

Prosztatarákos betegek *BRCA* 1/2 génmutációinak vizsgálata a klinikai rutinban



Soós Áron dr.¹, Csizmarik Anita dr.¹, Tímár József dr.², Barbai Tamás dr.², Riesz Péter dr.¹, Horváth András dr.¹, Szűcs Miklós dr.¹, Nyirády Péter dr.¹, Szarvas Tibor dr.^{1,3}

¹Urológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest, Magyarország

²Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest, Magyarország

³Urológiai Klinika, Esseni Egyetemi Klinika, Essen, Németország

Levelezési cím: Dr. Szarvas Tibor; Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, 1082 Budapest, Üllői út 78/b; e-mail: szarvas.tibor@semmelweis.hu

ÖSSZEFOGLALÓ

A *BRCA* 1/2-mutációk kiemelt klinikai jelentőséggel bírnak a metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatarákban (mCR-PC), mivel előfordulási arányuk magas (10–15%), és jelenlétük összefüggést mutat a rosszabb prognózissal, valamint a célzott PARP-gátló terápiákra adott kedvezőbb válasszal. Vizsgálatunk célja a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikája által 2019 és 2024 között indított *BRCA* 1/2-génszekvenálások klinikai, technikai és terápiás tapasztalatainak összegzése volt. Összesen 143 PC-beteg esetében történt vizsgálatkérés, amely csoportból 124 esetben készült sikeres vizsgálat, 17%-os *BRCA* 1/2-pozitivitási arány mellett. A vizsgálatokat az esetek 92%-ában metasztatikus stádiumban indították, és leggyakrabban tübiopsziás, illetve radikális vagy transzurethralis műtétekből származó szövetmintából, vagy pedig vérből történtek. A tübiopszia esetében volt a legmagasabb a sikertelen vizsgálatok aránya (13%; $p=0,016$). A minták kora nem befolyásolta szignifikánsan a szekvenálás sikerességét. A *BRCA* 1/2-pozitív betegek általánosságban több vonalbeli kezelést kaptak, és 38%-uk részesült PARP-gátló vagy platinaalapú terápiában. Eredményeink megerősítik, hogy a *BRCA* 1/2-szekvenálás rutinszerű alkalmazása a prosztatarák diagnosztikájában és terápiatervezésében hatékony, és hozzájárul a személyre szabott onkológiai ellátás hazai elterjedéséhez.

KULCSSZAVAK

PROSZTATARÁK, *BRCA* 1/2, DNS, SEKVENÁLÁS, PARP-INHIBITOR

BRCA 1/2 Mutation Testing in Prostate Cancer Patients during Routine Clinical Care

SUMMARY

BRCA 1/2-mutations have significant clinical relevance in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), with a relatively high prevalence (10–15%) and an established association with poorer prognosis as well as improved response to targeted PARP inhibitor therapies. The aim of our study was to summarize the clinical, technical, and therapeutic experience related to *BRCA* 1/2 gene sequencing initiated at the Department of Urology, Semmelweis University, between 2019 and 2024. *BRCA* 1/2 testing was performed in 143 prostate cancer patients, of whom 124 yielded successful sequencing results, with a 17% *BRCA* 1/2 positivity rate. In 92% of cases, testing was initiated in the metastatic stage and most often used tissue samples from core needle biopsies, radical or transurethral surgeries, or peripheral blood. The highest failure rate was observed in needle biopsy samples (13%; $p=0.016$). The age of the samples did not significantly affect sequencing success. *BRCA* 1/2-positive patients generally received a higher number of systemic therapies, and 38% underwent PARP-inhibitor or platinum-based treatment. Our findings confirm that the implementation of *BRCA* 1/2 sequencing in prostate cancer diagnostics is effective and supports personalized decision-making in routine clinical practice.

KEYWORDS

PROSTATE CANCER, *BRCA* 1/2, DNA, SEQUENCING, PARP-INHIBITOR

Bevezetés

A prosztatarák (PC) a férfiak egyik leggyakoribb rosszindulatú daganata, amely jelentős egészségügyi terhet ró a társadalomra. A betegség incidenciája növekvő tendenciát mutat: 2022-ben világszerte több mint 1,5 millió új esetet diagnosztizáltak,

és közel 396 000 férfi halt meg a betegség következtében (1). A *BRCA* 1/2-mutációk kiemelt klinikai jelentőséggel bírnak a metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatarákban (mCR-PC), ahol előfordulási gyakoriságuk eléri a 10–15%-ot (2). Az örökletes *BRCA* 2-mutációk jelenléte mintegy 4–5-szörösére növeli a betegség kockázatát, és összefügg a fiatalabb élet-

korban történő kialakulással, a diagnóziskori magasabb Gleason-pontszámmal és a rövidebb túléléssel (3–5). Ugyanakkor a *BRCA1/2*-mutációt hordozó betegek hatékonyan kezelhetők célzott PARP-gátló terápiával: ilyen kezelés az olaparib, amely az mCRPC elsővonalbeli terápiájában abirateronnal kombinálva, másodvonalban monoterápiaként is alkalmazható (6, 7).

Az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) és az EAU (European Association of Urology) irányelvei 2019 óta javasolják a *BRCA1/2*-génszekvenálást lokális stádiumú, magas kockázatú, valamint metasztatikus prosztatákban szenvedő betegek kezeléséhez (8, 9). A Semmelweis Egyetem (SE) Urológiai Klinikája hazánkban elsőként vezette be a PC-s betegek rutinszerű *BRCA1/2*-szekvenálását. Az alábbiakban az elmúlt öt év vizsgálatait kapcsán szerzett tapasztalatainkat összegezzük.

Anyagok és módszerek

Adatgyűjtés és statisztikai kiértékelés

A vizsgálatunkhoz az SE Urológiai Klinikája által kérvényezett és a Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézetben elvégzett *BRCA1/2*-szekvenáláson átesett prosztatatarákos betegek adatait használtuk. A betegazonosítást a 2019. 03. 04 – 2024. 11. 27. közötti vizsgálatkérések alapján végeztük. A klinikai adatgyűjtés az eMedsol rendszerből történt. Az anonimizált adatokat Microsoft Excelben rendszereztük, ahol leíró statisztikát és ábrákat készítettünk. A statisztikai elemzéshez az SPSS 22 programot (IBM, Armonk, NY, USA) használtuk $p < 0,050$ szignifikanciaszinttel. A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásügyi Bizottsága engedélyezte (BM/13011-3/2024/EKU).

A mintagyűjtés menete

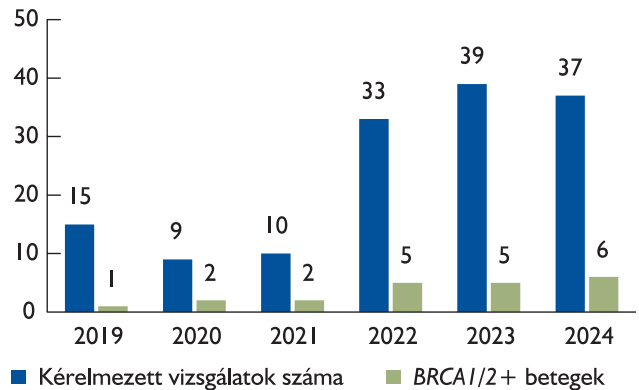
A *BRCA1/2*-szekvenálások a Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézetben történtek az onkológiai rutinból érkező kérések alapján. Elemzésünkbe minden *BRCA1/2*-vizsgálatot bevontunk, függetlenül a felhasznált minta típusától (tumor-szövet vagy vér) és szintén függetlenül attól, hogy kizárólag *BRCA1/2*-génvizsgálat vagy génpanelvizsgálat történt. Pozitívnak azokat az onkogén mutációkat tekintettük, amelyek allél-frekvenciája $\geq 10\%$ volt. A vizsgálatok újgenerációs szekvenálással történtek, az esetek többségben az OncoPrint Comprehensive Assay v3 panel felhasználásával, amely 161 onkológiai szempontból releváns gén egyidejű vizsgálatát teszi lehetővé.

Eredmények

A kohorsz általános bemutatása

Összesen 143 prosztatatarákos beteg adatait gyűjtöttük össze, amelyből 124 esetben volt értékelhető szekvenálási eredmény, és 21 (17%) bizonyult *BRCA1/2*-pozitívnak.

A teljes populációban 62 beteg hunyt el; a medián teljes túlélés 53 hónap volt. A diagnóziskori medián életkor 66 év (43–86 év) volt. A 124 beteg közül 47 részesült lokális kezelésben, 123 kapott androgénmegvonásos terápiát (ADT), és 93 beteg progrediált mCRPC stádiumba. A medián követési idő 18 hónap (1–66 hónap) volt.



1. ÁBRA: Az SE UROLÓGIAI KLINIKÁJÁN PC-VEL KAPCSOLATBAN KÉRT *BRCA1/2*-VIZSGÁLATOK SZÁMA 2019/03 ÉS 2024/11 KÖZÖTT

A vizsgálati számok és tendenciák áttekintése

A kezdeti évben (2019) 9 hónap alatt 15 vizsgálati kérés történt. Ezt követően összességében emelkedő tendencia volt megfigyelhető, bár 2020–2021-ben a COVID-19-járvány miatt megtorpanás következett be (1. ábra). 2022-ben ismét nőtt a vizsgálatok száma: 33 vizsgálatból 5 (15%) volt pozitív, 2023-ban pedig 39 vizsgálatból 5 (15%) bizonyult pozitívnak, és 2024. novemberéig 37 vizsgálatból 6 (16%) mutatott pozitív eredményt. A betegek 92%-ánál metasztatikus stádiumban történt a vizsgálat: 56%-ban mCRPC, 36%-ban mHSPC esetén. Egy beteg esetén (1%) nem metasztatikus, kasztrációrezisztens stádiumban, míg az esetek 7%-ában lokális stádiumban történt a vizsgálat.

A vizsgálat technikai vonatkozásai

Összesen 143 betegnél történt vizsgálatkérés, amelyből 124 (87%) esetben volt sikeresen elvégezhető a szekvenálás, 19 (13%) esetben pedig nem született értékelhető eredmény.

A szövetminták a mintavétel típusát tekintve a következők voltak: 75 (56%) tűbiopszia prosztatából, 20 (15%) vérminta, 27 (20%) radikális prostatectomia (RPE), 7 (5%) transurethralis reszekátum (TURP), 4 (3%) metasztázisbiopszia. A prosztatából vett tűbiopsziás minták gyakrabban adtak sikertelen eredményt ($n=10$; 13%) ($p=0,016$) az összes többi mintatípushoz viszonyítva. A 7 TURP mintából 1 vizsgálat lett sikertelen, míg az RPE-, a vér- és a metasztázisbiopsziátum-mintákból minden vizsgálat sikeresen elvégezhető volt (2. ábra).

A mintavétel és a DNS-szekvenálás között eltelt idő és a vizsgálat sikeressége közötti kapcsolat elemzése során csak a szövetmintákra koncentráltunk. Így a szövetminta vétele és a szekvenálás között eltelt idő a sikeres esetekben 34, a sikerteleneknél 17 hónap volt ($p=0,262$), tehát a minta kora nem befolyásolta szignifikánsan a vizsgálat elvégezhetőségét.

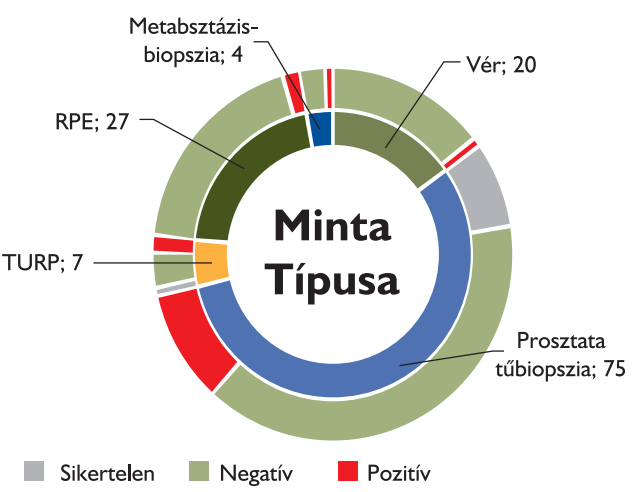
A vizsgálat terápiás vonatkozásai

Ezután megvizsgáltuk, hogy van-e különbség az mCRPC-stádiumban alkalmazott terápiás mintázatokban a *BRCA1/2*-státusz szerint. A *BRCA1/2*-pozitív betegek nagyobb arányban kaptak másod- (62% vs. 27%), harmad- (29% vs. 17%) és negyed-

vonalbeli kezelést (24% vs. 5%), mint a mutációnegatívak (3. ábra). Ezt követően azt elemeztük, hogy a mutációt hordozó betegek milyen arányban részesültek státuszuknak megfelelő PARPi- vagy platinaalapú kezelésben. A vizsgálat idején érvényes irányelveknek megfelelően ezek a kezelések legkorábban az mCRPC-ben, másodvonalon indultak (8, 9). A 21 *BRCA1/2*-pozitív beteg közül eddig 16 jutott el az mCRPC elsővonalmi kezelésig, közülük 8 kapott olaparib-monoterápiát, és közülük 3 fő carboplatin-monoterápiában részesült. Így a *BRCA1/2*-eredményt a terápiaitervezésben a releváns esetek 38%-ában használták fel. Mivel azonban több beteg kezelése még folyamatban van, ezért várhatóan ez az arány a követési idővel tovább emelkedik majd.

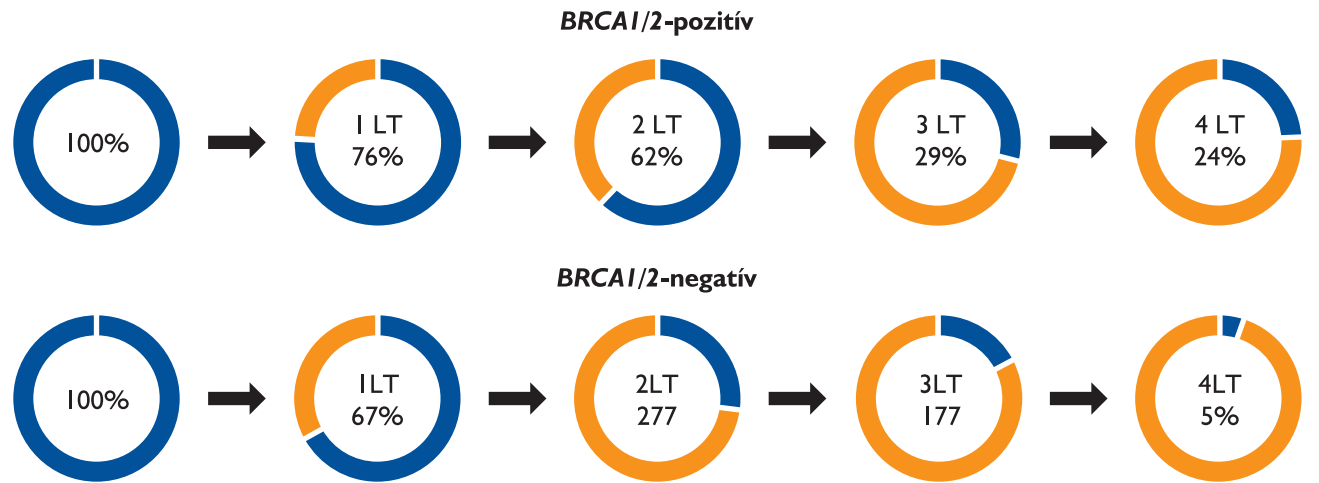
Megbeszélés

Vizsgálatunkban az SE Urológiai Klinikáján 2019–2024 között *BRCA1/2*-szekvenáláson átesett, prosztatarákos betegek adatait elemeztük az esetszám, a technikai tényezők és a kezelési mintázatok szempontjából. Az EAU- és az NCCN-irányelveknek megfelelően a *BRCA1/2*-szekvenálás Klinikánkon 2019 márciusa óta a mindennapi rutin része. A vizsgálatok száma folyamatosan emelkedett, csupán a COVID-19-járvány idején mutatkozott visszaesés. A minták korának befolyása a vizsgálat sikerességére gyakori kérdés, mivel a DNS minősége idővel romolhat, és a progresszió során a tumor genetikai profilja is változhat. Az irodalmi adatok azonban arra utalnak, hogy a DNS-hibajavító gének eltérései, köztük a *BRCA1/2*, korán alakulnak ki, így többnyire a primer tumorból származó minták is megbízható eredményeket adhatnak (10). A korábbi tanulmányok azonban felhívták a figyelmet arra, hogy a DNS minősége a paraffinba ágyazott mintákban az idő előrehaladtával romlik, ami rontja a génszekvenálás technikai sikerességét (11). Saját adataink alapján azonban nem találtunk szignifikáns összefüggést a minta kora és a szekvenálás sikeressége között. Ennek ellenére az irányelvek



2. ÁBRA: Az SE UROLÓGIAI KLINIKÁJÁN PC-VEL KAPCSOLATBAN KÉRT *BRCA1/2*-VIZSGÁLATOK; A FELHASZNÁLT MINTÁK TÍPUSAI, ÉS AZON BELÜL A POZITÍV/NEGATÍV EREDMÉNYEK ÉS A SIKERTELEN VIZSGÁLATOK MEGOSZLÁSA A MINTAVÉTEL MÓDJÁNAK FÜGGVÉNYÉBEN

RPE = radikális prostatectomia, TURP = transurethralis prosztataresektóia
ajánlásainak megfelelően továbbra is a legfrissebb tumorszövet vizsgálata részesítendő előnyben. A különböző mintatípusok elemzése alapján a prosztatából vett túbiopsziás minták vizsgálata gyakrabban bizonyult sikertelennek (13% vs. 2%; $p=0,016$); valószínűleg a minták kis mérete és alacsony DNS-tartalma miatt (12). A vizsgálati kérések 92%-a metasztatikus stádiumban történt (8, 9), ugyanakkor az újabb irányelvek friss ajánlásait figyelembe véve (amely a PARPi-kezeléseket már az mCRPC-stádium elsővonalaiban is elérhetővé teszi) kiemелendő, hogy célszerű a vizsgálatot már a hormonszenzitív stádiumban elindítani, hogy a mutációs státusz az mCRPC elsővonalmi kezelésének kezdetére rendelkezésre álljon.



3. ÁBRA: GYÓGYSZERES TERÁPIÁK A *BRCA1/2*-MUTÁCIÓK FÜGGVÉNYÉBEN. AZ ÁBRA A KÜLÖNBÖZŐ VONALAKBAN KEZELT BETEGEK ARÁNYÁT MUTATJA AZ *BRCA1/2*-POZITÍV (FELÜL) ÉS NEGATÍV (ALUL) BETEGEKBEN

LT = terápiás vonal

A 124 értékelhető vizsgálatból 21 (17%) volt *BRCA* 1/2-pozitív, ami megfelel a nemzetközi adatokban (Valsecchi *et al.*: 16,8%) (2) közötti gyakoriságnak. A *BRCA* 1/2-pozitív betegek gyakrabban kaptak többvonalas kezelést, ami összefüggésben állhat a mutációpozitív betegekre jellemző gyorsabb progresszióval, illetve a PARPI-kezelésen keresztül magasabb számú terápiás opcióval.

Nyolc beteg részesült másod- vagy többedik vonalban alkalmazott PARPI-terápiában, három pedig carboplatinkezelésben. A *BRCA* 1/2-szekvenálás rutinszerű alkalmazása tapasztalataink alapján tehát hasznos diagnosztikai eszköz, amely támogatja a klinikai döntéshozatalt, és közelebb hozza a személyre szabott terápia tervezést a mindennapi gyakorlathoz.

Irodalom

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(3): 229–63.
2. Valsecchi AA, Dionisio R, Panepinto O, et al. Frequency of Germline and Somatic *BRCA*1 and *BRCA*2 Mutations in Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2023; 15(9): 2435.
3. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, et al. Prostate Cancer Risks for Male *BRCA*1 and *BRCA*2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol* 2020; 77(1): 24–35.
4. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(14): 1748–57.
5. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the *BRCA*2 gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72(1): 1–12.
6. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(22): 2091–102.
7. Saad F, Clarke NW, Oya M et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24(10): 1094–1108.
8. Cornford P, Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Eberli D, De Meerleer G, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOP Guidelines on Prostate Cancer 2024; 86(2): 148–163.
9. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, Yi A, Bitting R, Chapin B, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer. 4. 2024. 2024. május 17.
10. Schweizer MT, Sivakumar S, Tukachinsky H, Coleman I, De Sarkar N, Yu EY, et al. Concordance of DNA Repair Gene Mutations in Paired Primary Prostate Cancer Samples and Metastatic Tissue or Cell-Free DNA. *JAMA Oncol* 2021; 7(9): 1–5.
11. Tommasi S, Coppola CA, Caniglia A, et al. *BRCA* testing in metastatic castration-resistant prostate cancer: successes and troubles in a real world setting. An Italian Multicentric study. *Pathologica* 2024; 116(5): 303–309.
12. Gonzalez D, Mateo J, Stenzinger A, Rojo F, Shiller M, Wyatt AW, et al. Practical considerations for optimising homologous recombination repair mutation testing in patients with metastatic prostate cancer. *J Pathol Clin Res* 2021; 7(4): 311–25.