Behandeling van prostaatkanker bij mannen met een somatische of *BRCA*-kiembaanmutatie

Niven Mehra

Published online: 26 February 2020
 © The Author(s) 2020

Samenvatting Er zijn nieuwe inzichten in een subgroep van prostaatkankerpatiënten met veranderingen in de *breast cancer susceptibility genes BRCA1/2*. *BRCA1/2* zijn eiwitten met een belangrijke rol in DNA-schadeherstel en zijn betrokken bij het foutloos herstel van dubbelstrengs DNA-breuken. De *BRCA2*-mutatiestatus blijkt met name relevant bij het ontstaan en de progressie van prostaatkanker. Prostaatkankerpatiënten met een somatische of *BRCA2*-kiembaanmutatie, hebben bij de diagnose een slechter stadium, en hebben een agressiever ziektebeloop. *BRCA*-mutatiestatus is tevens relevant als predictieve biomarker. Bij patiënten met een castratieresistent prostaatcarcinoom en een *BRCA1/2*-variant in de tumor is er een belangrijke rol weggelegd voor poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) remmers. Medio 2020 wordt de registratie van de eerste PARP-remmer voor deze indicatie verwacht. Kennis van de *BRCA*-mutatiestatus heeft – naast belangrijke therapeutische consequenties voor de patiënt – ook eventuele implicaties voor zijn familie wanneer het om een *BRCA*-kiembaanmutatie blijkt te gaan. DNA-onderzoek zal veelvuldiger worden toegepast voor optimale risico-inschatting en persoonsgerichte behandeling van zowel patiënten met gelokaliseerd als gemetastaseerd prostaatkanker.

Trefwoorden *BRCA1* · *BRCA2* · prostaatkanker · gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom · DNA-schade-herstelgenen · homologe recombinatie

Treatment of prostate cancer in men with a somatic or *BRCA* germline mutation

Abstract It is important for clinicians involved in the care of patients with prostate cancer to take note of novel insights in the role of the *breast cancer type susceptibility protein (BRCA)* genes in prostate cancer initiation and progression. The *BRCA* genes play an important role in DNA damage repair, particularly in the error-free repair of double-stranded DNA breaks. There are both clinical as therapeutic consequences. Patients that develop prostate cancer and have a somatic or germline *BRCA2* mutation, show a worse initial staging and a more aggressive clinical course of their disease. In the metastatic castration-resistant setting, poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors have recently established their place in the therapeutic landscape. The first registration of a PARP inhibitor is expected in mid-2020. Knowledge of the *BRCA* germline mutation status can have important consequences for both the patient and his family. DNA testing will be used more frequently for optimal risk assessment and to individualize treatment of patients with localized as metastatic prostate cancer.

Keywords *BRCA1* · *BRCA2* · prostate cancer · metastatic castration-resistant prostate cancer · DNA damage repair pathway · homologous recombination

Introductie

Bij kanker is er veelvuldig sprake van een dysfunctie in het herstel van DNA-schade (*DNA damage repair*; DDR), wat kan leiden tot accumulatie van DNA-fouten met genetische instabiliteit tot gevolg. Dit speelt een belangrijke rol in het ontstaan van kanker en de verdere ontwikkeling en verspreiding ervan. Bijna 30% van de patiënten die een castratieresistent pro-

N. Mehra, PhD (✉)
 afdeling Medische Oncologie, Radboudumc, Nijmegen,
 Nederland
niven.mehra@radboudumc.nl

taatcarcinoom (CRPC) ontwikkelen, heeft ten tijde van de diagnose of gedurende de ziekteprogressie afwijkingen in de DDR-genen [1–3]. Dit omvat een spectrum van genetische varianten, waaronder pathogene varianten in de *BRCA*-genen, die een belangrijke rol spelen in het herstel van DNA-breuken. Ongeveer 9% van de patiënten die een CRPC ontwikkelen, blijkt sprake te zijn van een pathogene somatische en/of een kiembaanvariant in een van de *BRCA*-genen. In een multicenterstudie, die werd uitgevoerd bij patiënten met CRPC in tertiaire verwijscentra in de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk, was de prevalentie van kiembaanmutaties in DDR-genen maar liefst 12%, waarvan 5,3% en 0,9% in respectievelijk de *BRCA2*- en de *BRCA1*-genen [4]. In de Nederlandse populatie van prostaatkankerpatiënten lijkt de prevalentie lager, namelijk een *BRCA2*-kiembaanmutatie bij 2,4% van de patiënten met CRPC [5]. Verschillende eiwitten binnen de DNA-herstelcascade dienen als nieuwe en veelbelovende aangrijpingspunten voor therapie. Deze studies zijn voornamelijk verricht bij castratieresistente patiënten, met hoopgevende resultaten. Dit overzichtsartikel is toegespitst op de behandeling van patiënten met een somatische en/of kiembaanmutatie in de *BRCA1/2*-genen. Bij deze behandeling zullen allereerst de poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) remmers een belangrijke rol gaan spelen. Daarna wordt kort ingegaan op de rol van *BRCA*-genen binnen de DDR-genen, de prevalentie van het homologe recombinatiedeficiënt prostaatcarcinoom en op de huidige en toekomstige klinische implicaties.

DDR-cascade en synthetische letaliteit (445)

Er zijn verschillende mechanismen voor het herstel van specifieke DNA-schade of fouten, zoals *base-excision repair* voor het herstel van enkele nucleotide veranderingen, en *mismatch repair* voor het herstel van base mismatch die is ontstaan door replicatie of recombinatie. *Nucleotide excision repair* (NER) is een DNA-schade-herstelcascade waarbij schade aan langere stukken DNA (2–30 basen) gerepareerd kan worden. Relevant voor dit artikel is het herstel van enkelstrengs- (onder andere NER) en dubbelstrengsbreuken (*homologe recombinatie* (HR) en *niet-homologe end joining* (NHEJ)); fig. 1a). Verder wordt aangestipt welke rol PARP en *BRCA*-genen in deze herstelmechanismen spelen. Meer achtergrondinformatie is te vinden in enkele overzichtsartikelen [6–8].

Bij een enkelstrengsbreuk in het DNA, worden de eiwitten PARP1 en PARP2 aan deze breuk gebonden. PARP genereert PAR-polymeren (PARylatie). Door middel van PARylatie is PARP in staat reparatie-eiwitten van het NER-complex te werven en te activeren. Een enkelstrengsbreuk die niet hersteld wordt voordat DNA-replicatie optreedt, leidt veelvuldig tot een dubbelstrengsbreuk. Hierbij is HR noodzakelijk voor een foutloos herstel van deze DNA-breuk (fig. 1b). HR is

beperkt tot de S/G2-fasen van de celcyclus en vereist een zusterchromatide als reparatiesjabloon. Indien HR dysfunctioneel is, zullen alternatieve reparatiemechanismen, zoals NHEJ, deze defecten repareren. NHEJ is een alternatief DNA-reparatiemechanisme voor het herstel van dubbelstrengsbreuken, maar herstelt deze DNA-breuken niet foutloos, met structurele veranderingen aan het genoom tot gevolg, zoals verlies van genetisch materiaal (deleties) of invoeging van extra nucleotiden (inserties).

In HR-deficiënte varianten van prostaatkanker, vaak met biallelische inactivatie van het *BRCA2*-gen, is de capaciteit voor dubbelstrengs-breukherstel beperkt en afhankelijk van het alternatieve breukherstelmechanisme NHEJ. Bij HR-deficiëntie blijkt het eiwit PARP een uitstekende target voor therapie. Door remming van PARP-1 en -2 wordt de kankercel overladen met dubbelstrengsbreuken. Deze overmaat aan DNA-schade is niet met het leven verenigbaar, wat leidt tot apoptose in HR-deficiënte kankercellen, terwijl gezonde HR-proficiënte cellen gespaard blijven. Gezonde cellen zijn weinig gevoelig, omdat ze nog één (bij een *BRCA*-kiembaanmutatie) of twee functionele allelen van *BRCA* bevatten (bij een somatische pathogene mutatie). Zo blijkt de DDR-pathway bij sommige vormen van kanker een achilleshiel, en wordt deze specifieke behandeling ‘synthetische letaliteit’ genoemd, gezien de specificiteit voor kankercellen met biallelisch inactivatie van *BRCA1/2*.

BRCA-mutaties bij het gelokaliseerd prostaatcarcinoom

Laagrisico gelokaliseerd prostaatcarcinoom

Actieve surveillance is een adequate behandelstrategie voor mannen met een laagrisico gelokaliseerd prostaatcarcinoom. Bij deze mannen vinden nauwgezette controles plaats doormiddel van PSA en MRI-imaging met rebiopsie, waarbij alleen bij patiënten met progressie naar een klinisch-significante prostaatkanker een curatieve behandeling wordt ingezet. Deze strategie vermindert de morbiditeit zonder invloed te hebben op de levensverwachting. Retrospectieve data laten zien dat mannen met een *BRCA2*-kiembaanmutatie, en een Gleason-3+3 prostaatcarcinoom, die actieve surveillance ondergingen vaker progressie vertoonden en gereclassificeerd werden naar Gleason ≥ 4 [9]. De incidentie van de upgrade van het tumorstadium na 2-, 5- en 10-jaar was 27%, 50% en 78% bij *BRCA2*-dragers vergeleken met 10%, 22% en 40% bij niet-dragers ($p=0,001$). De aanwezigheid van een *BRCA2*-genmutatie is dus geassocieerd met een agressiever beloop. *Expert opinion* is dat aan mannen met prostaatkanker en een aangetoonde *BRCA2*-kiembaanmutatie geen actieve surveillance zou moeten worden aangeboden. Minder duidelijk is de prognostische rol van *BRCA1*-genmutaties.

Figuur 1 Een overzicht van de reparatiemechanismen voor verschillende varianten DNA-schade (a) en reparatie van een dubbelstrengs-DNA-brek door homologe recombinatie (HR) en *non-homologous end-joining* (NHEJ) (b). Een dubbelstrengsbrek is een potentieel letale vorm van DNA-schade, tenzij reparatie optreedt door met name HR of NHEJ. HR leidt tot foutloos herstel van een dubbelstrengsbrek en is actief in de S/G2-fase van de celcyclus. NHEJ leidt tot structurele veranderingen aan het genoom, met DNA-herschikking, deleties

en inserties. NHEJ is voornamelijk actief gedurende de G1-fase van de celcyclus. PARP1 is van belang voor de detectie van enkelstrengs DNA-breken en speelt een rol bij de rekrutering van verscheidene eiwitten, zoals het checkpoint kinase *ataxia telangiectasia mutated* (ATM) gen naar DSB voor HR. Deze reactie vereist ook *BRCA*-genen, waarop reparatie van de DSB volgt. (Afbeelding gereproduceerd met toestemming van Mateo et al. [6])

Intermediair-hoogrisico gelokaliseerd prostaatkarcinoom

Patiënten met een *BRCA*-kiembaanmutatie die prostaatkanker ontwikkelen, presenteren zich bij diagnose vaker met een prognostisch slecht carcinoom, met een initieel hogere TNM-stadiëring en Gleason-score [10, 11]. Ook zijn *BRCA*-mutaties geassocieerd met een

kortere tijd tot het ontwikkelen van een castratiere-sistent prostaatkarcinoom. Er zijn geen prospectieve data beschikbaar over de vraag of de *BRCA*-mutatie-status relevant is voor het bepalen van de curatieve behandelingsopties (keuze voor radicale prostatectomie of radiotherapie). Een retrospectieve studie met 1.235 patiënten met gelokaliseerde ziekte, waaronder 18 *BRCA1*- en 49 *BRCA2*-mutatiedragers, bevestigde

de prognostische rol van *BRCA*-mutatiedragerschap voor het ontwikkelen van een recidief na een *in op-zet* curatieve behandeling; ‘slechts’ 89% en 67% van de chirurgisch behandelde patiënten met een *BRCA*-mutatie waren vrij van recidief of metastase na respectievelijk 5 en 10 jaar, vergeleken met 97% en 91% van de niet-dragers. Voor degenen die met radiotherapie werden behandeld, was het verschil nog groter, slechts 57% en 39% van de *BRCA*-mutatiedragers bleken geen recidief of metastase te hebben, vergeleken met 91% en 80% van de niet-dragers, na respectievelijk 5 en 10 jaar.

Recente data impliceren tevens een relatie tussen AR-signalering en de capaciteit voor het herstel van dubbelstrengs DNA-breuken door HR [12]. AR-signalering reguleert verscheidene genen die betrokken zijn bij HR en de DDR-respons. Androgeendeprivatietherapie (ADT) leidt tot reciproke upregulatie van PARP-1; een combinatie van ADT en PARP-remming verhindert deze upregulatie en leidt tot een synthetische letaliteit door remming van HR. Deze relatie blijkt mogelijk onafhankelijk van de DDR-mutatiestatus, en de combinatie van ADT met PARP-remmers wordt prospectief getest in deze setting. Er lopen kleine studies met een combinatie van PARP-remmers (en ADT) als neoadjuvante behandeling (NCT02324998, NCT03432897, NCT04030559), waarbij de laatstgenoemde studie zich specifiek richt op patiënten met mutaties in onder andere *BRCA1/2*.

***BRCA*-mutaties bij het gemetastaseerd prostaatkarcinoom**

Gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatkarcinoom (mHSPC)

De therapeutische ontwikkelingen voor patiënten met een mHSPC zijn aan veel veranderingen onderhevig. Standaardtherapie voor patiënten met het mHSPC is ADT, en wordt bij een laag volume aan metastasen aangevuld door radiotherapie (RT) van de prostaat. Bij een hoogrisicopatiënt volgens de LATITUDE-criteria is additionele behandeling met abiraterone mogelijk en bij patiënten met een hoog volume aan metastasen volgens de CHAARTED-criteria additionele behandeling met docetaxel [13–16]. Een fase II-studie bij patiënten met mHSPC en DDR-kiembaanmutaties onderzoekt of PARP-remming met rucaparib een alternatief kan zijn voor upfront behandeling met ADT (NCT03413995). De Spaanse multicenter PRO-REPAIR-B-studie, een prospectieve cohortstudie bij mannen met CRPC met een DDR-kiembaanmutatie, analyseerde tevens retrospectief gegevens vanaf het moment waarop de diagnose prostaatkarcinoom was gesteld. De duur van de respons op ADT bleek verkort bij patiënten met een DDR-kiembaanmutatie ten opzichte van niet-dragers (22,8 vs. 28,4 maanden), met een fors kortere responsduur bij de patiënten met een *BRCA2*-mutatie ten opzichte van niet-dragers (13,2 vs.

22,8 maanden). Deze data, en de eerdergenoemde relatie tussen ADT en PARP-1, doen vermoeden dat (kiembaan-) *BRCA*-mutatiedragers baat zouden kunnen hebben van de combinatie van ADT+ PARP-remmers. Een recent aangekondigde Europese multicenterstudie (PEACE-6) zal in het mHSPC-stadium patiënten met DDR-mutaties stratificeren voor getargete behandeling, onder andere met PARP-remmers.

Gemetastaseerd castratieresistent prostaatkarcinoom (mCRPC)

PARP-remming is meer onder de aandacht gekomen, onder andere na de presentatie op ESMO 2019 van de eerste positieve uitkomst van een fase III-studie bij patiënten met mCRPC. Deze PROfound-studie werd uitgevoerd na eerdere positieve resultaten van de fase II-TOPARP-A-studie [17]. De PROfound-studie vergeleek de behandeling met olaparib 300 mg 2×daags met abiraterone of enzalutamide bij patiënten met een DDR-variant, die in de CRPC-setting eerder progressie vertoonden op ten minste één eerdere lijn *androgeen receptor signaling inhibitor* (ARSI) [18]. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen olaparib en ARSI. Patiënten met een mutatie in de *BRCA1/2*- en *ATM*-genen werden toegekend aan cohort A ($n=245$), en patiënten met een mutatie in een van de 12 andere DDR-genen aan cohort B ($n=142$). Primair eindpunt was rPFS in cohort A, met verschillende secundaire eindpunten in de gecombineerde cohorten; in cohort A waren 162 patiënten gerandomiseerd naar olaparib en 83 naar de controlearm. De mediane rPFS voor olaparib was 7,4 vs. 3,6 maanden in de controlearm (HR=0,34; 95%-BI=0,25–0,47). Uit onderzoek van rPFS op genniveau bleek dat de patiënten met een *BRCA2*-mutatie die behandeld waren met olaparib een rPFS van bijna 11 maanden hadden ten opzichte van een rPFS van 3,5 maanden in de controlegroep. Er bleek minimaal effect te zijn van olaparib bij patiënten met een mutatie in het *BRCA1*- of *ATM*-gen. De interpretatie van de gepresenteerde data op ESMO is dat positieve resultaten van cohort A en de gecombineerde cohorten voornamelijk gedragen werden door de patiënten met een *BRCA2*-mutatie binnen cohort A. Een secundair eindpunt binnen de studie was overleving, waarbij opgemerkt moet worden dat cross-over naar olaparib toegestaan was bij progressie op ARSI, en dat deze cross-over bij meer dan 80% van de patiënten in de controlearm daadwerkelijk plaatsvond. Ondanks de cross-over liet de interimanalyse een trend zien naar een overlevingsvoordeel bij patiënten die gerandomiseerd waren voor de olaparib-arm en die dus vroegtijdig olaparib ontvingen. De verwachting zal zijn dat er begin 2020 EMA-registratie zal worden aangevraagd voor cohort A, en – na maturatie van de data – eventueel ook voor patiënten met mutaties in andere DDR-genen. Een andere fase II-studie met olaparib, waarvan interimdata werden gepresenteerd, is de TOPARP-B-studie. Deze studie

Tabel 1 Overzicht van fase II- en III-studies met PARP-remmers bij CRPC

PARP-remmer	ARSI	NCT	n	fase	details	setting	primair eindpunt	verwachte resultaten, presentatie of publicatie
olaparib	abiraterone	NCT01972217	170	2, R	abiraterone plus olaparib/placebo			december 2019 [20]
veliparib	abiraterone	NCT01576172	148	2, R	NCI 9012: abiraterone plus veliparib/placebo bij patiënten met een alteratie in HR/DDR	1 ^e lijn en latere lijnen	PSA-respons	januari 2020 [22]
rucaparib	–	NCT02952534	360	2, NR	TRITON2; rucaparib bij patiënten met een alteratie in HR/DDR	3 ^e lijn (post-ARSI/post-docetaxel) en latere lijnen	ORR en PSA-respons	april 2020 [23]
talazoparib	–	NCT03148795	100	2, NR	TALAPRO-1; talazoparib in patiënten met een alteratie in HR/DDR	3 ^e lijn (post-ARS/post-docetaxel) en latere lijnen	ORR	november 2019
niraparib	–	NCT02854436	301	2, NR	GALAHAD; niraparib in patiënten met een alteratie in <i>BRCA1/2</i>	3 ^e lijn en latere lijnen	ORR	juni 2020
olaparib	abiraterone	NCT03012321	70	2, R	BRCAAway: abiraterone, olaparib, of abiraterone + olaparib bij patiënten met een alteratie in HR/DDR	1e lijn CRPC	ORR	januari 2022
rucaparib	–	NCT02975934	400	3, R	TRITON3; fase III-studie van rucaparib vs. ARSI bij patiënten met een alteratie in HR/DDR	2 ^e lijn (post-ARSI)	rPFS	april 2022
olaparib	–	NCT02987543	245	3, R	PROfound; olaparib vs. ARSI bij patiënten met een alteratie in HR/DDR	2 ^e lijn (post-ARSI) en latere lijnen	rPFS	september 2019 [23]
Niraparib	abiraterone	NCT03748641	1000	3, R	MAGNITUDE; abiraterone plus niraparib/placebo; 2 cohorten, 1 <i>all-comers</i> en 1 voor patiënten met een alteratie in HR/DDR	1 ^e lijn	rPFS	februari 2025
talazoparib	enzalutamide	NCT03395197	1037	3, R	TALAPRO-2; enzalutamide plus talazoparib/placebo; 2 cohorten, 1 <i>all-comers</i> en 1 voor patiënten met een alteratie in HR/DDR	1 ^e lijn	rPFS	november 2024
olaparib	abiraterone	NCT03732820	720	3, R	PROpel; abiraterone plus olaparib/placebo	1 ^e lijn	rPFS	augustus 2022

ARSI androgeen receptor signaling inhibitor, HR homologe recombinatie, DDR DNA damage repair, ORR objectieve respons, rPFS radiografisch

had als doel de effectiviteit te onderzoeken van twee doses olaparib (300 mg en 400 mg 2 × daags) bij patiënten met een mutatie in pre-gedefinieerde DDR-genen [19].

Er zijn meerdere studies met andere PARP-remmers – in verschillende fasen van ontwikkeling en CRPC-stadia – die zowel in mono- als in combinatiebehandeling getest worden (tab. 1; [20–23]). Voor patiënten in de eerste lijn in het CRPC-stadium, lopen er fase II- en III-studies, te weten: niraparib (GALAHAD), abiraterone +/- niraparib (MAGNITUDE), abiraterone +/- olaparib (PROpel) en enzalutamide +/- talazoparib (TALAPRO-1). In de combinatiestudies van PARP-remmers en ARSI, lijkt het effect van de combinatie onafhankelijk te zijn van DDR- of *BRCA*-mutatiestatus. Dit inzicht komt deels uit een recentelijk gepubliceerde studie, waar een voordeel van 5,6 maanden werd gevonden voor het primaire eindpunt rPFS, bij patiënten met de combinatie van abiraterone en olaparib ten opzichte van de abiraterone monotherapie (HR = 0,65; 95%-BI = 0,44–0,97) [20]. Deze resultaten bevestigen eerdergenoemde translationele data, waarbij synergie verwacht werd van de combinatiebehandeling,

met als verklaring dat remming van enkel- en dubbelstrengs-breukherstel leidt tot langere gevoeligheid voor ARSI. In de tweede lijn loopt de fase III-studie (TRITON3) met rucaparib. Andere studies in latere lijnen zijn de TRITON2 (NCT02952534), en de fase II-studie met talazoparib (TALAPRO-2). Metabolisering, interacties en toxiciteit van de PARP-remmers niraparib, rucaparib en olaparib zijn recentelijk beschreven in een fraai overzichtsartikel [24]. Het toxiciteitsprofiel van de PARP-remmers is vergelijkbaar voor het optreden van anemie ≥ 3 graad (19–25%), waarbij trombopenie ≥ 3 graad (34%) en neutropenie (20%) frequenter voorkomt bij niraparib dan bij de andere twee PARP-remmers.

De *BRCA*-mutatiestatus lijkt overigens de uitkomsten van docetaxelchemotherapie niet evident te beïnvloeden [25]. Wel impliceert de prospectieve PRO-RADIUM-studie (NCT02925702) dat radium-223 wellicht effectiever is bij patiënten met een kiembaanvariant in een DDR-gen [26]. Platiniumchemotherapie is een *off-label* behandeling bij patiënten met mCRPC. Er zijn verschillende retrospectieve series waarin de effectiviteit van platinium-chemotherapie wordt be-

schreven bij patiënten met een DDR- en/of *BRCA*-mutatie, bij wie – in vergelijking met een ongeselecteerde populatie – frequenter een radiologische en biochemische respons werd gezien. In een retrospectieve studie waarin 141 patiënten werden behandeld met carboplatine en docetaxel, werd bij zes van de acht patiënten met een bewezen *BRCA2*-kiembaanmutatie (75%) een PSA $\geq$ 50% respons waargenomen [27]. Ook andere kleine studies laten een exceptionele respons zien na behandeling met platinum-chemotherapie bij patiënten met een (biallelische) inactivatie van *BRCA2* [28, 29].

BCRA-screening van patiënten met gemetastaseerd prostaatkarcinoom

Het Amerikaanse *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) adviseert in haar richtlijn routinematige genetische screening bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatkarcinoom [30]. De Nederlandse beroepsverenigingen, de *European Association of Urology* (EAU) en de *European Society of Medical Oncology* (ESMO) hebben (nog) geen advies opgenomen ten aanzien van routinematige screening voor *BRCA*-varianten bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatkarcinoom. Een voorstel voor genetisch onderzoek bij prostaatkanker staat elders beschreven [31].

Conclusie

Het komende jaar zal persoonsgerichte behandeling van patiënten met prostaatkanker op basis van patiënt- en tumorkenmerken mogelijk worden. Prostaattumoren met een somatische en/of *BRCA2*-kiembaanmutatie hebben veelal een slechtere prognose, wat implicaties heeft voor het aanbieden van *active surveillance* en follow-uponderzoek aan patiënten met een *BRCA2*-kiembaanmutatie. *BRCA* speelt een vitale rol in het dubbelstrengs-DNA-breukherstel. Therapeutische toepassingen bij patiënten met *BRCA*-mutaties zullen allereerst in de mCRPC-setting plaatsvinden. Na de publicatie van de fase III-PROfound-studieresultaten zal er op korte termijn ruimte zijn voor PARP-remmers bij patiënten met progressie na minimaal één lijnbehandeling met een ARSI. Resultaten van studies met andere PARP-remmers, zoals niraparib, rucaparib en talazoparib zullen in monotherapie vanaf 2021 beschikbaar komen; de combinatie met abiraterone of enzalutamide zou synergistisch kunnen werken en onafhankelijk zijn van *BRCA* en/of DDR-mutatiestatus.

Aanbeveling

Patiënten met een *BRCA2*-mutatie hebben een agressiever beloop van hun prostaatkanker. In de hormoongevoelige setting ontbreekt het aan prospectieve data met betrekking tot (neo)adjuvante of alternatieve behandelingsstrategieën voor deze subcategorie

patiënten. In het castratieresistente stadium is een (kiembaan)mutatie in het *BRCA2*-gen voorspellend voor een respons op PARP-remmers en platinumchemotherapie.

Financiering Het Radboudumc ontvangt infrastructurele funding voor biobanking van urogenitale samples van Pfizer.

Belangenverstrengeling N. Mehra is onderzoeker bij de klinische studies met PARP-remmers TALAPRO-2, ProPEL en PROfound. Zij heeft plaatsgenomen in adviesraden van bovengenoemde studies van Pfizer en AstraZeneca.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatuur

1. Robinson DR, Wu Y-M, Lonigro RJ, Vats P, Cobain E, Everett J, et al. Integrative clinical genomics of metastatic cancer. *Nature*. 2017;548(7667):297–303.
2. Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R, Walsh M, Barron D, et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. *JCO Precis Oncol*. 2017. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00029>.
3. Bono JS de, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu SK, Mehra N, et al. 847PDCentral, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from > 4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. *Ann Oncol*. 2019;30(Supplement_5):v328.
4. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443–53.
5. Priestley P, Baber J, Lolkema MP, Steeghs N, De Bruijn E, Shale C, et al. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. *Nature*. 2019;575(7781):210–6.
6. Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, Bryant HE, Castro E, Nelson PS, et al. DNA Repair in prostate cancer: biology and clinical implications. *Eur Urol*. 2017;71(3):417–25.
7. Roos WP, Thomas AD, Kaina B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(1):20–33.
8. Chaudhuri RA, Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(10):610–21.
9. Carter HB, Helfand B, Mamawala M, Wu Y, Landis P, Yu H, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 are associated with grade reclassification in men on active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol*. 2019;75(5):743–9.
10. Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol*. 2017;71(5):740–7.
11. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68(2):186–93.

12. Asim M, Tarish F, Zecchini HI, Sanjiv K, Gelali E, Massie CE, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun.* 2017;8(1):374.
13. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Articles radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed , metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;6736(18):1–14.
14. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:352–60.
15. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163–77.
16. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DE, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737–46.
17. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1697–708.
18. Sandhu SK, Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore ND, et al. LBA12_PRPROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol.* 2019; <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz446.007>.
19. Mateo J, Porta N, McGovern UB, Elliott T, Jones RJ, Syndikus I, et al. TOPARP-B: A phase II randomized trial of the poly(ADP)-ribose polymerase (PARP) inhibitor olaparib for metastatic castration resistant prostate cancers (mCRPC) with DNA damage repair (DDR) alterations. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):5005. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5005.
20. Clarke N, Wiechno PJ, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):5003. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5003.
21. Hussain M, Daignault-Newton S, Twardowski PW, Albany C, Stein MN, Kunju LP, et al. Targeting androgen receptor and DNA repair in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from NCI9012. *J Clin Oncol.* 2018;36(10):991–9.
22. Abida W, Campbell D, Patnaik A, Sautois B, Shapiro J, Vogelzang NJ, et al. Preliminary results from the TRITON2 study of rucaparib in patients (pts) with DNA damage repair (DDR)-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Updated analyses. *Ann Oncol.* 2019. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz248.003/5577872>.
23. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Sandhu S, et al. LBA12_PRPROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol.* 2019. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394/5578411>.
24. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):e15–e28.
25. Gallagher DJ, Cronin AM, Milowsky MI, Morris MJ, Bhatta J, Scardino PT, et al. Germline BRCA mutation does not prevent response to taxane-based therapy for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2012;109(5):713–9.
26. Castro E, Mejorada RL, Saez M, De Giorgi UFF, Aragón I, Laorden NR, et al. Impact of germline mutations in homologous recombination (HR) genes on the response to Radium-223 for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol.* 2019. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz248.033/5578213>.
27. Pomerantz MM, Spisák S, Jia L, Cronin AM, Csabai I, Ledet E, et al. The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer.* 2017 Sep 15;123(18):3532–9.
28. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, Nelson PS, Montgomery B. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2016;69(6):992–5.
29. Zafeiriou Z, Bianchini D, Chandler R, Rescigno P, Yuan W, Carreira S, et al. Genomic analysis of three metastatic prostate cancer patients with exceptional responses to carboplatin indicating different types of DNA repair deficiency. *Eur Urol.* 2019;75(1):184–92.
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer. 2019. Beschikbaar via https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Geraadpleegd 15 november 2019.
31. Ausems MGEM, Kiemeny LALM. Genetisch onderzoek bij prostaatkanker: nieuwe ontwikkelingen. *Tijdschr Urol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s13629-020-00282-y>.

Niven Mehra, consultant medische oncologie