

Literatur des Monats Januar 2020

# Wirksamkeit des PSA-Screenings bei BRCA2-Mutationsträgern

Auswahl und Kommentar von Priv.-Doz. Dr. Lars Budäus

## ["Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers"](#)

**Autoren:** Elizabeth C. Page et al. and the IMPACT Study Group  
European Urology, Volume 76, Issue 6, Pages 831–842

### **Hintergrund der Studie**

Mutationen im BRCA2-Gen sind bei unterschiedlichen Tumoren mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert und bei BRCA2-positiven Männern finden sich häufiger früh einsetzende, aggressivere Prostatakrebsformen. Im Rahmen der IMPACT-Studie wurde ein gezieltes PSA-basiertes PCa-Screening bei Männern mit und ohne BRCA1/2-Keimbahnmutation (BRCA1/2 positiv vs. BRCA1/2negativ) verglichen.

### **Zielsetzung**

Erhebung der Wirksamkeit des PSA-Screenings, der PCa-Inzidenz, des positiven Vorhersagewertes und von Tumoreigenschaften der Biopsie nach 3 Jahren bei BRCA-positiven und -negativen Männern.

### **Design, Einschluss, Teilnehmer**

Bei Männern zwischen 40-69 Jahren mit BRCA1/2-Keimbahnmutation und unauffälligen männliche Kontrollen ohne diese Mutation, erfolgte ein PSA-Screening für 3 Jahre und eine Prostatabiopsie bei PSA > 3,0 ng / ml.

### **Ergebnisse**

Es wurden 2.932 Patienten eingeschlossen (919 BRCA1-Träger, 709 BRCA1-Nichtträger, 902 BRCA2-Träger und 497 BRCA2-Nichtträger). Nach 3-jährigem Screening wiesen 527 Männer einen PSA-Wert von > 3,0 ng / ml auf. In 357 Biopsien wurden 112 PCa-Fälle diagnostiziert (31 BRCA1-Träger, 19 BRCA1-Nichtträger, 47 BRCA2-Träger und 15 BRCA2-Nichtträger). Bei BRCA2-Trägern wurde im Vergleich zu Nicht-Trägern eine höhere Compliance zur Biopsiedurchführung beobachtet (73 % vs. 60 %). Die Krebsinzidenzrate pro 1.000 Personenjahre war bei BRCA2-Trägern höher als bei Nicht-Trägern (19,4 % vs. 12,0 %; p = 0,03). BRCA2-Träger wurden in einem

jüngeren Alter diagnostiziert (61 vs. 64 Jahre;  $p = 0,04$ ) und hatten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine klinisch signifikante Erkrankung als BRCA2-Nichtträger (77 % vs. 40 %;  $p = 0,01$ ). Es wurden keine Unterschiede im Alter oder in den Tumoreigenschaften zwischen beiden Gruppen festgestellt.

## Schlussfolgerungen

Nach 3-jährigem Screening traten bei BRCA2-positiven Patienten mehr klinisch signifikante Prostatakrebstumore in jüngerem Alter auf. Daher wird bei Nachweis einer BRCA2-Mutation ein systematisches PSA-Screening empfohlen. Weitere Analysen sind notwendig zur Erhebung der Wertigkeit des Screenings bei BRCA1-Mutationsträgern.

## Kommentar

Die Bedeutung der genetischen Testung hat in der Uroonkologie deutlich zugenommen. Für eine kleine Gruppe an Patienten mit Nachweis entsprechender Mutationen in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien stehen durch die PARP-Inhibitoren neue Therapieoptionen zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufes zur Verfügung. Außerdem kann es notwendig sein, die ambulante urologische Betreuung bei Vorliegen einer familiären Tumorphäufung zu modifizieren.

Hintergrund hierbei ist, dass die meisten Experten drei Risikogruppen für die Krebsentstehung unterscheiden:

1. Das generelle Bevölkerungsrisiko, als zufälliges Auftreten von Tumoren. Hierbei sind genetische Untersuchungen auf alle bisher bekannten Mutationen von Patienten und nahen Angehörigen unauffällig. Dementsprechend treten bei den nahen Verwandten typischerweise auch nicht die gleichen Tumore auf.
2. Das familiäre Tumorrisiko als Krebsrisiko durch genetische Faktoren und Umweltfaktoren. Hier scheinen Tumore in Familien in Clustern aufzutreten und weisen keine typischen Vererbungsmuster auf.
3. Das erbliche Tumorrisiko, bei dem erbliche Tumore und Keimbahnmutationen in jeder Körperzelle zu finden sind. Diese erblichen Tumore werden häufiger in einem früheren Alter diagnostiziert und Zweitumore treten häufiger auf. Gleichzeitig weisen Angehörige öfter Tumore aus einem identischen oder verwandten Tumorspektrum auf.

Dieser dritte Ansatz wurde in der vorliegenden Arbeit für BRCA1/2-positive Patienten und die PSA-basierte Früherkennung anhand einer sehr großen interdisziplinären Studie, der IMPACT-Gruppe untersucht. Hierbei zeigte sich sehr exakt der Nutzen der Vorsorge gerade bei diesen Patienten.

Das Wissen um das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation der Patienten stammt in der Regel von Familienangehörigen mit Verdacht auf ein familiäres Ovarial-, Mamma- oder Pankreaskarzinom und eine entsprechende Testung, die bereits durchgeführt wurde.

Bei diesen Tumoren ist die Testung auf das Vorliegen von Keimbahnmutationen insbesondere in den USA aufgrund der aktuellen NCCN-Guidelines deutlich weiter verbreitet als in Deutschland.

Auch die Testung für das Vorliegen einer Keimbahnmutation bei Prostatakarzinompatienten wird in den USA in den aktuellen NCCN-Guidelines eher großzügig empfohlen. D.h. obwohl nur etwa 10 % der Prostatakrebsfälle erblich bedingt sind, erfüllen bis zu 30 % der Männer mit Prostatakrebs die Kriterien für Multigentests auf das Vorliegen erblicher Mutationen in den NCCN-Guidelines.

In Deutschland hingegen existieren aktuell nur bei einzelnen Risikokonstellationen von gynäkologischen und chirurgischen Patienten Empfehlungen zur genetischen Testungen, jedoch nicht für Prostatakrebspatienten. Insbesondere die Gynäkologie besitzt für Ovarial- und Mammakarzinome entsprechende Empfehlungen.

Aufgrund der steigenden diagnostischen Bedeutung wird in der Martini-Klinik bei Patienten mit dem Verdacht auf das Vorliegen einer genetischen, familiären Belastung (z.B. sehr junges Patientenalter und weit fortgeschrittene Tumore bei Erstdiagnosestellung und/ oder familiäre Häufung) in der gemeinsamen urologischen-humangenetischen Sprechstunde die Evaluation einer Testung auf das Vorliegen einer Keimbahnmutation angeboten. Hierdurch erfolgt die Testung, die bei Vorliegen einer entsprechenden humangenetischen Risikoeinschätzung auf Antrag in der Regel von gesetzlichen und privaten Krankenkassen erstattet wird, nur nach fundierter humangenetisch-urologischer Risikoeinschätzung. Hierbei werden u.a. auch die möglichen klinischen Implikationen berücksichtigt und geplant.

Für männliche Familienangehörige von gynäkologischen Patientinnen mit Keimbahnmutationen wird außerdem die urologische Beratung und Empfehlung zur PSA- oder MRT-gestützten Vorsorge in Zusammenarbeit mit den wohnortnahen Urologen angeboten.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Publikation, dass in der ambulanten urologischen Betreuung durch eine einfache Anamneseerhebung (z.B. Häufung von BRCA- assoziierten Tumoren wie z.B. Mamma- und Ovariakarzinom oder bereits bei Familienangehörigen diagnostizierten Keimbahnmutationen) die diagnostische Wertigkeit des PSA-Wertes weiter gesteigert wird.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Priv.-Doz. Dr. Lars Budäus](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)