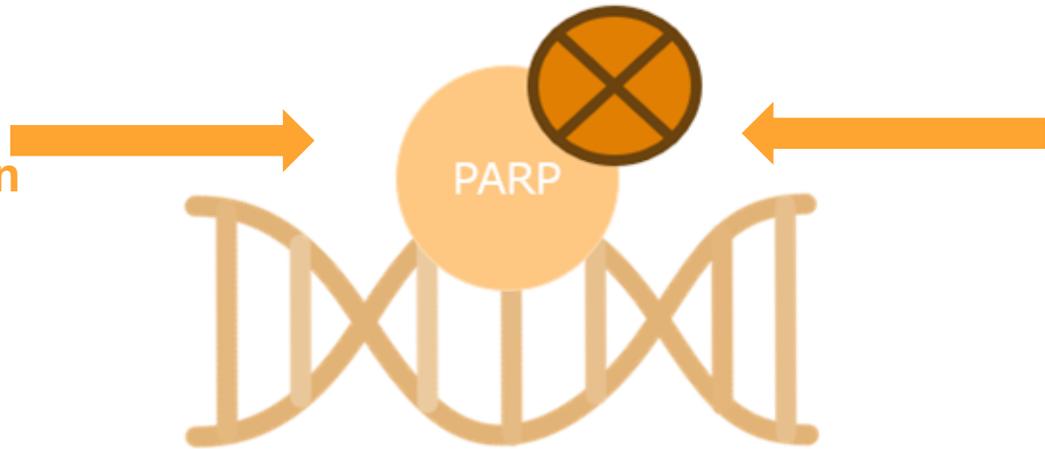
Olaparib - Wirkprinzip

- **Tumorzellen teilen sich schnell und unkontrolliert, wodurch bei der Replikation schnell Einzelstrangbrüche entstehen**
- **Einzel – und Doppelstrangbrüche führen zu Instabilitäten mit Zelltod als Folge**
- **Bei Ausfall der homologen Rekombinationsreparatur werden auf andere, instabile Reparaturmethoden zurückgegriffen, die auch Schlußendlich zum Zelltod führen**



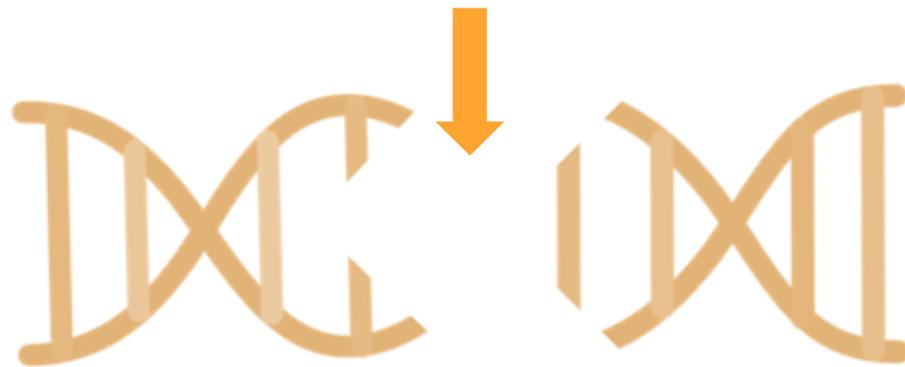
Olaparib – Wirkmechanismus

PARP-Inhibitor (Olaparib) verhindert die Dissoziation von PARP



BER kann den Bruch nicht reparieren

Bei replizierenden Zellen kommt es zu Doppelstrangbrüchen

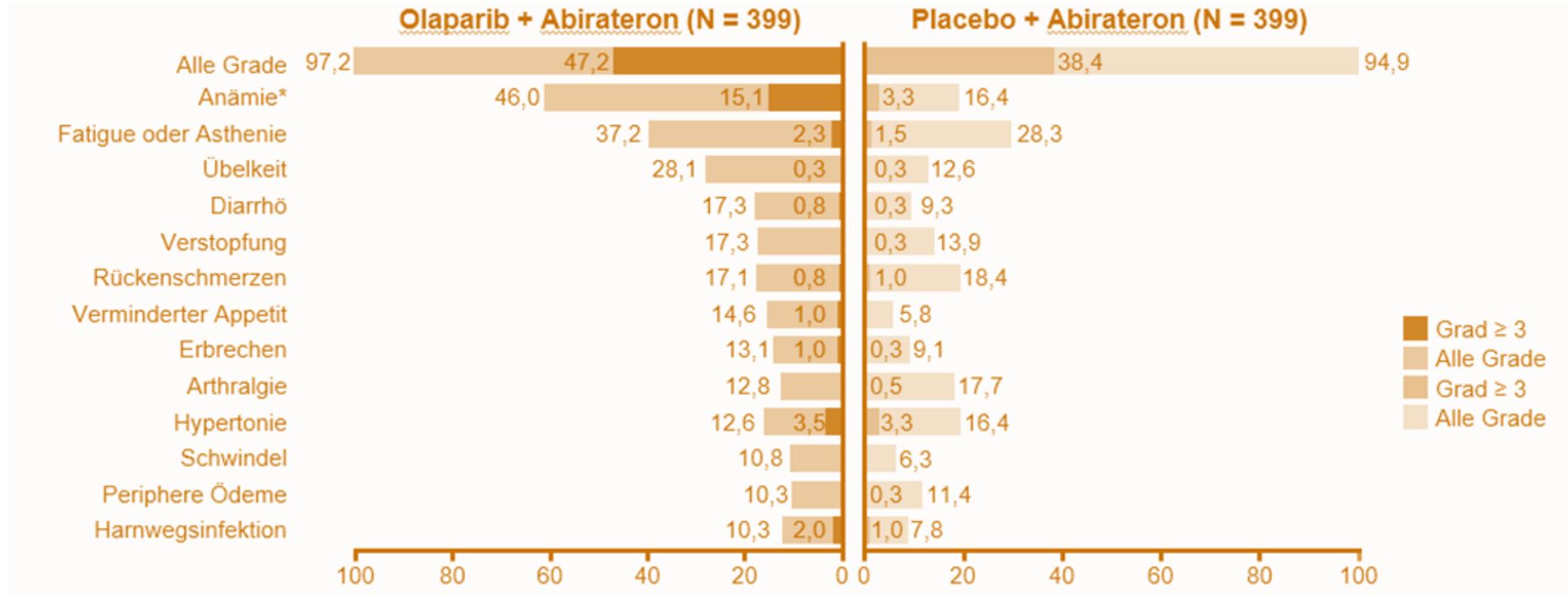


Olaparib – Wirkeffekt



Tumorzellen mit Mutation in BRCA-Genen sterben ab

Nebenwirkungen



Bei 22 % der Patienten wurde die Dosierung von Olaparib aufgrund von Nebenwirkungen reduziert, bei 18 % der Patienten wurde die Therapie abgebrochen.

Persönliches Fazit

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom ist weiterhin **nicht heilbar**. Dank neuer Therapien kann jedoch eine längere, **schmerzreduziertere** Gesamtüberlebenszeit erzielt werden.

Die Nebenwirkungen von Olaparib sollten nicht unberücksichtigt gelassen werden und eine Patientenaufklärung dringend erfolgen.

Die Zielgruppe bei Prostatakarzinomen ist **mit 1-2% relativ klein** und es **sollte vermieden** werden, in Patienten **Hoffnung** auf Heilung oder Therapieerfolge zu wecken.

**Vielen Dank für
Ihre
Aufmerksamkeit!**

