



- ▶ Die genetische Testung beim Prostatakarzinom **gewinnt zunehmend an Bedeutung.**
- ▶ **Männer mit Keimbahnmutation** haben ein erhöhtes Risiko einer Prostatakarzinomdiagnose sowie eine ungünstigere Prognose.
- ▶ Keimbahnmutationen von DNA-Reparaturgenen sind bei **ca. 12 % der Männer** mit fortgeschrittenem oder metastasierten Prostatakarzinom nachzuweisen.



# Genetische Testung beim Prostatakarzinom

Die genetische Testung beim Prostatakarzinom gewinnt in Anbetracht zahlreicher Studien, die vererbte Mutationen bei Patienten mit Prostatakarzinom in verschiedenen Risikogenen für Krebskrankungen untersuchen, immer mehr an Bedeutung. Keimbahnmutationen von DNA-Reparaturgenen wie BRCA2, BRCA1, ATM und CHEK2 sind bei ca. 12 % der Männer mit fortgeschrittenem oder metastasierten Prostatakarzinom nachzuweisen.<sup>1</sup>

**Männer mit Keimbahnmutation** haben ein erhöhtes Risiko einer Prostatakarzinomdiagnose (z. B. bei BRCA2-Mutation bis zu 4,6-fach erhöhtes Risiko bei Patienten  $\leq$  55 Jahre) sowie eine ungünstigere Prognose als Männer ohne Mutation.<sup>2</sup> In einer Studie mit 2.019 Patienten (18 BRCA1-Träger, 61 BRCA2-Träger und 1.940 Patienten ohne Mutationen) konnten Castro und Kollegen zeigen, dass BRCA1/2-Träger häufiger Gleason-8-Tumoren, T3/4-Stadien, Lymphknotenbefall und Metastasen bei Diagnose aufweisen als Patienten ohne Mutationen.<sup>3</sup> Das krebspezifische Überleben war signifikant länger bei Patienten ohne Mutationen. Subgruppenanalysen bestätigten das schlechtere Überleben bei BRCA2-Patienten; die Rolle der BRCA1-Mutation blieb aufgrund geringer Patientenzahl jedoch unklar.<sup>3</sup>

## Genetische Testung

Die Leitlinien des US-amerikanischen NCCN (National Comprehensive Cancer

Network) empfehlen eine genetische Testung bei positiver Familienanamnese für das Prostatakarzinom sowie bei Vorliegen eines High- oder Very-high-Risk-Prostatakarzinoms. Eine positive Familienanamnese liegt dabei vor, wenn ein Bruder oder Vater oder mehrere Familienmitglieder eine Prostatakarzinomdiagnose haben (nicht Gleason 3+3), im Alter von  $<$  60 Jahren oder wenn es Familienmitglieder gibt, die am Prostatakarzinom verstorben sind. Außerdem besteht nach NCCN eine positive Familienanamnese, wenn drei oder mehr Krebskrankungen bei Familienmitgliedern im Alter von 50 oder jünger diagnostiziert worden sind. Eine genetische Testung wird weiterhin empfohlen bei Prostatakarzinompatienten, bei denen eine aschenasische jüdische Abstammung vorliegt oder bei denen Keimbahnmutationen in der Familie bekannt sind. Eine intraduktale oder kribriforme Histologie ist mit einem schlechteren Überleben assoziiert, daher empfehlen die NCCN-Leitlinien bei Vorhandensein dieser bei Prostatakarzinompatienten unabhängig von der Risikogruppe ebenfalls eine genetische Testung.<sup>4</sup>

In einer multidisziplinären Konsensuskonferenz zur genetischen Testung beim Prostatakarzinom, der Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019, wurden Kriterien für die Aufklärung und Einverständniserklärung von Patienten zur genetischen Testung definiert und festgelegt.<sup>5</sup> Diese beinhalten unter anderem die Diskussion folgender Aspekte: Zweck der genetischen Tes-

tung, Aufdeckung von erblichen Krebsyndromen (mit entsprechenden Konsequenzen für die betroffenen Männer und ihre Familienangehörigen), Testpanel-Optionen (z. B. fokussierte vs. große Panels), potenzielle Arten von Testergebnissen, rechtliche Aspekte wie das GINA Law (Genetic Information Nondiscrimination Act), Testung von Familienangehörigen und Datenschutz.

Die Testung auf das Vorliegen einer Keimbahnmutation kann einen Einfluss auf das Screening, die Therapie des Patienten (personalisierte Medizin) sowie auf die Testung von Familienmitgliedern haben. Die Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference sowie die Leitlinien der EAU (European Association of Urology) empfehlen BRCA2-Trägern den Start eines Prostatakarzinomscreenings im Alter von 40 Jahren oder 10 Jahre vor der jüngsten Prostatakarzinomdiagnose in der Familie. Für die Frage, ob Patienten mit Low-Risk-Prostatakarzinom und vererbten Mutationen in DNA-Reparaturgenen für die aktive Überwachung in Frage kommen, wurde kein Konsens gefunden.<sup>5</sup>

Die Empfehlungen zur genetischen Testung sind derzeit noch nicht einheitlich. Basierend auf zukünftigen Forschungsergebnissen werden diese weiter etabliert werden. ■

<sup>1</sup> Pritchard CC et al., NEJM 2016; 375:443–53  
<sup>2</sup> Heidegger I et al., Cancer Treat Rev 2019; 81:101927  
<sup>3</sup> Castro E et al., JCO 2013; 31:1748–57  
<sup>4</sup> Risbridger GP et al., Eur Urol 2015; 67:496–503  
<sup>5</sup> Giri VN et al., JCO 2020; 38:2798–2811