Empfehlungen einer schweizerischen Expertengruppe aus Vertretern der SGMP und SGMG*

BRCA1/2-Mutationstestung und PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom

PD Dr. med. Kirsten D. Mertz[a], Dr. med. Bettina Bisig[b], Dr. med. Silvia Azzarello-Burri[c], Prof. Dr. med. Anita Rauch[c], Dr. med. Benno Röthlisberger[d], Prof. Dr. med. Laurence de Leval[b], Prof. Dr. med. Gieri Cathomas[a], Prof. Dr. med. Luigi Terracciano[e], Prof. Dr. med. Wolfram Jochum[f], Prof. Dr. med. Aurel Perren[g], Prof. Dr. med. Holger Moch[h], Prof. Dr. med. Peter Wild[h], Dr. med. Dr. phil. Karl Heinimann[e]

[a] Kantonsspital Baselland, Institut für Pathologie, Liestal; [b] CHUV, Institut Universitaire de Pathologie, Lausanne; [c] Universität Zürich, Institut für Medizinische Genetik, Schlieren; [d] Kantonsspital Aarau, Institut für Labormedizin, Abteilung für Medizinische Genetik, Aarau; [e] Universitätsspital Basel, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Basel; [f] Kantonsspital St. Gallen, Institut für Pathologie,St. Gallen; [g] Universität Bern, Institut für Pathologie, Bern; [h] Universitätsspital Zürich, Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Zürich

Die Artikel in der Rubrik «Richtlinien» geben nicht unbedingt die Ansicht der SMF-Redaktion wieder. Die Inhalte unterstehen der redaktionellen Verantwortung der unterzeichnenden Fachgesellschaft bzw. Arbeitsgruppe; in vorliegendem Artikel wären dies die Schweizerische Gesellschaft für Molekularpathologie (SGMP) und die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG).

Einleitung

Während die genetische Beratung und Abklärung von Patientinnen und Patienten mit familiären Tumorerkrankungen eine Aufgabe der medizinischen Genetik darstellt, ist die standardisierte Analyse prädiktiver Biomarker an Krebsgewebe und deren Derivaten eine Domäne der Molekularpathologie. Beide Disziplinen verfolgen das Ziel einer personalisierten Präzisionsmedizin [1, 2]. Poly-ADP-Ribose-Polymerase(PARP)-Inhibitoren zeigen Wirksamkeit bei Karzinomen mit einem Defekt der Reparatur von DNA-Doppelstrang-Brüchen durch homologe Rekombination. Im Januar 2016 wurde der orale PARP-Inhibitor Olaparib (Lynparza®) in der Schweiz für die Therapie des fortgeschrittenen *BRCA*(«BReast CAncer 1/2, early onset»)-mutierten Ovarialkarzinoms zugelassen. Als Voraussetzung für eine Therapie mit Olaparib müssen alle der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Ovarialkarzinom (unabhängig vom histologischen Typ) [3];
- fortgeschrittener rezidivierter Tumor;
- Platin-sensitiver Tumor (d.h. bei Vorliegen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer platinhaltigen Chemotherapie);
- Nachweis einer in der Keimbahn und/oder somatisch vorliegenden, krankheitsverursachenden Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2*.

Grundlage für die Zulassung von Olaparib war eine randomisierte Phase II-Studie, in der Ovarialkarzinom-Patientinnen mit nachgewiesener, pathogener *BRCA1/2*-Mutation unter Olaparib ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu mit Plazebo behandelten Patientinnen zeigten (11,2 Monate vs. 4,3 Monate) [4]. Olaparib zeigte Wirksamkeit bei Vorliegen einer *BRCA1/2*-Mutation in der Keimbahn oder in den Tumorzellen. Somit kommt dem Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation in der Keimbahn oder in den Tumorzellen die Bedeutung eines prädiktiven Biomarkers in Hinblick auf eine Therapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib zu.

BRCA1/2-Testung

BRCA1 und *BRCA2* werden als Tumorsuppressorgene respektive als «caretaker»-Gene klassifiziert. Der Funktionsverlust der von *BRCA1/2*-kodierten Proteine führt unter anderem zu einem Defekt der homologen Rekombination (einem bedeutsamen DNA-Reparaturmechanismus). Bei *BRCA1/2*-Mutationen handelt es sich überwiegend um die Substitution einzelner Basen («missense»- und «nonsense»-Mutationen) sowie um kleine Insertionen und Deletionen, die zu einer Verschiebung des Leserasters führen. Ungefähr 8% der bekannten *BRCA1*-Mutationen und <2% der bekannten *BRCA2*-Mutationen sind grosse Deletionen. In der Folge wird in betroffenen Zellen kein oder ein defektes BRCA1/2-Protein gebildet.

Bei der *BRCA1/2*-Testung gibt es verschiedene methodische Herausforderungen: Die *BRCA1/2*-Gene sind gross (5592 bp und 10 257 bp) und enthalten zahlreiche nichtpathogene Sequenzvarianten (Polymorphismen) sowie Sequenzvarianten unbekannter Signifikanz («variant of uncertain significance» [VUS]). *BRCA1/2*-Mutationen verteilen sich über die gesamte Genlänge, so dass die kodierenden Abschnitte einschliesslich der angrenzenden Intron-Sequenzen vollständig sequenziert werden müssen.

Methodisch kommt bei der *BRCA1/2*-Testung heute vor allem die hochparallele Sequenzierung (sogenanntes

* Die Expertengruppe besteht aus Vertretern der Schweizerischen Gesellschaft für Molekularpathologie (SGMP) und der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG).

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

«next generation sequencing» [NGS]) zur Anwendung. Diese kann an DNA aus unterschiedlichem Probenmaterial (u.a. Blutzellen und Tumorgewebe) angewendet werden. Die Tumortestung kann an archivierten Formalin-fixierten, Paraffin-eingebetteten Gewebeproben und zytologischem Probenmaterial (z.B. Aszitesflüssigkeit) durchgeführt werden. Je nach Probenmaterial sind Anpassungen der grundlegenden Vorgehensweise erforderlich. Problematisch für die NGS-basierte Diagnostik ist der Nachweis von grossen genomischen Rearrangements wie Deletionen und Duplikationen [5]. Daher wird im Rahmen der Keimbahn-Diagnostik obligat eine zusätzliche Gendosis-Analyse (z.B. mittels MLPA-[«multiplex ligation-dependent probe amplification»]-Assay) durchgeführt. Weiter zeigen einzelne NGS-Techniken grosse Probleme beim Nachweis von Mutationen in Homopolymer-Regionen (z.B. TTTTT). Andrew Wallace hat das Problem der *BRCA1/2*-Mutationsanalyse aus Sicht des Diagnostikers zusammengefasst [6].

Diagnostischer Algorithmus zur Ermittlung des *BRCA1/2*-Mutationsstatus

Etwa 15% aller Ovarialkarzinome entstehen im Rahmen eines hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom-Syndroms, das in der Mehrzahl (ca. 70%) der Patientinnen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Keimbahnmutation assoziiert ist. Rund 3–5% aller Ovarialkarzinome (entsprechend ca. 25–30% der *BRCA1/2*-mutierten Ovarialkarzinome) haben eine auf die Tumorzellen beschränkte (somatische) *BRCA1/2*-Mutation, die bei der Tumorentstehung erworben wurde und daher nur durch eine genetische Untersuchung der Tumorzellen selbst nachgewiesen werden kann. Wie häufig dabei grosse somatische *BRCA1/2*-Deletionen vorkommen, ist nicht bekannt. Um alle *BRCA1/2*-mutierten Ovarialkarzinome zu identifizieren, sind unterschiedliche Vorgehensweisen möglich (Abb. 1). Idealerweise würde man die *BRCA1/2*-Mutationsanalyse sowohl an Tumorgewebe als auch an einer Blutprobe durchführen, da einerseits die somatischen Mosaike im Blut nicht nachweisbar sind und andererseits im Tumorgewebe grosse Deletionen mit den heutigen Techniken nicht gut nachweisbar sind. Ausserdem können Keimbahnmutationen im Tumorgewebe verloren gehen. In Abhängigkeit von der Familienanamnese würde man zunächst im Blut respektive im Tumor nach einer pathogenen Mutation suchen und, falls sich keine pathogene Mutation nachweisen lässt, anschliessend das andere Material analysieren. Leider kann dieser umfassende Ansatz aufgrund mangelnder Kostenübernahme durch die Krankenversicherer oft nicht umgesetzt werden.

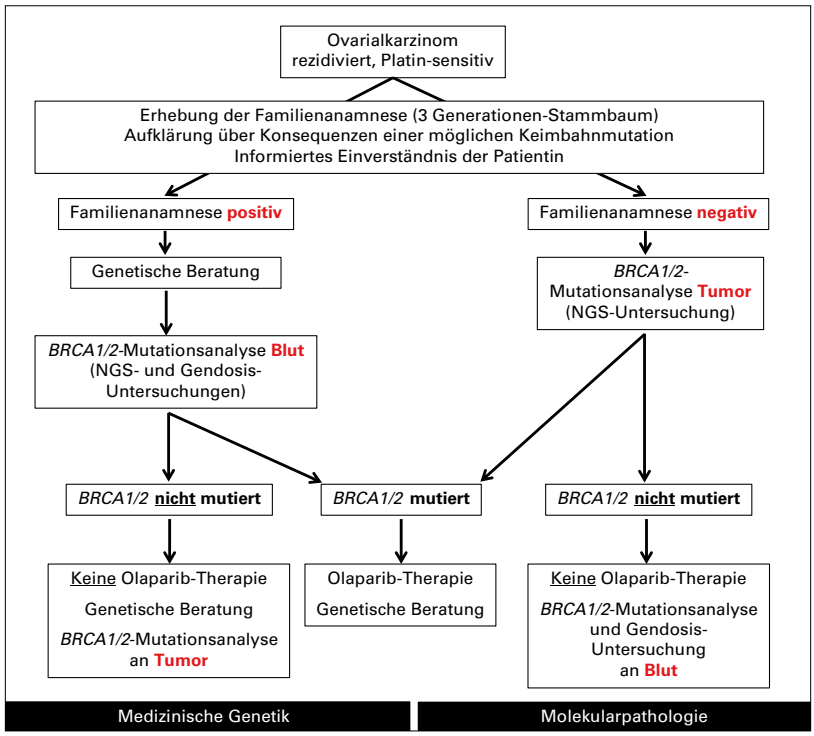

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus für die Identifikation von Patientinnen mit *BRCA1/2*-mutiertem Ovarialkarzinom.

Beratung

Der Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation in den Zellen eines Ovarialkarzinoms kann auf das Vorliegen eines hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom-Syndroms hindeuten (Wahrscheinlichkeit ca. 75%). Patientinnen, bei denen eine *BRCA1/2*-Testung des Tumors in Hinblick auf eine Olaparib-Therapie geplant wird, sollten deshalb über die Bedeutung der geplanten Untersuchung und insbesondere über die Tragweite eines möglichen Mutationsnachweises aufgeklärt werden. Der Nachweis einer pathogenen Keimbahnmutation bedeutet nicht nur ein erhöhtes Risiko für die Patientin selbst, an verschiedenen Tumoren zu erkranken. Auch ihre Angehörigen (Kinder, Geschwister, Eltern etc.) sind mit hoher Wahrscheinlichkeit (asymptomatische) Mutationsträger mit einem deutlich erhöhten Tumorrisiko (autosomal-dominanter Erbgang). Im Rahmen der Aufklärung vor Durchführung einer *BRCA1/2*-Mutationsanalyse an Tumorgewebe soll bei den Patientinnen eine eingehende Familienanamnese durch die behandelnden Ärzte erhoben werden. Sind in der Familie weitere Tumorerkrankungen (insbesondere des Ovars, der Mamma, des Pankreas, der Prostata) bekannt, so ist der Patientin direkt eine genetische Beratung und (Keimbahn-)Abklärung anzubieten. Falls keine Mutation im Blut nachgewiesen wird, sollte ergänzend eine *BRCA1/2*-Mutationsanalyse am Tumorgewebe erfolgen (Abb. 1). Handelt es sich um ein sporadi-

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

sches Ovarialkarzinom, sollte die Mutationsanalyse primär direkt am Tumorgewebe erfolgen. Falls keine Mutation im Tumor nachgewiesen wird, sollte ergänzend eine *BRCA1/2*-Mutationsanalyse an Blut erfolgen. Voraussetzung hierfür ist das informierte Einverständnis der Patientin nach hinreichender Aufklärung.

Regulatorische Aspekte

Im Unterschied zu somatischen *EGFR*(«epidermal growth factor receptor»)- oder *KRAS*(«Kirsten rat sarcoma»)-Mutationen handelt es sich bei im Tumor nachgewiesenen *BRCA1/2*-Mutationen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit um eine (erbliche) Keimbahnmutation. Die Testung somatischer Mutationen fällt derzeit nicht in den Gültigkeitsbereich des Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG), da die Untersuchung nicht *unmittelbar* auf den Nachweis einer Keimbahnmutation abzielt. Gemäss Vorentwurf zur Totalrevision des GUMG soll der Geltungsbereich auch auf Untersuchungen von Eigenschaften des Erbguts erweitert werden, die nicht an Nachkommen weitergegeben werden. Insbesondere sollen gesetzliche Vorgaben betreffend *Aufklärung* und *Zustimmung* und das *Recht auf Nichtwissen* auch für die Abklärung von somatischen Eigenschaften gelten.

Qualitätssicherung

Die alljährliche Teilnahme von zertifizierten respektive akkreditierten Schweizer medizinisch-genetischen Laboratorien an externen Qualitätskontrollen (v.a. «European Molecular Genetics Quality Network» [EMQN]) ist für sämtliche diagnostische Keimbahnuntersuchungen obligatorisch (Schweizerische Kommission für Qualitätssicherung im medizinischen Labor [QUALAB]). Im letzten Jahr haben sechs Pathologie-Institute aus der Schweiz erfolgreich am ersten Ringversuch der «Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie» (QuIP) zur *BRCA1/2*-Diagnostik an Tumorzellen teilgenommen [7]. Somit ist die molekularpathologische *BRCA1/2*-Diagnostik in der Schweiz flächendeckend und in geprüfter Qualität verfügbar.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Kirsten Mertz
Institut für Pathologie,
Kantonsspital Baselland
CH–4410 Liestal
kirsten.mertz[at]ksbl.ch

Zukünftige Entwicklungen

Klinische Studienergebnisse deuten darauf hin, dass Olaparib und andere PARP-Inhibitoren neben dem Ovarialkarzinom bei weiteren Tumorentitäten wirksam sein könnten (Prostatakarzinom, Pankreaskarzinom, Mammakarzinom) [8–10]. Die prädiktive Bedeutung von *BRCA1/2*-Mutationen bei diesen Tumortypen ist nicht Teil dieser Abhandlung.

Disclosure statement
Dr. B. Bisig hat die Teilnahme an zwei von AstraZeneca organisierten regionalen «Expert Meetings» (Olaparib Regional Expert Boards) 2016 und 2017 deklariert. Dr. B. Röthlisberger hat einen Beratervertrag mit AstraZeneca AG deklariert. Prof. H. Moch hat Forschungsgelder bzw. Honorare für Konsultationen, Vorträge oder Advisory Boards von Roche, Myriad Genetics und AstraZeneca/Definiens deklariert. Die anderen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

1 Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. Nat Rev Clin Oncol. 2011;8:184–7.
2 Eckhardt A, Navarini AA, Recher A, et al. Personalisierte Medizin. vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich (Publikation von TA Swiss, Zentrum für Technologiefolgenabschätzung) 2014.
3 Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2012;30:2654–63.
4 Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15:852–61.
5 Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. Cancer. 2012;118:5210–6.
6 Wallace AJ. New challenges for BRCA testing: a view from the diagnostic laboratory. Eur J Hum Genet. 2016;24Suppl1:S10–8.
7 Endris V, Stenzinger A, Pfarr N, et al. NGS-based BRCA1/2 mutation testing of high-grade serous ovarian cancer tissue: results and conclusions of the first international round robin trial. Virchows Arch 2016;468:697-705.
8 Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015;373: 1697–708.
9 Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. Cancer Discov. 2015;5:1137–54.
10 Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. J Clin Oncol. 2015;33:244–50.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html