

Literatur des Monats Oktober 2016

## DNA-Reparaturfehler und Olaparib bei metastasiertem Prostatakrebs

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Thorsten Schlomm

### **DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer**

Autoren: J.Mateo et. al

[New England Journal of Medicine 2015](#)

#### Hintergrund

Prostatakrebs ist eine genetisch sehr heterogene Erkrankung, trotzdem richten sich unsere derzeitigen Therapiestrategien nicht nach der molekularen Charakterisierung des Tumors. Es ist zu vermuten, dass metastatisierte, kastrationsrefraktäre Prostatakarzinome mit DNA-Reparaturdefekten auf eine systemische Therapie mit poly(adenosine diphosphate (ADP)-ribose) polymerase (PARP) Inhibitoren, wie Olaparib, ansprechen.

#### Methoden

Es wurde eine Phase II-Studie durchgeführt, in der Patienten mit metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinomen mit Olaparib-Tabletten (400 mg 2 x pro Tag) behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war Ansprechen auf die Olaparib Therapie, entweder definiert anhand der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) oder anhand einer mindestens 50%-igen PSA-Reduktion oder Reduktion der zirkulierenden Tumorzellen. Zusätzlich wurde von allen Metastasen ein next-generation Gen Sequencing durchgeführt.

#### Ergebnisse

Insgesamt wurden 50 Patienten in der Studie behandelt. Im Vorfeld wurden alle Patienten (100 %) mit Docetaxel, 49 (98 %) zusätzlich mit Abiraterone oder Enzalutamid und 29 (58 %) mit Cabazitaxel behandelt. Insgesamt waren 49 der 50 Patienten auswertbar.

16 Patienten (33 %) zeigten ein Ansprechen auf die Olaparib-Therapie. Von diesen 16 Patienten wurden 12 Patienten länger als sechs Monate mit Olaparib behandelt. Die Komplettssequenzierung

der Tumor-DNA (Next-Generation Sequencing) identifizierte homozygote Deletionen, inaktivierende Mutationen oder beides in DNA-Reparatur-Genen (BRCA1/2, ATM, Fanconi's anemia genes und CHEK2) in 16 von 49 Patienten (33 %). 14 von diesen 16 Patienten mit molekularen Schäden in DNA-Reparaturgenen (88 %) zeigten ein Ansprechen auf Olaparib incl. aller 7 Patienten mit einer BRCA2 Veränderung ( **B**reast **C**ancer **G**ene 2) und 4 von 5 mit ATM Genveränderungen.

Die Spezifität der untersuchten Gen-Signatur für das Ansprechen von Olaparib betrug 94 %. Anämie (20 %), und Fatigue (12 %) waren die am häufigsten auftretenden Grad 3 oder Grad 4 Nebenwirkungen der Therapie.

## Schlussfolgerung

Die Therapie von metastasierten kastrationsrefraktären Patienten mit Refraktärität gegen die Standardtherapie zeigten ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit dem PARP Inhibitor Olaparib, wenn die Tumoren im molekularen Profil einen Defekt von DNA-Reparatur-Genen aufzeigten.

## Kommentar

Wir haben diese Studie ausgewählt, da sie das erste Mal eindrücklich zeigt, dass beim Prostatakarzinom – wie auch schon bei vielen anderen Tumorentitäten – eine molekulare Charakterisierung vor Initiierung einer Therapie sehr effektiv ist. In vielen Tumorentitäten wird diese sogenannte „Theranostic's“ schon durchgeführt. Das beste Beispiel sind z. B. HER2 positive Mammakarzinome oder B-RAF mutierte Melanome.

Zur Zeit werden über 50 verschiedene Tumorentitäten in den beiden großen internationalen Gen-Konsortien – ICGC (International Cancer Genome Consortium) und TCGA (The Cancer Genome Atlas) – analysiert. Die ersten der ICGC Pan-Cancer Analysen – ein Vergleich aller Tumorentitäten auf genetischer Ebene – weisen darauf hin, dass es wahrscheinlich nur wenige relevante molekulare Pathways gibt, die z.B. für die Metastasierung von Tumoren verantwortlich sind. Diese Pathways sind nicht spezifisch für einen bestimmten Tumortyp, sondern spielen bei vielen, wahrscheinlich allen, Krebsarten eine wichtige Rolle. So finden wir z.B. Prostatakarzinome, die Mammakarzinomen, Kolonkarzinomen oder Bronchialkarzinomen genetisch viel ähnlicher sind als anderen Prostatakarzinomen. Deshalb ist es wahrscheinlich, dass wir in Zukunft auch Prostatakarzinome immer häufiger nicht entitätenspezifisch, sondern genspezifisch behandeln müssen.

Der DNA-Reparatur Pathway ist einer der am häufigsten in Tumoren veränderte Mechanismus. Beim Prostatakarzinom gehen wir mittlerweile davon aus, dass 25 % bis 30 % aller Tumore einen Defekt der DNA-Reparatur aufweisen. Die DNA-Reparatur kann man sich wie ein Rechtschreibkorrekturprogramm vorstellen. Ist es teilweise defekt oder fällt es komplett aus, können Fehler, die bei der Eingabe gemacht werden, nicht verbessert werden. Schreibt man einen Text nun häufig ab und es entstehen neue Fehler, können sich genetische Schäden mit jeder Zellteilung in den Zellen akkumulieren, ohne dass die Zelle diese reparieren kann. Hierbei kommt es zu einer starken sogenannten genetischen Instabilität – genetische Schäden werden nicht mehr repariert – und zum raschen Tumorprogress. Viele dieser sekundären Veränderungen sind dann auch für eine Metastasierung der Zellen verantwortlich. Wichtige Gene in der DNA-Reparatur sind z. B. das BRCA-1 oder BRCA-2 Gen, welche jüngst durch die Schauspielerin Angelina Jolie der breiten Öffentlichkeit bekannt geworden sind und bisher mit einem erhöhten Auftreten von Mammakarzinomen und Ovarialkarzinomen assoziiert waren.

Doch auch beim Prostatakarzinom sind diese Gene häufig durch Mutationen oder andere genetische Veränderungen inaktiviert. Beim Ovarialkarzinom werden Patientinnen mit BRCA-Gen-Veränderungen oder aber auch anderen Veränderungen in DNA-Reparatur-Genen sehr erfolgreich mit sogenannten PARP-Inhibitoren therapiert. PARP ist ein Enzym, das eigentlich die Aufgabe hat, DNA-Einzelstrangbrüche zu reparieren, die in der DNA ständig zufällig auftreten. Wird PARP inhibiert, führen die Einzelstrangbrüche während der Zellteilung zu Doppelstrangbrüchen. Bleiben letztere ohne Reparatur stirbt die Zelle. PARP-Inhibitoren wirken deshalb gezielt in den Tumorzellen, in denen durch Mutation oder andere genetische Schäden die Gene für die Doppelstrangreparatur abgeschaltet werden (z. B. die BRCA-Gene). So stellt ein eigentlich aggressives Merkmal des Tumors einen erfolgreichen Therapieansatz dar.

In der hier vorgestellten Studie handelt es sich nicht um eine klassische Medikamentenstudie, wo Medikament A gegen Medikament B oder gegen Placebo getestet wird, sondern eigentlich um eine Biomarker-Studie. Alle Patienten haben das gleiche Medikament bekommen und hinterher wurde geschaut, welche genetischen Veränderungen prädiktiv für ein Ansprechen der Therapie waren. Bei nahezu allen Patienten mit mindestens einer Veränderung in einem DNA-Reparatur-Gen hat die Olaparib-Therapie gewirkt, während nahezu alle Patienten ohne eine solche Veränderung nicht auf Olaparib angesprochen haben.

## Fazit

Die vorgelegte Studie zeigt eindrücklich, dass wir gerade bei der Therapie des Prostatakarzinoms umdenken müssen hin zu einer gezielteren Therapie anhand von genetischen Markern, wie es bei vielen Tumorentitäten, wie z. B. dem Melanom, dem Kolonkarzinom, Lungentumoren oder auch gynäkologischen Tumoren schon seit Jahren Standard ist. Viele aktuelle Daten zeigen, dass wahrscheinlich jedes dritte Prostatakarzinom einer Therapie mit einem genspezifischen Medikament, welches schon bei anderen Tumorentitäten eingesetzt wird, zugänglich ist. Erste Studien hierzu sind bereits initiiert.

Als Fazit für die aktuelle Praxis gilt leider jedoch immer noch, dass solche genspezifischen Therapien heutzutage nur in Studien möglich sind, da die genetische Auswertung – gerade mit Gesamtsequenzierung und anschließender aufwendiger bioinformatischer Analyse der Ergebnisse – einer hohen Expertise bedarf und weil natürlich auch die Medikamente, die aufgrund dieser genetischen Analysen verabreicht werden, für das Prostatakarzinom nicht zugelassen sind und deshalb nur in einer Studiensituation verabreicht werden dürfen bzw. finanziert werden können.

- [“Für meine Kinder“: Die Geschichte unseres ersten genspezifisch behandelten Patienten](#)
- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Schlomm](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)