

Molekulares Tumorboard Prostatakarzinom

Trotz rasanten Entwicklungen in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms ist eine Heilung oder zumindest das Erreichen einer dauerhaften kompletten Remission weiterhin nicht möglich. Lebenslange Therapien sind die Folge. Im Hinblick darauf kommt der patientenindividuellen Therapieauswahl, der frühzeitigen Erkennung von Resistenzmechanismen sowie der Entwicklung neuer therapeutischen Strategien eine zentrale Bedeutung zu. Die Heterogenität des Prostatakarzinoms ist hierbei Chance und Herausforderung zugleich.

Erst die Entwicklung NGS-basierter („next generation sequencings“) Sequenzierungsverfahren ermöglichte die Bestimmung eines patientenindividuellen Mutationsprofils des Tumors und damit Behandlungsansätze im Sinne einer personalisierten Medizin. Problematisch ist jedoch die zeit- und personalaufwendige Durchführung und Interpretation der Sequenzierungsergebnisse sowie die darauf basierende Therapieentscheidung in der Regelversorgung. Durch die Implementierung eines molekularen Tumorboards als Schlüsselstelle zwischen Klinik und Forschung sollen durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Experten diese Abläufe optimiert werden. Das Ziel ist es, Patienten ohne Erfolg versprechende Therapieoptionen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen

klinischer Studien oder eines individuellen Heilversuchs zu ermöglichen.

Durch die Implementierung eines molekularen Tumorboards sollen Abläufe optimiert werden

Dieser Artikel soll eine Übersicht über die häufigsten genetischen Alterationen beim Prostatakarzinom geben, die man zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken nutzen kann.

AR-V7 als prädiktiver Resistenzmarker beim mCRPC

In den letzten Jahren wurden mehrere neue Substanzen zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms („metastatic castration-resistant prostate cancer“, mCRPC) zugelassen, die zu einer Lebensverlängerung führen. Hierzu zählen u. a. Hormontherapien mit dem Androgenbiosyntheseinhibitor Abirateron und dem Antiandrogen Enzalutamid. Bisher erfolgt eine Therapie nach dem „Trial-and-error-Prinzip“. Das bedeutet, dass in der Regel nach 3 Monaten Therapie das Ansprechen mittels Bildgebung und klinischer Untersuchung evaluiert wird.

Ein wichtiger Schritt hin zur personalisierten Medizin wäre jedoch die Identifikation von Biomarkern, die uns eine Resistenz vorhersagen. Hiermit könnten wir Patienten unnötige Therapien ersparen, von denen sie nicht profitieren.

Als im Jahr 2014 im *New England Journal of Medicine* eine klinische Studie zu der Splicevariante V7 des Androgenrezeptors (AR-V7) als Resistenzmarker für Hormontherapien mit Abirateron oder Enzalutamid publiziert wurde, schien dies in greifbarer Nähe [1]. AR-V7 ist die häufigste der Androgenrezeptor-Splicevarianten, denen die Ligandenbindungsdomäne für Androgene fehlt. Daher können diese nichtmedikamentös blockiert werden, was zu einer Resistenz gegenüber Hormontherapien führen kann (Abb. 1).

Aufgrund eines Androgenrezeptor-unabhängigen Wirkungsmechanismus bleibt eine Chemotherapie mit Taxanen jedoch wirksam unabhängig vom AR-V7-Status [3, 4]. Basierend auf dieser Datenlage schien es klar zu sein, dass der AR-V7-Status eine Therapieentscheidung zwischen einer Hormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid bzw. einer Chemotherapie mit Taxanen ermöglicht. Allerdings zeigten nachfolgende Arbeiten, dass es komplizierter ist, als bis dahin angenommen.

Das initial verwendete Verfahren zum Nachweis des AR-V7-Status basiert auf der kommerziell erwerbbarer AdnaTest-Plattform mit Selektion von zirkulierenden Tumorzellen (CTC) aus dem Vollblut und nachfolgendem Nachweis von AR-V7-RNA. Mit demselben Testverfahren kamen Validierungsstudien jedoch zu dem Ergebnis, dass bis zu 19 % der Patienten mit Nachweis von AR-V7-RNA in CTC dennoch auf eine Therapie mit Abi-

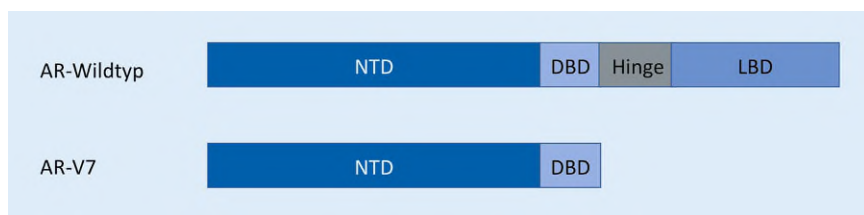


Abb. 1 ▲ Darstellung der Domänenstruktur des Androgenrezeptors (Wildtyp und Splicevariante V7; mod. nach [2]). Bei der Androgenrezeptor-Splicevariante 7 (AR-V7) fehlt die Ligandenbindungsdomäne für Androgene. Daher kann die Splicevariante nicht mit einer erweiterten Hormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid inhibiert werden. *NTD* aminoterminal Transaktivierungsdomäne, *DBD* DNA-Bindungsdomäne, *LBD* Ligandenbindungsdomäne

rateron/Enzalutamid ansprechen und einen Abfall des Tumormarkers prostataspezifisches Antigen (PSA) >50 % erreichen [5–7].

Nur der nukleäre AR-V7-Nachweis geht mit einer Resistenz einher

Ein weiteres kommerziell verfügbares Testverfahren beruht auf der EPIC-Science-Plattform. Hierbei wird ein Vollblutausstrich vorgenommen, CTC mittels Immunfluoreszenzfärbungen identifiziert und die Proteinlokalisierung von AR-V7 in Zytoplasma oder Zellkern, dem eigentlichen Interaktionsort von AR-V7 mit der DNA, unterschieden. Mit diesem Testverfahren kamen Scher et al. [8] zu dem Schluss, dass nur der nukleäre AR-V7-Nachweis mit einer Resistenz einhergeht. Am Jahreskongress der Amerikanischen Gesellschaft für Onkologie 2018 (ASCO) wurde eine Vergleichsstudie zwischen den Testverfahren AdnaTest und EPIC Science mit 120 Patienten veröffentlicht (Prophecy Trial, [9]). Hinsichtlich des primären Endpunkts radiologisches progressionsfreies Überleben konnten beide Testverfahren ein kürzeres Ansprechen bei Vorhandensein von AR-V7 nachweisen. Allerdings zeigte sich der wesentliche Unterschied beim PSA-Ansprechen. Mit dem AdnaTest waren 28 Patienten AR-V7-positiv, wovon jedoch 3 Patienten (11 %) einen PSA-Abfall >50 % erreichten. Mit EPIC Science waren nur 11 Patienten AR-V7-positiv, wovon keiner einen PSA-Abfall >50 % erreichte. Das bedeutet, dass der prädiktive Wert und die Prävalenz von AR-V7 sehr stark

von dem verwendeten Testverfahren abhängen.

Da tumorspezifische RNA nicht nur in CTC vorkommt, sondern auch als zellfreie RNA in Plasma, in Exosomen und auch in Thrombozyten [10], untersuchte eine Arbeitsgruppe an der Technischen Universität München den Nachweis von AR-V7-RNA im Vollblut mittels digitaler PCR („polymerase chain reaction“, [11]). Hiermit waren 18 % der Patienten AR-V7-positiv. Dies war assoziiert mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben. Keiner der AR-V7-positiven Patienten erreichte einen PSA-Abfall >50 %. Da diese Daten auf einem retrospektiven Kollektiv beruhen, wird aktuell eine prospektive Studie durchgeführt, bei welcher diese Methode u. a. mit dem AdnaTest-Verfahren verglichen wird („PEARL“-Studie, Clinical trials: NCT03601143).

Funktionsstörung der homologen Rekombination und Einsatz von PARP-Inhibitoren

Mutationen in den DNA-Reparaturmechanismen sind einer der häufigsten beobachteten genetischen Veränderungen in Tumoren. Etwa 8–12 % der metastasierten Prostatakarzinome weisen Keimbahnmutationen in Genen des DNA-Reparatursystems auf. Hinzu kommen somatische Mutationen bei ca. 20–30 % der Prostatakarzinompatienten (Abb. 2; [12, 13]). Prominente Vertreter sind die Gene *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2* und *FANCA*, deren Testung im Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom für Patienten mit positiver Familienanamnese von der aktuellen Leitlinie des National Comprehensive

Cancer Network (NCCN) empfohlen wird [14].

Am häufigsten sind Gene der homologen Rekombination (HR) betroffen, welche für die Beseitigung von DNA-Doppelstrangbrüchen verantwortlich sind. Im Prostatakarzinom ist der Tumorsuppressor *BRCA2* am häufigsten mutiert [16]. Voraussetzung für die Karzinomentstehung ist der vollständige Funktionsverlust eines Suppressorgens, welches in jeder Zelle in zweifacher Ausführung vorliegt. Wird die mutierte Form eines Allels mit der Keimzelle auf die Nachkommen vererbt, führt bei diesen erst eine spontane Mutation im zweiten Allel einer Körperzelle zur Aufhebung der Tumorsuppression und damit zu Defekten in der HR. Alternativ können auch beide Allele spontan mutieren (somatische Mutation). Als Folge treten vermehrt genetische Aberrationen auf, die die Karzinogenese begünstigen. Im Prostatakarzinom konnten kürzlich publizierte Studien einen Zusammenhang zwischen *BRCA1/2*-Mutationen und einem aggressiveren Phänotyp zeigen. Dieser ging einher mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Rezidiventwicklung nach lokaler Therapie, vorzeitigem Auftreten einer Metastasierung und schlechterem Gesamtüberleben [17, 18]. Damit scheinen *BRCA*-Mutationen im Prostatakarzinom eine prognostische und prädiktive Bedeutung zu haben.

BRCA-Mutationen im Prostatakarzinom scheinen eine prognostische und prädiktive Bedeutung zu haben

Analog zum Mamma- und Ovarialkarzinom wurden auf Basis dieser prädiktiven Marker Poly(ADP-Ribose-)Polymerase-(PARP-)Inhibitoren als neue Substanzklasse zur Behandlung des mCRPC untersucht. PARP sind Enzyme, welche ebenfalls an der DNA-Reparatur beteiligt sind. Sie markieren Einzelstrangbrüche auf der DNA und rekrutieren die Enzyme der sog. Basenexzisionsreparatur (BER) um diese zu heben. PARP-Inhibitoren binden an das aktive Zentrum der PARP, die mit der DNA assoziiert sind,

A. K. Seitz · M. M. Heck · M. W. Kamer · C. Grulich

Molekulares Tumorboard Prostatakarzinom

Zusammenfassung

In der modernen Onkologie ist das molekulare Tumorboard die Schnittstelle zwischen Klinik und Grundlagenforschung. Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Experten verschiedener Fachdisziplinen soll die Indikation zur molekularbiologischen Tumoranalysen sinnvoll gestellt, die Untersuchungsergebnisse korrekt interpretiert und hierauf basierende personalisierte Therapieempfehlungen ausgegeben werden. Bezogen auf das metastasierte Prostatakarzinom können hiervon insbesondere Patienten mit familiärem Prostatakarzinom, jungen Manifestationsalter oder nach Ausschöpfung von zugelassenen Standardtherapien profitieren. Mit der Androgenrezeptor-Splicevariante 7 (AR-V7) steht ein prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine Hormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid zur Verfügung. Testverfahren zur Bestimmung des AR-V7-Status im Blut sind bereits kommerziell erwerblich. Mutationen in den DNA-Reparaturmechanismen stellen einen weiteren Ansatzpunkt für zielgerichtete, personalisierte Therapien dar. Defekte in der homologen Rekombination erhöhen die Empfindlichkeit

von Tumorzellen gegenüber Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-(PARP-)Inhibitoren wie Olaparib. In der TOPARP-A-Studie, eine Phase-II-Studie, lag die Ansprechrate bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom und Mutationen in DNA-Reparaturgenen bei 88 %. Mikrosatelliteninstabilität ist die Folge von Defekten in der DNA-Mismatch-Reparatur. Mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab steht auch für diese Patientenkollektiv eine wirksame Therapie zur Verfügung. Da weder PARP-Inhibitoren noch Pembrolizumab aktuell zur Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms in Deutschland zugelassen sind, stärkt die Empfehlung eines molekularen Tumorboards die Erfolgsaussichten für die Genehmigung eines individuellen Heilversuches durch die Krankenkassen.

Schlüsselwörter

Zielgerichtete Tumorthherapie · Androgenrezeptor · Hormontherapie · Programmed cell death inhibitor · Poly(-ADP-Ribose)-Polymerase

Molecular tumor board prostate cancer

Abstract

In modern oncology, molecular tumor boards are the interface between the public healthcare system and clinical research institutions. An interdisciplinary team of medical and scientific experts assesses if extensive molecular testing for tumor profiling is appropriate and discusses therapeutic options for patients with newly diagnosed treatable alterations. In the field of metastatic prostate cancer, patients especially with a strong family history, young age of diagnosis and those who have exhausted standard treatments may benefit from molecular profiling. Expression of the androgen receptor splice variant 7 (AR-V7) predicts nonresponse to next-generation AR-directed therapy like abiraterone or enzalutamide. Different blood tests for AR-V7 detection are now commercially available. Mutations in the DNA repair pathway are another frequent event in metastatic prostate cancer. Homologous recombination defects

sensitize cancer cells to poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. In the TOPARP-A trial, the PARP inhibitor olaparib led to high response rates (88%) in patients with mutated DNA repair genes. Furthermore, patients with DNA mismatch repair deficiency and/or microsatellite instability seem to benefit from PD-1 inhibitors, particularly pembrolizumab. At this time neither PARP inhibitors nor PD-1 inhibitors are approved for metastatic prostate cancer treatment in Germany. Therefore, a recommendation of a molecular tumor board for biomarker-matched off-label use of approved drugs across entity barriers will support coverage by health insurance.

Keywords

Targeted therapy · Androgen receptor · Hormone replacement therapy · Programmed cell death inhibitor · Poly(ADP-ribose) polymerase

und verhindern so deren Dissoziation („PARP trapping“). Die PARP verbleiben an der DNA und blockieren den Platz für die BER-Enzyme. Im Rahmen der Replikation entstehen an diesen Stellen Doppelstrangbrüche, welche normalerweise durch HR behoben werden. In Tumorzellen mit defizientem HR-System kommt es jedoch zur Akkumulation von Doppelstrangbrüchen. Dies führt zu einer erhöhten genomischen Instabilität, Zellzyklusarrest und schließlich Eliminierung der Zelle durch Apoptose [19]. Gesunde Zellen mit intaktem DNA-Reparaturmechanismus werden nicht betroffen, so dass eine selektive Tumortoxizität herbeigeführt werden kann. Das Prinzip der Induktion von DNA-Brüchen durch einen PARP-Inhibitor in Zellen mit defekter HR wird unter dem Begriff „synthetischen Letalität“ zusammengefasst (Abb. 3; [20, 21]).

Erste klinische Daten lieferte 2009 eine kleine Phase-I-Studie mit dem oralen PARP1-Inhibitor Olaparib [22]. 60 Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren wurden eingeschlossen, von denen 22 sicher eine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation aufwiesen. Eine objektive antitumorale Aktivität konnte nur bei Mutationsträgern nachgewiesen werden. Bei 12 der 19 auswertbaren Patienten (63 %) konnte durch die Therapie mit Olaparib ein klinischer Benefit in Form eines radiologischen oder biochemischen Ansprechens bzw. einer Stabilisierung der Erkrankung erzielt werden. Unter diesen Patienten war auch ein Patient mit mCRPC.

In der nachfolgenden TOPARP-A-Studie („phase II trial of olaparib in patients with advanced castration resistant prostate cancer“) wurden ausschließlich mCRPC-Patienten mit Olaparib behandelt [23]. Alle 50 Patienten befanden sich im Post-Docetaxel-Setting, 49 (98 %) Patienten hatten zusätzlich Abirateron oder Enzalutamid, 29 (58 %) Patienten Cabazitaxel erhalten. Insgesamt waren 49 der 50 Patienten auswertbar. 16 (33 %) Patienten zeigten ein Therapieansprechen, 12 davon wurden länger als 6 Monaten mit Olaparib behandelt. In 14 der 16 Patienten (88 %) konnten Mutationen im DNA-Reparaturgenen (*BRCA1/2*; *ATM*, Fanconis Anemia genes und *CHEK2*)

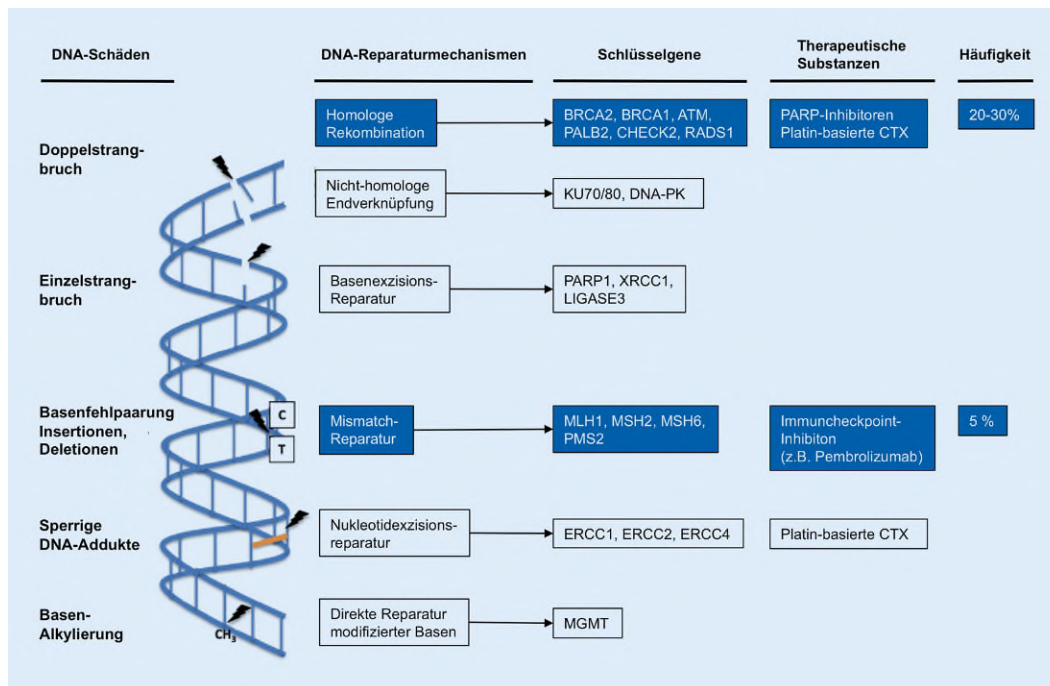


Abb. 2 ◀ DNA-Reparaturmechanismen als therapeutische Zielstrukturen im Prostatakarzinom. CTX Chemotherapie, PARP Poly(ADP-Ribose)-Polymerase. (Mod. nach [15], mit freundl. Genehmigung, ©Elsevier, alle Rechte vorbehalten)

nachgewiesen werden. Anämie (20%) und Fatigue (12%) waren die am häufigsten auftretenden Grad-3- oder Grad-4-Toxizitäten.

Basierend auf den Ergebnissen der TOPARP-A-Studie gewährte die U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2016 Olaparib den Break-through-Status in den USA. Das günstige Nebenwirkungsprofil dieser Substanzen ermöglicht auch deren Einsatz in Kombinationstherapien. Eine erste Untersuchung mit Olaparib in Kombination mit Abirateron zeigte mit 13,8 Monaten ein signifikant längeres radiologisches progressionsfreies Überleben als unter Placebo und Abirateron (8,2 Monaten; Hazard Ratio [HR] 0,65; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,44–0,97; $p = 0,034$). Zu berücksichtigen ist, dass in diese Phase-II-Studie die 142 Patienten unabhängig von ihrem HR-Mutationsstatus eingeschlossen und behandelt wurden. Die beobachteten $\geq$ Grad-3-Toxizität waren mit 54% in der Olaparib/Abirateron-Arm erwartungsgemäß deutlich höher als im Placebo/Abirateron-Arm (28%). Am häufigsten traten Anämie (21 vs. 0%), Pneumonie (6 vs. 4%) und Myokardinfarkt (6 vs. 0%) auf. Auch die Zahl der „serious adverse events“ war mit 34 vs. 18% signifikant höher im Olaparib/Abirateron Arm. Über einen therapieas-

soziierten Todesfall im Verumarm wurde berichtet [24].

Die Wirksamkeit und Sicherheit weitere PARP-Inhibitoren wie z. B. Talazoparib, Pamiparib, Niraparib oder Rucaparib wird aktuell als Mono- oder Kombinationstherapie mit Androgenrezeptorblocker oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren in klinischen Studien untersucht.

In Deutschland sind PARP-Inhibitoren zur Therapie des mCRPC nicht zugelassen

In Deutschland sind PARP-Inhibitoren zur Therapie des mCRPC weiterhin nicht zugelassen. Die Chancen für die Genehmigung eines Kostenübernahmeanspruchs durch die Krankenkassen sind bei BRCA1/2-Trägern aus eigener Erfahrung heraus sehr günstig.

Mikrosatelliteninstabilität und DNA-Mismatch-Reparatur

Mikrosatelliten sind kurze, repetitive, aber nicht kodierende DNA-Sequenzen [25]. Die Länge der Sequenzen beträgt in der Regel zwei bis sechs Basenpaare. Die Repetitionsfrequenz liegt im Bereich 10- bis 100fach. Ist eine Zelle nicht in der Lage, bei der Replikation

auftretende Fehler in der DNA-Sequenz zu beheben (defekte DNA-Mismatch-Reparatur, dMMR), kommt es zu einer charakteristischen Veränderung in der Anzahl der Wiederholungen der repetitiven Sequenzen – der sog. Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Anders ausgedrückt kommt es zu einer Längenveränderung innerhalb der kurzen repetitiven DNA-Sequenzen. Reparaturproteine sind in der Lage, diese Defekte zu erkennen und zu reparieren. Liegen Gendefekte in den Reparaturproteinen vor (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), wird sich die neu replizierte DNA in ihrer veränderten Form mit immer weiteren Mutationen vervielfältigen. Dies betrifft insbesondere Tumoren, da sich die Zellen häufiger teilen als Normalgewebe und es somit zu einem exponentiellen Wachstum mutierten Materials kommt. Es liegt dann eine hohe MSI (MSI-H) vor. Eine Veränderung der Mikrosatellitenfragmentlänge gegenüber normalen Zellen fungiert dabei als diagnostischer Hinweis auf eine Störung des DNA-Reparatursystems. Demnach wird häufig nicht der Gendefekt, sondern die MSI-H als indirekter Hinweis analysiert. Eine Aussage zur MSI-H wird dann aussagekräftig, wenn zum Vergleich normales Gewebe/DNA getestet wird. Die Analyse der MSI-H erfolgt PCR-

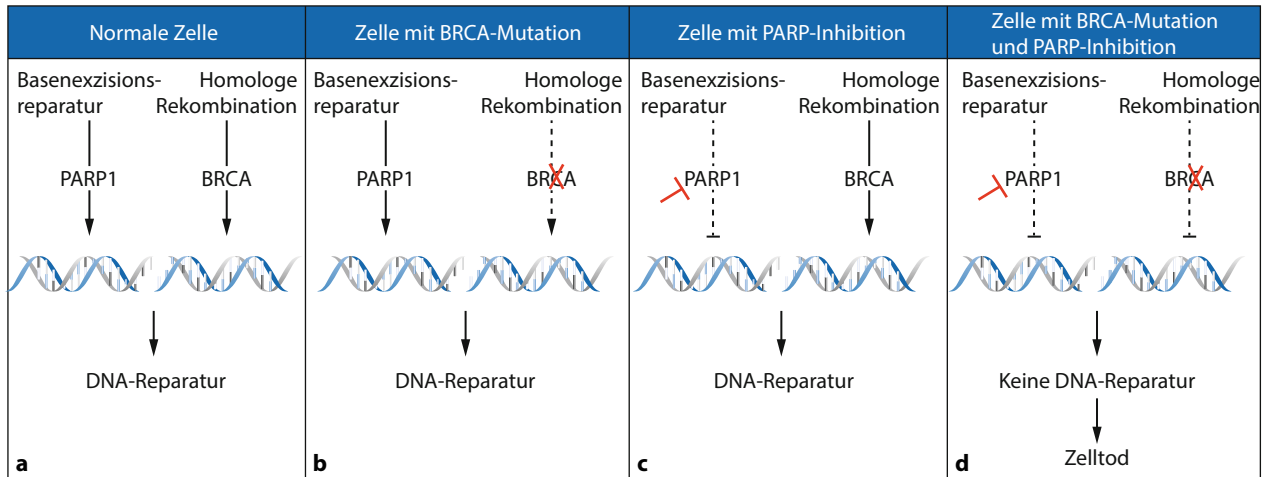


Abb. 3 ▲ Prinzip der synthetischen Letalität induziert durch PARP1-Inhibition in *BRCA*-defizienten Zellen (mod. nach [21]).
a In normalen Zellen erfolgt die Reparatur von DNA-Schäden sowohl durch Basenexzisionsreparatur (BER) als auch homologe Rekombination (HR). **b** In *BRCA1/2*-defizienten Zellen (homozygoter Zustand) kommt es zum Ausfall der HR. Die Reparatur der DNA wird durch andere Reparaturmechanismen aufrechterhalten. **c** Inhibition von *PARP1* führt zum Ausfall der BER. Besitzt die Zelle zumindest ein intaktes Allel von *BRCA1/2* kann der Funktionsausfall der BER durch HR kompensiert werden. **d** In *BRCA1/2*-defizienten Zellen (homozygoter Zustand) führt gleichzeitige *PARP1*-Inhibition zum Ausfall der BER und HR und damit zum Zelltod. *PARP* Poly(ADP-Ribose)-Polymerase

basiert. Fünf Mikrosatellitenmarker werden vergleichend in Normalgewebe und Tumorgewebe durch PCR amplifiziert und mittels Kapillarelektrophorese in einem Elektropherogramm dargestellt. Eine MSI-H stellt sich durch zusätzliche „peaks“ im Tumorgewebe dar. Alternativ können dMMR-Proteine mittels Immunhistochemie analysiert werden.

Das bekannteste Beispiel eines MMR-Defekts ist das Lynch-Syndrom

Das bekannteste Beispiel eines MMR-Defekts ist das Lynch-Syndrom. Dieses ist gekennzeichnet durch Keimbahnmutationen der Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*. Hierdurch steigt das Risiko am Kolorektal-, Endometrium-, Magen- und Ovarialkarzinom zu erkranken. Zudem bestätigen Daten auch eine Verknüpfung zum Prostatakarzinom [26, 27].

Eine dänische Arbeitsgruppe untersuchte 288 Familien mit bekanntem Lynch-Syndrom aus dem dänischen HNPCC-Register (hereditäres nicht-polyposisassoziiertes kolorektales Karzinom). Die Kohorte umfasste 1609

Männer, davon 677 Mutationsträger und 932 Verwandte ersten Grades [26]. Prostatakarzinome wurden in 16 (2,2 %) Mutationsträgern und 12 (1,3 %) Verwandten nachgewiesen. Von den 28 betroffenen Männern wiesen 15 (53,6 %) bereits die Diagnose eines kolorektalen Karzinoms auf. Eine amerikanische Arbeitsgruppe untersuchte 4127 Männer mit Lynch-Syndrom oder Verwandtschaft, von denen 97 (2,4 %) ein Prostatakarzinom aufwiesen [27]. Das mediane Alter der Kohorte lag bei 65 Jahren, allerdings wurden 11,53 % unter dem 50. Lebensjahr diagnostiziert. Das kumulative Lebensrisiko bis zum 80. Lebensjahr an einem Prostatakarzinom mit MMR-Defekt zu erkranken betrug bei dieser Erhebung 30,0 %. Im Vergleich hierzu betrug das Risiko eines nicht erkrankten unter Verwendung einer begleitenden SEER-Datenbankanalyse („surveillance epidemiology and end results“) 17,84 %. Somit weisen Patienten mit dMMR ein ca. doppelt so hohes Risiko auf, mit Prostatakarzinom diagnostiziert zu werden.

Ob dMMR-assoziierte Prostatakarzinome aggressivere Varianten oder schlechtere klinische Verläufe aufweisen ist bis dato nicht hinreichend belegt, jedoch suggestiv. Bei der bereits erwähn-

ten dänischen Arbeitsgruppe wiesen die Patienten tendenziell höhere Gleason-Werte (Gleason 8–10 in 63,6 %) auf [26]. Guedes et al. [28] untersuchten mehr als 1100 Prostatakarzinompatienten auf *MSH2*-Verlust. Obwohl nur ca. 1 % *MSH2*-Alterationen aufwiesen, waren diese Patienten insbesondere von Gleason 5 und kleinzelligen Prostatakarzinomen betroffen. Hohe immunhistochemisch detektierte Expressionsmuster von *MSH6*, *PMS2* und *MLH1* wurden zudem in einer weiteren Studie mit aggressiven Prostatakarzinomen in Verbindung gebracht [29]. In dieser Studie wurden mehr als 11.000 Prostatakarzinome anhand der genannten MMR-Proteine untersucht. Sowohl die Stärke der Expression als auch die parallele Anzahl der mutierten Gene waren vergesellschaftet mit höheren Tumorstadien, hohem Gleason-Score, Lymphknotenmetastasen, einem kürzen Intervall bis zum biochemischen Rezidiv und mit genetischer Instabilität.

Die FDA hat im Mai 2017 auf Grundlage einer Multientitätsanalyse Pembrolizumab für die Behandlung von Patienten mit nicht resezierbaren oder metastatischen soliden Tumoren zugelassen, deren Zellen eine MSI-H oder ei-

ne dMMR aufweisen [30]. Zudem darf keine weitere adäquate Behandlungsoption vorliegen. Da die Zulassung organunabhängig erfolgte, kann Pembrolizumab auch unter den genannten Voraussetzungen zur Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt werden. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Zulassung bislang nicht von der European Medical Agency (EMA) erteilt wurde. Erst kürzlich erfolgte die Annäherung an die Frage, ob entsprechende Prostatakarzinome auf eine PD-1-Inhibition („programmed-death 1“) reagieren. Bei dieser Studie wurden 1033 Prostatakarzinompatienten nach MSI-H und dMMR ausgewertet. 32 (3,1 %) Patienten wiesen molekulare MSI-H/dMMR-Phänotypen auf. Hiervon waren 7 (21,9 %) Patienten mit Keimbahnmutationen des Lynch-Syndroms assoziiert. 11 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) wurden mit einer Anti-PD-1/PD-L1-Therapie behandelt, wovon 6 (54,5 %) Patienten ein min. 50 %iges PSA-Ansprechen und 4 (36,4 %) Patienten zudem ein radiographisches Ansprechen aufwiesen. 5 der 6 Patienten mit Therapieansprechen waren nach 89 Monaten immer noch unter einer Checkpoint-Inhibitoren-Therapie. Diese Studie legt nahe, dass die Behandlung mit einer Checkpoint-Blockade bei entsprechender MSI-H oder dMMR effektiv ist und als therapeutische Option genutzt werden sollte. Weitere Daten sind jedoch notwendig, um den Therapienutzen nachhaltig zu belegen.

Fazit für die Praxis

- Patienten mit familiärem Prostatakarzinom, jungem Manifestationsalter oder nach Ausschöpfung zugelassener Standardtherapien sollten im metastasierten Stadium im molekularen Tumorboard diskutiert werden. Leitlinienempfehlungen fehlen bislang in Deutschland.
- Kommerziell verfügbare Testverfahren zum Nachweis des prädiktiven Resistenzmarkers AR-V7-Status (Androgenrezeptor-Splicevariante 7) im Blut sind der AdnaTest und der EPIC-Science-Test. Die Prävalenz und der prädiktive Wert von AR-V7 in „liquid

biopsies“ sind stark von dem verwendeten Testverfahren abhängig.

- Patienten mit defekter homologer Rekombination profitieren nach den Prinzipien der synthetischen Letalität von der Therapie mit einem PARP-Inhibitor (Poly[ADP-Ribose]-Polymerase). Dies wird durch die Ergebnisse einer Phase-II-Studie bestätigt. Als Monotherapie angewandt sind die Substanzen gut verträglich. Der Einsatz in Kombinationstherapien ist Gegenstand aktuell laufender Studien.
- Patienten mit einem molekularen MSI-H/dMMR-Phänotypen (hohe Mikrosatelliteninstabilität/defekte DNA-Mismatch-Reparatur) sollte eine Therapie mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab angeboten werden.

Korrespondenzadresse



Dr. A. K. Seitz
Klinik und Poliklinik für
Urologie und Kinderurologie,
Zentrum Operative Medizin,
Universitätsklinikum
Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6,
97080 Würzburg,
Deutschland
seitz_a3@ukw.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.K. Seitz, M.M. Heck, M.W. Kammer und C. Grulich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Antonarakis ES, Lu C, Wang H et al (2014) AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 371:1028–1038
2. Watson PA, Arora VK, Sawyers CL (2015) Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 15:701–711
3. Antonarakis ES, Lu C, Luber B et al (2015) Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Jama Oncol* 1:582–591

4. Onstenk W, Sieuwerts AM, Kraan J et al (2015) Efficacy of Cabazitaxel in Castration-resistant Prostate Cancer Is Independent of the Presence of AR-V7 in Circulating Tumor Cells. *Eur Urol* 68:939–945
5. Bernemann C, Schnoeller TJ, Luedeke M et al (2017) Expression of AR-V7 in Circulating Tumor Cells Does Not Preclude Response to Next Generation Androgen Deprivation Therapy in Patients with Castration Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 71:1–3
6. Steinestel J, Luedeke M, Arndt A et al (2015) Detecting predictive androgen receptor modifications in circulating prostate cancer cells. *Oncotarget*. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3925>
7. Antonarakis ES, Lu C, Luber B et al (2017) Clinical Significance of Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA Detection in Circulating Tumor Cells of Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With First- and Second-Line Abiraterone and Enzalutamide. *J Clin Oncol* 35:2149–2156
8. Scher HI, Graf RP, Schreiber NA et al (2016) Nuclear-specific AR-V7 Protein Localization is Necessary to Guide Treatment Selection in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 71:874–882
9. Armstrong AJ, Halabi S, Luo J et al (2018) The PROPECY trial: Multicenter prospective trial of circulating tumor cell (CTC) AR-V7 detection in men with mCRPC receiving abiraterone (A) or enzalutamide (E). *J Clin Oncol* 36:5004–5004
10. Joosse SA, Pantel K (2015) Tumor-Educated Platelets as Liquid Biopsy in Cancer Patients. *Cancer Cell* 28:552–554
11. Seitz AK, Thoenes S, Bietenbeck A et al (2017) AR-V7 in Peripheral Whole Blood of Patients with Castration-resistant Prostate Cancer: Association with Treatment-specific Outcome Under Abiraterone and Enzalutamide. *Eur Urol* 72:828–834
12. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF et al (2016) Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375:443–453
13. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM et al (2015) Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell* 162:454
14. Carroll PH, Mohler JL (2018) NCCN Guidelines Updates: Prostate Cancer and Prostate Cancer Early Detection. *J Natl Compr Canc Netw* 16:620–623
15. Cheng HH (2018) The resounding effect of DNA repair deficiency in prostate cancer. *Urol Oncol* 36:385–388
16. Nicolosi P, Ledet E, Yang S et al (2019) Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *Jama Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6760>
17. Castro E, Goh C, Leongamornlert D et al (2015) Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol* 68:186–193
18. Castro E, Goh C, Olmos D et al (2013) Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 31:1748–1757
19. Farmer H, McCabe N, Lord CJ et al (2005) Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434:917–921
20. Lord CJ, Ashworth A (2017) PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science* 355:1152–1158

21. Iglehart JD, Silver DP (2009) Synthetic lethality—a new direction in cancer-drug development. *N Engl J Med* 361:189–191
22. Fong PC, Boss DS, Yap TA et al (2009) Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 361:123–134
23. Mateo J, Carreira S, Sandhu S et al (2015) DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 373:1697–1708
24. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B et al (2018) Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:975–986
25. Klapacz J, Lingaraju GM, Guo HH et al (2010) Frameshift mutagenesis and microsatellite instability induced by human alkyladenine DNA glycosylase. *Mol Cell* 37:843–853
26. Dominguez-Valentin M, Joost P, Therkildsen C et al (2016) Frequent mismatch-repair defects link prostate cancer to Lynch syndrome. *Bmc Urol* 16:15
27. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F et al (2013) Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 31:1713–1718
28. Guedes LB, Antonarakis ES, Schweizer MT et al (2017) MSH2 Loss in Primary Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 23:6863–6874
29. Wilczak W, Rashed S, Hube-Magg C et al (2017) Up-regulation of mismatch repair genes MSH6, PMS2 and MLH1 parallels development of genetic instability and is linked to tumor aggressiveness and early PSA recurrence in prostate cancer. *Carcinogenesis* 38:19–12
30. Le DT, Durham JN, Smith KN et al (2017) Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409–413