

# internistische praxis

Zeitschrift für die gesamte Innere Medizin

## Die Genetik des Prostatakarzinoms

T. S. Worst<sup>1</sup>, M. Isau<sup>2</sup>, R. Wirtz<sup>3</sup>, E. Gödde<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Urologie und Urochirurgie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim;

<sup>2</sup>Medicover Genetics GmbH, Berlin;

<sup>3</sup>STRATIFYER Molecular Pathology GmbH, Köln;

<sup>4</sup>Medicover Humangenetik GmbH, MVZ Berlin-Mitte



# Die Genetik des Prostatakarzinoms

Teil 1: Aspekte der Diagnostik und Therapie

---

T. S. Worst<sup>\*1</sup>, M. Isau<sup>\*2</sup>, R. Wirtz<sup>3</sup>, E. Gödde<sup>4</sup>

\*geteilte Erstautorenschaft

<sup>1</sup>Klinik für Urologie und Urochirurgie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim;

<sup>2</sup>Medicover Genetics GmbH, Berlin;

<sup>3</sup>STRATIFYER Molecular Pathology GmbH, Köln;

<sup>4</sup>Medicover Humangenetik GmbH, MVZ Berlin-Mitte

*Prostatakarzinom – Genetik – Mutationen – molekulares Tumorboard – individualisierte Diagnostik und Therapie*

internistische praxis 62, 440–456 (2020)  
Mediengruppe Oberfranken –  
Fachverlage GmbH & Co. KG

## ■ Einleitung

Jedes Jahr erkranken in Deutschland etwa 60.000 Männer an einem Prostatakarzinom (PCa). Damit macht das PCa 22,7% der diagnostizierten Krebserkrankungen bei Männern aus [1, 2]. Etwa drei von vier Tumoren werden in einem frühen Stadium erkannt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren [2]. Der stärkste Risikofaktor für die Entstehung ist das Lebensalter: das Risiko in den nächsten 10 Jahren an einem PCa zu erkranken ist für einen 35-jährigen Mann weit unter 0,1%, für einen 45-jährigen ca. 0,4% und für einen 75-jährigen etwa 5,2% (► Tab. 1) [2]. Während insbesondere bei den in höherem Lebensalter diagnostizierten Tumoren klinisch insignifikante Verläufe ohne Therapiebedarf dominieren, ist bei jüngeren Patienten und aggressiven Tumoren eine rasche adäquate Diagnostik und Therapie erforderlich. Daher sieht die Krebsfrüherkennungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (2020) Früherkennungsuntersuchungen (Anamnese, klinische Untersuchung) auf Prostatakrebs bei Männern ab 45 Jahren vor [3]. Weitere Untersuchungen (z. B. PSA-Bestimmungen, transrektale sonografische Untersuchung der Prostata) sind gegenwärtig nur als individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL) verfügbar. Das PSA-basierte Prostatakarzinomscreening wurde vom IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) unlängst dahingehend bewertet, dass der Nutzen den Schaden durch Überdiagnose und Übertherapie nicht aufwiegt [4]. Diese Bewertung war aufgrund einer einseitigen Studieninterpretation, der fehlenden Berücksichtigung zeitnah zu erwartender Studiendaten sowie der mangelnden Berücksichtigung von risikoadaptierten Screeningstrategien von der Deutschen Gesellschaft für Urologie heftig kritisiert worden [5].

Epidemiologische und biologische Daten aus US-Studien weisen auf eine Variabilität und Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos, der Tumordprogression und der Prognose in Abhängigkeit von der geografischen und ethnischen Herkunft hin [6]. Tendenziell steigt die Inzidenz eines PCa in höher entwickelten Ländern wie z. B. Nordamerika, West- und Nordeuropa und Australien

Erkrankungsrisiko					Sterberisiko			
Im Alter von	In den nächsten 10 Jahre		Jemals		In den nächsten 10 Jahre		Jemals	
35 Jahren	<0,1%	1 von 5.100	11,1%	1 von 9	<0,1%	1 von 89.200	3,4%	1 von 29
45 Jahren	0,4%	1 von 270	11,3%	1 von 9	<0,1%	1 von 4.900	3,4%	1 von 29
55 Jahren	2,1%	1 von 47	11,3%	1 von 9	0,2%	1 von 590	3,6%	1 von 28
65 Jahren	5,1%	1 von 20	10,4%	1 von 10	0,7%	1 von 150	3,8%	1 von 27
75 Jahren	5,2%	1 von 19	7,1%	1 von 14	2,0%	1 von 50	3,9%	1 von 26
Lebenszeitrisiko			10,9%	1 von 9			3,3%	1 von 30

**Tab. 1** | Erkrankungs- und Sterberisiko des Prostatakarzinoms nach Alter (nach RKI 2019)

[7]. Die höchste Mortalitätsrate weisen in den USA Männer mit afrikanischer Herkunft auf.

Aktuell gibt es wenige konsistente Assoziationen von Umweltfaktoren, die die Ätiologie des PCa in unterschiedlichen Populationen erklären können. Das PCa weist jedoch eine hohe Erblichkeit im Vergleich zu anderen malignen Tumorerkrankungen auf [8]. Vorwiegend bei Männern europäischer und asiatischer Abstammung konnten einige genetische Dispositionen identifiziert werden. Die meisten dieser Faktoren konnten nicht bei Männern afrikanischer Herkunft repliziert werden [9]. Vergleichbare, ethnisch differenzierte Daten für die Europäische Union oder Deutschland alleine liegen bisher nicht vor [10].

Bei der Abschätzung des individuellen Erkrankungsrisikos kann die Familienanamnese helfen (► Tab. 2): Bei insgesamt zwei Erkrankten, die

erst- oder zweitgradig miteinander verwandt sind, handelt es sich um ein familiäres PCa. Sind die beiden vor dem 55. Lebensjahr erkrankt oder drei oder mehr Verwandte betroffen, so besteht der Verdacht auf ein erbliches Erkrankungsrisiko. Der Verdacht auf eine Erblichkeit kann sich auch ergeben, wenn andere Krebserkrankungen, insbesondere Brustkrebs bei Frauen und Männern sowie Eierstockkrebs, aufgetreten sind. Somit ist die systematische Erhebung der väterlichen und auch der mütterlichen Familienanamnese die einfachste genetische Analyse, die zur (Verdachts-)Diagnose eines erblichen PCa führt. Eine detaillierte Darstellung der relevanten Aspekte der genetischen Beratung bei Patienten mit PCa und in Familien mit erhöhtem Risiko für ein PCa finden Sie im zweiten Teil unserer Reihe »Genetik des Prostatakarzinoms« in einer der folgenden Ausgaben.

Verwandtschaftsgrad	n-faches Risiko
<b>Verwandte I°</b>	
Vater	2,1–2,2
Bruder	2,9–3,4
2 und mehr	3,5–5,1
<b>Verwandte II°</b>	1,7

Tab. 2 | Erhöhung des Erkrankungsrisikos bei Erkrankung von Verwandten

## ■ Grundlagen der molekulargenetischen Diagnostik

Grundlegenderweise muss bei der molekulargenetischen Diagnostik im Kontext des PCa (wie auch bei allen anderen Tumorerkrankungen) in drei Dimensionen unterschieden werden:

- Analysetechnik: gezielte Einzeluntersuchungen von Genen oder Mutationen vs. parallele Analyse von vielen Genen
- Mutationsursprung: Veränderungen in der Keimbahn vs. somatische Veränderung
- Untersuchungsmaterial: Tumorzellen (somatisches Gewebe und/oder Liquid Biopsie) und Normalgewebe vs. Keimbahn (i. d. R. Leukozyten des peripheren Blutes)

Die korrekte Einordnung in diese drei Dimensionen ist Voraussetzung für eine den Patientenbedürfnissen gerecht werdende zuverlässige und zeitgerechte molekulargenetische Diagnostik zur Beantwortung der jeweils relevanten Fragestellung. Daher sollen diese Dimensionen nachfolgend erläutert werden.

### ■ Analysetechnik

In den letzten Jahren wurden innovative Verfahren zur Hochdurchsatz-Sequenzierung entwickelt, die unter dem Begriff »Next Generation Sequencing« (NGS) zusammengefasst werden. Diese Techniken beruhen auf der Idee der massiven parallelen Sequenzierung von Millionen DNA-Frag-

menten in einem Sequenzierlauf. Inzwischen hat NGS auch Einzug in die medizinische Diagnostik gehalten, wodurch z. B. genetisch bedingte Erkrankungen oder genetische Veränderungen in Tumoren mit einer verbesserten Aufklärungsrate untersucht werden können. Die molekulargenetischen Analysen bieten eine exzellente Möglichkeit, die Diagnosestellung zu verbessern und Therapieentscheidungen zu unterstützen. Im Vergleich zur älteren Sanger-Methode ist die NGS deutlich kosteneffizienter, schneller und bei entsprechender Expertise qualitativ überlegen. Aufgrund des enormen Durchsatzes können viele bekannte krankheitsassoziierte Gene in einem Panel-Ansatz parallel analysiert werden, wodurch der technische Aufwand in Relation zu den gewonnenen Daten deutlich reduziert wird. In gleichem Maße steigt allerdings der Aufwand für die Interpretation der zahlreichen Varianten, die bei der simultanen Analyse von mehreren Genen anfällt, an. Die Untersuchung zahlreicher Gene in einem Ansatz erfordert eine besondere bzw. erweiterte Aufklärung des Patienten im Vorfeld. Folgende Punkte sollten im Rahmen einer genetischen Beratung angesprochen werden: Es muss auf die Möglichkeit von »Zufalls«- bzw. Zusatzbefunden aufmerksam gemacht werden und auf die Möglichkeit unklarer Befunde, sog. Varianten unklarer Signifikanz (VUS). Als unklare Befunde werden die Varianten (► Infokasten 1) bezeichnet, die mit dem derzeitigen Kenntnisstand nicht eindeutig als krankheitsverursachend (pathogen) oder als nicht relevanter Polymorphismus einzuordnen sind. Je mehr Gene im Rahmen einer Untersuchung analysiert werden, desto höher die Zahl der unklaren Varianten. Dennoch sind die Panel-Ansätze in der Diagnostik von seltenen Erkrankungen heute in aller Regel die Methode der Wahl. Zur Beantwortung von einzelnen spezifischen Fragestellungen können auch gezielte Nachweismethoden wie z. B. FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zur Detektion der *TMPRSS:ERG*-Translokation) angewendet werden.

### ■ Mutationsursprung

Unterschieden werden muss hierbei zwischen Veränderungen in der Keimbahn (Keimbahn-

## Infokasten 1

### • Tumorsuppressorgene

Als Tumorsuppressorgene werden Gene bezeichnet, deren Produkte die unkontrollierte Teilung genomisch geschädigter Zellen unterdrücken, und dadurch die Entstehung von Tumoren verhindern können. Die genetischen Mechanismen der Tumorsuppressorgene laufen sowohl innerhalb von Zellen als auch systemisch durch Interaktion verschiedener Zelltypen ab. Prinzipiell gehören alle Gene zu den Tumorsuppressorgen, welche die Reparatur von DNA-Schäden, die Chromosomeninstabilität, d. h. die Fähigkeit, eine endgültige Differenzierung zu durchlaufen, oder die Zellvermehrung kontrollieren, sowie solche, deren Aktivität die normale Zellalterung regulieren.

### • Mutation

Eine Mutation ist eine Veränderung in der Basensequenz der DNA. Klinisch relevant sind die Mutationen, die zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz führen (krankheitsauslösende, d. h. pathogene Mutation).

### • Somatische Mutation

Eine somatische Mutation ist eine Mutation, die in bestimmten Zellen, z. B. den Zellen eines Tumors, vorhanden ist und sich nur dort sicher nachweisen lässt, nicht jedoch in der Keimbahn.

### • Keimbahnmutation

Eine Keimbahnmutation ist eine Mutation, die über die Keimzellen (Ei- und Samenzellen) an Nachkommen weitergegeben (vererbt) wird. Sie ist in allen Körperzellen vorhanden und lässt sich z. B. in Leukozyten aus einer Blutprobe nachweisen.

### • Epigenetik

Der Begriff Epigenetik definiert alle meiotisch und mitotisch vererbaren Veränderungen in der Genexpression, die nicht in der DNA-Sequenz selbst kodiert sind. Bei der epigenetischen Regulation spielt vor allem der

Grad der DNA-Hypermethylierung des Gens, besonders im Bereich der Promotorregion, und die damit verbundene Veränderung der Packungsdichte (Chromatinstruktur), eine wichtige Rolle. Dieser Prozess wird über die Modifikation von Histonproteinen gesteuert.

### • DNA-Methylierung

Die DNA-Methylierung ist die wichtigste epigenetische Modifikation der DNA und betrifft die von einer Guanin- gefolgte Cytosin-Base (CpG-Insel). Die DNA-Methylierung findet an der 5'-Position von Cytosin statt und wird von mindestens vier unterschiedlichen DNA-Methyltransferasen gesteuert, wobei eine Methylgruppe von S-Adenosyl-Methionin (SAM) auf die DNA übertragen wird. Zusätzlich wird die Methylierung durch Protein- und Methylcytosin-bindenden Domänen beeinflusst. Diese sind bei der epigenetischen Modifizierung von Bedeutung, da sie durch Interaktion mit Histondeacetylasen die Chromatinstruktur verändern können. Die DNA-Hypermethylierung im Promotorbereich verschiedener Gene bewirkt eine Gen-Inaktivierung (gene silencing). Eine DNA-Hypermethylierung wurde bei verschiedenen Erkrankungen im Promotorbereich wichtiger Gene nachgewiesen. Wann es in der Karzinogenese zur Hypermethylierung kommt, ist noch unklar. Die Tumorzelle scheint durch die Methylierung spezifischer Gene einen Wachstumsvorteil gegenüber normalen Zellen zu erwerben. Veränderte Methylierungsmuster treten im Frühstadium der Karzinogenese als auch in fortgeschrittenen Tumoren auf.

### • Chromoplexie

Chromoplexie bezieht sich auf eine Klasse komplexer DNA-Reorganisationen (Rearrangements), die in den Genomen von Tumorzellen beobachtet werden. Dieses Phänomen wurde durch die vollständige Genomsequenzierung von Prostataatumoren identifiziert. Chromoplexie bewirkt, dass genetisches Material aus einem oder mehreren Chromosomen umgebaut wird, wenn mehrere DNA-Stränge gebro-

chen und in einer neuen Konfiguration aneinander gebunden werden. Bei Prostatakrebs kann die Chromoplexie mehrere onkogene Ereignisse innerhalb eines einzigen Zellzyklus verursachen, was für eine (vor-)krebsartige Zelle einen proliferativen Vorteil bedeutet. Mehrere onkogene Mutationen bei Prostatakrebs treten durch Chromoplexie auf, wie z.B. die Störung des Tumorsuppressorgens *PTEN* oder die Bildung des Fusionsgens *TMPRSS2:ERG*.

- **Variantenklassifikation nach der Sequenzierung**

Die meisten molekulargenetischen Labore folgen bei der Klassifizierung von Sequenzvarianten den Empfehlungen des »American College for Medical Genetics and Genomics« (ACMG) [43]. Das ACMG-Klassifizierungssystem dient der Einteilung von Sequenzvarianten für monogenetische Erkrankungen, unabhängig davon, ob Varianten per Sanger-Sequenzierung oder per NGS (»next generation sequencing«) nachgewiesen wurden. Monogene Erkrankungen folgen in der Regel den Mendelschen Gesetzen. Das ACMG-Klassifizierungssystem arbeitet hauptsächlich mit definierten Kriterien für eine pathogene Wirkung bzw. für eine benigne Wirkung. Um eine Sequenzvariante zu klassifizieren, werden die entsprechenden Kriterien nach den Regeln kombiniert, um zu einer eindeutigen Klassifizierung zu gelangen. Für detaillierte Informationen empfehlen wir die Lektüre der kompletten Veröffentlichung.

mutationen) und somatischen Veränderungen (somatische Mutationen). Während Keimbahnmutationen geerbt werden und weitervererbt werden können und somit a priori in allen Tumorzellen, wie auch in allen anderen Zellen des Körpers vorkommen, entstehen somatische Mutationen außerhalb der Keimbahn im Organ selbst. Bestimmte Keimbahnmutationen können mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Tumors vergesellschaftet sein oder für ei-

nen besonders aggressiven Verlauf prädisponieren. Somatische Mutationen können entweder im gesunden Gewebe entstehen und zur Entstehung eines Tumors beitragen oder im Verlauf der weiteren Entwicklung des Tumors in bereits entarteten Zellen entstehen. Da die zellulären Kontrollprozesse mit Voranschreiten einer Tumorerkrankung immer weiter versagen, nimmt die Mutationslast der einzelnen Zelle immer weiter zu. Ein Großteil dieser somatischen Mutationen trägt jedoch nicht selbst zum Voranschreiten der Erkrankung bei.

Bei alleiniger Analyse von Tumormaterial kann oft nicht geklärt werden, ob es sich bei einzelnen Mutationen um Keimbahnmutationen oder somatische Mutationen handelt. Um dies zu klären ist eine vergleichende Keimbahnanalyse erforderlich, welche i. d. R. aus Leukozyten des peripheren Blutes vorgenommen wird. Wird eine Keimbahnanalyse durchgeführt ist eine humangenetische Beratung anzuraten (Teil 2).

Bei reinen molekularpathologischen Analysen findet das GenDG keine Anwendung. Es sollten dennoch alle genetischen Untersuchungen in ärztlicher Hand liegen (§ 7 Abs. 1 Gendiagnostikgesetz). Erhärten diese Befunde jedoch den Verdacht auf eine familiäre Tumorerkrankung, muss den Patienten eine humangenetische Beratung angeboten werden, um sie über die Möglichkeiten einer Untersuchung auf Keimbahnmutationen und die sich daraus ergebenden Konsequenzen zu informieren.

## **Untersuchungsmaterial**

Hinsichtlich des untersuchten Materials werden zwei Herangehensweisen unterschieden. Die meisten molekularpathologischen Analysen können an archiviertem formalinfixierten Paraffinmaterial des Primärtumors oder von Metastasen erfolgen. Auch kleine Biopsien, Gewebestanzungen und Einzelschnitte können analysiert werden. In fortgeschrittenen Erkrankungsstadien kann es jedoch auch sinnvoll oder sogar notwendig sein, aktuelle Gewebeproben zu gewinnen um molekulare Veränderungen des Tumors nach

vorherigen Therapien im Gewebe erfassen zu können, welche in älterem archiviertem Gewebe noch nicht nachweisbar waren. Aufgrund der begrenzten analytischen Sensitivität der Assays muss zumeist der Tumoranteil von einem Pathologen bestimmt und markiert werden, damit zur Anreicherung des Tumormaterials eine Mikrodisektion erfolgen kann.

Bei den Liquid Biopsies handelt es sich hingegen um ein minimalinvasives Untersuchungsverfahren. Aus einer Blutprobe lässt sich unterschiedliches Untersuchungsgut isolieren wie z. B. zirkulierende freie DNA (cfDNA), zirkulierende RNA (cfRNA), zirkulierende Tumorzellen (CTCs) und extrazelluläre Vesikel (diese können RNA und DNA beinhalten). Als Material eignet sich je nach Erkrankung und Fragestellung nicht nur peripheres Blut bzw. Plasma, sondern auch z. B. Urin, Stuhl, Pleuraflüssigkeit oder Zerebrospinalflüssigkeit. Die cfDNA ist der Analyt, der am häufigsten in der Routine eingesetzt wird. Die cfDNA im Blut entsteht in Folge von Apoptose oder Nekrose normaler wie auch maligner Zellen. Durch diese zellulären Prozesse wird genomische DNA (gDNA) zuerst fragmentiert und später sekretiert. Um geringe Varianten-Allelfrequenzen (VAF) von bis zu 0,01% zu detektieren sind hoch spezifische und sensitive Techniken nötig. Daher werden vor allem die digital-PCR und modifizierte NGS-Methoden eingesetzt. Die Nachweisgrenze einer möglichen Variante hängt auch immer mit der zur Verfügung stehenden Menge an cfDNA zusammen. Prinzipiell können quantitative und qualitative Informationen bei der Diagnose, Erstcharakterisierung, Nachsorge und dem Therapiemonitoring von Tumorkranken mit Nachweis von therapie relevanten Varianten oder das Auftreten von Therapieresistenz gewonnen werden. Um aufwändige und mit relevanter Morbidität vergesellschaftete Biopsien zu vermeiden, wäre eine breite Anwendbarkeit derartiger nicht invasiver Diagnostika wünschenswert.

Für molekulargenetische Untersuchungen auf Keimbahnmutationen sind 2–3 ml EDTA-Blut erforderlich, das hinreichend mit dem Namen des Patienten sowie seinem Geburtsdatum gekennzeichnet sein muss. Für eine fundierte Befun-

dung der molekulargenetischen Analysen sind Informationen zur Klinik, Familienanamnese, Krankengeschichte und (falls vorhanden) Vorbefunde dem Untersuchungsauftrag beizufügen.

### ■ Genetische Veränderungen im Prostatakarzinom

Neben den nichtgenetischen Faktoren wie Alter, Ernährung und ethnischer Herkunft konnten in den letzten Jahren Gene bzw. prädisponierende genetische Faktoren identifiziert werden, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines PCa einhergehen, wie z. B. *BRCA2*- oder *HOXB13*-Mutationen. Diese sind aber selten und können nur die Entstehung einiger weniger erblich bedingten Tumoren erklären (► Tab. 3) [11]. In diesem Zusammenhang wurden in groß angelegten Sequenzierstudien sowie genomweite Assoziationsstudien genetische Veränderungen analysiert und zugrunde liegende Pathomechanismen, wie z. B. die Zellproliferation, der Zellzyklus und der Androgen-Rezeptor-Signalweg identifiziert, die in der Tumorprogression involviert sind [12, 13]. Neben genetischen Veränderungen spielen weiterhin epigenetische Modifikationen eine gewichtige Rolle bei der Tumorentstehung [14]. Dennoch konnten bisher nicht alle molekularen Mechanismen, die zur Initiation und Progression eines PCa führen, aufgeklärt werden.

### ■ Keimbahnmutationen mit erhöhtem Risiko der Prostatakarzinomentstehung

#### ***BRCA1* und *BRCA2* (*Breast Cancer 1/2*, bzw. *BRCA1/2* DNA repair associated)**

Beide Gene gehören zu den Tumorsuppressorgenen und kodieren für Proteine, die Reparaturen an beschädigten DNA-Fragmenten vornehmen. Hierbei treten diese mit weiteren Proteinen in Interaktion und beheben gemeinsam Strangbrüche in der DNA, die z. B. durch Toxine, ionisierende Strahlen oder eine unsauber abgelaufene Mitose hervorgerufen werden. Liegt eine Mutati-

Genname	Genomische Lokalisation	Relatives Risiko (RR) oder Odds Ratio (OR)	Weitere assoziierte Tumorerkrankungen	Somatische Ereignisse	PARP Inhibitor, Platinum	Check-point PD-1 Inhibitor
<i>BRCA1</i>	17q21	RR: 1,82–3,75	Brust- und Ovarialkarzinom, Kolonkarzinom, Pankreaskarzinom	x	x	
<i>BRCA2</i>	13q12.3	RR: 2,5–4,65; early onset RR: 7,8–23	Brust- und Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom, Melanom	x	x	
<i>MMR</i> -Gene ( <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> und <i>PMS2</i> )	3p21.3, 2p21, 2p16, 7p22.2	RR: 2,11–3,67	Lynch-Syndrom	x		x
<i>HOXB13</i> (G84E) (nur Keimbahn)	17q21.2	OR: 3,248–7,9				
<i>CHEK2</i>	22q12.1	OR: 1,8–3,29	Brust- und Ovarialkarzinom, Kolonkarzinom, Schilddrüsenkarzinom	x	x	
<i>NBN</i> ( <i>NBS1</i> : c.657del5)	8q21	OR: 2,5–4,3	Brust- und Ovarialkarzinom, Melanom, Leukämie	x	x	
<i>BRIP1</i>	17q22.2	OR: 2,4 (95% CI, 0,25–23,4)	Brust- und Ovarialkarzinom	x	x	
<i>ATM</i>	17q22.3	OR: 2,1	Brust- und Ovarialkarzinom	x	x	
<i>CDK12</i> (nur somatisch)	17q12	–		x		x

**Tab. 3** | Gene mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Prostatatumore

PARP = Poly(ADP-Ribose)-Polymerase; PD-1 = Programmes cell death 1 ligand 1

on in einem dieser Gene vor, so hat dies weitreichende Konsequenzen. Die DNA-Reparatur läuft nicht mehr effektiv ab und DNA-Schäden werden weiter repliziert. Die Gefahr einer Entartung steigt signifikant [15]. Beschrieben wurde diese kritische Rolle bei der Tumorentstehung zuerst für das Mammakarzinom.

Männer mit einer Mutation in einem der Gene *BRCA1* und *BRCA2* haben gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko an einem PCa zu erkranken und sollten über die Möglichkeit des Screenings (bereits ab dem 40. Lebensjahr) informiert werden. Darüber hinaus haben Männer mit einer *BRCA2*-Mutation ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (Risiko 6%). Bei Männern mit einer *BRCA1*-Mutation liegt das Brustkrebsrisiko bei 1–2%. Da Männer mit einer *BRCA1/2*-Mutation jedoch in der Mehrzahl nicht an einem Tumor erkranken, lässt der Stammbaum oft keine eindeutigen Rückschlüsse bezüglich einer familiären gynäkologischen Tumorerkrankung zu [16].

### ***HOXB13 (Homeobox B13)***

Die *Homeobox*-Gene spielen eine Schlüsselrolle in der embryonalen Entwicklung sowie bei der funktionellen Differenzierung im erwachsenen Organismus [17, 18]. Das Gen *HOXB13* ist in der Prostataentwicklung beteiligt indem es die Sekretproduktion und -zusammensetzung reguliert und wird in nahezu allen PCa exprimiert [19]. Mutationen in *HOXB13* verursachen eine Umstrukturierung des Prostataepithels. Träger von spezifischen *HOXB13*-Mutationen haben ein Lebenszeitrisiko von 30–60% an einem PCa zu erkranken. Die *HOXB13*-Mutation-G84E (p.Gly-84Glu) wird in ca. 5% der Familien mit familiärem PCa nachgewiesen [19, 20]. Die zugrunde liegenden funktionellen Mechanismen sind nur teilweise bekannt. Auffällig ist eine starke zytosolische Retention des *HOXB13*-Proteins das in seiner Funktion als Transkriptionsfaktor als Tumorsuppressor gilt [19].

### ***Mismatch-Repair-Gene MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2***

Bisher wurden vier DNA-Reparaturgene (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) identifiziert, die für DNA-Reparaturenzyme kodieren und deren Aufgabe es ist, bei der DNA-Replikation vor der Zellteilung entstandene falsche Basenpaarungen zu korrigieren. Ein Komplex aus *MSH2* und *MSH6* (MutS-Komplex) scannt die DNA nach falsch eingebauten DNA-Bausteinen ab. Wird eine solche Fehlpaarung erkannt, kommt ein weiterer Komplex aus *MLH1* und *PMS2* (MutL-Komplex) hinzu [21]. Daraufhin wird eine Exonuklease aktiviert, die den DNA-Strang mit der Fehlpaarung entfernt. Zum Schluss erfolgt eine Neusynthese durch die entsprechenden DNA-Polymerasen. Die fehlerhafte DNA-Reparatur in der Tumorzelle spiegelt sich in einer Verlängerung von repetitiven DNA-Sequenzen, den Mikrosatelliten, wieder. Bei Betroffenen lässt sich ein Unterschied der Mikrosatellitenmarker zwischen der Tumor-DNA und der DNA aus gesundem Gewebe nachweisen. Dies wird als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet [22]. Zum Tumorspektrum der Erkrankung gehören neben kolorektalen Karzinomen, Endometriumkarzinome, Ovarialkarzinome, sowie Tumore des Dünndarms, des Magens, der ableitenden Harnwege, der Haut, der Gallengänge, der Bauchspeicheldrüse sowie des Gehirns. Das Risiko ein PCa zu entwickeln ist ebenfalls erhöht. Aktuelle Studien zeigen in ca. 5% der untersuchten PCa eine Mikrosatelliteninstabilität von denen in 3 Fällen (5,6%) eine Mutation in den Reparaturgenen nachgewiesen wurde [23, 24].

### **Weitere Tumordispositionsgene**

Mutationen in den nachfolgend erwähnten Genen sind vorwiegend mit anderen erblichen Tumorerkrankungen assoziiert, können jedoch auch zum Auftreten eines PCa führen. Für einige dieser Erkrankungen gibt es bereits Maßnahmen bzw. Richtlinien zur Früherkennung bzw. Therapie wenn eine dieser pathogenen Mutationen vorliegt.

***ATM (Ataxia teleangiectasia mutated)*** kodiert eine Proteinkinase, die bei der DNA-Reparatur

und der Zellzykluskontrolle beteiligt ist. Biallelische Mutationen (homozygote oder compound-heterozygote Mutationen) in *ATM* führen zur Ataxia teleangiectasia (AT), einer Erkrankung aus der Gruppe der Chromosomenbrüchigkeits-Syndrome. Monoallelische Anlageträger (heterozygote Mutationen) einer *ATM*-Mutation (sowohl von trunkierenden als auch von missense-Mutationen) haben ein erhöhtes Risiko für verschiedene Tumorerkrankungen, insbesondere Brustkrebs [25, 26].

**BRIP1** (*BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1*) kodiert für ein Protein aus der RecQ DEAH-Helicase-Familie und interagiert mit den BRCT-repeats des BRCA1-Proteins. Der Komplex aus *BRIP1*, *BRCA1* und weiterer Proteine ist für die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen essenziell. Mutationen im Gen *BRIP1* sind – zu einem weit geringen Prozentsatz – ebenfalls mit familiärem Brustkrebs assoziiert. Biallelische *BRIP1*-Keimbahnmutationen sind mit Fanconi-Anämie Subtyp J assoziiert [27].

**CHEK2** (*Checkpoint kinase 2*) ist ein Tumorsuppressorgen und kodiert für eine Proteinkinase, die als Antwort auf DNA-Schäden aktiviert wird und regulatorische Funktion im Zellzyklus hat. Genetische Veränderungen sind mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Tumorerkrankungen assoziiert, wobei Karzinome der Brust und des Gastrointestinaltraktes im Vordergrund stehen [28].

**NBN** (*nibrin*) kodiert für das Protein Nibrin, das an der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen beteiligt ist, indem es zusammen mit den Proteinen NBS1/hMre11/RAD50 einen Komplex bildet. Biallelische Mutationen sind ursächlich für die autosomal-rezessive Chromosomenbruchstörung Nijmegen-Breakage-Syndrom [29].

**PALB2** (*partner and localizer of BRCA2*) ist als Partner von *BRCA2* u. a. an DNA-Reparaturvorgängen beteiligt. Mutationen im Gen *PALB2* führen zu einer deutlichen Risikoerhöhung für die Entstehung von Brustkrebs und Pankreaskarzinomen sowie anderen Tumorerkrankungen. Biallelische *PALB2*-Keimbahnmutationen sind mit

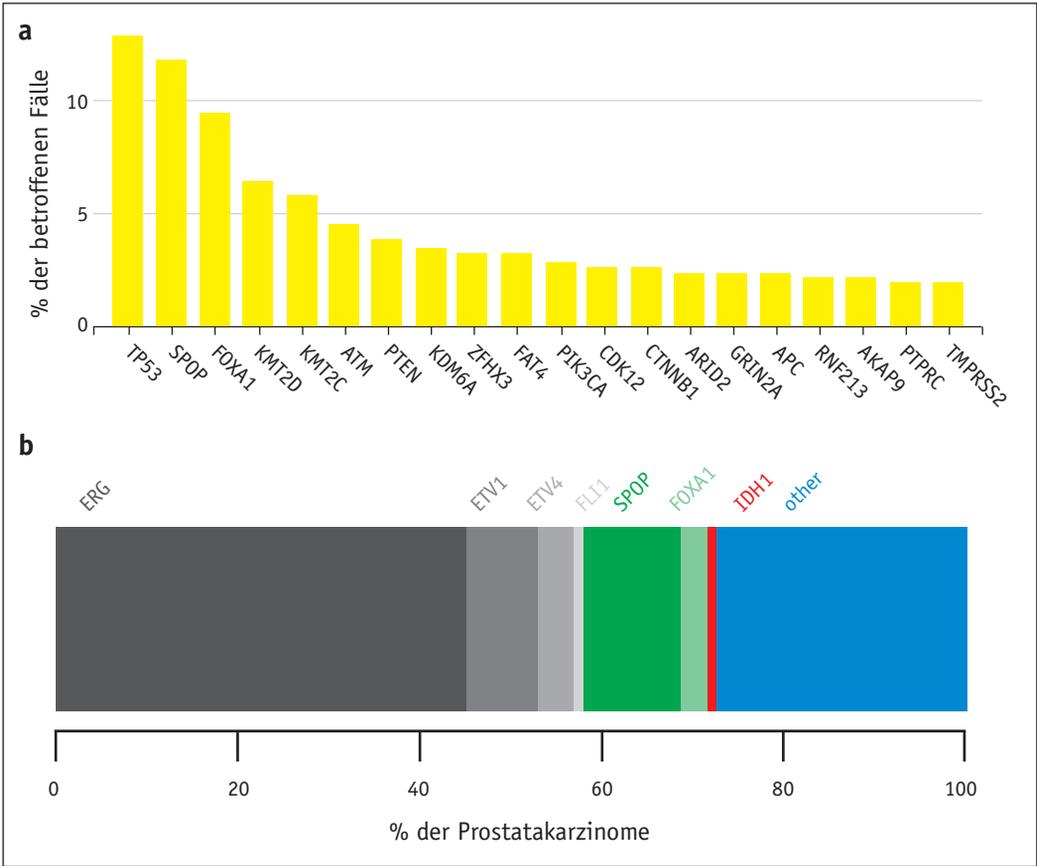
Fanconi-Anämie Subtyp N sowie verschiedenen Tumorerkrankungen bei Kindern assoziiert [30].

### ■ Typische somatische Veränderungen im Prostatakarzinom

Generell ist anzumerken, dass beim PCa vor allem genomische Rearrangements im Rahmen einer Chromoplexie eine Rolle in der Tumorentstehung zu spielen scheinen [12, 31]. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind bis jetzt jedoch noch nicht vollständig verstanden. Typische größere genomische Aberrationen sind die *TMPRSS2:ERG*-Fusion (ca. 40–50% der lokalisierten Tumor) [32, 33] und die 5q-Deletion (ca. 10–15%, insbesondere einhergehend mit einer *CHD1*-Deletion) [34, 35], welche sich i. d. R. gegenseitig ausschließen [36]. Der diagnostische Nutzen dieser Informationen im Primärtumor ist jedoch umstritten und findet hierzulande keine routinemäßige Anwendung. Weiterhin finden sich im PCa, im Gegensatz zu vielen anderen Tumoren, zahlreiche epigenetische Veränderungen, v. a. Unterschiede in der Methylierung (Hypermethylierung) [14].

Hinsichtlich der somatischen Mutationen zeigt sich ein sehr heterogenes Bild. Viele Tumore zeigen eine vergleichsweise geringe Mutationsrate in Relation zum Genom (ca. 0,94 Mutationen/Megabase, entsprechend ca. 19 Mutationen/Tumorgenom) [13]. Typische somatische Driver-Mutationen die in einer größeren Zahl der Fälle auftreten (wie z. B. *APC*- [APC regulator of WNT signaling pathway] oder *CTNNB1*- [*catenin beta 1*] Mutationen im kolorektalen Karzinom) sind bisher nicht bekannt. Mit einer Mutationsrate von jeweils ca. 11–12% liegen Mutationen von *TP53* (*tumor protein 53*) und *SPOP* (*speckle type BTB/POZ protein*) noch an erster Stelle [13]. Einen Überblick über die nächsthäufig mutierten typischen Tumor-assoziierten Gene gibt ▶ Abb. 1a.

Die Heterogenität des Mutationsmusters steht möglicherweise mit dem zumeist multifokalen Ursprung der Erkrankung in Zusammenhang. Klonalitätsuntersuchungen zeigen, dass zumeist



**Abb. 1** | (a) Übersicht über die Gene mit den häufigsten somatischen Mutationen in der TCGA-Kohorte; (b) In der TCGA-Kohorte machen die Tumore mit Fusionen der ETS-Transkriptionsfaktoren ERG, ETV1 und ETV4 mehr als die Hälfte aller Tumore aus. Die Minderzahl ist durch spezifische Mutationen gekennzeichnet.

syn- oder metachron mehrere Primärtumore in der Prostata entstehen, welche ein unterschiedliches Aggressivitätspotenzial und Metastasierungsmuster aufweisen können. Es finden sich relevante genetische und epigenetische Unterschiede zwischen diesen Klonen [37]. Auch in weit fortgeschrittenen Tumorstadien können oft unterschiedliche Klone, ausgehend von mehreren Primären oder als Folge späterer Subdifferenzierung nachgewiesen werden [38]. Interessanterweise zeigt sich in diesen weit fortgeschrittenen Tumoren auch eine Akkumulation von Veränderungen in Genen, die in der Keimbahn eine Rolle bei der Tumorentstehung spielen. So finden sich *BRCA2*-Deletionen in etwa 20% der Fälle, *Reti-*

*noblastoma-Gen 1 (RB1)* ist mit etwa 47% noch häufiger deletiert [38, 39].

Neben den insbesondere im Mammakarzinom gut untersuchten Paradenen *BRCA1/2* existieren noch zahlreiche weitere Gene die ebenfalls eine Rolle bei der DNA-Reparatur spielen und bei deren Mutation der Tumor ähnliche molekulare Eigenschaften wie ein Tumor mit *BRCA1/2*-Mutation zeigt. Unter diesen sind u.a. *ATM* (s.o.), *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *CKD12*, *FANCA*, *FANCD2*, *NBN* (s.o.), *PALB2* (s.o.), *RAD51B* und *RAD51C*. Aufgrund ihrer funktionellen Ähnlichkeit werden somatische Veränderungen in diesen Genen auch als »BRCAness« bezeichnet.

Neben der bereits angesprochenen Chromoplexie konnten mehrere Signalwege identifiziert werden, die mit der Entstehung und Progression des PCa einhergehen. Neben dem Androgen-Signalweg sind dies u. a. der PI3K/Akt-Signalweg, der *PTEN*-Signalweg oder auch der Apoptose-signalweg.

Im Rahmen des »The Cancer Genome Atlas«-Projektes (TCGA) wurden basierend auf häufigen genetischen Veränderungen in 333 umfassend charakterisierten PCa 8 molekulare Subtypen postuliert (► Abb. 1b). Einen Eingang in die klinische Praxis hat die Bestimmung dieser molekularen Subtypen jedoch bisher nicht gefunden.

### ■ Aktuelle Anwendung molekular-genetischer Diagnostik bei onkologischen Fragestellungen

Aufgrund der genetischen und epigenetischen Heterogenität und der fraglichen Konsequenz für die klinische Entscheidungsfindung hat sich die molekulare Diagnostik beim lokalisierten und lokal fortgeschrittenen PCa bisher noch nicht etabliert. Die etablierten diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen beruhen im Wesentlichen auf klinische, histopathologische und klassische laborchemische Parameter (insbesondere PSA-Wert). Der Wert anderer molekularer Tests wie der Analyse mehrerer PSA-Varianten und weiterer Kallikreine (Prostate Health Index und 4K-Score), die RNA-basierten *PCA3*- (Progensa™) und *HOXC6/DLX1*- (SelectMDX™) Urin-tests oder der Nachweis der *TMPRSS2:ERG*-Fusion im Urin, ist bisher unklar. Sie haben daher noch keinen Einzug in die regelhafte Versorgung gehalten.

Jedoch steigt die Zahl potenzieller Anlässe für eine genetische Testung im klinischen Alltag des behandelnden Urologen mit steigender onkologischer Komplexität in weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadien. Auf Basis des bisherigen Wissens ergeben sich hier folgende molekulare Fragestellungen [40]:

- Vorliegen einer Androgenrezeptor-Splicevariante AR-V7: Diese geht mit einem schlech-

teren Therapieansprechen auf Abirateron (*CYP17A1*-Inhibitor) und Enzalutamid (Antiandrogen der neuen Generation) einher und kann Indikation für die Bevorzugung einer Taxan-basierten Chemotherapie sein. Ein Nachweis ist sowohl aus Gewebe, als auch minimalinvasiv aus CTCs und cfDNA möglich.

- Mutation oder Deletion von einem oder mehreren DNA-Damage-Repair-Genen/Genen der homologen Rekombination (u. a. *ATM*, *BRCA1/2*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51D*): Bei Vorliegen eines Defekts in einem oder mehreren dieser Gene (unabhängig ob somatische oder Keimbahnmutationen) besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit auf ein Ansprechen auf einen PARP-Inhibitor (z. B. Olaparib, Rucaparib, Talazoparib). Aktuell sind diese Therapien in Europa noch nicht zugelassen. Eine Testung erfolgt daher i. d. R. im Hinblick auf einen Einschluss in eine Arzneimittelstudie oder in Ausnahmefällen im Rahmen eines individuellen Therapieversuchs nach Versagen aller etablierten Therapiemöglichkeiten. Hier sollten vorab eine interdisziplinäre Besprechung im (molekularen) Tumorboard und eine Einholung einer Kostenzusage der Krankenkasse erfolgen. Die Testung erfolgt typischerweise aus Tumorgewebe im Vergleich mit der Keimbahn. In einigen Studien wird bereits cfDNA getestet.
- Mutation oder Deletion von einem oder mehreren DNA-Mismatch-Reparaturgenen (v. a. *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) und damit einhergehende Mikrosatelliteninstabilität (MSI): Bei Vorliegen einer hohen MSI ist, bei Fehlen anderer Therapieoptionen, eine Therapie mit dem PD-1-(Programmed Cell Death Protein 1)Inhibitor Pembrolizumab, einem Immuncheckpoint-Inhibitor möglich. 2017 wurde diese Substanz entitätenübergreifend für Tumore mit hoher MSI zugelassen. Eine Zulassung durch die EMA ist bisher nicht erfolgt. Vor Therapiebeginn sollten daher ebenfalls ein Tumorboardbeschluss und eine Kostenübernahme eingeholt werden. Die Testung erfolgt aus Tumorgewebe im Vergleich zur Keimbahn.

Voraussetzung für eine den Patientenbedürfnissen gerecht werdende molekulargenetische

Diagnostik sind die zuverlässige und zeitnahe technische Machbarkeit sowie die Integration in den fallorientierten, interdisziplinären Klinikalltag. Die patientenorientierten Ziele molekulargenetischer Diagnostik sowie die sich daraus ergebenden Aufgaben sollten definiert und nach angemessener Information des Patienten verfolgt werden.

### ■ Situation in den aktuellen Leitlinien zu genetischen Testungen

Leitlinien stellen für die klinische Praxis eine schnell zugängliche und inhaltlich fundierte Informationsquelle dar und sind gleichzeitig wichtige Handreichung für diagnostische und therapeutische Entscheidungen. Jedoch können Leitlinien nur in gewissen Intervallen aktualisiert werden und repräsentieren nur das Wissen zum Zeitpunkt der letzten Aktualisierung. Inwieweit finden die in den vorgenannten Abschnitten genannten Aspekte bereits Berücksichtigung in den aktuellen Leitlinien?

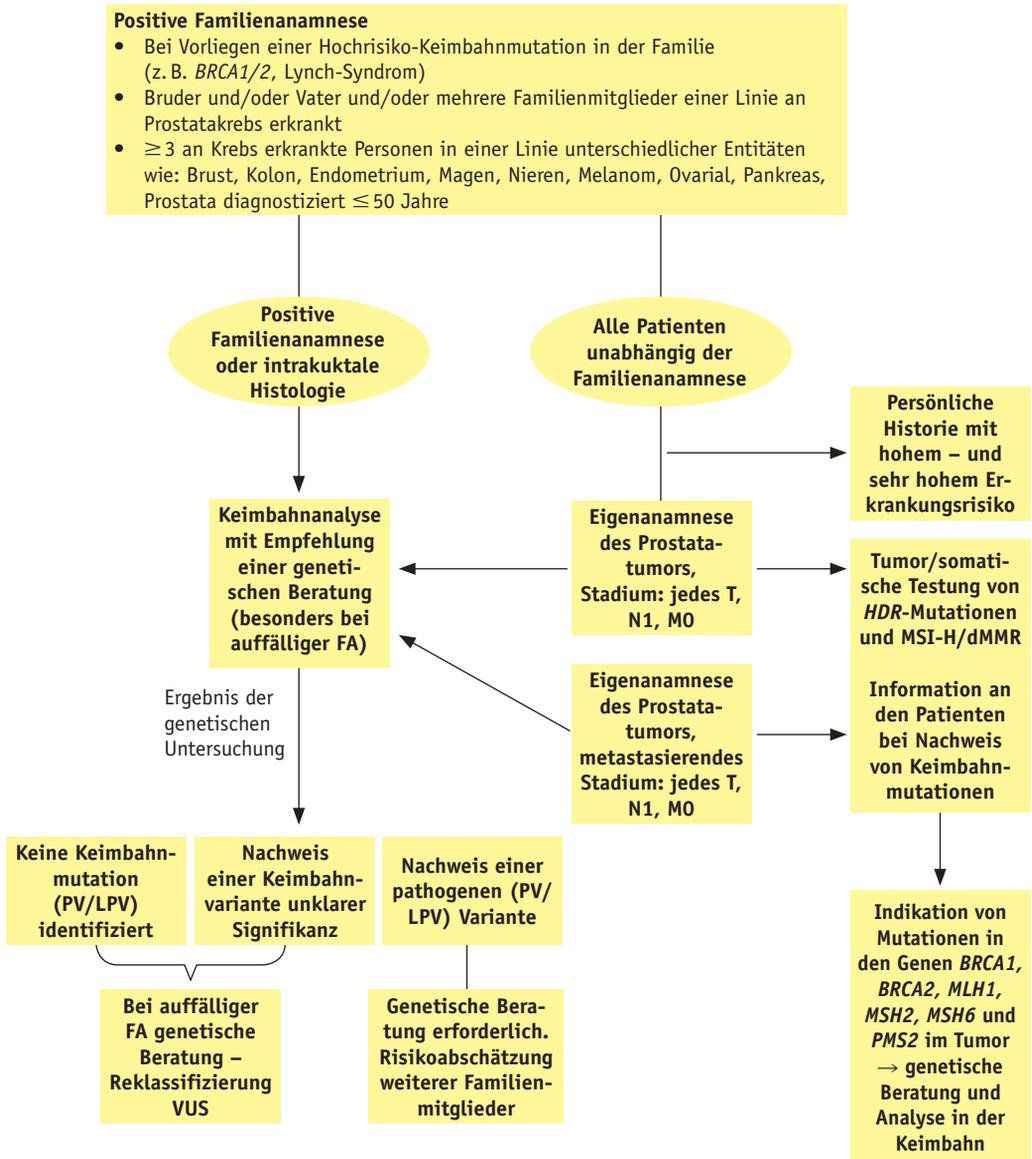
Generelle Anhaltspunkte für humangenetische Fragestellungen kann die interdisziplinäre S2k-Leitlinie zur Humangenetischen Diagnostik und Genetischen Beratung [41] geben. Spezifische Handreichungen bei der Abklärung hereditärer Karzinome sind explizit nicht enthalten.

Ebenfalls hat die genetische Testung (weder somatisch noch in der Keimbahn) noch keinen Eingang in die S3-Leitlinie Prostatakarzinom [1] gefunden. Auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei bekannter Erkrankung eines erstgradigen Verwandten wird jedoch aufmerksam gemacht. Die S3-Leitlinie Mammakarzinom ist an dieser Stelle schon weiter. Hier wird eine genetische Beratung für Frauen mit einem vom Stammbaum abgeleiteten mehr als 10%-Risiko für eine typische Keimbahnmutation (v. a. *BRCA1/2*) empfohlen [42]. Interessanterweise wird hier auch auf das erhöhte Risiko für die Entwicklung eines PCa bei männlichen Verwandten hingewiesen. Auch werden konkrete Empfehlungen zur Behandlung von Patientinnen mit einem BRCA-assoziierten Mammakarzinom gegeben.

Die Leitlinie der »European Association of Urology« bietet etwas detailliertere Informationen zur hereditären Risikokonstellation und die häufigsten Risikogene *BRCA1/2* und *HOXB13* werden genannt. Auf laufende Screeningstudien für diese Gene wird hingewiesen. In fortgeschrittenen Erkrankungsstadien wird auf die Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren bei Patienten mit homozygoten Deletionen oder Mutationen in DNA-Reparaturgenen nach vorangegangener Therapie mit Docetaxel und einem der neueren antihormonellen Medikamente Enzalutamid und Abirateron hingewiesen. Auf die bereits in den USA erfolgte Zulassung des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab für Tumore (unabhängig vom Ursprungsgewebe) mit Mismatch-Repair-Defizienz und daraus resultierender hoher MSI wird ebenfalls hingewiesen.

Die aktuelle AUA-(American Urology Association) Leitlinie »Clinically Localized Prostate Cancer« aus dem Jahr 2017 [43] empfiehlt eine genetische Beratung für Patienten (und ihren Familien) mit Hochrisiko lokalisiertem Prostatakarzinom und einer »starken« Familienanamnese für bestimmte Tumorerkrankungen (v. a. Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom, gastrointestinale Tumore und Lymphome). Anhaltspunkte wie die Zahl der betroffenen Verwandten werden nicht gegeben. Empfehlungen zur molekularen Diagnostik in weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadien gibt die AUA nicht.

Für weitergehende Fragestellungen muss die aktuelle Literatur zu Rate gezogen werden. An Zentren können komplexe Fälle in interdisziplinären und idealerweise molekularen Tumorboards besprochen werden. Da die aktuellen Leitlinien keinen dezidierten Algorithmus für die genetische Testung bei Patienten mit PCa vorgeben, ist der Kliniker in der Planung des weiteren Prozederes weitgehend auf sich alleine gestellt. Anhaltspunkte kann das Schaubild aus einer aktuellen Publikation aus dem »Journal of the National Comprehensive Cancer Network« [44] geben (► Abb. 2).



**Abb. 2** | Algorithmus für vererbte/Keimbahn und Tumor/somatische Mutationsanalysen in Patienten mit Prostatakarzinom; modifiziert nach Cheng et al. [44]

dMMR = Mismatch Repair Defizienz; HRD = Homologe Rekombination DNA-Reparatur; MSI-H = Mikrosatelliteninstabilität hoch; PV/LPV = pathogene Variante/wahrscheinlich pathogene Variante

### Kasuistik 1

Ein 76-jähriger Patient befindet sich in Behandlung in einer urologischen Praxis. Vor 4 Jahren wurde eine radikale Prostatovesikulektomie mit extendierter pelviner Lymphadenektomie bei einem lokal fortgeschrittenen PCa (pT3a R1 N1, initialer PSA-Wert 26 ng/ml) und initial unauffälligem Staging durchgeführt. Nach der OP zeigte sich eine Persistenz des PSA-Wertes mit einem niedrigsten PSA von 3 ng/ml nach 3 Monaten, weshalb eine antihormonelle Therapie mit einem LHRH-Analogen begonnen wurde. Unter dieser kam es nach ca. 2 Jahren zu einem erneuten PSA-Anstieg. Eine Erweiterung der medikamentösen Therapie mit einem Antiandrogen erreichte nur für ca. 6 Monate eine PSA-Suppression. Nach weiteren 3 Monaten zeigten sich erstmals Knochenmetastasen in Becken und Wirbelsäule. Nach der anschließenden Chemotherapie mit 6 Zyklen Docetaxel kam es bereits nach ca. 3 Monaten zu einem raschen PSA-Wiederanstieg. Unter der dann begonnenen oralen Therapie mit dem CYP17A-Inhibitor Abiraterone kam es nach weiteren 6 Monaten zu einer deutlichen Zunahme der ossären Metastasierung, neuen retroperitonealen und mediastinalen Lymphknotenmetastasen und einer Lebermetastase bei nur langsamem PSA-Anstieg (47 ng/ml vor Beginn Abiraterone auf 73 ng/ml zum Zeitpunkt des Restagings). Der Patient wird nun von seinem Urologen im Tumorboard der nahegelegenen Universitätsklinik vorgestellt. Hier ergeht die Empfehlung zur Metastasenbiopsie und histologischen und molekulargenetischen Analyse. Es wird die Lebermetastase CT-gesteuert biopsiert. Die Histologie ergibt einen stark dedifferenzierten Tumor mit nur geringer PSA-Expression aber nur fokalen neuroendokrinen Anteilen. Die Panelsequenzierung ergibt eine somatische *RAD51D*-Mutation mit einer Allelfrequenz von 43%. Es erfolgt daraufhin der Einschluss in die Basket-Studie mit einem PARP-Inhibitor. Hierunter zeigt sich bei guter Verträglichkeit im Restaging nach 3 Monaten ▶

eine stabile ossäre Situation bei rückläufiger lymphatischer und hepatischer Metastasierung und leicht fallendem PSA-Wert auf 58 ng/ml.

### Kasuistik 2

Ein 53-jähriger internistisch nicht vorerkrankter, sportlicher Mann stellt sich erstmals zum »check-up« beim Hausarzt vor. Dieser weist ihn auf die empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen hin und stellt ihm unter anderem eine Überweisung zum Urologen aus. Die zielgerichtete Anamnese ergibt, dass der Vater des Patienten vor ca. 15 Jahren an einem Prostatakrebs verstorben sei und, dass der ältere Bruder des Patienten (55 J) vor wenigen Monaten die Diagnose eines Prostatakarzinoms erhielt. Die Tastuntersuchung der Prostata zeigt eine altersgerechte Vergrößerung. Der als IGe-Leistung durchgeführte PSA-Wert liegt bei 4,5 ng/ml. In der nach 8 Wochen durchgeführten Kontrolle liegt der PSA-Wert bei 4,8 ng/ml. Es erfolgt daraufhin die transrektale systematische 12-fache Stanzbiopsie der Prostata. In der konventionellen Histologie zeigt sich bei 3 der 6 auf der linken Seite entnommenen Stanzen ein PCa mit einem Gesamt-Gleason-Score von 7 (3+4). Der Urologe berät den Patienten hinsichtlich der Therapieoptionen in kurativer Intention. Der Patient möchte nun auch wissen ob für seinen 22-jährigen Sohn ein erhöhtes Risiko für ein PCa besteht. Der Urologe bejaht das mit einem etwa 3,5–5,1-fachen erhöhtem Risiko und empfiehlt dem Patienten und seiner Familie eine humangenetische Beratung.

### ■ Fazit für die Praxis

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt sowohl aufgrund seiner Häufigkeit und der hohen Varianz zwischen insignifikanten und hochaggressiven Tumoren in der Primärsituation als auch auf-

grund der immer komplexer werdenden Therapie in fortgeschrittenen Stadien eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem und den einzelnen behandelnden Arzt dar. In fortgeschrittenen Tumorstadien nimmt die Mutationslast zu. Manche genetischen Veränderungen wie die Androgen-Rezeptor-Splice-Variante AR-V7, Defekte in der homologen Rekombination bei der DNA-Reparatur und eine Mikrosatelliteninstabilität lassen sich bereits therapeutisch nutzen. Eine zukünftige Nutzbarkeit von weiteren spezifischen molekularen Zielstrukturen ist zu erwarten. Vor diesem Hintergrund gilt es das zunehmende Wissen über die genetischen Grundlagen dieser sehr heterogenen Erkrankung in die klinischen Entscheidungen von Früherkennung, Diagnostik und Behandlung einfließen zu lassen.

## ■ Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom zählt zu den am häufigsten diagnostizierten malignen Tumoren bei Männern und ist die dritthäufigste krebserkrankung bedingte Todesursache. Aufgrund des Fortschritts der Behandlung und einer frühen Diagnose konnte die 5-Jahres-Überlebensrate signifikant verbessert werden. Auf molekularer Ebene zeigte sich eine komplexe Situation mit großer Heterogenität der genetischen Veränderungen. Während die durchschnittliche Mutationslast eher gering ist, bestehen zumeist ausgeprägte epigenetische Veränderungen. Auch sind typische Driver-Gen-Mutationen eher selten. Die häufigsten genetischen Veränderungen stellen hingegen *TPMRSS2:ERG*-Fusionen und 5q-Deletionen dar. Molekulare Klassifikationssysteme haben bisher keinen Eingang in die Praxis gefunden. Neben dem Alter stellt die familiäre Belastung den stärksten Risikofaktor für die Entstehung eines PCa dar. Bei etwa 20% der erkrankten Männer findet sich eine familiäre Häufung. In etwa 5–10% der Fälle liegt sogar ein hereditäres Prostatakarzinom vor. Jedoch kann dieses Risiko selten einzelnen genetischen Veränderungen zugeordnet werden. Die am stärksten assoziierten Veränderungen sind inaktivierende Mutationen in den DNA-Reparaturgenen *BRCA1/2* und dem Transkriptionsfaktor *HOXB13*. Bei familiärer Häufung

des PCa, aber auch anderer Tumore, sollte eine humangenetische Beratung ggf. mit molekularer Testung empfohlen werden.

---

Worst TS, Isau M, Wirtz R, Götde E:  
The Genetic of Prostate Cancer. Part 1:  
Aspects of Diagnosis and Therapy.

**Summary:** Prostate cancer is one of the most frequently diagnosed malignant tumours in men and counts to the third most common cancer-related cause of death. Due to the progress of treatment and early diagnosis, the 5-year survival rate could be significantly improved. At the molecular level, a complex situation with great heterogeneity of genetic alterations was found. While the average mutation load is rather low, there are mostly pronounced epigenetic changes. Also typical driver-gene mutations are rather rare. The most common genetic changes are *TPMRSS2:ERG* fusions and 5q deletions. Molecular classification systems have not yet found their way into practice. Besides age, family history is the strongest risk factor for the development of PCa. In about 20% of men with the disease, prostate cancer or other associated malignant diseases can be found in close relatives. In about 5–10% of the cases there is even a hereditary prostate carcinoma. However, this risk can rarely be attributed to individual genetic changes. The most strongly associated changes are inactivating mutations in the DNA repair genes *BRCA1/2* and the transcription factor *HOXB13*. In the case of familial accumulation of PCa, but also of other tumours, human genetic counselling is recommended. Molecular testing should be considered.

*Keywords: prostate cancer – genetics – mutations – molecular tumorboard – personalized diagnostic and therapy*

---

## Literatur

1. Federmann J. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.1, 2019. AWMF Registernummer: 043/0220L. (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>). Zugegriffen: 05.05.2020.
2. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 98–101.
3. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL) ([https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2002/KFE-RL\\_2019-12-05\\_iK-2020-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2002/KFE-RL_2019-12-05_iK-2020-01-01.pdf)). Zugegriffen: 05.05.2020.
4. IQWiG. PSA-Screening: Nutzen wiegt den Schaden nicht auf. (<https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2020/psa-screening-nutzen-wiegt-den-schaden-nicht-auf.13030.html>). Zugegriffen: 31.05.2020.
5. Urologenportal. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie zum Abschlussbericht des IQWiG „PSA-Screening“. (<https://www.urologenportal.de/pressebereich/pressemitteilungen/aktuell/stellungnahme-der-deutschen-gesellschaft-fuer-urologie-zum-abschlussbericht-des-iqwig-psa-screening-25052020.html>). Zugegriffen: 31.05.2020.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7–37.
7. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
8. Hemminki K, Sundquist J, Bermejo JL. How common is familial cancer? *Ann Oncol* 2008; 19: 163–167.
9. Cook MB, Wang Z, Yeboah ED, Tettey Y, Biritwum RB, Adjei AA, et al.; African Ancestry Prostate Cancer GWAS Consortium. A genome-wide association study of prostate cancer in West African men. *Hum Genet* 2014; 133: 509–521.
10. Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol* 2017; 27: 3–10.
11. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA, Leapman MS, Agarwal N, Brierley K, et al. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer* 2018; 124: 3105–3117.
12. Baca SC, Garraway LA. The genomic landscape of prostate cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 69.
13. Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell* 2015; 163: 1011–1025.
14. Houllahan KE, Shiah YJ, Gusev A, Yuan J, Ahmed M, Shetty A, et al. Genome-wide germline correlates of the epigenetic landscape of prostate cancer. *Nat Med* 2019; 25: 1615–1626.
15. Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? *Eur J Hum Genet* 2016; 24 (Suppl 1): S3–9.
16. Ibrahim M, Yadav S, Ogunleye F, Zakalik D. Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer* 2018; 18: 179.
17. Smith J, Zyoud A, Allegrucci C. A Case of Identity: HOX Genes in Normal and Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel)* 2019; 11: pii: E512.
18. Bhatlekar S, Fields JZ, Boman BM. Role of HOX Genes in Stem Cell Differentiation and Cancer. *Stem Cells Int* 2018; 2018: 3569493.
19. Brechka H, Bhanvadia RR, VanOpstall C, Vander Griend DJ. HOXB13 mutations and binding partners in prostate development and cancer: Function, clinical significance, and future directions. *Genes Dis* 2017; 4: 75–87.
20. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012; 366: 141–149.
21. Yamamoto H, Imai K. Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol* 2015; 89: 899–921.
22. Evrard C, Tachon G, Randrian V, Karayan-Tapon L, Tougeron D. Microsatellite Instability: Diagnosis, Heterogeneity, Discordance, and Clinical Impact in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11: pii: E1567.
23. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, Shia J, Bandlamudi C, Mandelker D, et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 286–295.
24. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, Huang SC, Stoffel EM, Kastrinos F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1713–1718.
25. Dahl ES, Aird KM. Ataxia-Telangiectasia Mutated Modulation of Carbon Metabolism in Cancer. *Front Oncol* 2017; 7: 291.
26. Mahdavi M, Nassiri M, Kooshyar MM, Vakili-Azghandi M, Avan A, Sandry R, et al. Hereditary breast cancer; Genetic penetrance and current status with BRCA. *J Cell Physiol* 2019; 234: 5741–5750.
27. Ouhtit A, Gupta I, Shaikh Z. BRIP1, a potential candidate gene in development of non-BRCA1/2 breast cancer. *Front Biosci (Elite Ed)* 2016; 8: 289–298.
28. Cybulski C, Górski B, Huzarski T, Masojć B, Mierzejewski M, Debniak T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1131–1135.
29. di Masi A, Gullotta F, Cappadona V, Leboffe L, Ascenzi P. Cancer predisposing mutations in BRCT domains. *IUBMB Life* 2011; 63: 503–512.

30. Ducey M, Sesma-Sanz L, Guitton-Sert L, Lashgari A, Gao Y, Brahiti N, et al. The Tumor Suppressor PALB2: Inside Out. *Trends Biochem Sci* 2019; 44: 226–240.
31. Baca SC, Prandi D, Lawrence MS, Mosquera JM, Romanel A, Drier Y, et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013; 153: 666–677.
32. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005; 310: 644–648.
33. Perner S, Demichelis F, Beroukhim R, Schmidt FH, Mosquera JM, Setlur S, et al. TMPRSS2:ERG fusion-associated deletions provide insight into the heterogeneity of prostate cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 8337–8341.
34. Grupp K, Diebel F, Sirma H, Simon R, Breitmeyer K, Steurer S, et al. SPINK1 expression is tightly linked to 6q15- and 5q21-deleted ERG-fusion negative prostate cancers but unrelated to PSA recurrence. *Prostate* 2013; 73: 1690–1698.
35. Weischenfeldt J, Simon R, Feuerbach L, Schlagen K, Weichenhan D, Minner S, et al. Integrative genomic analyses reveal an androgen-driven somatic alteration landscape in early-onset prostate cancer. *Cancer Cell* 2013; 23: 159–170.
36. Burkhardt L, Fuchs S, Krohn A, Masser S, Mader M, Kluth M, et al. CHD1 is a 5q21 tumor suppressor required for ERG rearrangement in prostate cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 2795–2805.
37. Mitchell T, Neal DE. The genomic evolution of human prostate cancer. *Br J Cancer* 2015; 113: 193–198.
38. Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, Benelli M, Puca L, Cyrta J, et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *Nat Med* 2016; 22: 298–305.
39. Beltran H, Yelensky R, Frampton GM, Park K, Downing SR, MacDonald TY, et al. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *Eur Urol* 2013; 63: 920–926.
40. Seitz AK, Heck MM, Kamer MW, Grulich C. [Molecular tumor board prostate cancer]. *Urologe A* 2019; 58: 752–759.
41. S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung. *Med Genet* 2018; 30: 469–522. (<http://link.springer.com/10.1007/s11825-018-0223-1>). Zugegriffen: 05.05.2020.
42. AWMF. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Version 4.3, Februar 2020. AWMF-Registernummer: 032-0450L. ([https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0450LL\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2020-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0450LL_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf)). Zugegriffen: 05.05.2020.
43. American Urological Association. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline (2017). (<https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-clinically-localized-guideline>). Zugegriffen: 05.05.2020.
44. Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, Small EJ, Higano CS. Germline and Somatic Mutations in Prostate Cancer for the Clinician. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019; 17: 515–521.
45. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405–424.

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Dr. Thomas Stefan Worst  
Klinik für Urologie und Urochirurgie  
Medizinische Fakultät Mannheim der  
Universität Heidelberg  
Mannheim, Deutschland  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim

[thomas.worst@medma.uni-heidelberg.de](mailto:thomas.worst@medma.uni-heidelberg.de)

# Die Genetik des Prostatakarzinoms

Teil 2: Prostatakrebs – nicht nur häufig, sondern auch familiär gehäuft

---

M. Isau\*<sup>1</sup>, E. Gödde\*<sup>2</sup>, R. Wirtz<sup>3</sup>, T.S. Worst<sup>4</sup>

\*geteilte Erstautorenschaft

<sup>1</sup> Medicover Genetics GmbH, Berlin;

<sup>2</sup> Medicover Genetics GmbH, MVZ Berlin-Mitte;

<sup>3</sup> STRATIFYER Molecular Pathology GmbH, Köln;

<sup>4</sup> Klinik für Urologie und Urochirurgie,  
Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg

*Prostatakarzinom – Mutationen – genetische  
Beratung – prädiktive Gendiagnostik – Recht auf  
Nichtwissen*

---

internistische praxis 62, 625–640 (2020)  
Mediengruppe Oberfranken –  
Fachverlage GmbH & Co. KG

## ■ Einleitung

Krebserkrankungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen. In fast allen Familien gibt es an Krebs Erkrankte oder sogar Verstorbene und es gibt auch Familien, in denen Krebs so häufig auftritt, dass eine familiäre Häufung besteht und der Volksmund traditionell von »Krebsfamilien« oder von »erblichem Krebs« spricht.

Die Zellen des menschlichen Körpers teilen sich regelmäßig und ebenfalls regelmäßig kommt es bei den Zellteilungen zu Fehlern. Diese zu korrigieren oder fehlerhaft geteilte Zellen zu beseitigen, ist Aufgabe komplexer Kontrollmechanismen, zu denen auch die Tumorsuppressorgene (► Infokasten 1) gehören. Sind einzelne von ihnen anlagebedingt defekt (Keimbahnmutation, ► Infokasten 1), so können sich entartete Zellen eher verselbstständigen – eine Krebserkrankung beginnt [1, 2]. Im allgemeinen Sprachgebrauch werden die jeweils betroffenen Gene häufig als »Krebsgene« bezeichnet. Wird bei Erkrankten aus Familien mit gehäuft auftretenden Krebserkrankungen in einem »Krebsgen« eine Mutation gefunden, so handelt es sich um ein erbliches Krebsyndrom, ein erbliches Krebsrisiko.

Zu den häufig auftretenden und auch familiär gehäuft auftretenden Krebserkrankungen gehört – neben Brustkrebs bei der Frau und Darmkrebs bei Männern und Frauen – das Prostatakarzinom (PCa).

Im ersten Teil der Serie »Die Genetik des Prostatakarzinoms« wurde der aktuelle Wissenstand zu genetischen Veränderungen im Prostatakarzinom sowohl auf Keimbahnebene als auch auf somatischer Ebene (► Infokasten 1) dargelegt [3]. In diesem zweiten Teil sollen nun gezielt die Aspekte der humangenetischen Beratung von Patienten mit PCa und von Familien mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines PCa (und anderer assoziierter Tumoren) beleuchtet werden.

Hinweise auf ein erbliches PCa-Risiko können sich aus der Familienanamnese ergeben, d. h. wenn auch Verwandte an PCa erkrankt sind (► Tab. 1) [4]. Bei insgesamt zwei Erkrankten,

## Infokasten 1

### Tumorsuppressorgene

Als Tumorsuppressorgene werden Gene bezeichnet, deren Produkte die unkontrollierte Teilung genomisch geschädigter Zellen unterdrücken und dadurch die Entstehung von Tumoren verhindern können. Die genetischen Mechanismen der Tumorsuppressorgene laufen sowohl innerhalb von Zellen als auch systemisch durch Interaktion verschiedener Zelltypen ab. Prinzipiell gehören alle Gene zu den Tumorsuppressorgen, welche die Reparatur von DNA-Schäden, die Chromosomeninstabilität, d.h. die Fähigkeit, eine endgültige Differenzierung zu durchlaufen, oder die Zellvermehrung kontrollieren, sowie solche, deren Aktivität die normale Alterung reguliert.

### Mutation

Eine Mutation ist eine Veränderung in der Basensequenz der DNA. Klinisch relevant sind die Mutationen, die zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz führen (krankheitsauslösende, d. h. pathogene Mutation).

### Somatische Mutation

Eine somatische Mutation ist eine Mutation, die in bestimmten Zellen, z. B. den Zellen eines Tumors, vorhanden ist und sich nur dort sicher nachweisen lässt.

### Keimbahnmutation

Eine Keimbahnmutation ist eine Mutation, die über die Keimzellen (Ei- und Samenzellen) an Nachkommen weitergegeben (vererbt) wird. Sie ist in allen Körperzellen vorhanden und lässt sich z. B. in Leukozyten aus einer Blutprobe nachweisen.

### Variantenklassifikation nach der Sequenzierung

Die meisten molekulargenetischen Labore folgen bei der Klassifizierung von Sequenzvarianten den Empfehlungen des »American College for Medical Genetics and Genomics« (ACMG-Guidelines) [1]. Das ACMG-Klassifizierungssystem dient der Einteilung von Sequenzvarianten für monogenetische Erkrankungen, unabhängig davon, ob Varianten per Sanger-Sequenzierung oder per Next Generation Sequencing (NGS) nachgewiesen wurden. Monogene Erkrankungen folgen in der Regel den Mendelschen Gesetzen. Das ACMG-Klassifizierungssystem arbeitet hauptsächlich mit definierten Kriterien für eine pathogene Wirkung bzw. für eine benigne Wirkung. Um eine Sequenzvariante zu klassifizieren, werden die entsprechenden Kriterien nach den Regeln kombiniert, um zu einer eindeutigen Klassifizierung zu gelangen. Für detaillierte Informationen empfehlen wir die Lektüre der kompletten Veröffentlichung.

<b>Klasse 1</b>	Benign	Normvariante ohne klinische Relevanz
<b>Klasse 2</b>	Likely benign	Wahrscheinliche Normvariante
<b>Klasse 3</b>	Variant of unknown significance (VUS)	Variante unklarer klinischer Relevanz
<b>Klasse 4</b>	Likely pathogenic	Wahrscheinlich pathogene Variante
<b>Klasse 5</b>	Pathogenic	Pathogene Variante

Übersicht der Empfehlungen der International Agency for Cancer Research (IARC) zur Variantenklassifizierung [2]

Klasse	Bezeichnung	Beschreibung
5	Pathogene Mutation	<p>a) in der Literatur bzw. in genspezifischen Mutationsdatenbanken als eindeutig pathogen klassifizierte Mutationen,</p> <p>b) nicht in der Literatur beschriebene Mutationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nonsense- und Frameshift-Mutationen,</li> <li>- Spleißmutationen in hochkonservierten Bereichen (+1+2/-1-2),</li> <li>- Deletionen (eines oder mehrerer Exons),</li> <li>- Klasse-4-Varianten, deren Ursächlichkeit durch Segregations- bzw. Funktionsanalysen nachgewiesen wurde.</li> </ul>
4	Wahrscheinlich pathogene Variante	<p>a) Spleißvarianten in mäßig konservierten Bereichen, bei denen In-silico-Programme einen Spleißdefekt vorhersagen,</p> <p>b) nicht beschriebene Varianten, die von mind. 3 In-silico-Programmen übereinstimmend als pathogen deklariert werden und die mit einer Häufigkeit &lt;1% (krankheitsabhängig) in der Normalbevölkerung auftreten,</p> <p>c) nicht beschriebene Missense-Varianten, die von mind. 3 In-silico-Programmen unterschiedlich bewertet werden und die mit einer Häufigkeit &lt;1% (krankheitsabhängig) in der Normalbevölkerung auftreten, aber eine vergleichbare eindeutig pathogene Aminosäuresubstitution an derselben Position bekannt ist.</p>
3	Variante unklarer Signifikanz	<p>a) nicht beschriebene Varianten, die von mind. 3 In-silico-Programmen nicht übereinstimmend bewertet werden und die mit einer Häufigkeit &lt;1% (krankheitsabhängig) in der Normalbevölkerung auftreten,</p> <p>b) in der Literatur kontrovers diskutiert werden,</p> <p>c) Varianten, die keiner anderen Klasse zugeordnet werden.</p>
2	Wahrscheinlich benigne Variante	<p>a) nicht beschriebene Variante, die von mind. 3 In-silico-Programmen übereinstimmend als nicht pathogen deklariert werden und die mit einer Häufigkeit &lt;1% (krankheitsabhängig) in der Normalbevölkerung auftreten,</p> <p>b) Klasse-3- oder -4-Varianten, die nicht mit der Erkrankung kosegregieren,</p> <p>c) Varianten, die gemeinsam mit einer Klasse-5-Mutation »in trans« auftreten (dominante Erkrankungen)</p>
1	Benigne Variante/ Polymorphismus	<p>a) Varianten, die in der Literatur oder den Datenbanken als solche(r) beschrieben sind,</p> <p>b) Varianten mit einer im Verhältnis zur Prävalenz der Erkrankung zu hohen Frequenz in der Normalbevölkerung.</p>

Übersicht der vereinfachten Variantenklassifikation [1]

Verwandtschaftsgrad	n-faches Risiko
<b>Verwandte I°</b>	
Vater	2,1 – 2,2
Bruder	2,9 – 3,4
Zwei und mehr Verwandte I°	3,5 – 5,1
Verwandte II°	1,7

**Tab. 1** | Erhöhung des Erkrankungsrisikos bei Erkrankung von Verwandten; modifiziert nach [4]

die erst- oder zweitgradig miteinander verwandt sind, handelt es sich um ein familiäres PCa. Sind die beiden vor dem 55. Lebensjahr erkrankt oder drei oder mehr Verwandte betroffen, so besteht der Verdacht auf Erblichkeit, d. h. ein hereditäres Krebsyndrom. Dieser Verdacht kann sich auch ergeben, wenn andere Krebserkrankungen, insbesondere Brustkrebs bei Frauen und Männern sowie Eierstockkrebs, aufgetreten sind. Somit ist die systematische Erhebung der väterlichen und auch der mütterlichen Familienanamnese die einfachste genetische Analyse, die zur (Verdachts-)Diagnose eines erblichen PCa führt.

### ■ Situation in den aktuellen Leitlinien zu genetischen Testungen auf Keimbahnmutation

Leitlinien stellen für die klinische Praxis eine schnell zugängliche und inhaltlich fundierte Informationsquelle dar und sind gleichzeitig wichtige Handreichung für diagnostische und therapeutische Entscheidungen. Jedoch können Leitlinien nur in gewissen Intervallen aktualisiert werden und repräsentieren daher lediglich das Wissen bis zum Zeitpunkt der letzten Aktualisierung. Inwieweit werden die bisher bekannten erblichen Risikogene in den aktuellen Leitlinien berücksichtigt?

Die genetische Testung (weder somatisch noch in der Keimbahn) hat noch keinen Eingang in die S3-Leitlinie Prostatakarzinom [5] gefunden. Auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei bekannter Erkrankung eines erstgradigen Verwandten wird jedoch aufmerksam gemacht. Die Leitlinie der European Association of Urology [6] bietet etwas detailliertere Informationen zur hereditären Risikokonstellation, und die häufigsten Risikogene *BRCA1/2* und *HOXB13* werden genannt, auf laufende Screeningstudien für diese Gene wird hingewiesen.

Die aktuelle Leitlinie der American Urology Association (AUA) »Clinically Localized Prostate Cancer« aus dem Jahr 2017 [7] empfiehlt eine genetische Beratung für Patienten (und ihre Familien) mit lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom und einer »starken« Familienanamnese für bestimmte Tumorerkrankungen (v. a. Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom, gastrointestinale Tumoren und Lymphome). Anhaltspunkte wie die Zahl der betroffenen Verwandten werden nicht gegeben.

Für weitergehende Fragestellungen muss die aktuelle Literatur zu Rate gezogen werden. An Zentren können komplexe Fälle in interdisziplinären und idealerweise molekularen Tumorboards besprochen werden. Da die aktuellen Leitlinien keinen dezidierten Algorithmus für die genetische Testung bei Patienten mit PCa vorgeben, ist der Kliniker in der Planung des weiteren Prozederes weitgehend auf sich alleine gestellt. Anhaltspunkte kann das Schaubild aus einer aktuellen Publikation aus dem Journal of the National Comprehensive Cancer Network geben (► Abb. 1) [8].

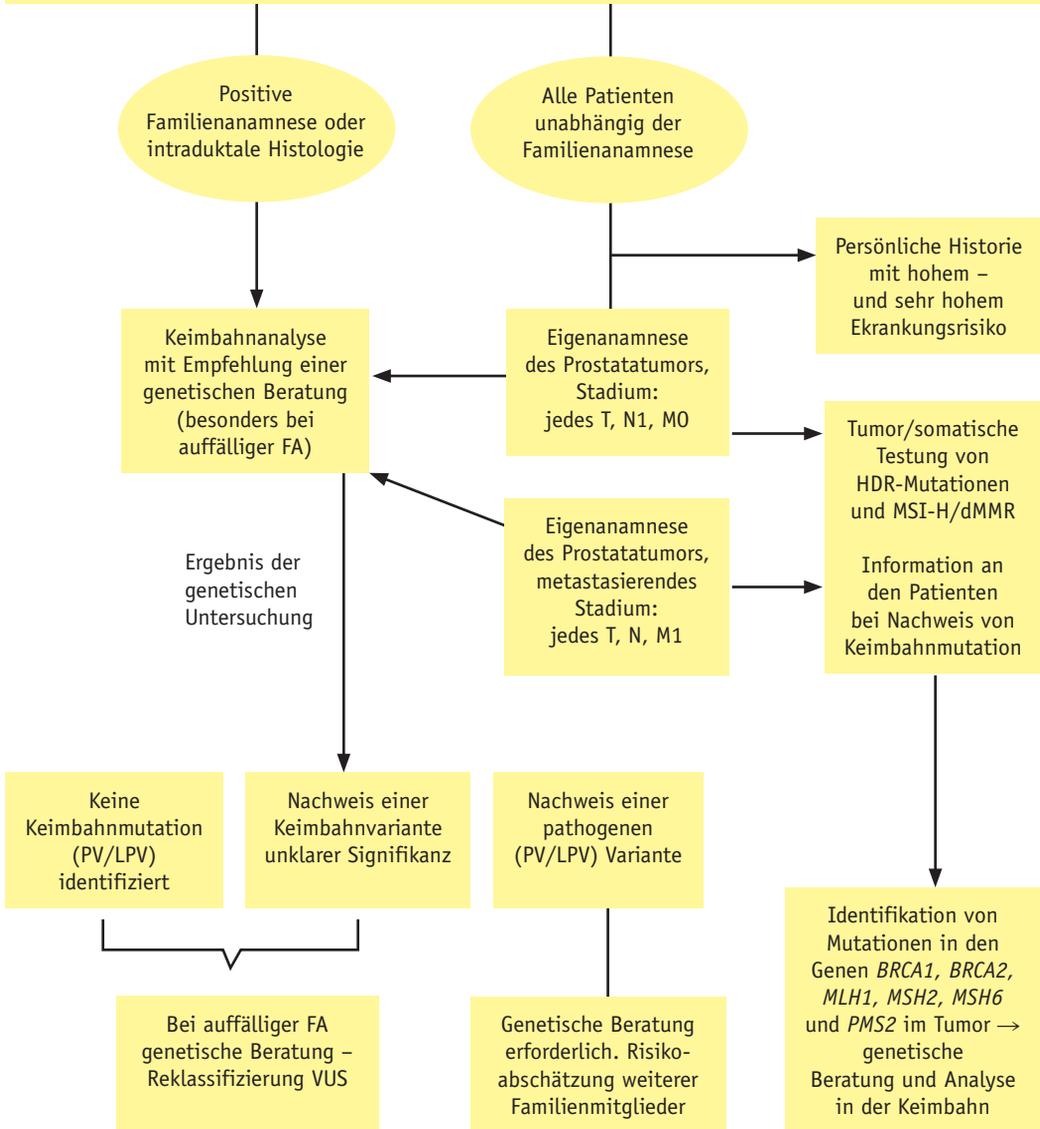
Generelle Anhaltspunkte für humangenetische Fragestellungen finden sich in der interdisziplinären S2k-Leitlinie zur humangenetischen Diagnostik und genetischen Beratung [9], auf die im nächsten Abschnitt weiter eingegangen wird.

### ■ Humangenetische Beratung

Das Gendiagnostikgesetz (► Infokästen 2, 3) fordert in bestimmten Situationen das Angebot

## Positive Familienanamnese

- Bei Vorliegen einer Hochrisiko-Keimbahnmutation in der Familie (z.B. *BRCA1/2*, Lynch-Syndrom)
- Bruder und/oder Vater und/oder mehrere Familienmitglieder einer Linie an Prostatakrebs erkrankt
- $\geq 3$  an Krebs erkrankte Personen in einer Linie unterschiedlicher Entitäten wie: Brust, Kolon, Endometrium, Magen, Nieren, Melanom, Ovarial, Pankreas, Prostata diagnostiziert  $\leq 50$  Jahre



**Abb. 1** | Algorithmus für vererbte/Keimbahn- und Tumor-/somatische Mutationsanalysen in Patienten mit Prostatakarzinom; modifiziert nach [8]

*dMMR* = Mismatch-Repair-Defizienz; *HRD* = Homologe Rekombination – DNA-Reparatur; *MSI-H* = Mikrosatelliten-Instabilität hoch; *PV/LPV* = pathogene Variante/wahrscheinlich pathogene Variante

## Infokasten 2

### **Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) vom 31.07.2009, in Kraft getreten am 01.02.2010 [10]**

#### **– vor der Diagnostik**

#### **§ 1 Zweck des Gesetzes**

Zweck dieses Gesetzes ist es, die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen und im Rahmen genetischer Untersuchungen durchgeführte genetische Analysen sowie die Verwendung genetischer Proben und Daten zu bestimmen und eine Benachteiligung aufgrund genetischer Eigenschaften zu verhindern, um insbesondere die staatliche Verpflichtung zur Achtung und zum Schutz der Würde des Menschen und des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung zu wahren.

#### **§ 3 Begriffsbestimmungen**

Im Sinne dieses Gesetzes ...

7. ist eine diagnostische genetische Untersuchung eine genetische Untersuchung mit dem Ziel

a) der Abklärung einer bereits bestehenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung ...

8. ist prädiktive genetische Untersuchung eine genetische Untersuchung mit dem Ziel der Abklärung

a) einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung ...

### **Abschnitt 2: Genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken**

#### **§ 7 Arztvorbehalt**

(1) Eine diagnostische genetische Untersuchung darf nur durch Ärztinnen oder Ärzte und eine prädiktive genetische Untersuchung nur durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebiets qualifiziert haben, vorgenommen werden. ...

(3) Eine genetische Beratung nach § 10 darf nur durch in Absatz 1 genannte Ärztinnen oder Ärzte, die sich für genetische Beratungen qualifiziert haben, vorgenommen werden. ...

#### **§ 9 Aufklärung**

(1) Vor Einholung der Einwilligung hat die verantwortliche ärztliche Person die betroffene Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Der betroffenen Person ist nach der Aufklärung eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen.

Das Weitere zusammengefasst:

Vor der Entnahme einer Untersuchungsprobe sollen die Patienten in der Lage sein, Notwendigkeit und Nutzen sowie gesundheitliche und andere Risiken abzuwägen und nach angemessener Bedenkzeit eine Entscheidung zu fällen.

Die Aufklärung informiert insbesondere über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der geplanten genetischen Untersuchung, die gesundheitlichen Risiken bei der Gewinnung der Untersuchungsprobe, die psychischen Belastungen sowie die sozialen Auswirkungen (je nach Ergebnis), die beabsichtigte Verwendung der genetischen Probe sowie des Untersuchungsergebnisses. Außerdem ist hinzuweisen auf das Recht zum Widerruf der Einwilligung sowie auf das Recht zum Nichtwissen (Ablehnung der genetischen Untersuchung). Der Inhalt der Aufklärung wird dokumentiert.

### **§ 8 Einwilligung**

(1) *Eine genetische Untersuchung oder Analyse darf nur vorgenommen und eine dafür erforderliche genetische Probe nur gewonnen werden, wenn die betroffene Person in die Untersuchung und die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe ausdrücklich und schriftlich gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person eingewilligt hat.*

Das Weitere zusammengefasst:

Die Patienten willigen gegenüber dem aufklärenden, zumeist dem oder einem der behandelnden Ärzte schriftlich ein. Die Einwilligung umfasst die Entscheidung über die Vornahme und den Umfang der genetischen Untersuchung sowie ob und ggf. inwieweit bzw. an wen Ergebnisse zur Kenntnis zu geben sind. Die Einwilligung muss gegenüber dem untersuchenden Labor nachgewiesen werden.

### **§ 10 Genetische Beratung**

- (1) *Bei einer diagnostischen genetischen Untersuchung soll die verantwortliche ärztliche Person nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses der betroffenen Person eine genetische Beratung durch eine Ärztin oder einen Arzt, die oder der die Voraussetzungen nach § 7 Abs. 1 und 3 erfüllt, anbieten. ...*
- (2) *Bei einer prädiktiven genetischen Untersuchung ist die betroffene Person vor der genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses durch eine Ärztin oder einen Arzt, die oder der die Voraussetzungen nach § 7 Abs. 1 und 3 erfüllt, genetisch zu beraten. ...*

Das Weitere zusammengefasst:

Gesunde, die eine prädiktive genetische Diagnostik durchführen lassen möchten, sollten sich vor Entnahme der Untersuchungsprobe (in der Regel einer Blutprobe) im Klaren sein, was ein pathologisches Ergebnis für sie für praktische Konsequenzen hat. Dabei geht es nicht nur um medizinische Vorsorgemaßnahmen zur Kontrolle des Erkrankungsrisikos, sondern auch und gerade um die Konsequenzen für die weitere Lebensplanung. Das individuelle Abwägen von »Recht auf Wissen« gegenüber dem »Recht auf Nichtwissen« sollte sorgfältig durchgeführt werden, der »Plan B« realistisch und solide sein.

### **§ 14 Genetische Untersuchungen bei nicht einwilligungsfähigen Personen**

- (1) *Bei einer Person, die nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung zu erkennen ►*

*und ihren Willen hiernach auszurichten, dürfen eine genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken sowie die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe nur vorgenommen werden, wenn ...*

Das Weitere zusammengefasst:

... die Untersuchung notwendig ist, um gesundheitliche Störungen zu vermeiden oder zu behandeln ... die zu untersuchende Person in angemessener Weise informiert wurde und die Entnahme der Untersuchungsprobe nicht ablehnt ...

### Infokasten 3

#### **Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) vom 31.07.2009, in Kraft getreten am 01.02.2010 [10]**

– nach der Diagnostik

#### **§ 11 Mitteilung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen**

*(1) Das Ergebnis einer genetischen Untersuchung darf vorbehaltlich der Abs. 2 und 3 nur der betroffenen Person und nur durch die verantwortliche ärztliche Person oder die Ärztin oder den Arzt, die oder der die genetische Beratung durchgeführt hat, mitgeteilt werden.*

Die Abs. 2, 3 und 4 regeln verschiedene Vorgehensweisen.

#### **§ 12 Aufbewahrung und Vernichtung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen**

*(1) Die Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen hat die verantwortliche ärztliche Person zehn Jahre in den Untersuchungsunterlagen über die betroffene Person aufzubewahren.*

...

Das Weitere zusammengefasst:

Spätestens nach zehn Jahren werden die Befunde vernichtet, es sei denn, dass anderes verabredet wird oder bereits vorher die Vernichtung von der betroffenen Person gewünscht wurde.

**Anmerkung:** Im eigenen Interesse und im Interesse ihrer Familien sollten betroffene Personen genau überlegen, wer wie und wie lange die Ergebnisse aufbewahrt!

#### **§ 13 Verwendung und Vernichtung von Proben**

*(1) Eine genetische Probe darf nur für die Zwecke verwendet werden, für die sie gewonnen worden ist.*

...

Das Weitere zusammengefasst:

Die Probe wird nach Durchführung der Analyse direkt vernichtet, es sein denn, es wird ausdrücklich etwas anderes vereinbart.

einer genetischen Beratung [10]. Eine Beratung ist immer ein Gespräch zwischen Personen, die Rat suchen, und Personen, die beraten. Dass im Zusammenhang mit humangenetischer Beratung von »Ratsuchenden« ausgegangen wird, bringt zum Ausdruck, dass sie Informationsbedarf haben und diesem nachgehen wollen. Daher ist eine humangenetische Beratung nicht nur dann indiziert, wenn die Indikation zu genetischen Analysen besteht oder wenn genetische Befunde vorliegen, sondern auch dann, wenn besonderer Bedarf besteht (► Infokasten 4) [9].

»Ergebnisoffen« bedeutet für die genetische Beratung, dass im Beratungsgespräch zwar die Möglichkeiten, Grenzen und Risiken der Gendiagnostik erläutert und die sich aus einem auffälligen Befund möglicherweise ergebenden Konsequenzen vorgestellt werden, die Entscheidungen, was wann und wie geschehen soll, liegt bei den Ratsuchenden und ihren Angehörigen. Einen besonderen Stellenwert hat in diesem Zusammenhang das »Recht auf Nichtwissen«.

Im Zusammenhang mit der Frage nach einer erblichen Krebsdisposition werden nicht nur die entsprechenden Kriterien zur Eigen- und Familienanamnese erhoben und besprochen, die für die Indikationsstellung zur Genanalyse notwendig sind. Es geht auch und gerade um die persönliche Perspektive und die Erwartungen der an PCa Erkrankten und ihrer Familien.

Auch wenn bei der prädiktiven Diagnostik die Wahrscheinlichkeit unauffälliger zu pathologischer Befund 50:50 oder für den pathologischen Befund sogar geringer ist – die intensivsten Überlegungen gelten den sich aus einem pathologischen Befund ergebenden Konsequenzen. Bei der Betrachtung der Handlungsoptionen zeichnen sich auch die sich ergebenden Konsequenzen ab. Auch wenn alle – einschließlich Berater! – wünschen, dass »alles gut geht«: prädiktive Diagnostik ist kein Wunschkonzert, sondern verantwortlicher Umgang mit spezifischen Risiken. Wenn gerade noch andere Lebensaufgaben zu bewältigen sind, so kann es sinnvoll sein, (vorerst) von einer Diagnostik Abstand zu nehmen (»Recht auf Nichtwissen«). Die Abwä-

gung vom zukünftigen Nutzen und den Risiken eines pathologischen Befundes kann allerdings für die verschiedenen Familienmitglieder zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, Zielkonflikte sind nicht auszuschließen.

### ■ **Praktische Durchführung humangenetischer Testung**

Bei der Testung auf somatische Veränderungen im unmittelbaren klinischen Kontext (siehe Teil 1 [3]) liegt das Augenmerk auf einem raschen und gezielten Informationsgewinn, um eine weitere, auf den Ergebnissen der Analyse basierende Therapie nicht zu verzögern. Eine humangenetische Beratung wäre nur bei Miteinbeziehung von Keimbahnanalysen ggf. in Erwägung zu ziehen (► Infokasten 4) [9].

Im Gegensatz dazu ergeben sich bei der klassischen humangenetischen Testung zwei verschiedene Situationen:

### **Diagnostische genetische Analyse bei einem Erkrankten (»Gentest«)**

Die am häufigsten betroffenen Gene in Familien mit erblichem PCa sind die beiden »Brustkrebsgene« *BRCA1* und *BRCA2*. Erfüllt eine der Familienanamnesen (nicht nur die väterliche – auch die mütterliche!) eines der definierten Indikationskriterien, so besteht zunächst eine Indikation zur Genanalyse bei einer der betroffenen Frauen, gelegentlich auch an Brustkrebs erkrankten Männern (► Tab. 2, Kasuistiken 1 und 2) [11].

Wird eine pathogene Mutation nachgewiesen, so besteht für an PCa erkrankte Familienmitglieder eine medizinische Indikation zur Genanalyse (diagnostische genetische Analyse). Die Aufklärung vor der schriftlichen Einwilligung kann von jedem approbierten Arzt vorgenommen werden (GenDG, ► Infokasten 2) [10]. Das ermöglicht z. B. die Blutabnahme in der haus- oder fachärztlichen bzw. der onkologischen Praxis und erspart den Erkrankten die lange Wartezeit auf einen

## Infokasten 4

### S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung (2018) [9]

#### Modul Genetische Beratung

##### 1. Allgemeines

- 1.4. Die genetische Beratung ist ein persönlicher Kommunikationsprozess zwischen einem hierfür besonders qualifizierten (Fach)Arzt und dem Patienten.
- 1.5. Die genetische Beratung zeichnet sich durch einen ergebnisoffenen, non-direktiven Ansatz aus.
- 1.6. Die genetische Beratung soll dem Einzelnen, einem Paar oder einer Familie helfen, medizinisch-genetische Fakten zu verstehen, Entscheidungsalternativen zu bedenken und so informierte, eigenständige und tragfähige Entscheidungen zu treffen, insbesondere bezüglich der Inanspruchnahme einer genetischen Untersuchung.

##### 2. Indikation

Die Indikation zur genetischen Beratung ist bei Fragestellungen gegeben, die mit dem Auftreten oder der erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer (epi)genetisch bedingten oder mitbedingten Erkrankung oder Entwicklungsstörung zusammenhängen. ... Die Indikation kann auch in einer subjektiven Besorgnis des Patienten bestehen.

##### 7. Genetische Beratung zur prädiktiven Diagnostik

- 7.1. Prädiktive Diagnostik im Sinne dieser Leitlinie ist die genetische Untersuchung zur

Abklärung der Wahrscheinlichkeit einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder ...

- 7.3. Bei genetischer Beratung zu einer prädiktiven Diagnostik soll die Einbettung in ein interdisziplinäres Team von Experten der beteiligten Fachrichtungen empfohlen werden.
- 7.4. Die genetische Beratung vor prädiktiver Diagnostik umfasst insbesondere Information über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Untersuchung einschließlich ihrer möglichen Ergebnisse sowie über evtl. Auswirkungen, die sich aus der Kenntnis des genetische Befundes ergeben können, vor allem auch in psychosozialer Hinsicht.
- 7.8. Dem Patienten ist nach der Beratung eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung zur Untersuchung einzuräumen. Die Dauer der Bedenkzeit entscheidet sich im Gespräch zwischen Arzt und Patient unter Berücksichtigung der Fragestellung und der individuellen Situation des Patienten.

##### 9. Genetische Beratung zur somatischen Diagnostik

- 9.1. Bei genetischen (...) Analysen an Gewebeproben, z. B. Tumoren (...), sollte der betreuende Arzt/die betreuende Ärztin vor der genetischen Diagnostik falls zutreffend darüber aufklären, dass Veränderungen nachgewiesen werden können, die auf eine konstitutionelle Disposition für eine erbliche Erkrankung oder Anlageträgerschaft hinweisen.
- 9.2. Bei genetischen Analysen an Gewebe, ..., die mit hoher Wahrscheinlichkeit ►

*unmittelbar zum Nachweis einer konstitutionellen Disposition für eine erbliche Erkrankung führen können, sollte vor der genetischen Diagnostik eine genetische Beratung angeboten werden.*

*9.3. Ergibt sich im Rahmen von genetischen Analysen an Geweben, ..., der Verdacht auf eine konstitutionelle Disposition für eine erbliche Erkrankung, sollten eine genetische Beratung und Keimbahnstestung angeboten werden.*

Eine genetische Untersuchung sollte angeboten werden, wenn eine familiäre bzw. individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10 %-igen Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit einhergeht.

Dies trifft zu, wenn in einer Linie der Familie:

- mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind
- mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr
- mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind
- mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind
- mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist
- mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist
- mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist
- mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind

**Tab. 2** | *Familiäre bzw. individuelle Belastung, die mit einer mindestens 10 %-igen Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit einhergeht; modifiziert nach [11]*

Termin zur humangenetischen Beratung sowie die möglicherweise lange Anreise zu einer humangenetischen Praxis. Die Untersuchungsprobe (in der Regel eine EDTA-Blutprobe, 2–3 ml) kann

zusammen mit der schriftlichen Einwilligung an das untersuchende molekulargenetische Labor geschickt werden. Die zeitnah zur Diagnose eines PCa durchgeführte Genanalyse ermöglicht es den Erkrankten, ihre weitere Lebens- und Familienplanung, die durch die Krebsdiagnose schon ziemlich durcheinandergeraten ist, präziser anzugehen. Wird eine Keimbahnmutation nachgewiesen, so muss nicht nur die individuelle Prognose berücksichtigt werden, sondern auch die Früherkennung bzw. Prophylaxe im Hinblick auf weitere Erkrankungsrisiken.

Aus neueren Daten leiten sich weitere medizinische Indikationen für die Analyse auf Keimbahnmutationen ab (► Abbildung 1 und ► Tabelle 3 in Teil 1 [3]). Hinweise auf eine mögliche Keimbahnmutation ergeben sich im Einzelfall auch aus dem Erkrankungsalter (<50. Lebensjahr) und/oder der Familienanamnese.

Bevor nach der Sequenzierung eines Gens Abweichungen von der Sequenz (»Varianten«) als krankheitsauslösend eingeordnet werden können, wird der erhobene Befund anhand publizierter Daten klassifiziert (► Infokasten 1) [1, 2]. Als krankheitsauslösend gelten Varianten der Klasse 5 und 4, als nicht krankheitsauslösend die der Klassen 1 und 2. Problematisch im Hinblick auf Pathogenität sind Varianten der Klasse 3, da sie (noch nicht) eindeutig zugeordnet werden können. Je häufiger die Indikation zur Untersuchung eines bestimmten Gens besteht und je länger dieses als »Krebsgen« bekannt ist (z. B. die BRCA-Gene, die 1995 und 1996 entdeckt wurden), umso geringer wird der Anteil an Varianten, die

als Klasse 3 kategorisiert werden müssen. Wurde bei einem Erkrankten eine Klasse-3-Variante identifiziert, so sollte dieser Befund in regelmäßigen Abständen (z. B. alle 3–4 Jahre) überprüft werden. Gibt es dann weitere aufschlussreiche Informationen, so kann ggf. eine Reklassifikation erfolgen.

Durch das wachsende Bewusstsein in der Bevölkerung für Gentests im Kontext von Krebsrisiken melden sich immer öfter junge Menschen zur humangenetischen Beratung mit der Frage nach einem Gentest, da sie an Krebs erkrankte Verwandte haben. Auch wenn die Erkrankten keinen direkten medizinischen Nutzen mehr von einem Genbefund haben: ihre Verwandten könnten erheblich davon profitieren, sodass ihre Bereitschaft, einen Gentest der Familie zuliebe durchführen zu lassen, zumeist gegeben ist.

### **Genetische Analyse bei nicht Erkrankten (»prädiktiver Gentest«)**

Wurde bei einem Patienten eine pathogene Keimbahnmutation festgestellt, so können die gesunden Verwandten prüfen lassen, ob sie ebenfalls Anlageträger sind – vorausgesetzt, der Erkrankte erlaubt den Zugriff auf seinen Befund. Genetische Untersuchungen bei Gesunden auf Anlageträgerschaft, d. h. eine vorausschauende Untersuchung, um festzustellen, welche Erkrankungsrisiken in Zukunft bestehen könnten (prädiktive genetische Analysen), sind an umfangreichere Voraussetzungen gebunden. Ganz besonders sorgfältig muss die Indikationsstellung zur prädiktiven genetischen Untersuchung bei nicht Einwilligungsfähigen gestellt werden (► Infokasten 2) [10].

Erkrankte, bei denen eine pathogene Mutation nachgewiesen wurde und die diese ihren Verwandten zur Verfügung stellen wollen, sollten darauf achten, dass auf ihre Genbefunde bei Bedarf auch zugegriffen werden kann. Nur wenn der Ausgangsbefund des untersuchenden molekulargenetischen Labors vorliegt, kann bei den gesunden Verwandten eine prädiktive Diagnostik durchgeführt werden. Da das GenDG (► Infokas-

ten 3) festlegt, dass ausschließlich die Patienten bestimmen, wem die Befunde mitgeteilt werden dürfen, und die untersuchenden Labore die Daten nach 10 Jahren vernichten müssen (es sei denn, es wurde ausdrücklich etwas anderes schriftlich vereinbart) [10], liegt die Verantwortung für die Befunddokumentation und ihre Weitergabe schlussendlich bei den Erkrankten bzw. ihren Familien.

Bei gesunden Blutsverwandten der Patienten, bei denen eine krankheitsauslösende (pathogene) Mutation nachgewiesen wurde, ist das Risiko ebenfalls Anlageträger zu sein, gegenüber dem Durchschnitt nennenswert erhöht: für Verwandte I° (Kinder, Geschwister) 50 %, für Verwandte II° (Enkel, Neffen und Nichten) theoretisch 25 %, je nach Familienanamnese möglicherweise auch 50 %.

Die Entscheidung gesunder Verwandter für bzw. (vorerst) gegen einen »vorausschauenden« Gentest (prädiktive Gendiagnostik, § 10[2] GenDG) [10] bedarf sorgfältiger Überlegungen und eines belastbaren »Plan B«. Auch wenn ein prädiktiver Gentest nur eine Blutentnahme und die Analyse im Labor ein überschaubarer technischer Aufwand ist: es ist ein tiefer Eingriff in die persönliche Zukunft, der nicht mehr rückgängig gemacht werden kann. Daher sollte die Konsequenz, in Zukunft möglicherweise ein »noch gesunder Kranker« zu sein, sorgfältig betrachtet werden. Da keine Familie wie die andere – kein Sohn wie sein Vater ist –, kann es auch keine passende Strategie für alle geben. Es gibt immer nur die individuelle Entscheidung, deren Konsequenzen jeder für sich und ggf. für bzw. mit seinen Liebsten zu verantworten hat.

Prädiktive Gentests bei gesunden Angehörigen sollten daher erst nach sorgfältigen Überlegungen durchgeführt werden. Nicht nur die sich aus einem pathogenen Befund ergebenden medizinischen Konsequenzen, sondern auch die persönlichen (Lebens- und Familienplanung) und sozialen (Berufsplanung, Versicherungen) Konsequenzen müssen berücksichtigt werden. Praktisch bedeutet das: prädiktive Gendiagnostik auf erbliche Krebsrisiken nur mit einem belastbaren

»Plan B«, d. h. mit möglichen Antworten auf die Frage »wie passt denn das in meine Welt?«.

Alle Familienmitglieder, die eine Keimbahnmutation haben, haben ein gegenüber dem Durchschnitt deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko und sind oft schon in jüngeren Jahren (deutlich jünger als das durchschnittliche Erkrankungsalter) betroffen. Je früher diese erkannt wird, umso erfolgreicher kann behandelt werden, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit der Heilung. Dies zu erreichen, ist das Ziel von Früherkennungsuntersuchungen, den »Krebsvorsorgeuntersuchungen«.

Sind die erkrankten Verwandten verstorben und gibt es keine genetischen Befunde (somatische und/oder Keimbahnmutationen), so ist für die Gesunden kein gezielter Gentest möglich. Allerdings kann im Rahmen einer genetischen Beratung anhand von Befunden im Einzelfall zu einer genetischen Verdachtsdiagnose Stellung genommen und auf ein mögliches Erkrankungsrisiko der gesunden Ratsuchenden eingegangen werden. Inwieweit eine prädiktive Gendiagnostik ohne Ausgangsbefund an definierten Risikogenen hilfreich sein könnte, sollte immer individuell entschieden werden. Es gibt kein Verbot seine eigenen Gene zu kennen, allerdings liegen solche Gentests in der individuellen Verantwortung.

## ■ Diskussion

Fortschritte in der genetischen Diagnostik ermöglichen es Patienten mit dem Verdacht auf eine erbliche Krebsdisposition und ihren Familien, zielgerichteter mit der Erkrankung und den daraus ableitbaren Konsequenzen umzugehen (z. B. individuelle Prognose und Therapieplanung für Erkrankte, Früherkennungsprogramme für noch Gesunde und nach erfolgreicher Therapie wieder Gesunde). Dabei ist die individuelle Wirklichkeit auch bei ähnlichen klinischen Befunden von Patient zu Patient, von Familie zu Familie verschieden, sodass vergleichbare Sachverhalte zu unterschiedlichen Konsequenzen führen können. Diese sind dann nicht als »besser« oder »schlechter« oder gar »richtig« oder »falsch«

einzuordnen, sie sollen für die Betroffenen lediglich alltagstauglich sein.

Die Diagnose »Krebs« löst Ängste aus, Ängste können Aggressionen verursachen. Eine häufige Konsequenz ist der »Kampf gegen den Krebs«. Besteht bei einer Krebserkrankung oder dem familiär bedingten erhöhten Risiko, an Krebs zu erkranken, die Möglichkeit, Gentests durchführen zu lassen, so kann diese Option für den Einzelnen mehr, aber auch weniger Angst bedeuten: Für den einen wird die Bedrohung immer unübersichtlicher und zu einer immer größeren Belastung, sodass von einem Gentest (erst mal) Abstand genommen wird (Recht auf Nichtwissen). Dem anderen zeigt der Feind endlich sein Gesicht, es kann gezielt mit ihm umgegangen werden. Evidenzbasierte Empfehlungen und leitliniengerechte Indikationsstellungen für Gentests werden von Patienten und ihren Familien daher unterschiedlich umgesetzt. Da individuell verschiedenste Gesichtspunkte berücksichtigt werden müssen, kann es dauern, bis eine endgültige Entscheidung für oder gegen Gentests fällt. Helfen können dabei auch die Beratungsangebote der Psychoonkologie.

## Kasuistik 1

Frau Schulte ist ziemlich überrascht als sie eine E-Mail von ihrer Cousine bekommt, die dringend mit ihr »wegen einer wichtigen Sache« sprechen möchte. Sie hat diese vor acht Jahren bei der Beerdigung des Großvaters – dem Vater ihrer Väter – zum letzten Mal gesehen. Danach eskalierte der Streit zwischen den Brüdern (ihren beiden Vätern) und der Kontakt zwischen den Familien brach völlig ab.

Was soll denn jetzt zwischen ihnen noch wichtig sein? Doch: eigentlich war die Cousine ganz nett, zusammen mit dem Großvater, der nach jahrelanger Krankheit 62-jährig an seinem Prostatakrebs gestorben war, hatten sie viel Schönes erlebt – auch so manches, was die Eltern nie erlaubt hätten. Also verabredet sie sich mit der Cousine, ist erschrocken, als sie sie sieht: blass, müde, beim schönsten Sonnenwetter mit einer Mütze auf dem Kopf. Das sei wegen der Chemo, sie habe Brustkrebs und – da sie so jung erkrankte – wurde ihr

ein Gentest angeraten, obwohl weit und breit in der Familie keine weiteren Brustkrebskrankungen waren. Dann die Nachricht: Krankheits-(mit-)verursachende Veränderung (pathogene Mutation) im Brustkrebsgen Nr. 2 (*BRCA2*-Gen). Möglicherweise habe der Großvater diese Mutation auch gehabt. Das wollte sie ihr sagen, damit sie sich überlegt, ob sie sich testen lassen will. Und dann spricht die Cousine noch davon, dass ihre Väter möglicherweise auch ein Risiko für Prostatakrebs hätten, und plant bereits, wie sie die beiden wieder zusammenbringt – nach dem ersten Schock und der Lähmung durch die Diagnose ist jetzt ihr Kampfgeist erwacht.

## Kasuistik 2

Nie hätte er gedacht, dass Krebsvorsorge – »Nein! Krebsfrüherkennung!« hat seine Schwester ihn immer wieder unterbrochen – für ihn mal so wichtig werden könnte. Herr Müller war nach dem Examen froh gewesen, seine erste Anstellung 600 km von seinem Heimatort und vor allem dem »Frauenhaushalt«, aus dem er stammte, entfernt antreten zu können. Die Heimfahrten hatte er auf das absolute Minimum reduziert. Nachdem seine Mutter nach der Scheidung jung an Brustkrebs erkrankte und nach ein paar Jahren daran verstarb, wuchs er zusammen mit seiner älteren Schwester bei einer der drei Schwestern der Mutter auf. Im vergangenen Jahr erkrankte nun auch seine Schwester an Brustkrebs, sie hat einen Gentest machen lassen – Krankheits-(mit-)verursachende Veränderung (pathogene Mutation) im Brustkrebsgen Nr. 1 (*BRCA1*-Gen). Unverzüglich waren alle Tanten und Cousinen alarmiert worden, sogar vor ihm hatte seine Schwester nicht Halt gemacht und als er nicht gleich spurte, hat sie seine Frau alarmiert. Die hat dann an seine Verantwortung für ihre beiden Töchter appelliert und ihn zur humangenetischen Beratung geschleppt. So langsam wird ihm jetzt auch klar: Prostatakrebs könnte ein Thema werden und das mit erst 40 Jahren.

## Fazit für die Praxis

Bis zu 5% aller Krebserkrankungen entstehen im Rahmen von erblichen Tumordispositionen. Dies rechtzeitig zu erkennen, ermöglicht es den

Betroffenen und ihren Angehörigen, sich auf ihre spezifischen Erkrankungsrisiken einzustellen. Heute kann allerdings noch nicht bei allen Patienten mit dem Verdacht auf eine erbliche Tumordisposition diese konkret nachgewiesen werden. Es werden jedoch immer weitere Risikogene identifiziert und die neuen Techniken zur Genanalyse wie NGS ermöglichen umfangreiche Untersuchungen. Es ist zu erwarten, dass in Zukunft die Rate der Patienten mit nachgewiesener Keimbahnmutation zunimmt. Daher sollten gerade bei den Patienten mit Verdacht auf erbliche Disposition, bei denen bisher in den heute bekannten Risikogenen keine pathogene Mutation identifiziert wurde, die Befunde zu den bisher untersuchten Genen sorgfältig aufgehoben werden. So kann von Zeit zu Zeit geprüft werden, ob es neue Untersuchungsmöglichkeiten gibt.

## Zusammenfassung

Prostatakrebs (PCa) ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Der PCa tritt nicht nur häufig, sondern auch familiär gehäuft auf. In einigen Familien mit mehreren an Prostatakrebs erkrankten Männern wird das erhöhte Erkrankungsrisiko durch Mutationen in Risikogenen (»Krebsgenen«) verursacht, zu denen auch die »Brustkrebsgene« *BRCA1* und *BRCA2* gehören. Manche Männer erfahren von ihrem möglichen Risiko durch die Genanalysen bei Verwandten, die an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankten.

Ein Gentest auf erbliche Risikomutationen ist dann indiziert, wenn bei einem an Prostatakrebs Erkrankten im Tumorgewebe Mutationen nachgewiesen wurden, die auf eine Keimbahnmutation hinweisen (diagnostischer Gentest), oder bei Gesunden, wenn in der Familie bei an Krebs Erkrankten eine Risikomutation nachgewiesen wurde (prädiktiver Gentest). Außerdem kann es nicht nur aus der väterlichen, sondern auch aus der mütterlichen Familienanamnese Hinweise auf eine erbliche Risikokonstellation geben.

Ein Gentest auf Keimbahnmutationen bei Erkrankten kann nach Indikationsstellung und

schriftlicher Einwilligung von jedem Arzt veranlasst werden, bei weiterem Informationsbedarf auch im Rahmen einer genetischen Beratung. Diese ist immer dann indiziert, wenn Gesunde sich auf die in der Familie bekannte pathogene Mutation testen lassen möchten. Die Rahmenbedingungen für genetische Analysen gibt das Genodiagnostikgesetz vor, die praktische Durchführung genetischer Beratung und Analytik regelt die S2k-Leitlinie humangenetische Diagnostik und genetische Beratung.

family. The surrounding conditions for genetic analysis are predefined by the gene diagnostics law (GenDG), while the execution of genetic counseling and analysis is regulated by the guideline Sk2 for human genetic testing and counseling.

*Keywords: prostate cancer – mutations – genetic counseling – predictive genetic testing – right not to know*

---

Isau M, Gödde E, Wirtz R, Worst TS: The Genetic of Prostate Cancer. Part 2: Prostate cancer – not only common, but also familial

**Summary:** The most common form of cancer in males is prostate cancer (PCa). PCa is not only common, but also accumulates in families. In some families with more males suffering from PCa the increased risk of falling ill is caused by mutations in risk cancer genes to whose group also the breast cancer genes *BRCA1* and *BRCA2* belong. Some men learn about their possible risk through gene tests of relatives who suffer from breast or ovarian cancer.

A gene test for hereditary risk mutations is indicated if during the tumor tissue examination of a male suffering from PCa, mutations are detected that point to mutations in the germline (diagnostic testing). Otherwise, genetic testing is indicated for healthy males if in the family of cancer sufferers a risk mutation was detected (predictive genetic testing). There can also be clues to a hereditary risk constellation not only from the family history of the father but also of the mother.

Genetic testing for germline mutations in those suffering can be initiated after formulating an indication and securing a written consent of the sufferer by every medical doctor, if further information is demanded also in the context of genetic counseling. Genetic counseling should be offered also after the completion of diagnostics. This is always indicated if healthy beings want to get tested for pathogenic mutations running in the

---

## Literatur

1. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405–424.
2. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al.; IARC Unclassified Genetic Variants Working Group. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 2008; 29: 1282–1291.
3. Worst TS, Isau M, Wirtz R, Gödde E. Die Genetik des Prostatakarzinoms. Teil 1: Aspekte der Diagnostik und Therapie. *internist prax* 2020; 62: 440–456.
4. Onkopedia. Prostatakarzinom. (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@guideline/html/index.html>). Zugriffen: 12.12.2019.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. AWMF-Registernummer: 043/0220L. ([https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-0220LL\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-0220LL_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf)). Zugriffen: 12.12.2019.
6. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S, et al.; EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. (<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>). Zugriffen 12.12.2019.
7. Sanda MG, Chen RC, Crispino T, Freedland S, Greene K, Klotz LH, et al.; American Urological Association. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. (<https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-clinically-localized-guideline>). Zugriffen 05.11.2019.

8. Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, Small EJ, Higano CS. Germline and Somatic Mutations in Prostate Cancer for the Clinician. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 515–521.

9. Moog U, Hentze S, Hoffmann K.; Deutsche Gesellschaft für Humangenetik. S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung. AWMF-Registernummer: 078/015. ([https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/078-015L\\_S2k\\_Humangenetische\\_Diagnostik\\_Genetische\\_Beratung\\_2019-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/078-015L_S2k_Humangenetische_Diagnostik_Genetische_Beratung_2019-08.pdf)). Zugegriffen: 12.12.2019.

10. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Bundesamt für Justiz. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen. (<https://www.gesetze-im-internet.de/gendg>). Zugegriffen: 12.12.2019.

11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Registernummer: 032-0450L. ([https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0450LL\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2020-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0450LL_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf)). Zugegriffen: 12.12.2019.

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Dr. rer. nat. Melanie Isau  
Medicover Genetics GmbH  
Plauener Straße 163–165  
13053 Berlin

[melanie.isau@medicover-genetics.de](mailto:melanie.isau@medicover-genetics.de)

