



Rita Katharina Schmutzler^{1,2} · Alfons Meindl³

¹ Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland

² Centrum für Integrierte Onkologie (CIO), Köln – Bonn, Deutschland

³ Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), München, Deutschland

Erste zielgerichtete Therapie bei Ovarialkarzinom für *BRCA1/2*-Mutations-trägerinnen zugelassen

Abkürzungen	
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FFPE	Fresh frozen paraffin embedded
IARC	International Agency for Research on Cancer (WHO)
NGS	Next generation sequencing
PARP	Poly-(ADP-ribose)-polymerase
VUS	Variant of unknown significance

Hinführung

Im Dezember 2014 wurde das erste zielgerichtete Therapeutikum für das *BRCA1/2*-assoziierte seröse Ovarialkarzinomrezidiv G3 durch die EMA als Resultat einer positiv verlaufenen Studie zugelassen [2]. In dieser Studie konnte zwar kein Gesamtüberlebensvorteil gezeigt werden, allerdings war die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,35 in der Gesamtgruppe und 0,18 in der Subgruppe mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation beeindruckend gut. (Die retrospektiv durchgeführte kombinierte Blut-/Tumorgewebe-Mutationsanalyse) ergab, dass 4/5 der detektierten Mutationen Keimbahnmutationen waren. Lediglich bei einem Fünftel der Fälle lag eine somatische Mutation im Tumor vor. Aus diesem Grunde wurde Olaparib (Handelsname Lynparza™) sowohl für die Behandlung von Tumoren mit Keimbahnmutationen als auch

mit somatischen Mutationen in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* zugelassen. Da die Ledermann-Studie für die Bewertung des Effekts der somatischen Mutationen nur 20 betroffene Tumoren enthielt, lehnte die FDA im Gegensatz zur EMA die Zulassung für Tumoren mit somatischen Mutationen ab.

Probleme bei der somatischen Gendiagnostik

Dies stellt die genetischen Analysen vor neue Herausforderungen, insbesondere stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, primär das Tumorgewebe zu untersuchen, um somit beide Mutationsvarianten, die somatischen wie auch Keimbahnmutationen, zu identifizieren. Des Weiteren stellt sich die Frage, auf welche Weise VUS eingeordnet werden, denn die Lynparza-Zulassung gilt nur für Mutationen mit der Klassifikation VUS 4/5 nach IARC [4, 1]. Um hier also eine klare pathogenetische Einordnung durchführen zu können, bedarf es des Zugangs zu aussagekräftigen Gendatenbanken wie z. B. der des Deutschen Konsortiums, die mittlerweile Mutationsanalysen von über 20.000 Risikofamilien enthält und somit die größte populationspezifische Mutationsdatenbank für Deutschland darstellt. Eine Einordnung nur auf der Basis von Mutations-/Prädiktionsprogrammen ist keineswegs ausreichend. Dies belegen eigene Untersuchungen anhand der Datenbank des Deutschen Konsortiums, die eine erhebliche Gefahr für die Erstellung falsch positiver Befunde ergeben haben, was zu ei-

ner Verdopplung des Anteils positiv zu bewertender Befunde führen würde.

Eine weitere Problematik stellen die anzuwendenden Analyseverfahren dar. Eine zuverlässige Mutationsanalyse in der DNA aus in Paraffin eingebettetem Tumormaterial (fresh frozen paraffin-embedded, FFPE) ist lediglich mit dem „next generation sequencing“ (NGS)-Verfahren möglich, das derzeit jedoch noch keine zuverlässige Erfassung von großen Rearrangements zulässt. Des Weiteren erfordern potenzielle Spleißmutationen i. d. R. Folgeuntersuchungen auf RNA-Ebene, die ebenfalls am FFPE-Material nicht für die Routinediagnostik etabliert sind. Daher hat das Konsortium auch hierzu eine aktuelle Auswertung durchgeführt. Diese belegt, dass durch eine ausschließliche Verwendung des NGS-Verfahrens an der DNA von FFPE-Material rund 15 % der in Deutschland aufgetretenen *BRCA1/2*-Mutationen nicht identifizierbar sind bzw. Folgeuntersuchungen erfordern, die im Tumorgewebe nicht durchführbar sind. Somit birgt die alleinige Genanalyse im Tumorgewebe eine erhebliche Gefahr der Über-, Unter- und Fehltherapie, die es zu vermeiden gilt.

Der Nachweis somatischer Mutationen stellt auch deswegen eine besondere Herausforderung dar, als bisher nicht klar ist, ob diese regulär mit einem Ausfall des zweiten Wildtyp-Allels einhergehen oder ob es sich zu einem Teil nur um monoallelische Genveränderungen handelt, die auf der Basis vielfältiger Voruntersuchungen nachgewiesenermaßen *nicht* auf Lynparza ansprechen [1]. Dies konnte bereits Mit-

te der 2000er-Jahre gezeigt werden, da die In-vitro-Behandlung heterozygot mutierter Zellen nicht zum Zelltod führt. Dies war die Voraussetzung für die Weiterentwicklung der PARP-Inhibitoren und spiegelt sich auch in dem im Vergleich zur Chemotherapie günstigen kurzfristigen Nebenwirkungsprofil wider.

Bei Vorliegen einer monoallelischen somatischen Mutation ist es aber auch denkbar, dass diese ein Überleben der Zellen mit akkumulierten genetischen Schädigungen im Sinne einer Haploinsuffizienz verursachen und somit theoretisch sogar zu einer Tumorprogression führen könnte. Das gleiche Wirkprinzip könnte eventuell auch die Ursache für die erhöhte Rate an akuten myeloischen Leukämien von rund 1-2% in der Gruppe der Mutationsträgerinnen sein, die Olaparib im Rahmen der Studien erhalten haben [1]. Diese schwerwiegende Nebenwirkung bedarf dringend weiterer Untersuchungen, insbesondere da PARP-Inhibitoren zukünftig auch kurativ bei Patientinnen mit Primärkarzinomen zum Einsatz kommen könnten. Zuletzt ist die Ansprechrate in Bezug auf eine eventuell vorliegende Tumorerheterogenität somatischer Mutationen derzeit noch völlig unklar. Eine gesundheitsökonomische Herausforderung ist es, Doppeluntersuchungen und damit doppelten Kostenaufwand für die genetische Testung möglichst zu vermeiden. Dies betrifft vor allem die Fälle, in denen eine Tumoranalyse auf *BRCA1/2*-Mutationen zum Zwecke der Indikationsstellung für eine Lynparza-Therapie durchgeführt wurde, die aber gleichzeitig eine familiäre Häufung aufweisen. In solchen Fällen werden neben den *BRCA1/2*-Genen mittlerweile weitere moderate Risikogene mithilfe von Genpanelanalysen untersucht. Das Deutsche Konsortium hat im Januar 2015 das TruRisk®-Genpanel in die Routinediagnostik eingeführt, welches acht weitere Risikogene sowie 24 Kandidatengene enthält, bei denen eine Risikoerhöhung aufgrund begleitender wissenschaftlicher Untersuchungen vermutet wird. Es ist daher sinnvoll, im Falle des Vorliegens einer erblichen Belastung im Tumorgewebe direkt eine Panelanalyse durchzuführen. Belegt wird dies auch durch eine amerikanische Arbeitsgruppe, die sowohl sporadische wie auch

medgen 2015 · 27:228–230 DOI 10.1007/s11825-015-0047-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

R.K. Schmutzler · A. Meindl

Erste zielgerichtete Therapie bei Ovarialkarzinom für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen zugelassen

Zusammenfassung

Olaparib (Lynparza™) ist ein Poly-(ADP-ribose)-polymerase (PARP)-Inhibitor, der zur Behandlung von soliden Tumoren oral eingenommen wird. Die primäre Indikation, für die Olaparib durch die EMA im Dezember 2014 zugelassen wurde, ist das platin-sensitive, seröse Ovarialkarzinomrezidiv, G3 mit einer Keimbahn- oder somatischen Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2*. Um beide Arten der Mutation zu identifizieren, wird deshalb eine initiale Untersuchung der Tumor-DNA, die aus Paraffingewebe isoliert werden muss, diskutiert. Diese in der Indikationsstellung zur Therapie begründete Verlagerung des Nachweises von Mutationen aus Blut-DNA in Tumor-DNA bringt sowohl technische wie auch gesundheitsökonomische und -rechtliche Herausforderungen mit sich: Die Sensitivität des Mutationsnachweises ist in der Tumor-DNA (derzeit noch?) geringer. Der Anteil somatischer Varianten mit unklarer Bedeutung (variant of unknown significance, VUS) ist vermutlich hoch und die meisten

der im Tumormaterial nachweisbaren Mutationen stellen Keimbahnmutationen dar. Aus Letzterem ergibt sich ferner die Frage, wie der Schutz vor Benachteiligung und die Sicherstellung des informationellen Selbstbestimmungsrechts der Patientinnen angesichts der unklaren bzw. fehlenden Abbildung dieses Sachverhaltes im Gendiagnostikgesetz gewährleistet werden kann.

Aus unserer Sicht lassen sich die vielfältigen und dringlichen Fragestellungen, eingehend mit einer Lynparza-Indikationsstellung, nur durch eine qualitätskontrollierte sektorenübergreifende Zusammenarbeit im Rahmen einer begleitenden systematischen Verlaufsstudie zur Erfassung der genetischen, histopathologischen und klinischen Verlaufsdaten beantworten.

Schlüsselwörter

PARP-Inhibitoren · Platin-sensitive rezidivierendes Ovarialkarzinom · Tumor-DNA · VUS in *BRCA1/2*

The first targeted therapy in ovarian cancer permitted for *BRCA1/2* mutation carriers

Abstract

Olaparib (Lynparza™) is an oral, small-molecule, poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor being developed by AstraZeneca for the treatment of solid tumours. The primary indication for which olaparib is being developed is *BRCA1/2* mutation-positive ovarian cancer. A capsule formulation of the drug has received approval for use in this setting in the EU by the European Medicines Agency (EMA). The application of olaparib has been indicated for germline and somatic mutations in *BRCA1* and/or *BRCA2* in patients with platinum-sensitive recurrence of serous high-grade ovarian cancer. This requires the analysis of DNA isolated from fresh frozen paraffin-embedded (FFPE) material rather than DNA isolated from blood. However, this therapy-

driven switch raises profound technical challenges and intriguing problems in medical care and counselling. For example, decreased sensitivity in mutation detection and a reduced possibility in the evaluation of the variant of unknown significance (VUS) may correlate with inadequate medical care of the patients and their families. Therefore, prospective studies, including the collection of genetic, histopathological and clinical data, are mandatory.

Keywords

PARP-inhibitors · Platinum-sensitive relapse of ovarian cancer · FFPE-DNA · VUS in *BRCA1/2*

familiär aufgetretene Ovarialkarzinome sowohl nach erblichen wie auch somatischen Mutationen untersucht hat [3]. Interessanterweise war auch hier die Mehrheit der identifizierten Veränderungen erblich, d. h. nicht nur therapie-, sondern auch familienplanerisch relevant.

Fazit für die Praxis

Diese äußerst komplexe Situation und die höchst spezifischen Fragestellungen, die damit verbunden sind, treffen auf eine nicht ausreichende genetische Detailkenntnis und Expertise der behan-

delnden Ärzte, die völlig nachvollziehbar ist und behördlicherseits eventuell nicht ausreichend beachtet wurde. Es ist deshalb dringend nötig, die Kenntnisse der behandelnden Ärzte auf diesem Gebiet zu erweitern und diese nicht nur in die Indikationsstellung zur genetischen Testung, sondern auch in die Befundinterpretation und Kommunikation genetischer Befunde und Risiken mit einzubeziehen.

Aus unserer Sicht lassen sich die vielfältigen und dringlichen Fragestellungen einhergehend mit einer Lynparza-Indikationsstellung nur im Rahmen eines systematischen, prospektiven Follow-up mit Erfassung der genetischen, histopathologischen wie auch klinischen Daten beantworten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr.med. R.K. Schmutzler

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Universitätsklinikum Köln
Kerpenerstr. 34, 50931 Köln
rita.schmutzler@uk-koeln.de

Einhaltung der ethischen Richtlinien

Interessenkonflikt. R.K. Schmutzler weist auf folgende Beziehung hin: Sie hat als Studienärztin an Lynparza-Therapiestudien der Firma AstraZeneca teilgenommen und Referentenhonorare erhalten. A. Meindl gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

1. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, Santarosa M, Dillon KJ, Hickson I, Knights C, Martin NM, Jackson SP, Smith GC, Ashworth, EMA-Webseite (2005) Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434(7035):917–21. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124:Lynparza:EPAR-Public assessment report
2. Lederman J, Harter P, Gourley C et al (2014) 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* 15:852–861
3. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC et al (2014) Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res* 20:764–775
4. Plon SE, Eccles DM, Easton D et al (2008) Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mut* 29:1282–1291