

## Genmutationsanalyse und individueller Therapieansatz beim metastasierten Prostatakarzinom in der Studienpraxis Urologie

BRCA1, BRCA2, ATM und andere Mutationen

Testung auf Defekt in "homologen rekombinanten Reparations - Mechanismen (HRR)"

### Hintergrund

BRCA1 und BRCA2 Proteine sind für die Reparatur von Doppelstrangbrüchen der DNA von Krebszellen durch homologe rekombinante Reparatur (HRR) notwendig. Eine neue Substanzklasse von Antitumormedikamenten, die PARP - Inhibitoren, bewirken, dass aus Einzelstrangbrüchen Doppelstrangbrüche entstehen, die von BRCA mutierten Zellen nicht repariert werden können. Dies bedeutet den Untergang der betroffenen Krebszelle. Weitere Genmutationen, die die Empfänglichkeit für eine Therapie mit einem PARP - Inhibitor ermöglichen, werden derzeit getestet.

### Ergebnisse und laufende Studien

Beim Prostatakarzinom befinden sich derzeit 4 PARP - Inhibitoren (Rucaparib, Talazoparob, Talazoparib, Niraparib) in der klinischen Prüfung. Alle Studien werden in der Studienpraxis Urologie Nürtingen angeboten und sind open-label-Studien, werden also ohne Kontrollgruppe mit Plazebo durchgeführt. Der PARP - Inhibitor Olaparib ist aktuell bereits beim Ovarialkarzinom zugelassen.

In Phase II Studien konnte gezeigt werden, dass PARP - Inhibitoren bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom das Gesamtüberleben und die Zeit, bis der Tumor voran schreitet, signifikant verlängern konnten. [1] *Robinson Cell 2015; Mateo NEJM 2015*

### Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen der als Tabletten verfügbaren PARP - Inhibitoren sind mit Übelkeit, Kopfschmerzen und Veränderungen im Blutbild oft nur milde ausgeprägt und höhergradig eher selten. Der enge Kontakt zum Studienarzt ist wichtig.

### Mutationsanalyse

Für die Analyse, ob eine Mutation der betreffenden Genloki in der Krebszelle vorliegt, müssen Blut und / oder Tumorgewebe des Patienten von der Studienpraxis Urologie versendet werden. Die Analyse kann meist aus dem alten Tumormaterial der Prostatastanze oder Prostataoperation durchgeführt werden.

Der Mutationsnachweis ist in frischen Tumorgeweben aus Knochen- und insbesondere Lymphknotenmetastasen oder bei residualem Prostatatumor häufiger aber nicht zwingend notwendig. Eine Biopsie kann mit einer Feinnadel CT-gesteuert durchgeführt werden, um die Chance einer Eignung für die Therapie mit einem PARP - Inhibitor zu erhöhen. Einige

Studien erwarten die Versendung von Tumormaterial, das nicht älter als 2 Jahre ist. Die Biopsien können in einem heimatnahen Krankenhaus durchgeführt werden. In der Regel ist eine stationäre Überwachung für 24 Stunden nach der Biopsie zu empfehlen.

Die Mutationsanalyse und die CT-gesteuerte Biopsie sind für den Patienten kostenfrei und werden vom Team der Studienpraxis Urologie organisiert.

### **Eignung für eine Studie mit einem PARP - Inhibitor**

Mutationsanalysen können für alle metastasierten Patienten durchgeführt werden, die wegen eines PSA Anstieges, während regelmäßiger Gabe der Dreimonatsspritze, eine Therapie mit Enzalutamid oder Abirateron begonnen haben. Zum Zeitpunkt der Mutationsanalyse muss der PSA Wert nicht steigen. Eine Chemotherapie darf durchgeführt worden sein.

### **Behandlungsansatz innerhalb einer klinischen Studie mit einem PARP - Inhibitor**

Patienten, die eine positive Mutation in einem der getesteten Gene aufweisen, können an einer klinischen Studie mit einem PARP - Inhibitor teilnehmen, sobald sie unter der laufenden Therapie progredient werden. Je nach Vortherapie werden die Patienten für das geeignete Studienprotokoll aufgeklärt. Eine Behandlung außerhalb klinischer Studien ist derzeit nicht möglich.